

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

IntronA 3 milijone i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 3 milijone i.e. rekombinantnega interferona alfa-2b, pridobljenega iz *E. coli* s tehnologijo rekombinantne DNA, v 0,5 ml raztopine.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje ali infundiranje  
bistra in brezbarvna raztopina

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Kronični hepatitis B

Zdravljenje odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom B, ki imajo potrjeno replikacijo virusa hepatitisa B (prisotnost DNA virusa hepatitisa B (HBV-DNA) in antigen hepatitisa B (HBeAg)), povečano vrednost alanin-aminotransferaze (ALT) in histološko dokazano aktivno vnetje jeter in/ali fibrozo jeter.

#### Kronični hepatitis C

Preden začnete zdravljenje z zdravilom IntronA, upoštevajte rezultate kliničnih preskušanj, ki so primerjala zdravilo IntronA s pegiliranim interferonom (glejte poglavje 5.1).

#### *Odrasli bolniki*

Zdravilo IntronA je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki imajo povečane vrednosti transaminaz brez dekompenzacije jeter in pozitiven izvid RNA virusa hepatitisa C (HCV-RNA) (glejte poglavje 4.4).

Pri tej indikaciji je zdravilo IntronA najbolje uporabljati v kombinaciji z ribavirinom.

#### *Otroci stari 3 leta ali več in mladostniki*

Zdravilo IntronA je indicirano v kombinaciji z ribavirinom za zdravljenje otrok, starih 3 leta ali več, in mladostnikov, ki imajo predhodno nezdravljen kronični hepatitis C brez jetrne dekompenzacije in pozitiven izvid HCV-RNA.

Pri odločitvi glede odložitve zdravljenja do odrasle dobe je pomembno upoštevati, da je kombinirana terapija povzročila zastoj rasti, ki je imel pri nekaterih bolnikih za posledico manjšo končno telesno višino.

Odločitev za zdravljenje mora biti sprejeta za vsak primer posebej (glejte poglavja 4.4).

#### Dlakastocelična levkemija

Zdravljenje bolnikov z dlakastocelično levkemijo.

#### Kronična mieloična levkemija

##### *Monoterapija*

Zdravljenje odraslih bolnikov s kronično mieloično levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia ali translokacijo gena bcr/abl.

Klinične izkušnje kažejo, da je pri večini zdravljenih bolnikov možno doseči večji ali manjši hematološki in citogenetski odziv. Večji citogenetski odziv je opredeljen kot  $< 34\%$  Ph+ levkemičnih celic v kostnem mozgu, manjši pa kot  $\geq 34\%$ , vendar z  $< 90\%$  Ph+ celic v kostnem mozgu.

#### *Kombinirana terapija*

Raziskave so pokazale, da kombinacija interferona alfa-2b in citarabina (Ara-C), uporabljena v prvih 12 mesecih zdravljenja, bistveno poveča delež večjega citogenetskega odziva in bistveno podaljša skupno preživetje po 3 letih v primerjavi z monoterapijo z interferonom alfa-2b.

#### Multipli mielom

Kot vzdrževalno zdravljenje pri bolnikih, pri katerih je bila dosežena objektivna remisija (več kot 50 % zmanjšanje količine mielomskega proteina) po začetni uvajalni kemoterapiji.

Sedanje klinične izkušnje kažejo, da vzdrževalno zdravljenje z interferonom alfa-2b podaljša fazo platoja, vendar učinek na skupno preživetje ni bil dokončno dokazan.

#### Folikularni limfom

Zdravljenje folikularnega limfoma z veliko tumorsko obremenitvijo kot dodatno zdravljenje ob ustrezni kombinirani uvajalni kemoterapiji, kot je shema, podobna CHOP zdravljenju. Velika tumorska obremenitev je opredeljena s tem, da ima bolnik najmanj enega od naslednjih znakov: obsežno tumorsko tvorbo ( $> 7$  cm), prizadetost treh ali več skupin bezgavk (vsaka  $> 3$  cm), sistemske simptome (zmanjšanje telesne mase  $> 10\%$ , zvišana telesna temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  več kot 8 dni, nočno znojenje), splenomegalijo, ki sega pod popok, sindrom obstrukcije ali kompresije večjih organov, prizadetost orbite ali epiduralnih struktur, serozni izliv ali levkemijo.

#### Karcinoidni tumor

Zdravljenje karcinoidnih tumorjev z metastazami v bezgavkah ali jetrih in s "karcinoidnim sindromom".

#### Maligni melanom

Kot dodatno zdravljenje pri bolnikih, ki so po kirurškem posegu ozdravljeni, vendar pri njih še vedno obstaja veliko tveganje za sistemske ponovitve bolezni, npr. pri bolnikih s primarno ali ponavljajočo prizadetostjo bezgavk (klinično ali patološko).

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju bolezni.

Vse farmacevtske oblike in jakosti niso primerne za vse indikacije. Pozorno morate izbrati primerno obliko in jakost.

Če se v teku zdravljenja z zdravilom IntronA za katerokoli od indikacij pojavijo neželeni učinki, prilagodite odmerjanje ali začasno ukinite zdravljenje, dokler neželeni učinki ne izzvenijo. Če se po ustrezni prilagoditvi odmerka pojavi trdovratna ali ponavljajoča intoleranca za zdravilo ali če bolezen napreduje, ukinite terapijo z zdravilom IntronA. Zdravnik lahko po lastni presoji bolniku dovoli, da si sam subkutano injicira vzdrževalni odmerek zdravila.

#### Kronični hepatitis B

Priporočeni odmerek je v razponu od 5 do 10 milijonov i.e., injiciran subkutano trikrat na teden (vsak drugi dan) v obdobju 4 do 6 mesecev.

Če se pojavijo hematološke motnje (število levkocitov  $< 1.500/\text{mm}^3$ , število granulocitov  $< 1.000/\text{mm}^3$ , število trombocitov  $< 100.000/\text{mm}^3$ ), odmerek zmanjšajte za 50 %. Zdravljenje ukinite v primeru hude levkopenije ( $< 1.200/\text{mm}^3$ ), hude nevtropenije ( $< 750/\text{mm}^3$ ) ali hude trombocitopenije ( $< 70.000/\text{mm}^3$ ).

Pri vseh bolnikih velja, da če po 3 do 4 mesecih zdravljenja ne ugotovite nobenega izboljšanja serumske vrednosti HBV-DNA (ob največjem odmerku, ki ga bolnik še prenaša), morate terapijo z zdravilom IntronA ukiniti.

### Kronični hepatitis C

#### *Odrasli*

Pri odraslih bolnikih se zdravilo IntronA uporablja subkutano v odmerku 3 milijone i.e. trikrat na teden (vsak drugi dan) ne glede na to, ali se zdravilo uporablja v monoterapiji ali v kombinirani terapiji z ribavirinom.

#### *Otroci, stari 3 leta ali starejši, in mladostniki*

Zdravilo IntronA 3 milijone i.e. /m<sup>2</sup> se uporablja subkutano trikrat na teden (vsak drugi dan) v kombinaciji s kapsulami ali peroralno raztopino ribavirina peroralno v dveh deljenih odmerkih s hrano (zjutraj in zvečer).

(Glede odmerjanja kapsul ribavirina in smernic za prilagoditev odmerka pri kombinirani terapiji glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SPC) za ribavirin. Za pediatrične bolnike, ki tehtajo < 47 kg ali ne morejo pogoltati kapsul, glejte SPC za peroralno raztopino ribavirina.)

#### *Bolniki z relapsom bolezni (odrasli)*

IntronA se uporablja v kombinaciji z ribavirinom. Na podlagi rezultatov kliničnih raziskav, v katerih so bili na voljo podatki za 6-mesečno zdravljenje, priporočamo, da bolnike z zdravilom IntronA v kombinaciji z ribavirinom zdravite 6 mesecev.

#### *Bolniki, ki še niso bili zdravljeni (odrasli)*

Učinkovitost zdravila IntronA je večja, če ga uporabljate v kombinaciji z ribavirinom. Zdravilo IntronA uporabljajte samostojno predvsem v primeru intolerance ali kontraindikacij za ribavirin.

#### *- Zdravilo IntronA v kombinaciji z ribavirinom*

Na podlagi rezultatov kliničnih raziskav, v katerih so bili na voljo podatki za 12-mesečno zdravljenje, priporočamo, da bolnike z zdravilom IntronA v kombinaciji z ribavirinom zdravite najmanj 6 mesecev.

Pri bolnikih z negativnim izvidom HCV-RNA po 6 mesecih, virusnim genotipom 1 (določenim v vzorcu, odvzetem pred terapijo) ter veliko virusno obremenitvijo pred začetkom zdravljenja zdravljenje podaljšajte še za 6 mesecev (t.j. skupno 12 mesecev).

Pri odločitvi o podaljšanju terapije na 12 mesecev upoštevajte tudi druge negativne prognostične dejavnike (starost > 40 let, moški spol, premostitvena fibroza).

Bolniki, pri katerih v kliničnih preskušanjih po 6 mesecih zdravljenja ni prišlo do virološkega odziva (HCV-RNA pod spodnjo mejo detekcije), tudi kasneje niso dosegli trajnega virološkega odziva (HCV-RNA pod spodnjo mejo detekcije 6 mesecev po prenehanju zdravljenja).

#### *- Zdravilo IntronA v monoterapiji*

Optimalna dolžina zdravljenja z zdravilom IntronA samim še ni bila dokončno ugotovljena, vendar svetujemo, naj zdravljenje traja od 12 do 18 mesecev.

Priporočamo, da bolnike zdravite z zdravilom IntronA samim najmanj 3 do 4 mesece, potem pa določite stanje HCV-RNA. Pri tistih bolnikih, ki imajo negativen izvid HCV-RNA, nadaljujte z zdravljenjem.

#### *Bolniki, ki še niso bili zdravljeni (otroci in mladostniki)*

Varnost in učinkovitost zdravljenja s kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina so preučevali pri otrocih in mladostnikih, ki jih predhodno še niso zdravili zaradi hepatitisa C.

Trajanje zdravljenja za otroke in mladostnike

- Genotip 1: Priporočeno trajanje zdravljenja je 1 leto. Pri bolnikih, ki niso dosegli virološkega odziva v 12. tednu, je zelo majhna verjetnost, da bodo dosegli trajen virološki odziv (negativna napovedna vrednost 96 %). Zato je priporočljivo, da otrokom in mladostnikom, ki prejema kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina, zdravljenje ukinete, če jim vrednost HCV-RNA v 12. tednu upade za  $< 2 \log_{10}$  v primerjavi s stanjem pred zdravljenjem ali če imajo v krvi merljivo količino HCV-RNA v 24. tednu zdravljenja.
- Genotip 2/3: Priporočena dolžina zdravljenja je 24 tednov.

#### Dlakastocelična levkemija

Priporočeni odmerek je 2 milijona i.e./m<sup>2</sup>, injicirano subkutano trikrat na teden (vsak drugi dan), tako za splenektomirane kot za nesplenektomirane bolnike. Pri večini bolnikov z dlakastocelično levkemijo pride do normalizacije ene ali več hematoloških vrednosti v 1 do 2 mesecih terapije z zdravilom IntronA. Za izboljšanje vseh treh hematoloških vrednosti (števila granulocitov, števila trombocitov in vrednosti hemoglobina) pa je lahko potrebnih 6 mesecev ali več. Ta režim zdravljenja vzdržujte, razen če bolezen hitro napreduje ali če bolnik zelo slabo prenaša zdravljenje.

#### Kronična mieloična levkemija

Priporočeni odmerek zdravila IntronA je 4 do 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> dnevno in se injicira subkutano. Pri nekaterih bolnikih se je kot koristna izkazala uporaba zdravila IntronA 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> dnevno subkutano v kombinaciji s citarabinom (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> dnevno subkutano 10 dni na mesec (do največjega dnevnega odmerka 40 mg). Ko je število levkocitov pod nadzorom, dajte bolniku največji odmerek zdravila IntronA, ki ga še prenaša (4 do 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> na dan), za ohranjanje hematološke remisije.

Terapijo z zdravilom IntronA morate po 8 do 12 tednih prekiniti, če niste dosegli vsaj delne hematološke remisije ali klinično pomembnega zmanjšanja števila celic.

#### Multipli mielom

##### *Vzdrževalna terapija*

Pri bolnikih v fazi platoja (več kot 50 % zmanjšanje količine mielomskega proteina) po začetni uvajalni kemoterapiji lahko interferon alfa-2b aplicirate v obliki monoterapije, subkutano, v odmerku 3 milijone i.e./m<sup>2</sup> trikrat na teden (vsak drugi dan).

#### Folikularni limfom

Dodatno h kemoterapiji lahko bolniku subkutano dajete še interferon alfa-2b v odmerku 5 milijonov i.e. trikrat na teden (vsak drugi dan) 18 mesecev. Svetujemo uporabo sheme, podobne CHOP zdravljenju, klinične izkušnje pa so na voljo le za shemo CHVP (kombinacija ciklofosfamida, doksorubicina, tenipozida in prednizolona).

#### Karcinoidni tumorji

Običajni odmerek je 5 milijonov i.e. (3 do 9 milijonov i.e.), dan subkutano trikrat na teden (vsak drugi dan). Pri bolnikih z napredovano boleznijo je lahko potreben odmerek 5 milijonov i.e. na dan. Med kirurškim posegom in po njem zdravljenje začasno prekinite. Zdravljenje lahko nadaljujete vse dokler se bolnik odziva na interferon alfa-2b.

#### Maligni melanom

Kot uvajalno zdravljenje dajte bolniku interferon alfa-2b intravensko v odmerku 20 milijonov i.e./m<sup>2</sup> na dan 5 dni na teden, 4 tedne. Izračunani odmerek interferona alfa-2b dodajte natrijevemu kloridu 9 mg/ml (0,9 %) raztopini za injekcije in ga dajte bolniku v 20-minutni infuziji (glejte poglavje 6.6). Za vzdrževalno zdravljenje je priporočeni odmerek 10 milijonov i.e./m<sup>2</sup>, subkutano, 3 dni na teden (vsak drugi dan), 48 tednov.

Če se med zdravljenjem z interferonom alfa-2b pojavijo hudi neželeni učinki, še posebej če število granulocitov pade na  $< 500/\text{mm}^3$  ali če vrednost alanin-aminotransferaze/aspartat-aminotransferaze (ALT/AST) naraste na  $> 5$ -kratno zgornjo mejo normale, začasno prekinite zdravljenje, dokler neželeni učinek ne izzveni. Zdravljenje z interferonom alfa-2b ponovno uvedite z le 50 % prejšnjega

odmerka. Če intoleranca traja tudi po prilagoditvi odmerka ali če število granulocitov upade na  $< 250/\text{mm}^3$  ali se vrednost ALT/AST zviša na  $> 10$ -kratno zgornjo mejo normale, terapijo z interferonom alfa-2b ukinite.

Čeprav optimalni (minimalni) odmerek za doseganje polnega kliničnega učinka ni znan, morate bolnike zdraviti s priporočenim odmerkom, z opisanim zmanjšanjem odmerka v primeru toksičnosti.

Zdravilo IntronA lahko injicirate s steklenimi ali plastičnimi brizgami za enkratno uporabo.

#### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- anamneza hude že obstoječe srčne bolezni, npr. nekontrolirano kongestivno srčno popuščanje, nedavni miokardni infarkt, hude aritmije,
- huda motnja delovanja ledvic ali jeter, vključno z motnjo, ki nastane kot posledica metastaz,
- epilepsija in/ali moteno delovanje osrednjega živčevja (CŽS) (glejte poglavje 4.4),
- kronični hepatitis z dekompenzirano jetrno cirozo,
- kronični hepatitis pri bolnikih, ki se zdravijo ali so se nedavno zdravili z imunosupresivi, razen po ukinitvi zdravljenja s kratko delujočimi kortikosteroidi,
- avtoimuni hepatitis, avtoimuna bolezen v anamnezi, imunosuprimirani bolniki po transplantaciji,
- že obstoječa bolezen ščitnice, razen če jo je mogoče nadzirati s konvencionalno terapijo,
- kombinacija zdravila IntronA in telbivudina.

##### *Otroci in mladostniki*

- Obstoječa huda duševna bolezen ali huda duševna bolezen v anamnezi, še posebej huda depresija, samomorilne misli ali poskus samomora.

##### *Kombinirana terapija z ribavirinom*

Če zdravilo IntronA pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C uporabljate v kombinaciji z ribavirinom, glejte tudi SPC za ribavirin.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### **Psihiatrične motnje in centralni živčni sistem (CŽS)**

Med terapijo z zdravilom IntronA in celo po ukinitvi zdravljenja, predvsem v 6-mesečnem obdobju spremljanja, so pri nekaterih bolnikih opazili hude učinke na CŽS, še posebej depresijo, samomorilne misli in poskus samomora. Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z zdravilom IntronA v kombinaciji z ribavirinom, so o samomorilnih mislih ali poskusu samomora poročali pogostejše kot pri odraslih (2,4 % v primerjavi z 1 %) med zdravljenjem in v času 6-mesečnega spremljanja bolnikov po zdravljenju. Tako kot pri odraslih bolnikih so se tudi pri otrocih in mladostnikih pojavili drugi psihiatrični neželeni učinki (npr. depresija, čustvena labilnost in zaspanost). Pri alfa interferonih so opazili tudi druge učinke na CŽS, vključno z agresivnim obnašanjem (ki je včasih usmerjeno proti drugim, kot je ideja o umoru), bipolarno motnjo, manijo, zmedenostjo in spremembami duševnega statusa. Bolnike je treba skrbno spremljati, da se ugotovi morebitne znake ali simptome psihiatričnih motenj. Če se pojavijo takšni simptomi, mora zdravnik, ki predpiše zdravilo, upoštevati potencialno resnost teh neželenih učinkov in razmisliti o potrebi po primernih terapevtskih ukrepih. Če psihiatrični simptomi ne prenehajo ali se celo poslabšajo ali če ugotovite, da ima bolnik samomorilne ali morilske misli, priporočamo, da zdravljenje z zdravilom IntronA prekinete in bolnika spremljate, po potrebi tudi s psihiatrično intervencijo.

##### *Bolniki, ki imajo ali so kdaj imeli hude psihiatrične motnje:*

Če ocenite, da je zdravljenje z interferonom alfa-2b potrebno pri odraslih bolnikih, ki imajo ali so kdaj imeli hude psihiatrične motnje, ga smete uvesti šele potem, ko ste zagotovili ustrezno individualno diagnostično in terapevtsko obravnavo psihiatričnega stanja.

- Uporaba interferona alfa-2b pri otrocih in mladostnikih, ki imajo ali so kdaj imeli hude psihiatrične motnje, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

*Bolniki, ki uživajo/zlorabljajo opojne substance:*

Pri bolnikih, okuženih s HCV, ki sočasno uživajo tudi opojne substance (alkohol, marihuano, itd.), je med zdravljenjem z interferonom alfa povečano tveganje za pojav psihiatričnih motenj ali za poslabšanje že obstoječih psihiatričnih motenj. Če ocenite, da je pri takšnih bolnikih zdravljenje z interferonom alfa potrebno, morate pri njih skrbno preveriti, ali imajo morda kakšno sočasno psihiatrično motnjo in če obstaja možnost uživanja opojnih substanc. V tem primeru jih je treba skrbno obravnavati in ustrezno zdraviti še pred uvedbo zdravila. Če je potrebno, uporabite interdisciplinarni pristop z vključitvijo specialista s področja duševnega zdravja ali odvisnosti za oceno stanja, zdravljenje in spremljanje takega bolnika. Bolnike je treba natančno spremljati med zdravljenjem in celo po ukinitvi zdravljenja. V primeru ponovnega pojava ali novega nastanka psihiatričnih motenj in uživanja opojnih substanc je priporočljivo zgodnje ukrepanje.

### **Otroci in mladostniki: Rast in razvoj (kronični hepatitis C)**

Med kombinirano terapijo z interferonom (standardnim in pegiliranim) ter ribavirinom, ki je trajala do 48 tednov, sta bila pri bolnikih, starih od 3 do 17 let, hujšanje in zastoj rasti pogosta (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Dolgoročnejši podatki, ki so na voljo za otroke, zdravljene s kombinirano terapijo s standardnim interferonom in ribavirinom, tudi kažejo znatno zaostajanje v rasti (zmanjšanje telesne višine za > 15 percentilov v primerjavi z osnovno vrednostjo) pri 21 % otrok (n=20) kljub temu, da se ti že več kot 5 let niso zdravili s tem zdravilom. Za 14 od teh otrok je bila na voljo končna telesna višina in pokazalo se je, da se je pri 12-ih še naprej kazalo zmanjšanje telesne višine za > 15 percentilov 10 do 12 let po končanem zdravljenju.

*Individualna ocena razmerja med koristmi in tveganji pri otrocih*

Pričakovano korist zdravljenja je treba skrbno pretehtati glede na znane izsledke iz kliničnih preskušanj glede varnosti zdravila pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

- Pomembno je upoštevati, da je kombinirana terapija povzročila zastoj rasti, ki je imel pri nekaterih bolnikih za posledico manjšo končno telesno višino.
- To tveganje je treba pretehtati glede na značilnosti bolezni pri otroku, na primer glede na znake napredovanja bolezni (predvsem fibrozo), druge sočasne bolezni, ki bi lahko negativno vplivale na napredovanje bolezni (npr. sočasno okužbo s HIV), pa tudi prognostične dejavnike odziva na zdravljenje (genotip HCV in virusno breme).

Kadar koli je mogoče, je treba zdravljenje pri otroku uvesti po obdobju intenzivne rasti v puberteti, da bi zmanjšali tveganje za zastoj rasti. Ni podatkov o dolgoročnih učinkih zdravila na spolno zorenje.

*Preobčutljivostne reakcije*

Redko so med terapijo z zdravilom IntronA opazili akutne preobčutljivostne reakcije na interferon alfa-2b (npr. urtikarijo, angioedem, bronhokonstrikcijo, anafilaktične reakcije). Če se takšna reakcija pojavi, prekinite zdravljenje in uvedite ustrezno medikamentozno terapijo. Pri prehodnem izpuščaju ni potrebna prekinitev zdravljenja.

*Neželeni učinki vključno s podaljšanimi parametri koagulacije in jetrnimi nepravilnostmi*

Pri zmernih do hudih neželenih učinkih je lahko potrebna prilagoditev režima odmerjanja, v nekaterih primerih pa tudi prekinitev terapije z zdravilom IntronA. Zdravilo IntronA poveča tveganje za jetrno dekompenzacijo in smrt pri bolnikih s cirozo.

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom, pri katerih se pojavi podaljšanje parametrov koagulacije, ki bi lahko kazalo na jetrno dekompenzacijo, prekinite terapijo z zdravilom IntronA.

Vse bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom IntronA pojavijo motnje delovanja jeter, morate natančno spremljati in zdravljenje prekiniti, če se znaki in simptomi slabšajo.

Pri bolnikih s cirozo morate natančno spremljati jetrne encime in delovanje jeter.

*Hipotenzija*

Med terapijo z zdravilom IntronA ali do dva dni po prenehanju terapije lahko nastopi hipotenzija, zaradi katere je lahko potrebna podporna terapija.

#### *Potreba po ustrezni hidraciji*

Pri bolnikih na terapiji z zdravilom IntronA morate vzdrževati ustrezno hidracijo, saj so pri nekaterih bolnikih opazali hipotenzijo zaradi izgube tekočine. V tem primeru je lahko potrebno nadomeščanje tekočine.

#### *Zvišana telesna temperatura*

Četudi je zvišana telesna temperatura lahko povezana z gripoznim sindromom, ki je pogost med zdravljenjem z interferonom, morate najprej izključiti druge vzroke za trdovratno zvišano telesno temperaturo.

#### *Bolniki z izčrpavajočimi bolezenskimi stanji*

Zdravilo IntronA morate uporabljati previdno pri bolnikih z izčrpavajočimi bolezenskimi stanji, npr. pri tistih s pljučno boleznijo v anamnezi (npr. kronično obstruktivno pljučno boleznijo) ali sladkorno boleznijo z nagnjenostjo h ketoacidozi. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih z motnjami koagulacije (npr. tromboflebitisom, pljučno embolijo) ali hudo mielosupresijo.

#### *Pljučne bolezni*

Pri bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa, vključno s tistimi, zdravljenimi z zdravilom IntronA, so redko opazali pljučne infiltrate, pnevmonitis in pljučnico, ki so se občasno končali celo s smrtnim izidom. Etiologija teh motenj ni bila ugotovljena. O teh simptomih so poročali pogostejše pri sočasni uporabi kitajskega zeliščnega pripravka shosaikoto in interferona alfa (glejte poglavje 4.5). Pri vseh bolnikih, pri katerih se pojavijo zvišana telesna temperatura, kašelj, dispneja ali kakšni drugi respiratorni simptomi, morate opraviti rentgensko slikanje prsnega koša. Če rentgenogram pokaže pljučne infiltrate ali znake motenj pljučne funkcije, morate bolnika skrbno nadzorovati in po potrebi ukiniti interferon alfa. Četudi so o tem pojavu poročali pogostejše pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C, zdravljenih z interferonom alfa, so o njem poročali tudi pri bolnikih z malignimi boleznimi, zdravljenih z interferonom alfa. Kaže, da pljučni neželeni učinki minejo ob takojšnji ukinitvi interferona alfa in zdravljenju s kortikosteroidi.

#### *Očesni neželeni učinki*

V redkih primerih so po zdravljenju z alfa interferoni poročali o očesnih neželenih učinkih (glejte poglavje 4.8), npr. krvavitvah v mrežnico, belih ali rumenih lisah na površini mrežnice (cotton wool spots), seroznem odstopu mrežnice in zamašitvi mrežnične arterije ali vene. Pri vseh bolnikih je potreben oftalmološki pregled na začetku zdravljenja. Vsi bolniki, ki tožijo o spremembah ostrine vida ali vidnega polja ali ki imajo druge oftalmološke simptome med zdravljenjem z zdravilom IntronA, morajo biti takoj poslani na celoten oftalmološki pregled. Med zdravljenjem z zdravilom IntronA priporočamo redne preglede vida, še posebej pri bolnikih z boleznimi, ki so lahko povezane z retinopatijo, kot sta sladkorna bolezen ali hipertenzija. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo nove oftalmološke motnje ali se obstoječe poslabšajo, premislite o prekinitvi zdravljenja z zdravilom IntronA.

#### *Otopelost, komo in encefalopatija*

Pri nekaterih bolnikih so ugotavljali močnejšo otopelost in komo, vključno s primeri encefalopatije, običajno pri starostnikih, zdravljenih z večjimi odmerki. Ti učinki so na splošno reverzibilni, vendar pa so bili pri manjšem številu bolnikov za njihovo popolno odpravo potrebni tudi do 3 tedni. Zelo redko so pri uporabi velikih odmerkov zdravila IntronA nastopili napadi krčev.

#### *Bolniki z že obstoječimi srčnimi motnjami*

Odrasle bolnike s kongestivnim srčnim popuščanjem ali miokardnim infarktom v pretekli anamnezi in/ali s predhodnimi ali obstoječimi aritmijami, ki potrebujejo terapijo z zdravilom IntronA, morate skrbno spremljati. Priporočamo, da pri bolnikih z že obstoječimi srčnimi motnjami in/ali tistih, ki so v napredovanih stadijih maligne bolezni, EKG posnamete pred in po terapiji. Srčne aritmije (predvsem supraventrikularne) se običajno odzovejo na konvencionalno terapijo, vendar je pri njih lahko potrebna ukinitvev terapije z zdravilom IntronA. Podatkov o otrocih in mladostnikih s srčno boleznijo v anamnezi ni.

### *Hipertrigliceridemija*

Opazili so hipertrigliceridemijo in poslabšanje hipertrigliceridemije, ki je bilo včasih hudo, zato priporočamo spremljanje lipidov v krvi.

### *Bolniki s psoriazo in sarkoidozo*

Zaradi poročil, da je interferon alfa poslabšal že obstoječo psoriazo in sarkoidozo, priporočamo, da pri bolnikih s psoriazo in sarkoidozo zdravilo IntronA uporabljate le, če njegove morebitne koristi odtehtajo možno tveganje.

### *Zavrnitev ledvičnega in jetrnega presadka*

Preliminarni podatki kažejo, da je lahko zdravljenje z interferonom alfa povezano z večjo pogostnostjo zavrnitve ledvičnega presadka. Poročali so tudi o zavrnitvi jetrnega presadka.

### *Avtoprotitelesa in avtoimune bolezni*

Med zdravljenjem z alfa interferoni so poročali o pojavu avtoprotiteles in avtoimunih bolezni. Bolniki, ki so nagnjeni k nastanku avtoimunih bolezni, so lahko bolj ogroženi zaradi tega. Bolnike z znaki ali simptomi, ki bi lahko bili združljivi z avtoimuno boleznijo, morate skrbno preiskati ter pri njih ponovno oceniti razmerje med koristmi in tveganji nadaljnje terapije z interferonom (glejte tudi poglavji 4.4 Kronični hepatitis C, monoterapija (motnje ščitnice) in 4.8).

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C, ki so se zdravili z interferonom, so poročali o primerih sindroma Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). To je granulomatozna vnetna bolezen, ki prizadene oči, slušni aparat, možganske ovojnice in kožo. Če sumite na sindrom VKH, morate bolniku ukiniti protivirusno zdravljenje in se posvetovati glede uvedbe kortikosteroidne terapije (glejte poglavje 4.8).

### Sočasna kemoterapija

Uporaba zdravila IntronA skupaj z drugimi kemoterapevtiki (npr. Ara-C, ciklofosfamidom, doksorubicinom, tenipozidom) lahko poveča tveganje toksičnosti (tako jakost kot trajanje), ki je lahko smrtno nevarna ali povzroči smrt zaradi sočasno danega zdravila. Najpogosteje poročani neželeni učinki, ki so lahko smrtno nevarni ali smrtni, so npr. mukozitis, driska, nevtropenija, ledvična okvara ter motnje elektrolitskega ravnovesja. Zaradi nevarnosti povečane toksičnosti je potrebno skrbno prilagajanje odmerkov zdravila IntronA in sočasno uporabljenih kemoterapevtikov (glejte poglavje 4.5). Pri uporabi zdravila IntronA skupaj s hidrksisečnino se lahko poveča pogostnost in resnost kožnega vaskulitisa.

### Kronični hepatitis C

#### *Kombinirana terapija z ribavirinom*

Če boste zdravilo IntronA pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C uporabljali skupaj z ribavirinom, glejte tudi SPC za ribavirin.

Pri vseh bolnikih, vključenih v raziskave kroničnega hepatitisa C, so pred vključitvijo v raziskavo opravili jetrno biopsijo, vendar je v določenih primerih (tj. pri bolnikih z genotipoma 2 in 3), zdravljenje možno tudi brez histološke potrditve. Pri odločanju, ali je pred začetkom zdravljenja potrebna biopsija jeter, upoštevajte tekoče smernice za zdravljenje.

#### *Monoterapija*

V redkih primerih so se pri odraslih bolnikih, zdravljenih z zdravilom IntronA zaradi kroničnega hepatitisa C, pojavile bolezni ščitnice, bodisi hipotiroza ali hipertiroza. V kliničnih raziskavah terapije z zdravilom IntronA so se pri 2,8 % vseh bolnikov pojavile bolezni ščitnice. Te so nadzorovali s konvencionalno terapijo za motnje delovanja ščitnice. Mehanizem, prek katerega lahko zdravilo IntronA vpliva na ščitnico, ni znan. Pred uvedbo terapije z zdravilom IntronA za zdravljenje kroničnega hepatitisa C določite serumsko koncentracijo tirotropnega hormona (TSH). Vse motnje v delovanju ščitnice, ki jih takrat ugotovite, morate zdraviti s konvencionalno terapijo. Terapijo z zdravilom IntronA lahko začnete, če je koncentracijo TSH mogoče z zdravili ohranjati v normalnem razponu vrednosti. Če se pri bolniku med zdravljenjem z zdravilom IntronA pojavijo simptomi, ki kažejo na morebitne motnje delovanja žleze ščitnice, določite koncentracijo TSH. V primeru motenj delovanja žleze ščitnice lahko terapijo z zdravilom IntronA nadaljujete, če boste z zdravili lahko ohranjali koncentracijo TSH v normalnem razponu vrednosti. Po prekinitvi terapije z zdravilom

IntronA motnje delovanja žleze ščitnice, ki so se pojavile med terapijo, niso minile (glejte tudi Dodatno spremljanje žleze ščitnice pri otrocih in mladostnikih).

#### *Dodatno spremljanje žleze ščitnice pri otrocih in mladostnikih*

Pri približno 12 % otrok, zdravljenih s kombinirano terapijo z interferonom alfa-2b in ribavirinom, se je pojavilo povečanje vrednosti tirotropnega hormona (TSH). Pri nadaljnjih 4 % bolnikov je prišlo do prehodnega zmanjšanja vrednosti pod spodnjo mejo normale. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom IntronA je treba oceniti vrednosti TSH, morebitne motnje delovanja žleze ščitnice, ki jih pri tem ugotovite, pa je treba zdraviti z običajno terapijo. Zdravljenje z zdravilom IntronA lahko uvedete, če boste vrednosti TSH lahko z zdravili ohranili v normalnem razponu. Opazili so motnje delovanja žleze ščitnice med zdravljenjem z interferonom alfa-2b in ribavirinom. Če ugotovite motnje delovanja ščitnice, je treba pri bolniku oceniti stanje žleze ščitnice in ga zdraviti glede na klinično stanje. Otroke in mladostnike je treba spremljati na vsake 3 mesece in pri njih iskati morebitne znake motenj delovanja ščitnice (npr. spremembe vrednosti TSH).

#### *Sočasna okužba s HCV/HIV*

Pri bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusom HIV in prejemajo visoko aktivno protivirusno terapijo (Highly Active Anti-Retroviral Therapy - HAART), je lahko tveganje za nastanek laktacidoze povečano, zato svetujemo previdnost pri dodatku zdravila IntronA in ribavirina terapiji HAART (glejte SPC za ribavirin). Pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina ter zidovudinom, se lahko poveča tveganje za pojav anemije.

Pri bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusom HIV in imajo napredovano cirozo ter prejemajo terapijo HAART, je lahko povečano tveganje za jetrno dekompenzacijo in smrt. Dodatek terapije z alfa interferoni, in sicer v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom, lahko poveča tveganje pri tej podskupini bolnikov.

#### *Sočasna okužba s HCV/HBV*

Pri bolnikih, zdravljenih z interferoni, ki so bili sočasno okuženi z virusoma hepatitis B in C, so poročali o primerih reaktivacije hepatitisa B (nekaterih s hujšimi posledicami). Pogostnost takšne reaktivacije se zdi majhna.

Pred začetkom zdravljenja hepatitisa C z interferonom je treba vse bolnike testirati za hepatitis B. Bolnike, sočasno okužene s hepatitisom B in C je nato treba spremljati in obravnavati v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami.

#### *Bolezni zob in obzobnih tkiv*

Pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo IntronA in ribavirin v kombinirani terapiji, so poročali o boleznih zob in obzobnih tkiv, ki lahko vodijo do izgube zob. Poleg tega bi lahko med dolgotrajnim zdravljenjem s kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina imela škodljiv vpliv na zobe in ustno sluznico tudi suha usta. Bolniki si morajo temeljito ščetkati zobe dvakrat na dan in redno hoditi na preglede k zobozdravniku. Nekateri bolniki lahko tudi bruhamo. Če pride do te reakcije, naj si potem temeljito sperejo usta.

#### Laboratorijske preiskave

Standardne hematološke preiskave in biokemične preiskave krvi (celotna krvna slika in diferencialna krvna slika, število trombocitov, določanje elektrolitov, jetrnih encimov, serumskih beljakovin, bilirubina v serumu in serumskega kreatinina) morate opraviti pri vseh bolnikih, in sicer pred terapijo z zdravilom IntronA in redno med sistemsko terapijo z njim.

Med zdravljenjem hepatitisa B ali C je priporočljivo, da preiskave opravite v 1., 2., 4., 8., 12. in 16. tednu, potem pa vsak drugi mesec, in sicer ves čas zdravljenja. Tudi če se med terapijo z zdravilom IntronA naglo povečajo vrednosti ALT na 2-kratno začetno vrednost ali celo več, lahko terapijo z zdravilom IntronA nadaljujete, razen če opazate simptome in znake jetrne odpovedi. Med povečanjem vrednosti ALT morate na vsaka dva tedna opravljati naslednje preiskave delovanja jeter: določanje vrednosti ALT, protrombinskega časa, alkalne fosfataze, albumina in bilirubina.

Pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi malignega melanoma, morate spremljati delovanje jeter in število levkocitov ter diferencialno krvno sliko, in sicer enkrat na teden v uvajalni fazi zdravljenja, med vzdrževalno fazo zdravljenja pa enkrat na mesec.

#### Vpliv na plodnost

Interferon lahko zmanjša plodnost (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

#### Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila IntronA

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 0,5 ml, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

Narkotike, hipnotike ali sedative morate pri sočasni uporabi z zdravilom IntronA uporabljati previdno.

Interakcij med zdravilom IntronA in drugimi zdravili še niso v celoti ovrednotili. Pri sočasni uporabi zdravila IntronA in drugih potencialno mielosupresivnih učinkovin je potrebna previdnost.

Interferoni lahko vplivajo na oksidativne presnovne procese, kar morate upoštevati med sočasno terapijo z zdravili, ki se presnovijo po tej poti, npr. s ksantinskima derivatoma teofilinom in aminofilinom. Med sočasno terapijo s ksantinskimi učinkovinami morate spremljati serumsko koncentracijo teofilina in po potrebi prilagoditi odmere zdravila.

Pri bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa, vključno z zdravilom IntronA, so redko opažali pljučne infiltrate, pnevmonitis in pljučnico, ki so občasno vodili celo do smrti bolnika. Etiologija teh motenj ni bila ugotovljena. O teh simptomih so poročali pogostejše pri sočasni uporabi kitajskega zeliščnega pripravka shosaikoto in interferona alfa (glejte poglavje 4.4).

Uporaba zdravila IntronA skupaj z drugimi kemoterapevtiki (npr. Ara-C, ciklofosfamidom, doksorubicinom, tenipozidom) lahko poveča tveganje za toksičnost zdravila (tako jakost kot trajanje) (glejte poglavje 4.4).

Če boste zdravilo IntronA pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C uporabljali v kombinaciji z ribavirinom, glejte tudi SPC za ribavirin.

Klinično preskušanje, v katerem so proučevali uporabo kombinacije telbivudina, v odmerku 600 mg na dan, in pegiliranega interferona alfa-2a, v odmerku 180 mikrogramov subkutano enkrat na teden, je pokazalo, da je ta kombinacija povezana s povečanim tveganjem za pojav periferne nevropatije. Mehanizem nastanka periferne nevropatije ni znan (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5 v SPC-ju za telbivudin). Poleg tega varnost in učinkovitost uporabe telbivudina v kombinaciji z interferoni za zdravljenje kroničnega hepatitisa B nista bili dokazani. Kombinacija zdravila IntronA in telbivudina je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pri ženskah, zdravljenih s humanim levkocitnim interferonom, so poročali o zmanjšanih serumskih koncentracijah estradiola in progesterona.

Zdravilo IntronA uporabljajte previdno pri plodnih moških.

#### *Kombinirana terapija z ribavirinom*

Ribavirin lahko povzroči hude poškodbe ploda, če se uporablja med nosečnostjo, zato je potrebna skrajna previdnost v izogib nosečnosti pri bolnicah ali pri partnerkah bolnikov, ki jemljejo zdravilo IntronA v kombinaciji z ribavirinom. Ženske v rodni dobi morajo učinkovito kontracepcijo uporabljati med zdravljenjem in še 4 mesece po zaključku zdravljenja. Moški bolniki ali njihove partnerke morajo učinkovito kontracepcijo uporabljati med zdravljenjem in še 7 mesecev po zaključku zdravljenja (glejte SPC za ribavirin).

#### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi interferon alfa-2b pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo IntronA uporabljajte v času nosečnosti le, če njegove potencialne koristi upravičijo potencialno tveganje za plod.

#### *Kombinirana terapija z ribavirinom*

Zdravljenje z ribavirinom je kontraindicirano pri nosečnicah.

#### Dojenje

Ni znano, ali se sestavine tega zdravila izločajo v materino mleko pri človeku. Zaradi nevarnosti neželenih učinkov pri dojenih dojenčkih naj matere dojenje prekinejo pred začetkom zdravljenja.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Bolnike poučite, da bodo med zdravljenjem z zdravilom IntronA lahko utrujeni, zaspani ali zmedeni in da je zato priporočljivo, da se izogibajo vožnji ali upravljanju strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

Če boste zdravilo IntronA pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C uporabljali v kombinaciji z ribavirinom, si preberite podatke o z ribavirinom povezanih neželenih učinkih v SPC-ju za ribavirin.

V kliničnih raziskavah, opravljenih za širok razpon indikacij in širok razpon odmerkov (od 6 mio. i.e./m<sup>2</sup> na teden pri dlakastocelični levkemiji do 100 mio. i.e./m<sup>2</sup> na teden pri melanomu), so bili najpogostejše poročani neželeni učinki zvišana telesna temperatura, utrujenost, glavobol in mialgija. Zvišana telesna temperatura in utrujenost sta pogosto izginila v roku 72 ur po prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja.

#### Odrasli

V kliničnih preskušanjih pri skupini bolnikov s hepatitisom C so bolnike eno leto zdravili z zdravilom IntronA samim ali v kombinaciji z ribavirinom. Vsi bolniki v teh preskušanjih so prejeli 3 milijone i.e. zdravila IntronA trikrat na teden. V **Preglednici 1** je podana pogostnost (z zdravljenjem povezanih) neželenih učinkov, o katerih so poročali pri predhodno nezdravljenih bolnikih v kliničnih preskušanjih, v katerih so se zdravili eno leto. Po jakosti so bili neželeni učinki običajno blagi do zmerni. Neželeni učinki, podani v **Preglednici 1**, so povzeti iz kliničnih preskušanj in iz obdobja trženja. V posameznih organskih sistemih so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti v naslednje kategorije: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) oziroma pogostnost ni znana. V posameznih skupinah glede pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

|                                                                                                                                                                      |                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Preglednica 1</b> Neželeni učinki, o katerih so poročali med kliničnimi preskušaji ali v obdobju trženja za zdravilo IntronA samo ali v kombinaciji z ribavirinom |                        |
| <b>Organski sistem</b>                                                                                                                                               | <b>Neželeni učinki</b> |

|                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Občasni:<br>Redki:<br>Neznana pogostnost:  | faringitis*, virusna okužba*<br>bronhitis, sinusitis, herpes simpleks (rezistenca), rinitis<br>bakterijska okužba<br>pljučnica <sup>§</sup> , sepsa<br>reaktivacija hepatitisa B pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV/HBV                                                                                                                                                          |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost:      | levkopenija<br>trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija<br>aplastična anemija<br>čista aplazija eritrocitov, idiopatska trombocitopenična purpura, trombotična trombocitopenična purpura                                                                                                                                                                                     |
| <b>Bolezni imunskega sistema<sup>§</sup></b><br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost:                                  | sarkoidoza, poslabšanje sarkoidoze<br>sistemski eritematozni lupus, vaskulitis, revmatoidni artritis (nov pojav ali poslabšanje obstoječega), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, akutne preobčutljivostne reakcije vključno z urtikarijo, angioedemom, bronhokonstrikcijo in anafilaksijo <sup>§</sup>                                                                                  |
| <b>Bolezni endokrinega sistema</b><br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                       | hipotiroidizem <sup>§</sup> , hipertiroidizem <sup>§</sup><br>sladkorna bolezen, poslabšanje sladkorne bolezni                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                   | anoreksija<br>hipokalcemija, dehidracija, hiperurikemija, žeja<br>hiperglikemija, hipertrigliceridemija <sup>§</sup> , povečan apetit                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Psihiatrične motnje<sup>§</sup></b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Redki:<br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost: | depresija, nespečnost, tesnoba, čustvena labilnost*, vznemirljenost, živčnost<br>zmedenost, motnje spanja, zmanjšana spolna sl<br>samomorilne misli<br>samomor, poskusi samomora, agresivno obnašanje (včasih usmerjeno proti drugim), psihoza, vključno s halucinacijami<br>morilske misli, spremembe duševnega stanja <sup>§</sup> , manija, bipolarna motnja                    |
| <b>Bolezni živčevja<sup>§</sup></b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Občasni:<br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost:  | omotica, glavobol, motnje koncentracije, suha usta<br>tremor, parestezije, hipoestezija, migrena, zardevanje, zaspanost, motnje okusa<br>periferna nevropatija<br>možganskožilne krvavitve, možganskožilna ishemija, epileptični napad, motnje zavesti, encefalopatija<br>mononevropatije, koma <sup>§</sup>                                                                       |
| <b>Očesne bolezni</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Redki:<br>Neznana pogostnost:                                 | zamegljen vid<br>konjunktivitis, motnje vida, motnje solznih žlez, boleče oči<br>krvavitve na mrežnici <sup>§</sup> , retinopatija (vključno z edemom makule), zamašitev mrežnične arterije ali vene <sup>§</sup> , vnetje vidnega živca, papiloedem, zmanjšanje ostrine vida ali vidnega polja, bele ali rumene lise na površini mrežnice <sup>§</sup><br>serozni odstop mrežnice |
| <b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b><br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                     | vrtočlavica, tinitus<br>izguba sluha, motnje sluha                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Srčne bolezni</b><br>Pogosti:<br>Občasni:<br>Redki:<br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost:                                      | palpitacije, tahikardija<br>perikarditis<br>kardiomiopatija<br>miokardni infarkt, ishemija srca<br>kongestivno srčno popuščanje, perikardni izliv, aritmija                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Žilne bolezni</b><br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                                                   | hipertenzija<br>periferna ishemija, hipotenzija <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost: | dispneja*, kašelj*<br>epistaksa, bolezni dihal, zamašen nos, izcedek iz nosu,<br>neproduktiven kašelj<br>pljučni infiltrati <sup>§</sup> , pnevmonitis <sup>§</sup><br>pljučna fibroza, pljučna arterijska hipertenzija <sup>¶</sup>                                                                                                                                |
| <b>Bolezni prebavil</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost:                                        | navzea oz. bruhanje, trebušne bolečine, driska, stomatitis,<br>dispepsija<br>ulcerozni stomatitis, bolečine v zgornjem desnem kvadrantu<br>trebuha, glositis, gingivitis, zaprtje, vodeno blato<br>pankreatitis, ishemični kolitis, ulcerozni kolitis, krvavitve iz<br>dlesni<br>periodontalna bolezen NOS, zobna bolezen NOS <sup>§</sup> ,<br>pigmentacija jezika |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b><br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                           | hepatomegalija<br>hepatotoksičnost (vključno s smrtnimi primeri)                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                       | alopecija, pruritus*, suha koža*, izpuščaj*, povečano<br>potenje<br>psoriza (nov pojav ali poslabšanje obstoječe) <sup>§</sup> ,<br>makulopapulozni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, ekcem,<br>eritem, kožna bolezen<br>Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna<br>nekroliza, multififormni eritem                                                          |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:                          | mialgija, artralgija, mišičnoskeletne bolečine<br>artritis<br>rabdomioliza, miozitis, krči v nogah, bolečine v hrbtu                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Bolezni sečil</b><br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                                                   | pogosto uriniranje<br>ledvična odpoved, ledvična insuficienca, nefrotski sindrom                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b><br>Pogosti:                                                                                    | amenoreja, bolečine v dojkah, dismenoreja, menoragija,<br>motnje menstruacije, bolezni nožnice                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                | vnetje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja*,<br>utrujenost, mrzlica, zvišana telesna temperatura <sup>§</sup> , gripi<br>podobni simptomi <sup>§</sup> , astenija, razdražljivost, bolečine v<br>prsnem košu, splošno slabo počutje<br>bolečina na mestu injiciranja<br>nekroza na mestu injiciranja, obrazni edem                                  |
| <b>Preiskave</b><br>Zelo pogosti:                                                                                                 | hujšanje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

\*Ti učinki so bili pogosti samo pri jemanju zdravila IntronA v monoterapiji.

§Glejte poglavje 4.4.

#Velja za skupino zdravil, ki vsebujejo interferone – glejte Pljučna arterijska hipertenzija spodaj.

O teh neželenih učinkih so poročali tudi pri monoterapiji z zdravilom IntronA.

Neželeni učinki, ki so jih opažali pri hepatitisu C, so skladni s tistimi, o katerih so poročali pri uporabi zdravila IntronA za druge indikacije, z nekaterimi pričakovanimi povečanjem pojavnosti v odvisnosti od odmerka zdravila. Na primer, v raziskavi adjuvantne terapije z velikimi odmerki zdravila IntronA pri bolnikih z melanomom so bile pojavnosti utrujenosti, zvišane telesne temperature, mialgije, nevtropenije oz. anemije, anoreksije, navzeje in bruhanja, driske, mrzlice, gripi podobni simptomov, depresije, alopecije, sprememb okusa in omotice večje kot v raziskavah hepatitisa C. Tudi njihova jakost se je pri terapiji z velikimi odmerki povečala (stopnja 3 po WHO pri 66 % bolnikov in stopnja 4 po WHO pri 14 % bolnikov) v primerjavi z blago do zmerno jakostjo, ki se običajno pojavlja pri manjših odmerkih. Neželene učinke so običajno obvladovali s prilagajanjem odmerkov.

Videti je bilo, da so kardiovaskularni (KVS) neželeni učinki, še posebej aritmija, odvisni predvsem od obstoječe KVS bolezni in predhodne terapije s kardiotoksičnimi snovmi (glejte poglavje 4.4). V redkih primerih so pri bolnikih, ki prej niso imeli nikakršnih znakov srčne bolezni, poročali o kardiomiopatiji, ki je po ukinitvi interferona alfa lahko reverzibilna (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo interferon alfa, so poročali o primerih pljučne arterijske hipertenzije (PAH), zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja zanjo (to so na primer portalna hipertenzija, okužba z virusom HIV ali ciroza). O dogodkih so poročali ob različnih časovnih točkah, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z interferonom alfa.

Pri uporabi alfa interferonov so poročali o širokem razponu avtoimunih bolezni in bolezni imunskega sistema, npr. motnjah delovanja žleze ščitnice, sistemskem eritematoznem lupusu, revmatoidnem artritisu (novonastalem ali poslabšanem), idiopatski in trombotični trombocitopenični purpuri, vaskulitisu ter nevropatijah, vključno z mononevropatijami (glejte tudi poglavje 4.4).

Med klinično pomembna odstopanja laboratorijskih vrednosti, ki se najpogosteje pojavijo pri odmerkih, večjih od 10 milijonov i.e. na dan, sodijo zmanjšanje števila granulocitov in levkocitov, zmanjšanje vrednosti hemoglobina in števila trombocitov, povečanje vrednosti alkalne fosfataze, LDH, serumskega kreatinina in dušika sečnine v serumu. Poročali so o zmerni in navadno reverzibilni pancitopeniji. Povečanje serumske vrednosti ALT/AST (SGPT/SGOT) so opažali kot motnjo pri nekaterih osebah brez hepatitisa in tudi pri nekaterih bolnikih s kroničnim hepatitisom B skladno z očistkom virusne DNAP.

#### Otroci in mladostniki

##### *Kronični hepatitis C - kombinirano zdravljenje z ribavirinom*

V kliničnih preskušanjih pri 118 otrocih in mladostnikih (starih od 3 do 16 let) je bilo pri 6 % zdravljenje ukinjeno zaradi neželenih učinkov. Na splošno je bil profil neželenih učinkov v omejeni proučevani populaciji otrok in mladostnikov podoben kot pri odraslih, čeprav obstaja za pediatrične bolnike še posebna skrb glede zastoja rasti, saj so med zdravljenjem opazili zmanjšanje percentila višine (srednje zmanjšanje za 9 percentilov) in percentila telesne mase (srednje zmanjšanje za 13 percentilov). V obdobju 5-letnega spremljanja bolnikov po zaključku zdravljenja je bila srednja višina otrok v 44. percentilu, kar je pod mediano vrednostjo normativne populacije in manj od srednje vrednosti njihove višine na začetku zdravljenja (48. percentil). Pri dvajsetih otrocih (21 %) od skupaj 97 otrok se je od začetka zdravljenja do konca dolgoročnega spremljanja bolnikov (do 5 let) percentil telesne višine zmanjšal za > 15 percentilov, pri 10 od teh 20 otrok pa se je percentil telesne višine zmanjšal za > 30 percentilov. Za 14 od teh otrok je bila na voljo končna telesna višina in pokazalo se je, da se je 10 do 12 let po končanem zdravljenju pri 12-ih še naprej kazalo zmanjšanje telesne višine za > 15 percentilov. V času kombinirane terapije z zdravilom IntronA in ribavirinom, ki je trajala do 48 tednov, so opazili zastoj rasti, ki je imel pri nekaterih bolnikih za posledico manjšo končno telesno višino. Zmanjšanje srednjega percentila višine od začetka zdravljenja do konca dolgoročnega spremljanja bolnikov pa je bilo najbolj izrazito pri otrocih pred puberteto (glejte poglavje 4.4).

Poleg tega so pri pediatričnih bolnikih med zdravljenjem in v 6-mesečnem obdobju spremljanja bolnikov po zdravljenju pogosteje poročali o samomorilnih mislih ali poskusih samomora kot pri odraslih bolnikih (2,4 % v primerjavi z 1 %). Kot odrasli bolniki so imeli tudi otroci in mladostniki še druge psihiatrične neželene učinke (npr. depresijo, čustveno labilnost in zaspanost) (glejte poglavje 4.4). Poleg tega so se pri otrocih in mladostnikih pogosteje kot pri odraslih bolnikih pojavile težave na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura, anoreksija, bruhanje in čustvena labilnost. Prilagoditev odmerka je bila potrebna pri 30 % bolnikov, najpogosteje zaradi anemije in nevtropenije.

Neželeni učinki, ki so navedeni v **Preglednici 2**, so povzeti iz dveh multicentričnih kliničnih preskušanj pri otrocih in mladostnikih.

V posameznih organskih sistemih so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti v naslednji dve kategoriji: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). V posameznih skupinah glede pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

| <b>Preglednica 2</b> Neželeni učinki, o katerih so zelo pogosto in pogosto poročali v kliničnih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih s kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina |                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Organski sistem</b>                                                                                                                                                                             | <b>Neželeni učinki</b>                                                                                                                                                                                        |
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                                                                                                              | virusna okužba, faringitis<br>glivna okužba, bakterijska okužba, okužba pljuč, vnetje srednjega ušesa, zobni absces, herpes simpleks, okužba sečil, vaginitis, gastroenteritis                                |
| <b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b><br>Pogosti:                                                                                                     | neoplazme (nedoločene)                                                                                                                                                                                        |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                                                                                                           | anemija, nevtropenija<br>trombocitopenija, limfadenopatija                                                                                                                                                    |
| <b>Bolezni endokrinega sistema</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                                                                                                                    | hipotiroidizem <sup>§</sup><br>hipertiroidizem <sup>§</sup> , virilizem                                                                                                                                       |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                                                                                                                 | anoreksija<br>hipertrigliceridemija <sup>§</sup> , hiperurikemija, povečan apetit                                                                                                                             |
| <b>Psihiatrične motnje<sup>§</sup></b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                                                                                                                | depresija, čustvena nestabilnost, nespečnost<br>samomorilne misli, agresivne reakcije, zmedenost, vedenjske motnje, vznemirjenost, somnambulizem, tesnoba, živčnost, motnje spanja, nenormalne sanje, apatija |
| <b>Bolezni živčevja<sup>§</sup></b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                                                                                                                   | glavobol, omotica<br>hiperkinezija, tremor, disfonija, parestezije, hipoestezija, hiperestezija, motnje koncentracije, zaspanost                                                                              |
| <b>Očesne bolezni</b><br>Pogosti:                                                                                                                                                                  | konjunktivitis, boleče oči, motnje vida, bolezni solzne žleze                                                                                                                                                 |
| <b>Žilne bolezni</b><br>Pogosti:                                                                                                                                                                   | zardevanje, bledica                                                                                                                                                                                           |

|                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b><br>Pogosti:              | dispneja, tahipneja, epistaksa, kašelj, zamašen nos, draženje nosne sluznice, izcedek iz nosu, kihanje                                                                                                                                                                           |
| <b>Bolezni prebavil</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                    | driska, bruhanje, navzea, trebušne bolečine<br>razjede v ustih, ulcerozni stomatitis, stomatitis, bolečine v desnem zgornjem kvadrantu trebuha, dispepsija, glossitis, gastroezofagealni refluks, bolezni rektuma, bolezen prebavil, zaprtje, vodeno blato, zobobol, bolezni zob |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b><br>Pogosti:                                | motnje delovanja jeter                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                            | alopecija, izpuščaj<br>fotosenzitivne reakcije, makulopapulozni izpuščaj, ekcem, akne, kožne bolezni, bolezni nohtov, obarvanje kože, pruritus, suha koža, eritem, modrice, povečano potenje                                                                                     |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b><br>Zelo pogosti:           | artralgija, mialgija, mišičnoskeletne bolečine                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Bolezni sečil</b><br>Pogosti:                                                        | enureza, motnje uriniranja, urinska inkontinenca                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b><br>Pogosti:                                          | <u>ženske</u> : amenoreja, menoragija, motnje menstruacije, bolezni vagine<br><u>moški</u> : bolečine v modih                                                                                                                                                                    |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b><br>Zelo pogosti:<br><br>Pogosti: | vnetje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, utrujenost, mrzlica, zvišana telesna temperatura <sup>§</sup> , gripi podobni simptomi <sup>§</sup> , splošno slabo počutje, razdražljivost, bolečine v prsnem košu, astenija, edem, bolečine na mestu injiciranja   |
| <b>Preiskave</b><br>Zelo pogosti:                                                       | zmanjšana rast (premajhna telesna višina in/ali masa glede na starost) <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                              |
| <b>Poškodbe in zastrupitve</b><br>Pogosti:                                              | laceracije na koži                                                                                                                                                                                                                                                               |

<sup>§</sup>glejte poglavje 4.4

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja, ki bi vodil do akutnih kliničnih pojavov, vendar je kot pri vsaki farmakološko aktivni spojini indicirano simptomatsko zdravljenje s pogostim spremljanjem vitalnih znakov in natančnim opazovanjem bolnika.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: interferon alfa-2b, oznaka ATC: L03A B05

Zdravilo IntronA je sterilna, stabilna oblika visokoprečiščenega interferona alfa-2b, izdelanega s tehnikami rekombinantne DNA. Rekombinantni interferon alfa-2b je vodotopna beljakovina z molekulsko maso približno 19.300 daltonov. Pridobiva se iz klona E. coli, v katerega je vgrajen plasmidni hibrid, izdelan z genetskim inženiringom, ki vsebuje gen za interferon alfa-2b iz človeških levkocitov.

Aktivnost zdravila IntronA izražamo v i.e., pri čemer 1 mg rekombinantne beljakovine interferona alfa-2b ustreza  $2,6 \times 10^8$  i.e. Število mednarodnih enot se določi s primerjavo aktivnosti rekombinantnega interferona alfa-2b z aktivnostjo mednarodnega referenčnega pripravka interferona iz človeških levkocitov, ki ga je uvedla Svetovna zdravstvena organizacija.

Interferoni so skupina majhnih beljakovinskih molekul z molekulsko maso približno 15.000 do 21.000 daltonov. Izdelujejo in izločajo jih celice kot odziv na virusne okužbe ali različne sintetične ali biološke induktorje. Ugotovili so tri pglavitne razrede interferonov: alfa, beta in gama, ki pa tudi sami niso homogeni in lahko vsebujejo več različnih vrst interferonskih molekul. Pri človeku so tako ugotovili več kot 14 genetsko različnih alfa interferonov. IntronA je opredeljen kot rekombinantni interferon alfa-2b.

Interferoni delujejo na celice tako, da se vežejo na specifične membranske receptorje na celični površini. Videti je, da so človeški interferonski receptorji, ki so jih izolirali iz človeških limfoblastoidnih celic (Daudi), močno asimetrične beljakovinske molekule. Selektivni so za človeške, ne pa tudi za glodalske interferone, kar kaže na vrstno specifičnost. Tudi raziskave z drugimi interferoni so pokazale vrstno specifičnost. Znano pa je, da se določene vrste opic, npr. opice rhesus, odzovejo tudi na farmakodinamično stimulacijo s človeškimi interferoni tipa 1.

Izsledki številnih raziskav kažejo, da interferon po vezavi na celično membrano sproži zapleteno kaskado znotrajceličnih procesov, med drugim indukcijo določenih encimov. Menijo, da je ta proces vsaj deloma odgovoren za različne celične odzive na interferon, vključno z zavoro replikacije virusov v celicah okuženih z virusi, supresijo celične proliferacije in oblikami imunomodulacijskega delovanja, kot je okrepitev fagocitne aktivnosti makrofagov in povečanje specifične citotoksičnosti limfocitov za tarčne celice. Kateri koli ali vsi od teh učinkov lahko prispevajo k terapevtskemu delovanju interferona.

Rekombinantni interferon alfa-2b je v raziskavah na živalskih in človeških celičnih kulturah, pa tudi na človeških tumorskih ksenopresadkih na živalih, pokazal antiproliferativne učinke. *In vitro* je pokazal znatno imunomodulatorno delovanje.

Rekombinantni interferon alfa-2b zavira tudi replikacijo virusov *in vitro* in *in vivo*. Čeprav natančen protivirusni način delovanja rekombinantnega interferona alfa-2b ni znan, kaže, da spremeni presnovo celice gostiteljice. Tako zavira replikacijo virusov, če pa do replikacije kljub temu pride, potomski virioni ne morejo zapustiti celice.

### Kronični hepatitis B

Sedanje klinične izkušnje pri bolnikih, ki se zdravijo z interferonom alfa-2b 4 do 6 mesecev, kažejo, da lahko s terapijo dosežemo očistek serumske HBV-DNA. Opažali so tudi izboljšanje histološkega izvoda jeter. Pri odraslih bolnikih z izgubo HBeAg in HBV-DNA so ugotavljali znatno zmanjšanje obolenosti in umrljivosti.

Interferon alfa-2b (6 mio i.e./m<sup>2</sup> trikrat na teden 6 mesecev) so uporabljali pri otrocih s kroničnim aktivnim hepatitisom B. Zaradi pomanjkljivosti metodologije ni bilo mogoče dokazati učinkovitosti zdravila. Poleg tega so pri otrocih, zdravljenih z interferonom alfa-2b, opazili zmanjšano hitrost rasti in nekaj primerov depresije.

### Kronični hepatitis C pri odraslih bolnikih

Pri odraslih bolnikih, ki so prejeli interferon v kombinaciji z ribavirinom, je delež trajnega virološkega odziva 47 %. Boljša učinkovitost pa se je pokazala pri uporabi pegiliranega interferona v kombinaciji z ribavirinom (trajen virološki odziv 61 %, dosežen v študiji, opravljeni pri bolnikih, ki se prej še niso zdravili, z odmerkom ribavirina > 10,6 mg/kg,  $p < 0,01$ ).

Zdravilo IntronA v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom so preučevali v 4 randomiziranih kliničnih raziskavah tretje faze pri 2.552 bolnikih, ki še niso bili zdravljeni z interferonom in so imeli kronični hepatitis C. V teh raziskavah so primerjali učinkovitost zdravila IntronA v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom. Učinkovitost so opredelili kot trajen virološki odziv 6 mesecev po koncu zdravljenja. Bolniki, primerni za vključitev v te raziskave, so imeli kronični hepatitis C, ki je bil potrjen s pozitivnim izvidom testa verižne reakcije s polimerazo za HCV-RNA (PCR) (> 100 kopij/ml), izvidom jetrne biopsije, ki je histološko potrdil diagnozo kroničnega hepatitisa brez drugega vzroka za kronični hepatitis, ter nenormalno serumsko vrednostjo ALT.

Zdravilo IntronA so dajali bolnikom v odmerku 3 mio i.e. trikrat na teden, v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom. Večino bolnikov v teh kliničnih raziskavah so zdravili eno leto. Vse bolnike so spremljali še nadaljnjih 6 mesecev po koncu zdravljenja, da so ugotavljali trajen virološki odziv. Deleži trajnega virološkega odziva po terapevtskih skupinah, zdravljenih eno leto z zdravilom IntronA v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom (iz dveh raziskav), so podani v **preglednici 3**.

Sočasna uporaba zdravila IntronA z ribavirinom za zdravljenje kroničnega hepatitisa C pri predhodno nezdravljenih bolnikih je povečala učinkovitost zdravila IntronA za najmanj dvakrat. HCV genotip in virusna obremenitev na začetku zdravljenja sta znana prognostična dejavnika, ki vplivata na delež odziva. Povečan delež odziva na kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina v primerjavi s samim zdravilom IntronA se ohranja v vseh podskupinah. Relativna korist kombinirane terapije z zdravilom IntronA in ribavirinom je še posebej pomembna za podskupino bolnikov, ki jih je najtežje zdraviti (genotip 1 in velika virusna obremenitev) (**Preglednica 3**).

Deleži odziva v teh raziskavah so se povečevali s komplianco zdravljenja. Ne glede na genotip so imeli bolniki, ki so prejeli IntronA skupaj z ribavirinom in so prejeli  $\geq 80$  % terapije, večji trajen odziv 6 mesecev po enoletnem zdravljenju kot tisti, ki so prejeli < 80 % terapije (56 % v primerjavi z 32 % v raziskavi C/I98-580).

| <b>Preglednica 3</b> Deleži trajnega virološkega odziva pri uporabi zdravila IntronA in ribavirina (enoletno zdravljenje) glede na genotip in virusno obremenitev |                                        |                                          |                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>HCV Genotip</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>Vsi genotipi</b>                                                                                                                                               | <b>16 %</b>                            | <b>41 %</b>                              | <b>47 %</b>                        |
| <b>Genotip 1</b>                                                                                                                                                  | <b>9 %</b>                             | <b>29 %</b>                              | <b>33 %</b>                        |
| Genotip 1<br>$\leq 2$ milijona<br>kopij/ml                                                                                                                        | 25 %                                   | 33 %                                     | 45 %                               |
| Genotip 1<br>> 2 milijona<br>kopij/ml                                                                                                                             | 3 %                                    | 27 %                                     | 29 %                               |
| <b>Genotip 2/3</b>                                                                                                                                                | <b>31 %</b>                            | <b>65 %</b>                              | <b>79 %</b>                        |

I IntronA (3 mio i.e. trikrat na teden)

*Bolniki, sočasno okuženi s HCV/HIV*

Opravljeni sta bili dve preskušnji pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi z virusoma HCV in HIV. Na splošno so v obeh študijah opazili, da je bila pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IntronA z ribavirinom, manjša verjetnost za odziv kot pri tistih, ki so prejeli pegiliran interferon alfa-2b z ribavirinom. Odzivi na zdravljenje v obeh študijah so podani v **Preglednici 4**. Študija 1 (RIBAVIC; P01017) je bila randomizirana, multicentrična študija, v katero je bilo vključenih 412 predhodno nezdravljenih odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so bili sočasno okuženi z virusom HIV. Bolnike so naključno razporedili bodisi v skupino, ki je prejela pegiliran interferon alfa-2b (v odmerku 1,5 µg/kg/teden) z ribavirinom (v odmerku 800 mg/dan), ali pa v skupino, ki je prejela zdravilo IntronA (3 mio i.e. trikrat na teden) z ribavirinom (v odmerku 800 mg/dan), v obdobju 48 tednov, z nadaljnjim 6-mesečnim obdobjem spremljanja bolnikov. Študija 2 pa (P02080) je bila randomizirana enocentrična študija, v katero je bilo vključenih 95 predhodno nezdravljenih odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so bili sočasno okuženi z virusom HIV. Bolnike so naključno razporedili bodisi v skupino, ki je prejela pegiliran interferon alfa-2b (v odmerkih 100 ali 150 µg/teden, odvisno od telesne mase) z ribavirinom (v odmerku 800-1.200 mg/dan, odvisno od telesne mase), ali pa v skupino, ki je prejela zdravilo IntronA (3 m.i.e. trikrat na teden) z ribavirinom (v odmerku 800-1.200 mg/dan, odvisno od telesne mase). Zdravljenje je trajalo 48 tednov, z nadaljnjim 6-mesečnim obdobjem spremljanja bolnikov, razen pri tistih, ki so bili okuženi z genotipoma 2 ali 3 in so imeli virusno breme < 800.000 i.e./ml (Amplicor) - njih so zdravili 24 tednov z nadaljnjim 6-mesečnim obdobjem spremljanja.

**Preglednica 4** Trajni virološki odziv glede na genotip po uporabi zdravila IntronA v kombinaciji z ribavirinom v primerjavi z uporabo pegiliranega interferona alfa-2b v kombinaciji z ribavirinom pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi z virusoma HCV in HIV

|               | Študija 1 <sup>1</sup>                                              |                                                          |                         | Študija 2 <sup>2</sup>                                                                                   |                                                                             |                         |
|---------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
|               | pegiliran interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/teden) + ribavirin (800 mg) | IntronA (3 m.i.e. trikrat na teden) + ribavirin (800 mg) | vrednost p <sup>a</sup> | pegiliran interferon alfa-2b (100 ali 150 <sup>c</sup> µg/teden) + ribavirin (800-1.200 mg) <sup>d</sup> | IntronA (3 m.i.e. trikrat na teden) + ribavirin (800-1.200 mg) <sup>d</sup> | vrednost p <sup>b</sup> |
| Vsi           | 27 % (56/205)                                                       | 20 % (41/205)                                            | 0,047                   | 44 % (23/52)                                                                                             | 21 % (9/43)                                                                 | 0,017                   |
| Genotipa 1, 4 | 17 % (21/125)                                                       | 6 % (8/129)                                              | 0,006                   | 38 % (12/32)                                                                                             | 7 % (2/27)                                                                  | 0,007                   |
| Genotipa 2, 3 | 44 % (35/80)                                                        | 43 % (33/76)                                             | 0,88                    | 53 % (10/19)                                                                                             | 47 % (7/15)                                                                 | 0,730                   |

m.i.e. = milijonov mednarodnih enot; TIW = trikrat na teden

a: vrednost p na podlagi Cochran-Mantel Haenszelovega hi-kvadrat testa

b: vrednost p na podlagi testa hi-kvadrat

c: Preiskovanci s telesno maso < 75 kg so prejeli pegilirani interferon alfa-2b v odmerku 100 µg/teden in preiskovanci s telesno maso ≥ 75 kg so prejeli pegilirani interferon alfa-2b v odmerku 150 µg/teden.

d: Odmerki ribavirina so bili naslednji: 800 mg za bolnike < 60 kg, 1.000 mg za tiste s telesno maso od 60 do 75 kg in 1.200 mg za bolnike s telesno maso > 75 kg.

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

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

*Bolniki s ponovitvijo oz. relapsom bolezni*

Skupaj 345 bolnikov z relapsom po zdravljenju z interferonom alfa je bilo zdravljenih v dveh kliničnih raziskavah z zdravilom IntronA, v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom. Pri teh bolnikih je dodatek ribavirina zdravilu IntronA povečal učinkovitost zdravila IntronA v monoterapiji kroničnega hepatitisa C za kar 10-krat (48,6 % v primerjavi s 4,7 %). Ta okrepitev učinkovitosti je vključevala odsotnost HCV v serumu (< 100 kopij/ml pri PCR), izboljšanje vnetja jeter in normalizacijo ALT in je bila še ohranjena ob merjenju 6 mesecev po koncu terapije.

#### *Dolgoročni podatki o učinkovitosti*

V veliko študijo so vključili skupaj 1.071 bolnikov, ki so bili predhodno vključeni v študijo z nepegiliranim interferonom alfa-2b ali z nepegiliranim interferonom alfa-2b in ribavirinom, da bi ovrednotili trajanje trajnega virološkega odziva in ocenili vpliv nadaljnjih negativnih izvidov določanja virusa na klinične izide. Pri 462 bolnikih se je zaključilo najmanj 5 letno dolgoročno spremljanje in le pri 12 bolnikih s trajnim virološkim odzivom od skupaj 492 bolnikov je prišlo do ponovitve bolezni v času te študije.

Kaplan-Meierjeva ocena ohranjanja trajnega virološkega odziva v obdobju 5 let za vse bolnike znaša 97 %, s 95 % intervalom zaupanja [95 %, 99 %].

Trajni virološki odziv po zdravljenju kronične okužbe z virusom hepatitisa C z nepegiliranim interferonom alfa-2b (z ali brez ribavirina) vodi do dolgotrajnega očistka virusa ter tako odpravi jetrno okužbo in omogoči klinično »ozdravitev« kronične okužbe z virusom hepatitisa C. To pa ne pomeni, da ne bo prišlo do jetrnih dogodkov pri bolnikih s cirozo (vključno s hepatokarcinomom).

#### Kronični hepatitis C pri otrocih in mladostnikih

Opravljen so bila tri klinična preskušanja pri otrocih in mladostnikih, dva s standardnim interferonom in ribavirinom in eno s pegiliranim interferonom in ribavirinom. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IntronA z ribavirinom, je bila manjša verjetnost odziva kot pri tistih, ki so prejeli pegilirani interferon alfa-2b in ribavirin.

Otroci in mladostniki, stari od 3 do 16 let, s kompenziranim kroničnim hepatitisom C in merljivimi količinami HCV RNA (kar je ocenil osrednji laboratorij z uporabo raziskovalnega testa RT-PCR), so bili vključeni v dve multicentrični preskušnji in so zdravilo IntronA prejeli v odmerku 3 mio i.e./m<sup>2</sup> trikrat na teden skupaj z ribavirinom v odmerku 15 mg/kg na dan v obdobju enega leta, čemur je sledilo 6-mesečno spremljanje po zdravljenju. V študijo je bilo vključenih skupno 118 bolnikov; od tega je bilo 57 % moških, 80 % bolnikov bele rase, 78 % bolnikov z genotipom 1 in 64 % otrok, starih ≤ 12 let. Populacija je vključevala predvsem otroke z blagim do zmernim hepatitisom C. V dveh multicentričnih preskušanjih je bil delež trajnega virološkega odziva pri otrocih in mladostnikih podoben tistemu pri odraslih. Zaradi pomanjkanja podatkov v teh dveh multicentričnih preskušanjih pri otrocih s hudim napredovanjem bolezni in možnostjo pojava neželenih učinkov je potrebno pred uporabo kombinacije ribavirina in interferona alfa-2b v tej populaciji skrbno pretehtati razmerje med koristnostjo zdravljenja in tveganjem (glejte poglavja 4.1, 4.4 in 4.8).

Povzetek izsledkov študije je podan v **Preglednici 5**.

| <b>Preglednica 5</b> Trajen virološki odziv pri predhodno nezdravljenih otrocih in mladostnikih |                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                 | <b>IntronA 3 mio i.e./m<sup>2</sup> 3–krat na teden<br/>+<br/>ribavirin 15 mg/kg/dan</b> |
| Skupni odziv <sup>a</sup> (n=118)                                                               | 54 (46 %)*                                                                               |
| Genotip 1 (n=92)                                                                                | 33 (36 %)*                                                                               |
| Genotip 2/3/4 (n=26)                                                                            | 21 (81 %)*                                                                               |

\* Število (%) bolnikov

<sup>a</sup> Opredeljeno kot vrednost HCV-RNA pod mejo detekcije z uporabo raziskovalnega testa RT-PCR ob koncu zdravljenja in v obdobju spremljanja bolnikov.

### Dolgoročni podatki o učinkovitosti zdravila

V petletno dolgoročno opazovalno študijo za spremljanje bolnikov so vključili 97 pediatričnih bolnikov s kroničnim hepatitisom C po zdravljenju v okviru multicentričnih preskušanj s standardnim interferonom. 70 % (68/97) vseh v študijo vključenih preizkušancev je študijo dokončalo in od tega jih je 75 % (42/56) doseglo trajni virološki odziv. Namen študije je bil opravljati letne ocene trajanja trajnega virološkega odziva (SVR - sustained virologic response) in oceniti vpliv nadaljnjega negativnega izvida navzočnosti virusa na klinični izid zdravljenja pri bolnikih, ki so pokazali trajni virološki odziv 24 tednov po 48-tedenskem zdravljenju z interferonom alfa-2b in ribavirinom. Pri vseh pediatričnih bolnikih razen pri enem se je trajni virološki odziv ohranil med dolgoročnim spremljanjem po zaključku zdravljenja z interferonom alfa-2b in ribavirinom. Kaplan-Meierjeva ocena ohranitve trajnega virološkega odziva v obdobju 5 let pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa-2b in ribavirinom, znaša 98 % [95 % IZ: 95 %, 100 %]. Poleg tega so bile pri 98 % bolnikov (51/52), ki so imeli normalne vrednosti ALT v 24. tednu spremljanja, ob njihovem zadnjem obisku ohranjene normalne vrednosti ALT.

SVR po zdravljenju kronične okužbe s HCV z nepegiliranim interferonom alfa-2b in ribavirinom vodi do dolgoročnega očistka virusa, s čimer zagotovimo odpravo jetrne okužbe in klinično 'ozdravitev' kronične okužbe s HCV. To pa ne izključuje pojava jetrnih dogodkov pri bolnikih s cirozo (vključno s hepatokarcinomom).

### Izsledki kliničnega preskušanja, opravljenega s pegiliranim interferonom alfa-2b in ribavirinom

Otroke in mladostnike, stare od 3 do 17 let, s kompenziranim kroničnim hepatitisom C in merljivimi vrednostmi HCV-RNA so vključili v multicentrično preskušanje in jih zdravili s peginterferonom alfa-2b v odmerku 60 µg/m<sup>2</sup> in ribavirinom v odmerku 15 mg/kg na dan enkrat na teden v obdobju 24 ali 48 tednov, glede na genotip HCV in virusno breme na začetku preskušanja. Vse bolnike so spremljali še 24 tednov po zdravljenju. Zdravilo se je skupno 107 bolnikov, od tega je bilo 52 % žensk, 89 % belcev, 67 % jih je imelo HCV genotipa 1 in 63 % jih je bilo starih < 12 let. Populacija, vključena v preskušanje, je bila sestavljena predvsem iz otrok z blagim do zmernim hepatitisom C. Zaradi pomanjkanja podatkov pri otrocih z močno napredovalo boleznijo in zaradi nevarnosti za pojav neželenih učinkov je treba pri tej skupini bolnikov skrbno pretehtati razmerje med tveganji in koristmi zdravljenja s kombinacijo peginterferona alfa-2b in ribavirina (glejte SPC-ja za peginterferon alfa-2b in ribavirin, poglavje 4.4). Povzetek izsledkov študije je podan v **Preglednici 6**.

| <b>Preglednica 6</b> Deleži trajnega virološkega odziva (n <sup>a,b</sup> (%)) pri predhodno nezdravljenih otrocih in mladostnikih po genotipu in dolžini zdravljenja - vsi preizkušanci<br>n = 107 |                  |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
|                                                                                                                                                                                                     | <b>24 tednov</b> | <b>48 tednov</b> |
| Vsi genotipi                                                                                                                                                                                        | 26/27 (96 %)     | 44/80 (55 %)     |
| Genotip 1                                                                                                                                                                                           | -                | 38/72 (53 %)     |
| Genotip 2                                                                                                                                                                                           | 14/15 (93 %)     | -                |
| Genotip 3 <sup>c</sup>                                                                                                                                                                              | 12/12 (100 %)    | 2/3 (67 %)       |
| Genotip 4                                                                                                                                                                                           | -                | 4/5 (80 %)       |

a: Odziv na zdravljenje je bil opredeljen kot nemerljiva vrednost HCV-RNA v 24. tednu po zdravljenju, spodnja meja detekcije = 125 i.e./ml.

b: n = število preiskovancev, ki so se odzvali na zdravljenje /število preiskovancev z danim genotipom virusa ter določeno dolžino zdravljenja

c: Bolniki z genotipom 3 in majhnim virusnim bremenom (< 600.000 i.e./ml) so prejeli 24-tedensko zdravljenje, tisti z genotipom 3 in velikim virusnim bremenom (≥ 600.000 i.e./ml) so prejeli 48-tedensko zdravljenje.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko zdravila IntronA so raziskovali pri zdravih prostovoljcih po enkratnih subkutanih odmerkih po 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> in 10 milijonov i.e., po intramuskularnem dajanju 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> in po 30-minutni intravenski infuziji. Srednja serumska koncentracija interferona po subkutanim injiciranjem je bila podobna tisti po intramuskularnem injiciranju. C<sub>max</sub> je bila dosežena 3 do 12 ur po manjšem odmerku in 6 do 8 ur po večjem odmerku. Razpolovna doba eliminacije interferona po injiciranju je bila približno 2 do 3 ure oz. 6 do 7 ur. Serumske koncentracije so bile pod mejo detekcije

16 oz. 24 ur po injiciranju. Tako pri subkutani uporabi kot pri intramuskularni uporabi je bila biološka uporabnost zdravila večja od 100 %.

Po intravenski uporabi so bile največje serumske koncentracije interferona (od 135 do 273 i.e./ml) dosežene ob koncu infuzije, potem pa so upadale nekoliko hitreje kot po subkutani ali intramuskularni uporabi zdravila in 4 ure po infuziji niso bile več merljive. Razpolovna doba eliminacije je bila približno 2 uri.

Koncentracija interferona v urinu je bila pod mejo detekcije pri vseh treh omenjenih načinih uporabe zdravila.

Testi za določanje nevtralizacijskega faktorja za interferon so bili opravljeni na vzorcih seruma pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IntronA v kliničnih preskušanjih, ki so potekala pod nadzorom družbe Schering-Plough. Nevtralizacijski faktorji za interferon so protitelesa, ki nevtralizirajo antivirno delovanje interferona. Klinična incidenca nevtralizacijskih faktorjev, ki se pojavijo pri sistemsko zdravljenih bolnikih z rakavimi boleznimi, je 2,9 %, pri bolnikih s kroničnim hepatitisom pa 6,2 %. Merljivi titri so majhni skoraj v vseh primerih in jih niso redno povezovali s prenehanjem odziva ali s kakršnim koli drugim avtoimunskim pojavom. Pri bolnikih s hepatitisom niso opazili prenehanja odzivnosti, očitno zaradi majhnih titrov.

#### Otroci in mladostniki

Farmakokinetične lastnosti pri večkratnem odmerjanju zdravila IntronA injekcije in kapsul ribavirina pri otrocih in mladostnikih s kroničnim hepatitisom C v starosti od 5 do 16 let so povzete v

**Preglednici 7.** Farmakokinetika zdravila IntronA in ribavirina (z normaliziranim odmerkom) je podobna pri odraslih in otrocih ali mladostnikih.

| <b>Preglednica 7</b> Srednja vrednost (% CV) farmakokinetičnih parametrov pri večkratnem odmerjanju zdravila IntronA in kapsul ribavirina pri otrocih ali mladostnikih s kroničnim hepatitisom C |                                                                                 |                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>Parameter</b>                                                                                                                                                                                 | <b>Ribavirin</b><br>15 mg/kg na dan v obliki<br>2 deljenih odmerkov<br>(n = 17) | <b>IntronA</b><br>3 mio i.e./m <sup>2</sup> 3-krat na teden<br>(n = 54) |
| T <sub>max</sub> (h)                                                                                                                                                                             | 1,9 (83)                                                                        | 5,9 (36)                                                                |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)                                                                                                                                                                         | 3.275 (25)                                                                      | 51 (48)                                                                 |
| AUC*                                                                                                                                                                                             | 29.774 (26)                                                                     | 622 (48)                                                                |
| Navidezni očistek l/h/kg                                                                                                                                                                         | 0,27 (27)                                                                       | ni bil določen                                                          |

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

#### Prehajanje v semensko tekočino

Proučevali so prehajanje ribavirina v semensko tekočino. Koncentracija ribavirina v semenski tekočini je približno dvakrat večja kot v serumu, vendar ko so ocenili sistemsko izpostavljenost ribavirinu pri partnerki po spolnem odnosu z zdravljenim bolnikom, je bila ta še vedno zelo majhna v primerjavi s terapevtskimi plazemskimi koncentracijami ribavirina.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Čeprav interferon na splošno velja za vrstno specifičnega, so bile opravljene predklinične raziskave toksičnosti na živalih. Po injiciranju humanega rekombinantnega interferona alfa-2b do 3 mesece niso opazili nobenih znakov toksičnosti zdravila pri miših, podganah in kuncih. Vsakodnevno odmerjanje zdravila pri opicah vrste cynomolgus v odmerku 20 x 10<sup>6</sup> i.e./kg na dan 3 mesece ni povzročilo pomembne toksičnosti. Študije pa so pokazale toksičnost interferona pri opicah, ki so prejemale 100 x 10<sup>6</sup> i.e./kg na dan 3 mesece.

V predkliničnih raziskavah uporabe interferona pri nečloveških primatih so opazili motnje menstrualnega ciklusa (glejte poglavje 4.4).

Izsledki študij o vplivu na sposobnost razmnoževanja na živalih kažejo, da rekombinantni interferon alfa-2b ni bil teratogen za podgane in kunce in da ni negativno vplival na brejost, razvoj ploda ali na sposobnost razmnoževanja potomcev zdravljenih podgan. Za interferon alfa-2b so študije pokazale, da povzroča splav pri opicah rhesus (*Macaca mulatta*), če ga prejemajo v odmerku, ki je 90 oz. 180-krat večji od priporočenega intramuskularnega ali subkutanega odmerka 2 milijona i.e./m<sup>2</sup>. Splav so opazili v vseh skupinah po velikosti odmerka (7,5 milijonov, 15 milijonov in 30 milijonov i.e./kg), in je bil v primerjavi s kontrolno skupino statistično značilno pogostejši pri skupinah s srednjimi in velikimi odmerki (ki so ustrezali 90 oz. 180-kratnemu priporočenemu intramuskularnemu ali subkutanemu odmerku 2 milijona i.e./m<sup>2</sup>). Tudi za velike odmerke drugih oblik interferonov alfa in beta je znano, da povzročijo od odmerka odvisne učinke v smislu izgube ovulacije ali splava pri opicah rhesus.

Raziskave mutagenosti interferona alfa-2b niso pokazale nobenih neželenih učinkov.

#### Zdravilo IntronA in ribavirin

Študije za proučevanje učinkov zdravljenja z interferonom alfa-2b na rast, razvoj, spolno zorenje in vedenje živali niso bile opravljene pri mladih živalih. Predklinične študije juvenilne toksičnosti kažejo majhno, od odmerka odvisno zmanjšanje rasti glede na odmerke ribavirina pri podganah (če boste zdravilo IntronA uporabljali v kombinaciji z ribavirinom, glejte poglavje 5.3 v SPC-ju za zdravilo Rebetol).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

brezvodni natrijev hidrogenfosfat  
natrijev dihidrogen fosfat monohidrat  
dinatrijev edetat  
natrijev klorid  
metakrezol  
polisorbat 80  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

18 mesecev

V času roka uporabnosti z namenom transporta zdravila lahko raztopino shranjujete pri temperaturi do vključno 25 °C, in sicer do 7 dni pred uporabo. Zdravilo IntronA lahko postavite nazaj v hladilnik kadar koli v teh 7 dneh. Če zdravila ne porabite v teh 7 dneh, ga ne smete postaviti nazaj v hladilnik za naslednje obdobje shranjevanja, ampak ga morate zavreči.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

0,5 ml raztopine (kar ustreza 3 milijonom i.e.) je v viali z enkratnim odmerkom (iz stekla tipa I), z zamaškom (iz halobutilne gume) in zaporko s ploščico (iz aluminija) s pokrovčkom (iz polipropilena).

Zdravilo IntronA je na voljo v naslednjih pakiranjih:

- 1 viala
- 1 viala, 1 (1-mililitrska) injekcijska brizga, 1 injekcijska igla in 1 čistilni tampon
- 6 vial, 6 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 6 injekcijskih igel in 6 čistilnih tamponov
- 12 vial, 12 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 12 injekcijskih igel in 12 čistilnih tamponov

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Vse farmacevtske oblike in jakosti niso primerne za vse indikacije. Prosimo, pozorno izberite primerno obliko in jakost.

IntronA raztopino za injiciranje ali infundiranje lahko injicirate takoj, ko iz viala s sterilno injekcijsko brizgo posesate ustrezni odmere.

Natančna navodila za subkutano uporabo zdravila so opisana v navodilu za uporabo (v poglavju "Kako si sami injicirate zdravilo IntronA").

Priprava zdravila IntronA za intravensko infundiranje: Infuzijo morate pripraviti tik pred uporabo. Za merjenje potrebnega odmerka lahko uporabite viala vseh velikosti, vendar pa mora biti končna koncentracija interferona v raztopini natrijevega klorida najmanj 0,3 milijone i.e./ml. Ustrezni odmerki zdravila IntronA posesajte iz viala (vial), ga dodajte v 50 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injekcije v PVC vrečki ali v steklenici za intravensko uporabo ter ga infundirajte bolniku v teku 20 minut.

**Sočasno z zdravilom IntronA ne smete infundirati nobenih drugih zdravil.**

Kot velja za vsa parenteralna zdravila, morate pred uporabo zdravilo IntronA, raztopino za injiciranje ali infundiranje, vizualno pregledati in preveriti, da ne vsebuje delcev in da ni obarvana. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite skladno z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 9. marec 2000  
Datum zadnjega podaljšanja: 9. marec 2010

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## 1. IME ZDRAVILA

IntronA 5 milijonov i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 5 milijonov i.e. rekombinantnega interferona alfa-2b, pridobljenega iz *E. coli* s tehnologijo rekombinantne DNA, v 0,5 ml raztopine.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje ali infundiranje  
bistra in brezbarvna raztopina

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Kronični hepatitis B

Zdravljenje odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom B, ki imajo potrjeno replikacijo virusa hepatitisa B (prisotnost DNA virusa hepatitisa B (HBV-DNA) in antigen hepatitisa B (HBeAg)), povečano vrednost alanin-aminotransferaze (ALT) in histološko dokazano aktivno vnetje jeter in/ali fibrozo jeter.

#### Kronični hepatitis C

Preden začnete zdravljenje z zdravilom IntronA, upoštevajte rezultate kliničnih preskušanj, ki so primerjala zdravilo IntronA s pegiliranim interferonom (glejte poglavje 5.1).

#### *Odrasli bolniki*

Zdravilo IntronA je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki imajo povečane vrednosti transaminaz brez dekompenzacije jeter in pozitiven izvid RNA virusa hepatitisa C (HCV-RNA) (glejte poglavje 4.4).

Pri tej indikaciji je zdravilo IntronA najbolje uporabljati v kombinaciji z ribavirinom.

#### *Otroci stari 3 leta ali več in mladostniki*

Zdravilo IntronA je indicirano v kombinaciji z ribavirinom za zdravljenje otrok, starih 3 leta ali več, in mladostnikov, ki imajo predhodno nezdravljen kronični hepatitis C brez jetrne dekompenzacije in pozitiven izvid HCV-RNA.

Pri odločitvi glede odložitve zdravljenja do odrasle dobe je pomembno upoštevati, da je kombinirana terapija povzročila zastoj rasti, ki je imel pri nekaterih bolnikih za posledico manjšo končno telesno višino.

Odločitev za zdravljenje mora biti sprejeta za vsak primer posebej (glejte poglavja 4.4).

#### Dlakastocelična levkemija

Zdravljenje bolnikov z dlakastocelično levkemijo.

#### Kronična mieloična levkemija

##### *Monoterapija*

Zdravljenje odraslih bolnikov s kronično mieloično levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia ali translokacijo gena bcr/abl.

Klinične izkušnje kažejo, da je pri večini zdravljenih bolnikov možno doseči večji ali manjši hematološki in citogenetski odziv. Večji citogenetski odziv je opredeljen kot  $< 34\%$  Ph<sup>+</sup> levkemičnih celic v kostnem mozgu, manjši pa kot  $\geq 34\%$ , vendar z  $< 90\%$  Ph<sup>+</sup> celic v kostnem mozgu.

#### Kombinirana terapija

Raziskave so pokazale, da kombinacija interferona alfa-2b in citarabina (Ara-C), uporabljena v prvih 12 mesecih zdravljenja, bistveno poveča delež večjega citogenetskega odziva in bistveno podaljša skupno preživetje po 3 letih v primerjavi z monoterapijo z interferonom alfa-2b.

#### Multipli mielom

Kot vzdrževalno zdravljenje pri bolnikih, pri katerih je bila dosežena objektivna remisija (več kot 50 % zmanjšanje količine mielomskega proteina) po začetni uvajalni kemoterapiji.

Sedanje klinične izkušnje kažejo, da vzdrževalno zdravljenje z interferonom alfa-2b podaljša fazo platoja, vendar učinek na skupno preživetje ni bil dokončno dokazan.

#### Folikularni limfom

Zdravljenje folikularnega limfoma z veliko tumorsko obremenitvijo kot dodatno zdravljenje ob ustrezni kombinirani uvajalni kemoterapiji, kot je shema, podobna CHOP zdravljenju. Velika tumorska obremenitev je opredeljena s tem, da ima bolnik najmanj enega od naslednjih znakov: obsežno tumorsko tvorbo ( $> 7$  cm), prizadetost treh ali več skupin bezgavk (vsaka  $> 3$  cm), sistemske simptome (zmanjšanje telesne mase  $> 10\%$ , zvišana telesna temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  več kot 8 dni, nočno znojenje), splenomegalijo, ki sega pod popok, sindrom obstrukcije ali kompresije večjih organov, prizadetost orbite ali epiduralnih struktur, serozni izliv ali levkemijo.

#### Karcinoidni tumor

Zdravljenje karcinoidnih tumorjev z metastazami v bezgavkah ali jetrih in s "karcinoidnim sindromom".

#### Maligni melanom

Kot dodatno zdravljenje pri bolnikih, ki so po kirurškem posegu ozdravljeni, vendar pri njih še vedno obstaja veliko tveganje za sistemsko ponovitev bolezni, npr. pri bolnikih s primarno ali ponavljajočo prizadetostjo bezgavk (klinično ali patološko).

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju bolezni.

Vse farmacevtske oblike in jakosti niso primerne za vse indikacije. Pozorno morate izbrati primerno obliko in jakost.

Če se v teku zdravljenja z zdravilom IntronA za katerokoli od indikacij pojavijo neželeni učinki, prilagodite odmerjanje ali začasno ukinite zdravljenje, dokler neželeni učinki ne izzvenijo. Če se po ustrezni prilagoditvi odmerka pojavi trdovratna ali ponavljajoča intoleranca za zdravilo ali če bolezen napreduje, ukinite terapijo z zdravilom IntronA. Zdravnik lahko po lastni presoji bolniku dovoli, da si sam subkutano injicira vzdrževalni odmerek zdravila.

#### Kronični hepatitis B

Priporočeni odmerek je v razponu od 5 do 10 milijonov i.e., injiciran subkutano trikrat na teden (vsak drugi dan) v obdobju 4 do 6 mesecev.

Če se pojavijo hematološke motnje (število levkocitov  $< 1.500/\text{mm}^3$ , število granulocitov  $< 1.000/\text{mm}^3$ , število trombocitov  $< 100.000/\text{mm}^3$ ), odmerek zmanjšajte za 50 %. Zdravljenje ukinite v primeru hude levkopenije ( $< 1.200/\text{mm}^3$ ), hude nevtropenije ( $< 750/\text{mm}^3$ ) ali hude trombocitopenije ( $< 70.000/\text{mm}^3$ ).

Pri vseh bolnikih velja, da če po 3 do 4 mesecih zdravljenja ne ugotovite nobenega izboljšanja serumske vrednosti HBV-DNA (ob največjem odmerku, ki ga bolnik še prenaša), morate terapijo z zdravilom IntronA ukiniti.

### Kronični hepatitis C

#### *Odrasli*

Pri odraslih bolnikih se zdravilo IntronA uporablja subkutano v odmerku 3 milijone i.e. trikrat na teden (vsak drugi dan) ne glede na to, ali se zdravilo uporablja v monoterapiji ali v kombinirani terapiji z ribavirinom.

#### *Otroci, stari 3 leta ali starejši, in mladostniki*

Zdravilo IntronA 3 milijone i.e. /m<sup>2</sup> se uporablja subkutano trikrat na teden (vsak drugi dan) v kombinaciji s kapsulami ali peroralno raztopino ribavirina peroralno v dveh deljenih odmerkih s hrano (zjutraj in zvečer).

(Glede odmerjanja kapsul ribavirina in smernic za prilagoditev odmerka pri kombinirani terapiji glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SPC) za ribavirin. Za pediatrične bolnike, ki tehtajo < 47 kg ali ne morejo pogoltati kapsul, glejte SPC za peroralno raztopino ribavirina.)

#### *Bolniki z relapsom bolezni (odrasli)*

IntronA se uporablja v kombinaciji z ribavirinom. Na podlagi rezultatov kliničnih raziskav, v katerih so bili na voljo podatki za 6-mesečno zdravljenje, priporočamo, da bolnike z zdravilom IntronA v kombinaciji z ribavirinom zdravite 6 mesecev.

#### *Bolniki, ki še niso bili zdravljeni (odrasli)*

Učinkovitost zdravila IntronA je večja, če ga uporabljate v kombinaciji z ribavirinom. Zdravilo IntronA uporabljajte samostojno predvsem v primeru intolerance ali kontraindikacij za ribavirin.

#### *- Zdravilo IntronA v kombinaciji z ribavirinom*

Na podlagi rezultatov kliničnih raziskav, v katerih so bili na voljo podatki za 12-mesečno zdravljenje, priporočamo, da bolnike z zdravilom IntronA v kombinaciji z ribavirinom zdravite najmanj 6 mesecev.

Pri bolnikih z negativnim izvidom HCV-RNA po 6 mesecih, virusnim genotipom 1 (določenim v vzorcu, odvzetem pred terapijo) ter veliko virusno obremenitvijo pred začetkom zdravljenja zdravljenje podaljšajte še za 6 mesecev (t.j. skupno 12 mesecev).

Pri odločitvi o podaljšanju terapije na 12 mesecev upoštevajte tudi druge negativne prognostične dejavnike (starost > 40 let, moški spol, premostitvena fibroza).

Bolniki, pri katerih v kliničnih preskušanjih po 6 mesecih zdravljenja ni prišlo do virološkega odziva (HCV-RNA pod spodnjo mejo detekcije), tudi kasneje niso dosegli trajnega virološkega odziva (HCV-RNA pod spodnjo mejo detekcije 6 mesecev po prenehanju zdravljenja).

#### *- Zdravilo IntronA v monoterapiji*

Optimalna dolžina zdravljenja z zdravilom IntronA samim še ni bila dokončno ugotovljena, vendar svetujemo, naj zdravljenje traja od 12 do 18 mesecev.

Priporočamo, da bolnike zdravite z zdravilom IntronA samim najmanj 3 do 4 mesece, potem pa določite stanje HCV-RNA. Pri tistih bolnikih, ki imajo negativen izvid HCV-RNA, nadaljujte z zdravljenjem.

#### *Bolniki, ki še niso bili zdravljeni (otroci in mladostniki)*

Varnost in učinkovitost zdravljenja s kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina so preučevali pri otrocih in mladostnikih, ki jih predhodno še niso zdravili zaradi hepatitisa C.

Trajanje zdravljenja za otroke in mladostnike

- Genotip 1: Priporočeno trajanje zdravljenja je 1 leto. Pri bolnikih, ki niso dosegli virološkega odziva v 12. tednu, je zelo majhna verjetnost, da bodo dosegli trajen virološki odziv (negativna napovedna vrednost 96 %). Zato je priporočljivo, da otrokom in mladostnikom, ki prejemajo kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina, zdravljenje ukinete, če jim vrednost HCV-RNA v 12. tednu upade za  $< 2 \log_{10}$  v primerjavi s stanjem pred zdravljenjem ali če imajo v krvi merljivo količino HCV-RNA v 24. tednu zdravljenja.
- Genotip 2/3: Priporočena dolžina zdravljenja je 24 tednov.

#### Dlakastocelična levkemija

Priporočeni odmerek je 2 milijona i.e./m<sup>2</sup>, injicirano subkutano trikrat na teden (vsak drugi dan), tako za splenektomirane kot za nesplenektomirane bolnike. Pri večini bolnikov z dlakastocelično levkemijo pride do normalizacije ene ali več hematoloških vrednosti v 1 do 2 mesecih terapije z zdravilom IntronA. Za izboljšanje vseh treh hematoloških vrednosti (števila granulocitov, števila trombocitov in vrednosti hemoglobina) pa je lahko potrebnih 6 mesecev ali več. Ta režim zdravljenja vzdržujte, razen če bolezen hitro napreduje ali če bolnik zelo slabo prenaša zdravljenje.

#### Kronična mieloična levkemija

Priporočeni odmerek zdravila IntronA je 4 do 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> dnevno in se injicira subkutano. Pri nekaterih bolnikih se je kot koristna izkazala uporaba zdravila IntronA 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> dnevno subkutano v kombinaciji s citarabinom (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> dnevno subkutano 10 dni na mesec (do največjega dnevnega odmerka 40 mg). Ko je število levkocitov pod nadzorom, dajte bolniku največji odmerek zdravila IntronA, ki ga še prenaša (4 do 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> na dan), za ohranjanje hematološke remisije.

Terapijo z zdravilom IntronA morate po 8 do 12 tednih prekiniti, če niste dosegli vsaj delne hematološke remisije ali klinično pomembnega zmanjšanja števila celic.

#### Multipli mielom

##### *Vzdrževalna terapija*

Pri bolnikih v fazi platoja (več kot 50 % zmanjšanje količine mielomskega proteina) po začetni uvajalni kemoterapiji lahko interferon alfa-2b aplicirate v obliki monoterapije, subkutano, v odmerku 3 milijone i.e./m<sup>2</sup> trikrat na teden (vsak drugi dan).

#### Folikularni limfom

Dodatno h kemoterapiji lahko bolniku subkutano dajete še interferon alfa-2b v odmerku 5 milijonov i.e. trikrat na teden (vsak drugi dan) 18 mesecev. Svetujemo uporabo sheme, podobne CHOP zdravljenju, klinične izkušnje pa so na voljo le za shemo CHVP (kombinacija ciklofosfamida, doksorubicina, tenipozida in prednizolona).

#### Karcinoidni tumorji

Običajni odmerek je 5 milijonov i.e. (3 do 9 milijonov i.e.), dan subkutano trikrat na teden (vsak drugi dan). Pri bolnikih z napredovano boleznijo je lahko potreben odmerek 5 milijonov i.e. na dan. Med kirurškim posegom in po njem zdravljenje začasno prekinite. Zdravljenje lahko nadaljujete vse dokler se bolnik odziva na interferon alfa-2b.

#### Maligni melanom

Kot uvajalno zdravljenje dajte bolniku interferon alfa-2b intravensko v odmerku 20 milijonov i.e./m<sup>2</sup> na dan 5 dni na teden, 4 tedne. Izračunani odmerek interferona alfa-2b dodajte natrijevemu kloridu 9 mg/ml (0,9 %) raztopini za injekcije in ga dajte bolniku v 20-minutni infuziji (glejte poglavje 6.6). Za vzdrževalno zdravljenje je priporočeni odmerek 10 milijonov i.e./m<sup>2</sup>, subkutano, 3 dni na teden (vsak drugi dan), 48 tednov.

Če se med zdravljenjem z interferonom alfa-2b pojavijo hudi neželeni učinki, še posebej če število granulocitov pade na  $< 500/\text{mm}^3$  ali če vrednost alanin-aminotransferaze/aspartat-aminotransferaze (ALT/AST) naraste na  $> 5$ -kratno zgornjo mejo normale, začasno prekinite zdravljenje, dokler neželeni učinek ne izzveni. Zdravljenje z interferonom alfa-2b ponovno uvedite z le 50 % prejšnjega

odmerka. Če intoleranca traja tudi po prilagoditvi odmerka ali če število granulocitov upade na  $< 250/\text{mm}^3$  ali se vrednost ALT/AST zviša na  $> 10$ -kratno zgornjo mejo normale, terapijo z interferonom alfa-2b ukinite.

Čeprav optimalni (minimalni) odmerek za doseganje polnega kliničnega učinka ni znan, morate bolnike zdraviti s priporočenim odmerkom, z opisanim zmanjšanjem odmerka v primeru toksičnosti.

Zdravilo IntronA lahko injicirate s steklenimi ali plastičnimi brizgami za enkratno uporabo.

#### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- anamneza hude že obstoječe srčne bolezni, npr. nekontrolirano kongestivno srčno popuščanje, nedavni miokardni infarkt, hude aritmije,
- huda motnja delovanja ledvic ali jeter, vključno z motnjo, ki nastane kot posledica metastaz,
- epilepsija in/ali moteno delovanje osrednjega živčevja (CŽS) (glejte poglavje 4.4),
- kronični hepatitis z dekompenzirano jetrno cirozo,
- kronični hepatitis pri bolnikih, ki se zdravijo ali so se nedavno zdravili z imunosupresivi, razen po ukinitvi zdravljenja s kratko delujočimi kortikosteroidi,
- avtoimuni hepatitis, avtoimuna bolezen v anamnezi, imunosuprimirani bolniki po transplantaciji,
- že obstoječa bolezen ščitnice, razen če jo je mogoče nadzirati s konvencionalno terapijo,
- kombinacija zdravila IntronA in telbivudina.

##### *Otroci in mladostniki*

- Obstoječa huda duševna bolezen ali huda duševna bolezen v anamnezi, še posebej huda depresija, samomorilne misli ali poskus samomora.

##### *Kombinirana terapija z ribavirinom*

Če zdravilo IntronA pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C uporabljate v kombinaciji z ribavirinom, glejte tudi SPC za ribavirin.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### **Psihiatrične motnje in centralni živčni sistem (CŽS)**

Med terapijo z zdravilom IntronA in celo po ukinitvi zdravljenja, predvsem v 6-mesečnem obdobju spremljanja, so pri nekaterih bolnikih opazali hude učinke na CŽS, še posebej depresijo, samomorilne misli in poskus samomora. Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z zdravilom IntronA v kombinaciji z ribavirinom, so o samomorilnih mislih ali poskusu samomora poročali pogosteje kot pri odraslih (2,4 % v primerjavi z 1 %) med zdravljenjem in v času 6-mesečnega spremljanja bolnikov po zdravljenju. Tako kot pri odraslih bolnikih so se tudi pri otrocih in mladostnikih pojavili drugi psihiatrični neželeni učinki (npr. depresija, čustvena labilnost in zaspanost). Pri alfa interferonih so opazali tudi druge učinke na CŽS, vključno z agresivnim obnašanjem (ki je včasih usmerjeno proti drugim, kot je ideja o umoru), bipolarno motnjo, manijo, zmedenostjo in spremembami duševnega statusa. Bolnike je treba skrbno spremljati, da se ugotovi morebitne znake ali simptome psihiatričnih motenj. Če se pojavijo takšni simptomi, mora zdravnik, ki predpiše zdravilo, upoštevati potencialno resnost teh neželenih učinkov in razmisliti o potrebi po primernih terapevtskih ukrepih. Če psihiatrični simptomi ne prenehajo ali se celo poslabšajo ali če ugotovite, da ima bolnik samomorilne ali morilske misli, priporočamo, da zdravljenje z zdravilom IntronA prekinete in bolnika spremljate, po potrebi tudi s psihiatrično intervencijo.

##### *Bolniki, ki imajo ali so kdaj imeli hude psihiatrične motnje:*

Če ocenite, da je zdravljenje z interferonom alfa-2b potrebno pri odraslih bolnikih, ki imajo ali so kdaj imeli hude psihiatrične motnje, ga smete uvesti šele potem, ko ste zagotovili ustrezno individualno diagnostično in terapevtsko obravnavo psihiatričnega stanja.

- Uporaba interferona alfa-2b pri otrocih in mladostnikih, ki imajo ali so kdaj imeli hude psihiatrične motnje, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

#### *Bolniki, ki uživajo/zlorabljajo opojne substance:*

Pri bolnikih, okuženih s HCV, ki sočasno uživajo tudi opojne substance (alkohol, marihuano, itd.), je med zdravljenjem z interferonom alfa povečano tveganje za pojav psihiatričnih motenj ali za poslabšanje že obstoječih psihiatričnih motenj. Če ocenite, da je pri takšnih bolnikih zdravljenje z interferonom alfa potrebno, morate pri njih skrbno preveriti, ali imajo morda kakšno sočasno psihiatrično motnjo in če obstaja možnost uživanja opojnih substanc. V tem primeru jih je treba skrbno obravnavati in ustrezno zdraviti še pred uvedbo zdravila. Če je potrebno, uporabite interdisciplinarni pristop z vključitvijo specialista s področja duševnega zdravja ali odvisnosti, za oceno stanja, zdravljenje in spremljanje takega bolnika. Bolnike je treba natančno spremljati med zdravljenjem in celo po ukinitvi zdravljenja. V primeru ponovnega pojava ali novega nastanka psihiatričnih motenj in uživanja opojnih substanc je priporočljivo zgodnje ukrepanje.

#### **Otroci in mladostniki: Rast in razvoj (kronični hepatitis C)**

Med kombinirano terapijo z interferonom (standardnim in pegiliranim) ter ribavirinom, ki je trajala do 48 tednov, sta bila pri bolnikih, starih od 3 do 17 let, hujšanje in zastoj rasti pogosta (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Dolgoročnejši podatki, ki so na voljo za otroke, zdravljene s kombinirano terapijo s standardnim interferonom in ribavirinom, tudi kažejo znatno zaostajanje v rasti (zmanjšanje telesne višine za > 15 percentilov v primerjavi z osnovno vrednostjo) pri 21 % otrok (n=20) kljub temu, da se ti že več kot 5 let niso zdravili s tem zdravilom. Za 14 od teh otrok je bila na voljo končna telesna višina in pokazalo se je, da se je pri 12-ih še naprej kazalo zmanjšanje telesne višine za > 15 percentilov 10 do 12 let po končanem zdravljenju.

#### *Individualna ocena razmerja med koristmi in tveganji pri otrocih*

Pričakovano korist zdravljenja je treba skrbno pretehtati glede na znane izsledke iz kliničnih preskušanj glede varnosti zdravila pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

- Pomembno je upoštevati, da je kombinirana terapija povzročila zastoj rasti, ki je imel pri nekaterih bolnikih za posledico manjšo končno telesno višino.
- To tveganje je treba pretehtati glede na značilnosti bolezni pri otroku, na primer glede na znake napredovanja bolezni (predvsem fibrozo), druge sočasne bolezni, ki bi lahko negativno vplivale na napredovanje bolezni (npr. sočasno okužbo s HIV), pa tudi prognostične dejavnike odziva na zdravljenje (genotip HCV in virusno breme).

Kadar koli je mogoče, je treba zdravljenje pri otroku uvesti po obdobju intenzivne rasti v puberteti, da bi zmanjšali tveganje za zastoj rasti. Ni podatkov o dolgoročnih učinkih zdravila na spolno zorenje.

#### *Preobčutljivostne reakcije*

Redko so med terapijo z zdravilom IntronA opažali akutne preobčutljivostne reakcije na interferon alfa-2b (npr. urtikarijo, angioedem, bronhokonstrikcijo, anafilaktične reakcije). Če se takšna reakcija pojavi, prekinite zdravljenje in uvedite ustrezno medikamentozno terapijo. Pri prehodnem izpuščaju ni potrebna prekinitev zdravljenja.

#### *Neželeni učinki vključno s podaljšanimi parametri koagulacije in jetrnimi nepravilnostmi*

Pri zmernih do hudih neželenih učinkih je lahko potrebna prilagoditev režima odmerjanja, v nekaterih primerih pa tudi prekinitev terapije z zdravilom IntronA. Zdravilo IntronA poveča tveganje za jetrno dekompenzacijo in smrt pri bolnikih s cirozo.

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom, pri katerih se pojavi podaljšanje parametrov koagulacije, ki bi lahko kazalo na jetrno dekompenzacijo, prekinite terapijo z zdravilom IntronA.

Vse bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom IntronA pojavijo motnje delovanja jeter, morate natančno spremljati in zdravljenje prekiniti, če se znaki in simptomi slabšajo.

Pri bolnikih s cirozo morate natančno spremljati jetrne encime in delovanje jeter.

#### *Hipotenzija*

Med terapijo z zdravilom IntronA ali do dva dni po prenehanju terapije lahko nastopi hipotenzija, zaradi katere je lahko potrebna podporna terapija.

#### *Potreba po ustrezni hidraciji*

Pri bolnikih na terapiji z zdravilom IntronA morate vzdrževati ustrezno hidracijo, saj so pri nekaterih bolnikih opažali hipotenzijo zaradi izgube tekočine. V tem primeru je lahko potrebno nadomeščanje tekočine.

#### *Zvišana telesna temperatura*

Četudi je zvišana telesna temperatura lahko povezana z gripoznim sindromom, ki je pogost med zdravljenjem z interferonom, morate najprej izključiti druge vzroke za trdovratno zvišano telesno temperaturo.

#### *Bolniki z izčrpavajočimi bolezenskimi stanji*

Zdravilo IntronA morate uporabljati previdno pri bolnikih z izčrpavajočimi bolezenskimi stanji, npr. pri tistih s pljučno boleznijo v anamnezi (npr. kronično obstruktivno pljučno boleznijo) ali sladkorno boleznijo z nagnjenostjo h ketoacidozi. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih z motnjami koagulacije (npr. tromboflebitisom, pljučno embolijo) ali hudo mielosupresijo.

#### *Pljučne bolezni*

Pri bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa, vključno s tistimi, zdravljenimi z zdravilom IntronA, so redko opažali pljučne infiltrate, pnevmonitis in pljučnico, ki so se občasno končali celo s smrtnim izidom. Etiologija teh motenj ni bila ugotovljena. O teh simptomih so poročali pogostejše pri sočasni uporabi kitajskega zeliščnega pripravka shosaikoto in interferona alfa (glejte poglavje 4.5). Pri vseh bolnikih, pri katerih se pojavijo zvišana telesna temperatura, kašelj, dispneja ali kakšni drugi respiratorni simptomi, morate opraviti rentgensko slikanje prsnega koša. Če rentgenogram pokaže pljučne infiltrate ali znake motenj pljučne funkcije, morate bolnika skrbno nadzorovati in po potrebi ukiniti interferon alfa. Četudi so o tem pojavu poročali pogostejše pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C, zdravljenih z interferonom alfa, so o njem poročali tudi pri bolnikih z malignimi boleznimi, zdravljenih z interferonom alfa. Kaže, da pljučni neželeni učinki minejo ob takojšnji ukinitvi interferona alfa in zdravljenju s kortikosteroidi.

#### *Očesni neželeni učinki*

V redkih primerih so po zdravljenju z alfa interferoni poročali o očesnih neželenih učinkih (glejte poglavje 4.8), npr. krvavitvah v mrežnico, belih ali rumenih lisah na površini mrežnice (cotton wool spots), seroznem odstopu mrežnice in zamašitvi mrežnične arterije ali vene. Pri vseh bolnikih je potreben oftalmološki pregled na začetku zdravljenja. Vsi bolniki, ki tožijo o spremembah ostrine vida ali vidnega polja ali ki imajo druge oftalmološke simptome med zdravljenjem z zdravilom IntronA, morajo biti takoj poslani na celoten oftalmološki pregled. Med zdravljenjem z zdravilom IntronA priporočamo redne preglede vida, še posebej pri bolnikih z boleznimi, ki so lahko povezane z retinopatijo, kot sta sladkorna bolezen ali hipertenzija. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo nove oftalmološke motnje ali se obstoječe poslabšajo, premislite o prekinitvi zdravljenja z zdravilom IntronA.

#### *Otopelost, koma in encefalopatija*

Pri nekaterih bolnikih so ugotavljali močnejšo otopelost in komo, vključno s primeri encefalopatije, običajno pri starostnikih, zdravljenih z večjimi odmerki. Ti učinki so na splošno reverzibilni, vendar pa so bili pri manjšem številu bolnikov za njihovo popolno odpravo potrebni tudi do 3 tedni. Zelo redko so pri uporabi velikih odmerkov zdravila IntronA nastopili napadi krčev.

#### *Bolniki z že obstoječimi srčnimi motnjami*

Odrasle bolnike s kongestivnim srčnim popuščanjem ali miokardnim infarktom v pretekli anamnezi in/ali s predhodnimi ali obstoječimi aritmijami, ki potrebujejo terapijo z zdravilom IntronA, morate skrbno spremljati. Priporočamo, da pri bolnikih z že obstoječimi srčnimi motnjami in/ali tistih, ki so v napredovanih stadijih maligne bolezni, EKG posnamete pred in po terapiji. Srčne aritmije (predvsem supraventrikularne) se običajno odzovejo na konvencionalno terapijo, vendar je pri njih lahko potrebna ukinitvev terapije z zdravilom IntronA. Podatkov o otrocih in mladostnikih s srčno boleznijo v anamnezi ni.

### *Hipertrigliceridemija*

Opazili so hipertrigliceridemijo in poslabšanje hipertrigliceridemije, ki je bilo včasih hudo, zato priporočamo spremljanje lipidov v krvi.

### *Bolniki s psoriazo in sarkoidozo*

Zaradi poročil, da je interferon alfa poslabšal že obstoječo psoriazo in sarkoidozo, priporočamo, da pri bolnikih s psoriazo in sarkoidozo zdravilo IntronA uporabljate le, če njegove morebitne koristi odtehtajo možno tveganje.

### *Zavrnitev ledvičnega in jetrnega presadka*

Preliminarni podatki kažejo, da je lahko zdravljenje z interferonom alfa povezano z večjo pogostnostjo zavrnitve ledvičnega presadka. Poročali so tudi o zavrnitvi jetrnega presadka.

### *Avtoprotitelesa in avtoimune bolezni*

Med zdravljenjem z alfa interferoni so poročali o pojavu avtoprotiteles in avtoimunih bolezni. Bolniki, ki so nagnjeni k nastanku avtoimunih bolezni, so lahko bolj ogroženi zaradi tega. Bolnike z znaki ali simptomi, ki bi lahko bili združljivi z avtoimuno boleznijo, morate skrbno preiskati ter pri njih ponovno oceniti razmerje med koristmi in tveganji nadaljnje terapije z interferonom (glejte tudi poglavji 4.4 Kronični hepatitis C, monoterapija (motnje ščitnice) in 4.8).

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C, ki so se zdravili z interferonom, so poročali o primerih sindroma Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). To je granulomatozna vnetna bolezen, ki prizadene oči, slušni aparat, možganske ovojnice in kožo. Če sumite na sindrom VKH, morate bolniku ukiniti protivirusno zdravljenje in se posvetovati glede uvedbe kortikosteroidne terapije (glejte poglavje 4.8).

### Sočasna kemoterapija

Uporaba zdravila IntronA skupaj z drugimi kemoterapevtiki (npr. Ara-C, ciklofosfamidom, doksorubicinom, tenipozidom) lahko poveča tveganje toksičnosti (tako jakost kot trajanje), ki je lahko smrtno nevarna ali povzroči smrt zaradi sočasno danega zdravila. Najpogosteje poročani neželeni učinki, ki so lahko smrtno nevarni ali smrtni, so npr. mukozitis, driska, nevtropenija, ledvična okvara ter motnje elektrolitskega ravnovesja. Zaradi nevarnosti povečane toksičnosti je potrebno skrbno prilagajanje odmerkov zdravila IntronA in sočasno uporabljenih kemoterapevtikov (glejte poglavje 4.5). Pri uporabi zdravila IntronA skupaj s hidrksisečnino se lahko poveča pogostnost in resnost kožnega vaskulitisa.

### Kronični hepatitis C

#### *Kombinirana terapija z ribavirinom*

Če boste zdravilo IntronA pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C uporabljali skupaj z ribavirinom, glejte tudi SPC za ribavirin.

Pri vseh bolnikih, vključenih v raziskave kroničnega hepatitisa C, so pred vključitvijo v raziskavo opravili jetrno biopsijo, vendar je v določenih primerih (tj. pri bolnikih z genotipoma 2 in 3), zdravljenje možno tudi brez histološke potrditve. Pri odločanju, ali je pred začetkom zdravljenja potrebna biopsija jeter, upoštevajte tekoče smernice za zdravljenje.

#### *Monoterapija*

V redkih primerih so se pri odraslih bolnikih, zdravljenih z zdravilom IntronA zaradi kroničnega hepatitisa C, pojavile bolezni ščitnice, bodisi hipotiroza ali hipertiroza. V kliničnih raziskavah terapije z zdravilom IntronA so se pri 2,8 % vseh bolnikov pojavile bolezni ščitnice. Te so nadzorovali s konvencionalno terapijo za motnje delovanja ščitnice. Mehanizem, prek katerega lahko zdravilo IntronA vpliva na ščitnico, ni znan. Pred uvedbo terapije z zdravilom IntronA za zdravljenje kroničnega hepatitisa C določite serumsko koncentracijo tirotropnega hormona (TSH). Vse motnje v delovanju ščitnice, ki jih takrat ugotovite, morate zdraviti s konvencionalno terapijo. Terapijo z zdravilom IntronA lahko začnete, če je koncentracijo TSH mogoče z zdravili ohranjati v normalnem razponu vrednosti. Če se pri bolniku med zdravljenjem z zdravilom IntronA pojavijo simptomi, ki kažejo na morebitne motnje delovanja žleze ščitnice, določite koncentracijo TSH. V primeru motenj delovanja žleze ščitnice lahko terapijo z zdravilom IntronA nadaljujete, če boste z zdravili lahko ohranjali koncentracijo TSH v normalnem razponu vrednosti. Po prekinitvi terapije z zdravilom

IntronA motnje delovanja žleze ščitnice, ki so se pojavile med terapijo, niso minile (glejte tudi Dodatno spremljanje žleze ščitnice pri otrocih in mladostnikih).

#### *Dodatno spremljanje žleze ščitnice pri otrocih in mladostnikih*

Pri približno 12 % otrok, zdravljenih s kombinirano terapijo z interferonom alfa-2b in ribavirinom, se je pojavilo povečanje vrednosti tirotropnega hormona (TSH). Pri nadaljnjih 4 % bolnikov je prišlo do prehodnega zmanjšanja vrednosti pod spodnjo mejo normale. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom IntronA je treba oceniti vrednosti TSH, morebitne motnje delovanja žleze ščitnice, ki jih pri tem ugotovite, pa je treba zdraviti z običajno terapijo. Zdravljenje z zdravilom IntronA lahko uvedete, če boste vrednosti TSH lahko z zdravili ohranili v normalnem razponu. Opazili so motnje delovanja žleze ščitnice med zdravljenjem z interferonom alfa-2b in ribavirinom. Če ugotovite motnje delovanja ščitnice, je treba pri bolniku oceniti stanje žleze ščitnice in ga zdraviti glede na klinično stanje. Otroke in mladostnike je treba spremljati na vsake 3 mesece in pri njih iskati morebitne znake motenj delovanja ščitnice (npr. spremembe vrednosti TSH).

#### *Sočasna okužba s HCV/HIV*

Pri bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusom HIV in prejemajo visoko aktivno protivirusno terapijo (Highly Active Anti-Retroviral Therapy - HAART), je lahko tveganje za nastanek laktacidoze povečano, zato svetujemo previdnost pri dodatku zdravila IntronA in ribavirina terapiji HAART (glejte SPC za ribavirin). Pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina ter zidovudinom, se lahko poveča tveganje za pojav anemije.

Pri bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusom HIV in imajo napredovano cirozo ter prejemajo terapijo HAART, je lahko povečano tveganje za jetrno dekompenzacijo in smrt. Dodatek terapije z alfa interferoni, in sicer v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom, lahko poveča tveganje pri tej podskupini bolnikov.

#### *Sočasna okužba s HCV/HBV*

Pri bolnikih, zdravljenih z interferoni, ki so bili sočasno okuženi z virusoma hepatitis B in C, so poročali o primerih reaktivacije hepatitisa B (nekaterih s hujšimi posledicami). Pogostnost takšne reaktivacije se zdi majhna.

Pred začetkom zdravljenja hepatitisa C z interferonom je treba vse bolnike testirati za hepatitis B. Bolnike, sočasno okužene s hepatitisom B in C je nato treba spremljati in obravnavati v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami.

#### *Bolezni zob in obzobnih tkiv*

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IntronA in ribavirin v kombinirani terapiji, so poročali o boleznih zob in obzobnih tkiv, ki lahko vodijo do izgube zob. Poleg tega bi lahko med dolgotrajnim zdravljenjem s kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina imela škodljiv vpliv na zobe in ustno sluznico tudi suha usta. Bolniki si morajo temeljito ščetkati zobe dvakrat na dan in redno hoditi na preglede k zobozdravniku. Nekateri bolniki lahko tudi bruhamo. Če pride do te reakcije, naj si potem temeljito sperejo usta.

#### Laboratorijske preiskave

Standardne hematološke preiskave in biokemične preiskave krvi (celotna krvna slika in diferencialna krvna slika, število trombocitov, določanje elektrolitov, jetrnih encimov, serumskih beljakovin, bilirubina v serumu in serumskega kreatinina) morate opraviti pri vseh bolnikih, in sicer pred terapijo z zdravilom IntronA in redno med sistemsko terapijo z njim.

Med zdravljenjem hepatitisa B ali C je priporočljivo, da preiskave opravite v 1., 2., 4., 8., 12. in 16. tednu, potem pa vsak drugi mesec, in sicer ves čas zdravljenja. Tudi če se med terapijo z zdravilom IntronA naglo povečajo vrednosti ALT na 2-kratno začetno vrednost ali celo več, lahko terapijo z zdravilom IntronA nadaljujete, razen če opazate simptome in znake jetrne odpovedi. Med povečanjem vrednosti ALT morate na vsaka dva tedna opravljati naslednje preiskave delovanja jeter: določanje vrednosti ALT, protrombinskega časa, alkalne fosfataze, albumina in bilirubina.

Pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi malignega melanoma, morate spremljati delovanje jeter in število levkocitov ter diferencialno krvno sliko, in sicer enkrat na teden v uvajalni fazi zdravljenja, med vzdrževalno fazo zdravljenja pa enkrat na mesec.

#### Vpliv na plodnost

Interferon lahko zmanjša plodnost (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

#### Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila IntronA

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 0,5 ml, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

Narkotike, hipnotike ali sedative morate pri sočasni uporabi z zdravilom IntronA uporabljati previdno.

Interakcij med zdravilom IntronA in drugimi zdravili še niso v celoti ovrednotili. Pri sočasni uporabi zdravila IntronA in drugih potencialno mielosupresivnih učinkovin je potrebna previdnost.

Interferoni lahko vplivajo na oksidativne presnovne procese, kar morate upoštevati med sočasno terapijo z zdravili, ki se presnovijo po tej poti, npr. s ksantinskima derivatoma teofilinom in aminofilinom. Med sočasno terapijo s ksantinskimi učinkovinami morate spremljati serumsko koncentracijo teofilina in po potrebi prilagoditi odmere zdravila.

Pri bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa, vključno z zdravilom IntronA, so redko opažali pljučne infiltrate, pnevmonitis in pljučnico, ki so občasno vodili celo do smrti bolnika. Etiologija teh motenj ni bila ugotovljena. O teh simptomih so poročali pogosteje pri sočasni uporabi kitajskega zeliščnega pripravka shosaikoto in interferona alfa (glejte poglavje 4.4).

Uporaba zdravila IntronA skupaj z drugimi kemoterapevtiki (npr. Ara-C, ciklofosfamidom, doksorubicinom, tenipozidom) lahko poveča tveganje za toksičnost zdravila (tako jakost kot trajanje) (glejte poglavje 4.4).

Če boste zdravilo IntronA pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C uporabljali v kombinaciji z ribavirinom, glejte tudi SPC za ribavirin.

Klinično preskušanje, v katerem so proučevali uporabo kombinacije telbivudina, v odmerku 600 mg na dan, in pegiliranega interferona alfa-2a, v odmerku 180 mikrogramov subkutano enkrat na teden, je pokazalo, da je ta kombinacija povezana s povečanim tveganjem za pojav periferne nevropatije. Mehanizem nastanka periferne nevropatije ni znan (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5 v SPC-ju za telbivudin). Poleg tega varnost in učinkovitost uporabe telbivudina v kombinaciji z interferoni za zdravljenje kroničnega hepatitisa B nista bili dokazani. Kombinacija zdravila IntronA in telbivudina je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pri ženskah, zdravljenih s humanim levkocitnim interferonom, so poročali o zmanjšanih serumskih koncentracijah estradiola in progesterona.

Zdravilo IntronA uporabljajte previdno pri plodnih moških.

#### *Kombinirana terapija z ribavirinom*

Ribavirin lahko povzroči hude poškodbe ploda, če se uporablja med nosečnostjo, zato je potrebna skrajna previdnost v izogib nosečnosti pri bolnicah ali pri partnerkah bolnikov, ki jemljejo zdravilo IntronA v kombinaciji z ribavirinom. Ženske v rodni dobi morajo učinkovito kontracepcijo uporabljati med zdravljenjem in še 4 mesece po zaključku zdravljenja. Moški bolniki ali njihove partnerke morajo učinkovito kontracepcijo uporabljati med zdravljenjem in še 7 mesecev po zaključku zdravljenja (glejte SPC za ribavirin).

#### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi interferon alfa-2b pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo IntronA uporabljajte v času nosečnosti le, če njegove potencialne koristi upravičijo potencialno tveganje za plod.

#### *Kombinirana terapija z ribavirinom*

Zdravljenje z ribavirinom je kontraindicirano pri nosečnicah.

#### Dojenje

Ni znano, ali se sestavine tega zdravila izločajo v materino mleko pri človeku. Zaradi nevarnosti neželenih učinkov pri dojenih dojenčkih naj matere dojenje prekinejo pred začetkom zdravljenja.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Bolnike poučite, da bodo med zdravljenjem z zdravilom IntronA lahko utrujeni, zaspani ali zmedeni in da je zato priporočljivo, da se izogibajo vožnji ali upravljanju strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

Če boste zdravilo IntronA pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C uporabljali v kombinaciji z ribavirinom, si preberite podatke o z ribavirinom povezanih neželenih učinkih v SPC-ju za ribavirin.

V kliničnih raziskavah, opravljenih za širok razpon indikacij in širok razpon odmerkov (od 6 mio. i.e./m<sup>2</sup> na teden pri dlakastocelični levkemiji do 100 mio. i.e./m<sup>2</sup> na teden pri melanomu), so bili najpogostejše poročani neželeni učinki zvišana telesna temperatura, utrujenost, glavobol in mialgija. Zvišana telesna temperatura in utrujenost sta pogosto izginila v roku 72 ur po prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja.

#### Odrasli

V kliničnih preskušanjih pri skupini bolnikov s hepatitisom C so bolnike eno leto zdravili z zdravilom IntronA samim ali v kombinaciji z ribavirinom. Vsi bolniki v teh preskušanjih so prejeli 3 milijone i.e. zdravila IntronA trikrat na teden. V **Preglednici 1** je podana pogostnost (z zdravljenjem povezanih) neželenih učinkov, o katerih so poročali pri predhodno nezdravljenih bolnikih v kliničnih preskušanjih, v katerih so se zdravili eno leto. Po jakosti so bili neželeni učinki običajno blagi do zmerni. Neželeni učinki, podani v **Preglednici 1**, so povzeti iz kliničnih preskušanj in iz obdobja trženja. V posameznih organskih sistemih so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti v naslednje kategorije: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) oziroma pogostnost ni znana. V posameznih skupinah glede pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

|                                                                                                                                                                      |                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Preglednica 1</b> Neželeni učinki, o katerih so poročali med kliničnimi preskušaji ali v obdobju trženja za zdravilo IntronA samo ali v kombinaciji z ribavirinom |                        |
| <b>Organski sistem</b>                                                                                                                                               | <b>Neželeni učinki</b> |

|                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Občasni:<br>Redki:<br>Neznana pogostnost:  | faringitis*, virusna okužba*<br>bronhitis, sinusitis, herpes simpleks (rezistenca), rinitis<br>bakterijska okužba<br>pljučnica <sup>§</sup> , sepsa<br>reaktivacija hepatitisa B pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV/HBV                                                                                                                                                          |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost:      | levkopenija<br>trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija<br>aplastična anemija<br>čista aplazija eritrocitov, idiopatska trombocitopenična purpura, trombotična trombocitopenična purpura                                                                                                                                                                                     |
| <b>Bolezni imunskega sistema<sup>§</sup></b><br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost:                                  | sarkoidoza, poslabšanje sarkoidoze<br>sistemski eritematozni lupus, vaskulitis, revmatoidni artritis (nov pojav ali poslabšanje obstoječega), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, akutne preobčutljivostne reakcije vključno z urtikarijo, angioedemom, bronhokonstrikcijo in anafilaksijo <sup>§</sup>                                                                                  |
| <b>Bolezni endokrinega sistema</b><br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                       | hipotiroidizem <sup>§</sup> , hipertiroidizem <sup>§</sup><br>sladkorna bolezen, poslabšanje sladkorne bolezni                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                   | anoreksija<br>hipokalcemija, dehidracija, hiperurikemija, žeja<br>hiperglikemija, hipertrigliceridemija <sup>§</sup> , povečan apetit                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Psihiatrične motnje<sup>§</sup></b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Redki:<br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost: | depresija, nespečnost, tesnoba, čustvena labilnost*, vznemirljenost, živčnost<br>zmedenost, motnje spanja, zmanjšana spolna slama<br>samomorilne misli<br>samomor, poskusi samomora, agresivno obnašanje (včasih usmerjeno proti drugim), psihoza, vključno s halucinacijami<br>morilske misli, spremembe duševnega stanja <sup>§</sup> , manija, bipolarna motnja                 |
| <b>Bolezni živčevja<sup>§</sup></b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Občasni:<br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost:  | omotica, glavobol, motnje koncentracije, suha usta<br>tremor, parestezije, hipoestezija, migrena, zardevanje, zaspanost, motnje okusa<br>periferna nevropatija<br>možganskožilne krvavitve, možganskožilna ishemija, epileptični napad, motnje zavesti, encefalopatija<br>mononevropatije, koma <sup>§</sup>                                                                       |
| <b>Očesne bolezni</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Redki:<br>Neznana pogostnost:                                 | zamegljen vid<br>konjunktivitis, motnje vida, motnje solznih žlez, boleče oči<br>krvavitve na mrežnici <sup>§</sup> , retinopatija (vključno z edemom makule), zamašitev mrežnične arterije ali vene <sup>§</sup> , vnetje vidnega živca, papiloedem, zmanjšanje ostrine vida ali vidnega polja, bele ali rumene lise na površini mrežnice <sup>§</sup><br>serozni odstop mrežnice |
| <b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b><br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                     | vrtočlavica, tinitus<br>izguba sluha, motnje sluha                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Srčne bolezni</b><br>Pogosti:<br>Občasni:<br>Redki:<br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost:                                      | palpitacije, tahikardija<br>perikarditis<br>kardiomiopatija<br>miokardni infarkt, ishemija srca<br>kongestivno srčno popuščanje, perikardni izliv, aritmija                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Žilne bolezni</b><br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                                                   | hipertenzija<br>periferna ishemija, hipotenzija <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost: | dispneja*, kašelj*<br>epistaksa, bolezni dihal, zamašen nos, izcedek iz nosu,<br>neproduktiven kašelj<br>pljučni infiltrati <sup>§</sup> , pnevmonitis <sup>§</sup><br>pljučna fibroza, pljučna arterijska hipertenzija*                                                                                                                                            |
| <b>Bolezni prebavil</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost:                                        | navzea oz. bruhanje, trebušne bolečine, driska, stomatitis,<br>dispepsija<br>ulcerozni stomatitis, bolečine v zgornjem desnem kvadrantu<br>trebuha, glositis, gingivitis, zaprtje, vodeno blato<br>pankreatitis, ishemični kolitis, ulcerozni kolitis, krvavitve iz<br>dlesni<br>periodontalna bolezen NOS, zobna bolezen NOS <sup>§</sup> ,<br>pigmentacija jezika |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b><br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                           | hepatomegalija<br>hepatotoksičnost (vključno s smrtnimi primeri)                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                       | alopecija, pruritus*, suha koža*, izpuščaj*, povečano<br>potenje<br>psoriza (nov pojav ali poslabšanje obstoječe) <sup>§</sup> ,<br>makulopapulozni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, ekcem,<br>eritem, kožna bolezen<br>Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna<br>nekroliza, multififormni eritem                                                          |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:                          | mialgija, artralgija, mišičnoskeletne bolečine<br>artritis<br>rabdmioliza, miozitis, krči v nogah, bolečine v hrbtu                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Bolezni sečil</b><br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                                                   | pogosto uriniranje<br>ledvična odpoved, ledvična insuficienca, nefrotski sindrom                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b><br>Pogosti:                                                                                    | amenoreja, bolečine v dojkah, dismenoreja, menoragija,<br>motnje menstruacije, bolezni nožnice                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                | vnetje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja*,<br>utrujenost, mrzlica, zvišana telesna temperatura <sup>§</sup> , gripi<br>podobni simptomi <sup>§</sup> , astenija, razdražljivost, bolečine v<br>prsnem košu, splošno slabo počutje<br>bolečina na mestu injiciranja<br>nekroza na mestu injiciranja, obrazni edem                                  |
| <b>Preiskave</b><br>Zelo pogosti:                                                                                                 | hujšanje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

\*Ti učinki so bili pogosti samo pri jemanju zdravila IntronA v monoterapiji.

§Glejte poglavje 4.4.

#Velja za skupino zdravil, ki vsebujejo interferone – glejte Pljučna arterijska hipertenzija spodaj.

O teh neželenih učinkih so poročali tudi pri monoterapiji z zdravilom IntronA.

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri hepatitisu C, so skladni s tistimi, o katerih so poročali pri uporabi zdravila IntronA za druge indikacije, z nekaterimi pričakovanimi povečanjem pojavnosti v odvisnosti od odmerka zdravila. Na primer, v raziskavi adjuvantne terapije z velikimi odmerki zdravila IntronA pri bolnikih z melanomom so bile pojavnosti utrujenosti, zvišane telesne temperature, mialgije, nevtropenije oz. anemije, anoreksije, navzeje in bruhanja, driske, mrzlice, gripi podobni simptomov, depresije, alopecije, sprememb okusa in omotice večje kot v raziskavah hepatitisa C. Tudi njihova jakost se je pri terapiji z velikimi odmerki povečala (stopnja 3 po WHO pri 66 % bolnikov in stopnja 4 po WHO pri 14 % bolnikov) v primerjavi z blago do zmerno jakostjo, ki se običajno pojavlja pri manjših odmerkih. Neželene učinke so običajno obvladovali s prilagajanjem odmerkov.

Videti je bilo, da so kardiovaskularni (KVS) neželeni učinki, še posebej aritmija, odvisni predvsem od obstoječe KVS bolezni in predhodne terapije s kardiotoksičnimi snovmi (glejte poglavje 4.4). V redkih primerih so pri bolnikih, ki prej niso imeli nikakršnih znakov srčne bolezni, poročali o kardiomiopatiji, ki je po ukinitvi interferona alfa lahko reverzibilna (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo interferon alfa, so poročali o primerih pljučne arterijske hipertenzije (PAH), zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja zanjo (to so na primer portalna hipertenzija, okužba z virusom HIV ali ciroza). O dogodkih so poročali ob različnih časovnih točkah, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z interferonom alfa.

Pri uporabi alfa interferonov so poročali o širokem razponu avtoimunih bolezni in bolezni imunskega sistema, npr. motnjah delovanja žleze ščitnice, sistemskem eritematoznem lupusu, revmatoidnem artritisu (novonastalem ali poslabšanem), idiopatski in trombotični trombocitopenični purpuri, vaskulitisu ter nevropatijah, vključno z mononevropatijami (glejte tudi poglavje 4.4).

Med klinično pomembna odstopanja laboratorijskih vrednosti, ki se najpogosteje pojavijo pri odmerkih, večjih od 10 milijonov i.e. na dan, sodijo zmanjšanje števila granulocitov in levkocitov, zmanjšanje vrednosti hemoglobina in števila trombocitov, povečanje vrednosti alkalne fosfataze, LDH, serumskega kreatinina in dušika sečnine v serumu. Poročali so o zmerni in navadno reverzibilni pancitopeniji. Povečanje serumske vrednosti ALT/AST (SGPT/SGOT) so opazili kot motnjo pri nekaterih osebah brez hepatitisa in tudi pri nekaterih bolnikih s kroničnim hepatitisom B skladno z očistkom virusne DNAP.

#### Otroci in mladostniki

##### *Kronični hepatitis C - kombinirano zdravljenje z ribavirinom*

V kliničnih preskušanjih pri 118 otrocih in mladostnikih (starih od 3 do 16 let) je bilo pri 6 % zdravljenje ukinjeno zaradi neželenih učinkov. Na splošno je bil profil neželenih učinkov v omejeni proučevani populaciji otrok in mladostnikov podoben kot pri odraslih, čeprav obstaja za pediatrične bolnike še posebna skrb glede zastoja rasti, saj so med zdravljenjem opazili zmanjšanje percentila višine (srednje zmanjšanje za 9 percentilov) in percentila telesne mase (srednje zmanjšanje za 13 percentilov). V obdobju 5-letnega spremljanja bolnikov po zaključku zdravljenja je bila srednja višina otrok v 44. percentilu, kar je pod mediano vrednostjo normativne populacije in manj od srednje vrednosti njihove višine na začetku zdravljenja (48. percentil). Pri dvajsetih otrocih (21 %) od skupaj 97 otrok se je od začetka zdravljenja do konca dolgoročnega spremljanja bolnikov (do 5 let) percentil telesne višine zmanjšal za > 15 percentilov, pri 10 od teh 20 otrok pa se je percentil telesne višine zmanjšal za > 30 percentilov. Za 14 od teh otrok je bila na voljo končna telesna višina in pokazalo se je, da se je 10 do 12 let po končanem zdravljenju pri 12-ih še naprej kazalo zmanjšanje telesne višine za > 15 percentilov. V času kombinirane terapije z zdravilom IntronA in ribavirinom, ki je trajala do 48 tednov, so opazili zastoj rasti, ki je imel pri nekaterih bolnikih za posledico manjšo končno telesno višino. Zmanjšanje srednjega percentila višine od začetka zdravljenja do konca dolgoročnega spremljanja bolnikov pa je bilo najbolj izrazito pri otrocih pred puberteto (glejte poglavje 4.4).

Poleg tega so pri pediatričnih bolnikih med zdravljenjem in v 6-mesečnem obdobju spremljanja bolnikov po zdravljenju pogosteje poročali o samomorilnih mislih ali poskusih samomora kot pri odraslih bolnikih (2,4 % v primerjavi z 1 %). Kot odrasli bolniki so imeli tudi otroci in mladostniki še druge psihiatrične neželene učinke (npr. depresijo, čustveno labilnost in zaspanost) (glejte poglavje 4.4). Poleg tega so se pri otrocih in mladostnikih pogosteje kot pri odraslih bolnikih pojavile težave na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura, anoreksija, bruhanje in čustvena labilnost. Prilagoditev odmerka je bila potrebna pri 30 % bolnikov, najpogosteje zaradi anemije in nevtropenije.

Neželeni učinki, ki so navedeni v **Preglednici 2**, so povzeti iz dveh multicentričnih kliničnih preskušanj pri otrocih in mladostnikih.

V posameznih organskih sistemih so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti v naslednji dve kategoriji: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). V posameznih skupinah glede pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

| <b>Preglednica 2</b> Neželeni učinki, o katerih so zelo pogosto in pogosto poročali v kliničnih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih s kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina |                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Organski sistem</b>                                                                                                                                                                             | <b>Neželeni učinki</b>                                                                                                                                                                                        |
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                                                                                                              | virusna okužba, faringitis<br>glivna okužba, bakterijska okužba, okužba pljuč, vnetje srednjega ušesa, zobni absces, herpes simpleks, okužba sečil, vaginitis, gastroenteritis                                |
| <b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b><br>Pogosti:                                                                                                     | neoplazme (nedoločene)                                                                                                                                                                                        |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                                                                                                           | anemija, nevtropenija<br>trombocitopenija, limfadenopatija                                                                                                                                                    |
| <b>Bolezni endokrinega sistema</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                                                                                                                    | hipotiroidizem <sup>§</sup><br>hipertiroidizem <sup>§</sup> , virilizem                                                                                                                                       |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                                                                                                                 | anoreksija<br>hipertrigliceridemija <sup>§</sup> , hiperurikemija, povečan apetit                                                                                                                             |
| <b>Psihiatrične motnje<sup>§</sup></b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                                                                                                                | depresija, čustvena nestabilnost, nespečnost<br>samomorilne misli, agresivne reakcije, zmedenost, vedenjske motnje, vznemirjenost, somnambulizem, tesnoba, živčnost, motnje spanja, nenormalne sanje, apatija |
| <b>Bolezni živčevja<sup>§</sup></b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                                                                                                                   | glavobol, omotica<br>hiperkinezija, tremor, disfonija, parestezije, hipoestezija, hiperestezija, motnje koncentracije, zaspanost                                                                              |
| <b>Očesne bolezni</b><br>Pogosti:                                                                                                                                                                  | konjunktivitis, boleče oči, motnje vida, bolezni solzne žleze                                                                                                                                                 |
| <b>Žilne bolezni</b><br>Pogosti:                                                                                                                                                                   | zardevanje, bledica                                                                                                                                                                                           |

|                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b><br>Pogosti:              | dispneja, tahipneja, epistaksa, kašelj, zamašen nos, draženje nosne sluznice, izcedek iz nosu, kihanje                                                                                                                                                                           |
| <b>Bolezni prebavil</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                    | driska, bruhanje, navzea, trebušne bolečine<br>razjede v ustih, ulcerozni stomatitis, stomatitis, bolečine v desnem zgornjem kvadrantu trebuha, dispepsija, glossitis, gastroezofagealni refluks, bolezni rektuma, bolezen prebavil, zaprtje, vodeno blato, zobobol, bolezni zob |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b><br>Pogosti:                                | motnje delovanja jeter                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                            | alopecija, izpuščaj<br>fotosenzitivne reakcije, makulopapulozni izpuščaj, ekcem, akne, kožne bolezni, bolezni nohtov, obarvanje kože, pruritus, suha koža, eritem, modrice, povečano potenje                                                                                     |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b><br>Zelo pogosti:           | artralgija, mialgija, mišičnoskeletne bolečine                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Bolezni sečil</b><br>Pogosti:                                                        | enureza, motnje uriniranja, urinska inkontinenca                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b><br>Pogosti:                                          | <u>ženske</u> : amenoreja, menoragija, motnje menstruacije, bolezni vagine<br><u>moški</u> : bolečine v modih                                                                                                                                                                    |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b><br>Zelo pogosti:<br><br>Pogosti: | vnetje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, utrujenost, mrzlica, zvišana telesna temperatura <sup>§</sup> , gripi podobni simptomi <sup>§</sup> , splošno slabo počutje, razdražljivost, bolečine v prsnem košu, astenija, edem, bolečine na mestu injiciranja   |
| <b>Preiskave</b><br>Zelo pogosti:                                                       | zmanjšana rast (premajhna telesna višina in/ali masa glede na starost) <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                              |
| <b>Poškodbe in zastrupitve</b><br>Pogosti:                                              | laceracije na koži                                                                                                                                                                                                                                                               |

<sup>§</sup>glejte poglavje 4.4

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja, ki bi vodil do akutnih kliničnih pojavov, vendar je kot pri vsaki farmakološko aktivni spojini indicirano simptomatsko zdravljenje s pogostim spremljanjem vitalnih znakov in natančnim opazovanjem bolnika.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: interferon alfa-2b, oznaka ATC: L03A B05

Zdravilo IntronA je sterilna, stabilna oblika visokoprečiščenega interferona alfa-2b, izdelanega s tehnikami rekombinantne DNA. Rekombinantni interferon alfa-2b je vodotopna beljakovina z molekulsko maso približno 19.300 daltonov. Pridobiva se iz klona E. coli, v katerega je vgrajen plasmidni hibrid, izdelan z genetskim inženiringom, ki vsebuje gen za interferon alfa-2b iz človeških levkocitov.

Aktivnost zdravila IntronA izražamo v i.e., pri čemer 1 mg rekombinantne beljakovine interferona alfa-2b ustreza  $2,6 \times 10^8$  i.e. Število mednarodnih enot se določi s primerjavo aktivnosti rekombinantnega interferona alfa-2b z aktivnostjo mednarodnega referenčnega pripravka interferona iz človeških levkocitov, ki ga je uvedla Svetovna zdravstvena organizacija.

Interferoni so skupina majhnih beljakovinskih molekul z molekulsko maso približno 15.000 do 21.000 daltonov. Izdelujejo in izločajo jih celice kot odziv na virusne okužbe ali različne sintetične ali biološke induktorje. Ugotovili so tri poglavitne razrede interferonov: alfa, beta in gama, ki pa tudi sami niso homogeni in lahko vsebujejo več različnih vrst interferonskih molekul. Pri človeku so tako ugotovili več kot 14 genetsko različnih alfa interferonov. IntronA je opredeljen kot rekombinantni interferon alfa-2b.

Interferoni delujejo na celice tako, da se vežejo na specifične membranske receptorje na celični površini. Videti je, da so človeški interferonski receptorji, ki so jih izolirali iz človeških limfoblastoidnih celic (Daudi), močno asimetrične beljakovinske molekule. Selektivni so za človeške, ne pa tudi za glodalske interferone, kar kaže na vrstno specifičnost. Tudi raziskave z drugimi interferoni so pokazale vrstno specifičnost. Znano pa je, da se določene vrste opic, npr. opice rhesus, odzovejo tudi na farmakodinamično stimulacijo s človeškimi interferoni tipa 1.

Izsledki številnih raziskav kažejo, da interferon po vezavi na celično membrano sproži zapleteno kaskado znotrajceličnih procesov, med drugim indukcijo določenih encimov. Menijo, da je ta proces vsaj deloma odgovoren za različne celične odzive na interferon, vključno z zavoro replikacije virusov v celicah okuženih z virusi, supresijo celične proliferacije in oblikami imunomodulacijskega delovanja, kot je okrepitev fagocitne aktivnosti makrofagov in povečanje specifične citotoksičnosti limfocitov za tarčne celice. Kateri koli ali vsi od teh učinkov lahko prispevajo k terapevtskemu delovanju interferona.

Rekombinantni interferon alfa-2b je v raziskavah na živalskih in človeških celičnih kulturah, pa tudi na človeških tumorskih ksenopresadkih na živalih, pokazal antiproliferativne učinke. *In vitro* je pokazal znatno imunomodulatorno delovanje.

Rekombinantni interferon alfa-2b zavira tudi replikacijo virusov *in vitro* in *in vivo*. Čeprav natančen protivirusni način delovanja rekombinantnega interferona alfa-2b ni znan, kaže, da spremeni presnovo celice gostiteljice. Tako zavira replikacijo virusov, če pa do replikacije kljub temu pride, potomski virioni ne morejo zapustiti celice.

### Kronični hepatitis B

Sedanje klinične izkušnje pri bolnikih, ki se zdravijo z interferonom alfa-2b 4 do 6 mesecev, kažejo, da lahko s terapijo dosežemo očistek serumske HBV-DNA. Opazili so tudi izboljšanje histološkega izvoda jeter. Pri odraslih bolnikih z izgubo HBeAg in HBV-DNA so ugotavljali znatno zmanjšanje obolenosti in umrljivosti.

Interferon alfa-2b (6 mio i.e./m<sup>2</sup> trikrat na teden 6 mesecev) so uporabljali pri otrocih s kroničnim aktivnim hepatitisom B. Zaradi pomanjkljivosti metodologije ni bilo mogoče dokazati učinkovitosti zdravila. Poleg tega so pri otrocih, zdravljenih z interferonom alfa-2b, opazili zmanjšano hitrost rasti in nekaj primerov depresije.

### Kronični hepatitis C pri odraslih bolnikih

Pri odraslih bolnikih, ki so prejeli interferon v kombinaciji z ribavirinom, je delež trajnega virološkega odziva 47 %. Boljša učinkovitost pa se je pokazala pri uporabi pegiliranega interferona v kombinaciji z ribavirinom (trajen virološki odziv 61 %, dosežen v študiji, opravljeni pri bolnikih, ki se prej še niso zdravili, z odmerkom ribavirina > 10,6 mg/kg,  $p < 0,01$ ).

Zdravilo IntronA v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom so preučevali v 4 randomiziranih kliničnih raziskavah tretje faze pri 2.552 bolnikih, ki še niso bili zdravljeni z interferonom in so imeli kronični hepatitis C. V teh raziskavah so primerjali učinkovitost zdravila IntronA v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom. Učinkovitost so opredelili kot trajen virološki odziv 6 mesecev po koncu zdravljenja. Bolniki, primerni za vključitev v te raziskave, so imeli kronični hepatitis C, ki je bil potrjen s pozitivnim izvidom testa verižne reakcije s polimerazo za HCV-RNA (PCR) (> 100 kopij/ml), izvidom jetrne biopsije, ki je histološko potrdil diagnozo kroničnega hepatitisa brez drugega vzroka za kronični hepatitis, ter nenormalno serumsko vrednostjo ALT.

Zdravilo IntronA so dajali bolnikom v odmerku 3 mio i.e. trikrat na teden, v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom. Večino bolnikov v teh kliničnih raziskavah so zdravili eno leto. Vse bolnike so spremljali še nadaljnjih 6 mesecev po koncu zdravljenja, da so ugotavljali trajen virološki odziv. Deleži trajnega virološkega odziva po terapevtskih skupinah, zdravljenih eno leto z zdravilom IntronA v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom (iz dveh raziskav), so podani v **preglednici 3**.

Sočasna uporaba zdravila IntronA z ribavirinom za zdravljenje kroničnega hepatitisa C pri predhodno nezdravljenih bolnikih je povečala učinkovitost zdravila IntronA za najmanj dvakrat. HCV genotip in virusna obremenitev na začetku zdravljenja sta znana prognostična dejavnika, ki vplivata na delež odziva. Povečan delež odziva na kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina v primerjavi s samim zdravilom IntronA se ohranja v vseh podskupinah. Relativna korist kombinirane terapije z zdravilom IntronA in ribavirinom je še posebej pomembna za podskupino bolnikov, ki jih je najtežje zdraviti (genotip 1 in velika virusna obremenitev) (**Preglednica 3**).

Deleži odziva v teh raziskavah so se povečevali s komplianco zdravljenja. Ne glede na genotip so imeli bolniki, ki so prejeli IntronA skupaj z ribavirinom in so prejeli  $\geq 80$  % terapije, večji trajen odziv 6 mesecev po enoletnem zdravljenju kot tisti, ki so prejeli < 80 % terapije (56 % v primerjavi z 32 % v raziskavi C/I98-580).

| <b>Preglednica 3</b> Deleži trajnega virološkega odziva pri uporabi zdravila IntronA in ribavirina (enoletno zdravljenje) glede na genotip in virusno obremenitev |                                        |                                          |                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>HCV Genotip</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>Vsi genotipi</b>                                                                                                                                               | <b>16 %</b>                            | <b>41 %</b>                              | <b>47 %</b>                        |
| <b>Genotip 1</b>                                                                                                                                                  | 9 %                                    | 29 %                                     | 33 %                               |
| Genotip 1<br>$\leq 2$ milijona<br>kopij/ml                                                                                                                        | 25 %                                   | 33 %                                     | 45 %                               |
| Genotip 1<br>> 2 milijona<br>kopij/ml                                                                                                                             | 3 %                                    | 27 %                                     | 29 %                               |
| <b>Genotip 2/3</b>                                                                                                                                                | 31 %                                   | 65 %                                     | 79 %                               |

I IntronA (3 mio i.e. trikrat na teden)

*Bolniki, sočasno okuženi s HCV/HIV*

Opravljeni sta bili dve preskušnji pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi z virusoma HCV in HIV. Na splošno so v obeh študijah opazili, da je bila pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IntronA z ribavirinom, manjša verjetnost za odziv kot pri tistih, ki so prejeli pegilirani interferon alfa-2b z ribavirinom. Odzivi na zdravljenje v obeh študijah so podani v **Preglednici 4**. Študija 1 (RIBAVIC; P01017) je bila randomizirana, multicentrična študija, v katero je bilo vključenih 412 predhodno nezdravljenih odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so bili sočasno okuženi z virusom HIV. Bolnike so naključno razporedili bodisi v skupino, ki je prejela pegilirani interferon alfa-2b (v odmerku 1,5 µg/kg/teden) z ribavirinom (v odmerku 800 mg/dan), ali pa v skupino, ki je prejela zdravilo IntronA (3 mio i.e. trikrat na teden) z ribavirinom (v odmerku 800 mg/dan), v obdobju 48 tednov, z nadaljnjim 6-mesečnim obdobjem spremljanja bolnikov. Študija 2 pa (P02080) je bila randomizirana enocentrična študija, v katero je bilo vključenih 95 predhodno nezdravljenih odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so bili sočasno okuženi z virusom HIV. Bolnike so naključno razporedili bodisi v skupino, ki je prejela pegilirani interferon alfa-2b (v odmerkih 100 ali 150 µg/teden, odvisno od telesne mase) z ribavirinom (v odmerku 800-1.200 mg/dan, odvisno od telesne mase), ali pa v skupino, ki je prejela zdravilo IntronA (3 m.i.e. trikrat na teden) z ribavirinom (v odmerku 800-1.200 mg/dan, odvisno od telesne mase). Zdravljenje je trajalo 48 tednov, z nadaljnjim 6-mesečnim obdobjem spremljanja bolnikov, razen pri tistih, ki so bili okuženi z genotipoma 2 ali 3 in so imeli virusno breme < 800.000 i.e./ml (Amplicor) - njih so zdravili 24 tednov z nadaljnjim 6-mesečnim obdobjem spremljanja.

**Preglednica 4** Trajni virološki odziv glede na genotip po uporabi zdravila IntronA v kombinaciji z ribavirinom v primerjavi z uporabo pegiliranega interferona alfa-2b v kombinaciji z ribavirinom pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi z virusoma HCV in HIV

|               | Študija 1 <sup>1</sup>                                               |                                                          |                         | Študija 2 <sup>2</sup>                                                                                    |                                                                             |                         |
|---------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
|               | pegilirani interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/teden) + ribavirin (800 mg) | IntronA (3 m.i.e. trikrat na teden) + ribavirin (800 mg) | vrednost p <sup>a</sup> | pegilirani interferon alfa-2b (100 ali 150 <sup>c</sup> µg/teden) + ribavirin (800-1.200 mg) <sup>d</sup> | IntronA (3 m.i.e. trikrat na teden) + ribavirin (800-1.200 mg) <sup>d</sup> | vrednost p <sup>b</sup> |
| Vsi           | 27 % (56/205)                                                        | 20 % (41/205)                                            | 0,047                   | 44 % (23/52)                                                                                              | 21 % (9/43)                                                                 | 0,017                   |
| Genotipa 1, 4 | 17 % (21/125)                                                        | 6 % (8/129)                                              | 0,006                   | 38 % (12/32)                                                                                              | 7 % (2/27)                                                                  | 0,007                   |
| Genotipa 2, 3 | 44 % (35/80)                                                         | 43 % (33/76)                                             | 0,88                    | 53 % (10/19)                                                                                              | 47 % (7/15)                                                                 | 0,730                   |

m.i.e. = milijonov mednarodnih enot; TIW = trikrat na teden

a: vrednost p na podlagi Cochran-Mantel Haenszelovega hi-kvadrat testa

b: vrednost p na podlagi testa hi-kvadrat

c: Preiskovanci s telesno maso < 75 kg so prejeli pegilirani interferon alfa-2b v odmerku 100 µg/teden in preiskovanci s telesno maso ≥ 75 kg so prejeli pegilirani interferon alfa-2b v odmerku 150 µg/teden.

d: Odmerki ribavirina so bili naslednji: 800 mg za bolnike < 60 kg, 1.000 mg za tiste s telesno maso od 60 do 75 kg in 1.200 mg za bolnike s telesno maso > 75 kg.

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

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

*Bolniki s ponovitvijo oz. relapsom bolezni*

Skupaj 345 bolnikov z relapsom po zdravljenju z interferonom alfa je bilo zdravljenih v dveh kliničnih raziskavah z zdravilom IntronA, v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom. Pri teh bolnikih je

dodatek ribavirina zdravilu IntronA povečal učinkovitost zdravila IntronA v monoterapiji kroničnega hepatitisa C za kar 10-krat (48,6 % v primerjavi s 4,7 %). Ta okrepitev učinkovitosti je vključevala odsotnost HCV v serumu (< 100 kopij/ml pri PCR), izboljšanje vnetja jeter in normalizacijo ALT in je bila še ohranjena ob merjenju 6 mesecev po koncu terapije.

#### *Dolgoročni podatki o učinkovitosti*

V veliko študijo so vključili skupaj 1.071 bolnikov, ki so bili predhodno vključeni v študijo z nepegiliranim interferonom alfa-2b ali z nepegiliranim interferonom alfa-2b in ribavirinom, da bi ovrednotili trajanje trajnega virološkega odziva in ocenili vpliv nadaljnjih negativnih izvidov določanja virusa na klinične izide. Pri 462 bolnikih se je zaključilo najmanj 5 letno dolgoročno spremljanje in le pri 12 bolnikih s trajnim virološkim odzivom od skupaj 492 bolnikov je prišlo do ponovitve bolezni v času te študije.

Kaplan-Meierjeva ocena ohranjanja trajnega virološkega odziva v obdobju 5 let za vse bolnike znaša 97 %, s 95 % intervalom zaupanja [95 %, 99 %].

Trajni virološki odziv po zdravljenju kronične okužbe z virusom hepatitisa C z nepegiliranim interferonom alfa-2b (z ali brez ribavirina) vodi do dolgotrajnega očistka virusa ter tako odpravi jetrno okužbo in omogoči klinično »ozdravitev« kronične okužbe z virusom hepatitisa C. To pa ne pomeni, da ne bo prišlo do jetrnih dogodkov pri bolnikih s cirozo (vključno s hepatokarcinomom).

#### Kronični hepatitis C pri otrocih in mladostnikih

Opravljen so bila tri klinična preskušanja pri otrocih in mladostnikih, dva s standardnim interferonom in ribavirinom in eno s pegiliranim interferonom in ribavirinom. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IntronA z ribavirinom, je bila manjša verjetnost odziva kot pri tistih, ki so prejeli pegilirani interferon alfa-2b in ribavirin.

Otroci in mladostniki, stari od 3 do 16 let, s kompenziranim kroničnim hepatitisom C in merljivimi količinami HCV RNA (kar je ocenil osrednji laboratorij z uporabo raziskovalnega testa RT-PCR), so bili vključeni v dve multicentrični preskušnji in so zdravilo IntronA prejeli v odmerku 3 mio i.e./m<sup>2</sup> trikrat na teden skupaj z ribavirinom v odmerku 15 mg/kg na dan v obdobju enega leta, čemur je sledilo 6-mesečno spremljanje po zdravljenju. V študijo je bilo vključenih skupno 118 bolnikov; od tega je bilo 57 % moških, 80 % bolnikov bele rase, 78 % bolnikov z genotipom 1 in 64 % otrok, starih ≤ 12 let. Populacija je vključevala predvsem otroke z blagim do zmernim hepatitisom C. V dveh multicentričnih preskušanjih je bil delež trajnega virološkega odziva pri otrocih in mladostnikih podoben tistemu pri odraslih. Zaradi pomanjkanja podatkov v teh dveh multicentričnih preskušanjih pri otrocih s hudim napredovanjem bolezni in možnostjo pojava neželenih učinkov je potrebno pred uporabo kombinacije ribavirina in interferona alfa-2b v tej populaciji skrbno pretehtati razmerje med koristnostjo zdravljenja in tveganjem (glejte poglavja 4.1, 4.4 in 4.8).

Povzetek izsledkov študije je podan v **Preglednici 5**.

| <b>Preglednica 5</b> Trajen virološki odziv pri predhodno nezdravljenih otrocih in mladostnikih |                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                 | <b>IntronA 3 mio i.e./m<sup>2</sup> 3-krat na teden<br/>+<br/>ribavirin 15 mg/kg/dan</b> |
| Skupni odziv <sup>a</sup> (n=118)                                                               | 54 (46 %)*                                                                               |
| Genotip 1 (n=92)                                                                                | 33 (36 %)*                                                                               |
| Genotip 2/3/4 (n=26)                                                                            | 21 (81 %)*                                                                               |

\* Število (%) bolnikov

<sup>a</sup> Opredeljeno kot vrednost HCV-RNA pod mejo detekcije z uporabo raziskovalnega testa RT-PCR ob koncu zdravljenja in v obdobju spremljanja bolnikov.

### Dolgoročni podatki o učinkovitosti zdravila

V petletno dolgoročno opazovalno študijo za spremljanje bolnikov so vključili 97 pediatričnih bolnikov s kroničnim hepatitisom C po zdravljenju v okviru multicentričnih preskušanj s standardnim interferonom. 70 % (68/97) vseh v študijo vključenih preizkušancev je študijo dokončalo in od tega jih je 75 % (42/56) doseglo trajni virološki odziv. Namen študije je bil opravljati letne ocene trajanja trajnega virološkega odziva (SVR - sustained virologic response) in oceniti vpliv nadaljnjega negativnega izvida navzočnosti virusa na klinični izid zdravljenja pri bolnikih, ki so pokazali trajni virološki odziv 24 tednov po 48-tedenskem zdravljenju z interferonom alfa-2b in ribavirinom. Pri vseh pediatričnih bolnikih razen pri enem se je trajni virološki odziv ohranil med dolgoročnim spremljanjem po zaključku zdravljenja z interferonom alfa-2b in ribavirinom. Kaplan-Meierjeva ocena ohranitve trajnega virološkega odziva v obdobju 5 let pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa-2b in ribavirinom, znaša 98 % [95 % IZ: 95 %, 100 %]. Poleg tega so bile pri 98 % bolnikov (51/52), ki so imeli normalne vrednosti ALT v 24. tednu spremljanja, ob njihovem zadnjem obisku ohranjene normalne vrednosti ALT.

SVR po zdravljenju kronične okužbe s HCV z nepegiliranim interferonom alfa-2b in ribavirinom vodi do dolgoročnega očistka virusa, s čimer zagotovimo odpravo jetrne okužbe in klinično 'ozdravitev' kronične okužbe s HCV. To pa ne izključuje pojava jetrnih dogodkov pri bolnikih s cirozo (vključno s hepatokarcinomom).

### Izsledki kliničnega preskušanja, opravljenega s pegiliranim interferonom alfa-2b in ribavirinom

Otroke in mladostnike, stare od 3 do 17 let, s kompenziranim kroničnim hepatitisom C in merljivimi vrednostmi HCV-RNA so vključili v multicentrično preskušanje in jih zdravili s peginterferonom alfa-2b v odmerku 60 µg/m<sup>2</sup> in ribavirinom v odmerku 15 mg/kg na dan enkrat na teden v obdobju 24 ali 48 tednov, glede na genotip HCV in virusno breme na začetku preskušanja. Vse bolnike so spremljali še 24 tednov po zdravljenju. Zdravilo se je skupno 107 bolnikov, od tega je bilo 52 % žensk, 89 % belcev, 67 % jih je imelo HCV genotipa 1 in 63 % jih je bilo starih < 12 let. Populacija, vključena v preskušanje, je bila sestavljena predvsem iz otrok z blagim do zmernim hepatitisom C. Zaradi pomanjkanja podatkov pri otrocih z močno napredovalo boleznijo in zaradi nevarnosti za pojav neželenih učinkov je treba pri tej skupini bolnikov skrbno pretehtati razmerje med tveganji in koristmi zdravljenja s kombinacijo peginterferona alfa-2b in ribavirina (glejte SPC-ja za peginterferon alfa-2b in ribavirin, poglavje 4.4). Povzetek izsledkov študije je podan v **Preglednici 6**.

| <b>Preglednica 6</b> Deleži trajnega virološkega odziva (n <sup>a,b</sup> (%)) pri predhodno nezdravljenih otrocih in mladostnikih po genotipu in dolžini zdravljenja - vsi preizkušanci<br>n = 107 |                  |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
|                                                                                                                                                                                                     | <b>24 tednov</b> | <b>48 tednov</b> |
| Vsi genotipi                                                                                                                                                                                        | 26/27 (96 %)     | 44/80 (55 %)     |
| Genotip 1                                                                                                                                                                                           | -                | 38/72 (53 %)     |
| Genotip 2                                                                                                                                                                                           | 14/15 (93 %)     | -                |
| Genotip 3 <sup>c</sup>                                                                                                                                                                              | 12/12 (100 %)    | 2/3 (67 %)       |
| Genotip 4                                                                                                                                                                                           | -                | 4/5 (80 %)       |

a: Odziv na zdravljenje je bil opredeljen kot nemerljiva vrednost HCV-RNA v 24. tednu po zdravljenju, spodnja meja detekcije = 125 i.e./ml.

b: n = število preiskovancev, ki so se odzvali na zdravljenje/število preiskovancev z danim genotipom virusa ter določeno dolžino zdravljenja

c: Bolniki z genotipom 3 in majhnim virusnim bremenom (< 600.000 i.e./ml) so prejeli 24-tedensko zdravljenje, tisti z genotipom 3 in velikim virusnim bremenom (≥ 600.000 i.e./ml) so prejeli 48-tedensko zdravljenje.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko zdravila IntronA so raziskovali pri zdravih prostovoljcih po enkratnih subkutanih odmerkih po 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> in 10 milijonov i.e., po intramuskularnem dajanju 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> in po 30-minutni intravenski infuziji. Srednja serumska koncentracija interferona po subkutanim injiciranjem je bila podobna tisti po intramuskularnem injiciranju. C<sub>max</sub> je bila dosežena 3 do 12 ur po manjšem odmerku in 6 do 8 ur po večjem odmerku. Razpolovna doba eliminacije interferona po injiciranju je bila približno 2 do 3 ure oz. 6 do 7 ur. Serumske koncentracije so bile pod mejo detekcije

16 oz. 24 ur po injiciranju. Tako pri subkutani uporabi kot pri intramuskularni uporabi je bila biološka uporabnost zdravila večja od 100 %.

Po intravenski uporabi so bile največje serumske koncentracije interferona (od 135 do 273 i.e./ml) dosežene ob koncu infuzije, potem pa so upadale nekoliko hitreje kot po subkutani ali intramuskularni uporabi zdravila in 4 ure po infuziji niso bile več merljive. Razpolovna doba eliminacije je bila približno 2 uri.

Koncentracija interferona v urinu je bila pod mejo detekcije pri vseh treh omenjenih načinih uporabe zdravila.

Testi za določanje nevtralizacijskega faktorja za interferon so bili opravljeni na vzorcih seruma pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IntronA v kliničnih preskušanjih, ki so potekala pod nadzorom družbe Schering-Plough. Nevtralizacijski faktorji za interferon so protitelesa, ki nevtralizirajo antivirno delovanje interferona. Klinična incidenca nevtralizacijskih faktorjev, ki se pojavijo pri sistemsko zdravljenih bolnikih z rakavimi boleznimi, je 2,9 %, pri bolnikih s kroničnim hepatitisom pa 6,2 %. Merljivi titri so majhni skoraj v vseh primerih in jih niso redno povezovali s prenehanjem odziva ali s kakršnim koli drugim avtoimunskim pojavom. Pri bolnikih s hepatitisom niso opazili prenehanja odzivnosti, očitno zaradi majhnih titrov.

#### Otroci in mladostniki

Farmakokinetične lastnosti pri večkratnem odmerjanju zdravila IntronA injekcije in kapsul ribavirina pri otrocih in mladostnikih s kroničnim hepatitisom C v starosti od 5 do 16 let so povzete v **Preglednici 7**. Farmakokinetika zdravila IntronA in ribavirina (z normaliziranim odmerkom) je podobna pri odraslih in otrocih ali mladostnikih.

| <b>Preglednica 7</b> Srednja vrednost (% CV) farmakokinetičnih parametrov pri večkratnem odmerjanju zdravila IntronA in kapsul ribavirina pri otrocih ali mladostnikih s kroničnim hepatitisom C |                                                                                 |                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>Parameter</b>                                                                                                                                                                                 | <b>Ribavirin</b><br>15 mg/kg na dan v obliki<br>2 deljenih odmerkov<br>(n = 17) | <b>IntronA</b><br>3 mio i.e./m <sup>2</sup> 3-krat na teden<br>(n = 54) |
| T <sub>max</sub> (h)                                                                                                                                                                             | 1,9 (83)                                                                        | 5,9 (36)                                                                |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)                                                                                                                                                                         | 3.275 (25)                                                                      | 51 (48)                                                                 |
| AUC*                                                                                                                                                                                             | 29.774 (26)                                                                     | 622 (48)                                                                |
| Navidezni očistek l/h/kg                                                                                                                                                                         | 0,27 (27)                                                                       | ni bil določen                                                          |

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

#### Prehajanje v semensko tekočino

Proučevali so prehajanje ribavirina v semensko tekočino. Koncentracija ribavirina v semenski tekočini je približno dvakrat večja kot v serumu, vendar ko so ocenili sistemsko izpostavljenost ribavirinu pri partnerki po spolnem odnosu z zdravljenim bolnikom, je bila ta še vedno zelo majhna v primerjavi s terapevtskimi plazemskimi koncentracijami ribavirina.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Čeprav interferon na splošno velja za vrstno specifičnega, so bile opravljene predklinične raziskave toksičnosti na živalih. Po injiciranju humanega rekombinantnega interferona alfa-2b do 3 mesece niso opazili nobenih znakov toksičnosti zdravila pri miših, podganah in kuncih. Vsakodnevno odmerjanje zdravila pri opicah vrste cynomolgus v odmerku 20 x 10<sup>6</sup> i.e./kg na dan 3 mesece ni povzročilo pomembne toksičnosti. Študije pa so pokazale toksičnost interferona pri opicah, ki so prejemale 100 x 10<sup>6</sup> i.e./kg na dan 3 mesece.

V predkliničnih raziskavah uporabe interferona pri nečloveških primatih so opazili motnje menstrualnega ciklusa (glejte poglavje 4.4).

Izsledki študij o vplivu na sposobnost razmnoževanja na živalih kažejo, da rekombinantni interferon alfa-2b ni bil teratogen za podgane in kunce in da ni negativno vplival na brejost, razvoj ploda ali na sposobnost razmnoževanja potomcev zdravljenih podgan. Za interferon alfa-2b so študije pokazale, da povzroča splav pri opicah rhesus (*Macaca mulatta*), če ga prejemajo v odmerku, ki je 90 oz. 180-krat večji od priporočenega intramuskularnega ali subkutanega odmerka 2 milijona i.e./m<sup>2</sup>. Splav so opazili v vseh skupinah po velikosti odmerka (7,5 milijonov, 15 milijonov in 30 milijonov i.e./kg), in je bil v primerjavi s kontrolno skupino statistično značilno pogostejši pri skupinah s srednjimi in velikimi odmerki (ki so ustrezali 90 oz. 180-kratnemu priporočenemu intramuskularnemu ali subkutanemu odmerku 2 milijona i.e./m<sup>2</sup>). Tudi za velike odmerke drugih oblik interferonov alfa in beta je znano, da povzročijo od odmerka odvisne učinke v smislu izgube ovulacije ali splava pri opicah rhesus.

Raziskave mutagenosti interferona alfa-2b niso pokazale nobenih neželenih učinkov.

#### Zdravilo IntronA in ribavirin

Študije za proučevanje učinkov zdravljenja z interferonom alfa-2b na rast, razvoj, spolno zorenje in vedenje živali niso bile opravljene pri mladih živalih. Predklinične študije juvenilne toksičnosti kažejo majhno, od odmerka odvisno zmanjšanje rasti glede na odmerke ribavirina pri podganah (če boste zdravilo IntronA uporabljali v kombinaciji z ribavirinom, glejte poglavje 5.3 v SPC-ju za zdravilo Rebetol).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

brezvodni natrijev hidrogenfosfat  
natrijev dihidrogen fosfat monohidrat  
dinatrijev edetat  
natrijev klorid  
metakrezol  
polisorbat 80  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

18 mesecev

V času roka uporabnosti z namenom transporta zdravila lahko raztopino shranjujete pri temperaturi do vključno 25 °C, in sicer do 7 dni pred uporabo. Zdravilo IntronA lahko postavite nazaj v hladilnik kadar koli v teh 7 dneh. Če zdravila ne porabite v teh 7 dneh, ga ne smete postaviti nazaj v hladilnik za naslednje obdobje shranjevanja, ampak ga morate zavreči.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

0,5 ml raztopine (kar ustreza 5 milijonom i.e.) je v viali z enkratnim odmerkom (iz stekla tipa I), z zamaškom (iz halobutilne gume) in zaporko s ploščico (iz aluminija) s pokrovčkom (iz polipropilena).

Zdravilo IntronA je na voljo v naslednjih pakiranjih:

- 1 viala
- 1 viala, 1 (1-mililitrska) injekcijska brizga, 1 injekcijska igla in 1 čistilni tampon
- 6 vial, 6 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 6 injekcijskih igel in 6 čistilnih tamponov
- 12 vial, 12 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 12 injekcijskih igel in 12 čistilnih tamponov

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Vse farmacevtske oblike in jakosti niso primerne za vse indikacije. Prosimo, pozorno izberite primerno obliko in jakost.

IntronA raztopino za injiciranje ali infundiranje lahko injicirate takoj, ko iz vial s sterilno injekcijsko brizgo posesate ustrezni odmere.

Natančna navodila za subkutano uporabo zdravila so opisana v navodilu za uporabo (v poglavju "Kako si sami injicirate zdravilo IntronA").

Priprava zdravila IntronA za intravensko infundiranje: Infuzijo morate pripraviti tik pred uporabo. Za merjenje potrebnega odmerka lahko uporabite vial vseh velikosti, vendar pa mora biti končna koncentracija interferona v raztopini natrijevega klorida najmanj 0,3 milijone i.e./ml. Ustrezni odmerki zdravila IntronA posesajte iz vial (vial), ga dodajte v 50 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injekcije v PVC vrečki ali v steklenici za intravensko uporabo ter ga infundirajte bolniku v teku 20 minut.

**Sočasno z zdravilom IntronA ne smete infundirati nobenih drugih zdravil.**

Kot velja za vsa parenteralna zdravila, morate pred uporabo zdravilo IntronA, raztopino za injiciranje ali infundiranje, vizualno pregledati in preveriti, da ne vsebuje delcev in da ni obarvana. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite skladno z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 9. marec 2000  
Datum zadnjega podaljšanja: 9. marec 2010

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## 1. IME ZDRAVILA

IntronA 10 milijonov i.e./ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 10 milijonov i.e. rekombinantnega interferona alfa-2b, pridobljenega iz *E. coli* s tehnologijo rekombinantne DNA, v 1 ml raztopine.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje ali infundiranje  
bistra in brezbarvna raztopina

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Kronični hepatitis B

Zdravljenje odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom B, ki imajo potrjeno replikacijo virusa hepatitisa B (prisotnost DNA virusa hepatitisa B (HBV-DNA) in antigen hepatitisa B (HBeAg)), povečano vrednost alanin-aminotransferaze (ALT) in histološko dokazano aktivno vnetje jeter in/ali fibrozo jeter.

#### Kronični hepatitis C

Preden začnete zdravljenje z zdravilom IntronA, upoštevajte rezultate kliničnih preskušanj, ki so primerjala zdravilo IntronA s pegiliranim interferonom (glejte poglavje 5.1).

#### *Odrasli bolniki*

Zdravilo IntronA je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki imajo povečane vrednosti transaminaz brez dekompenzacije jeter in pozitiven izvid RNA virusa hepatitisa C (HCV-RNA) (glejte poglavje 4.4).

Pri tej indikaciji je zdravilo IntronA najbolje uporabljati v kombinaciji z ribavirinom.

#### *Otroci stari 3 leta ali več in mladostniki*

Zdravilo IntronA je indicirano v kombinaciji z ribavirinom za zdravljenje otrok, starih 3 leta ali več, in mladostnikov, ki imajo predhodno nezdravljen kronični hepatitis C brez jetrne dekompenzacije in pozitiven izvid HCV-RNA.

Pri odločitvi glede odložitve zdravljenja do odrasle dobe je pomembno upoštevati, da je kombinirana terapija povzročila zastoj rasti, ki je imel pri nekaterih bolnikih za posledico manjšo končno telesno višino.

Odločitev za zdravljenje mora biti sprejeta za vsak primer posebej (glejte poglavja 4.4).

#### Dlakastocelična levkemija

Zdravljenje bolnikov z dlakastocelično levkemijo.

#### Kronična mieloična levkemija

##### *Monoterapija*

Zdravljenje odraslih bolnikov s kronično mieloično levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia ali translokacijo gena bcr/abl.

Klinične izkušnje kažejo, da je pri večini zdravljenih bolnikov možno doseči večji ali manjši hematološki in citogenetski odziv. Večji citogenetski odziv je opredeljen kot  $< 34\%$  Ph<sup>+</sup> levkemičnih celic v kostnem mozgu, manjši pa kot  $\geq 34\%$ , vendar z  $< 90\%$  Ph<sup>+</sup> celic v kostnem mozgu.

#### *Kombinirana terapija*

Raziskave so pokazale, da kombinacija interferona alfa-2b in citarabina (Ara-C), uporabljena v prvih 12 mesecih zdravljenja, bistveno poveča delež večjega citogenetskega odziva in bistveno podaljša skupno preživetje po 3 letih v primerjavi z monoterapijo z interferonom alfa-2b.

#### Multipli mielom

Kot vzdrževalno zdravljenje pri bolnikih, pri katerih je bila dosežena objektivna remisija (več kot 50 % zmanjšanje količine mielomskega proteina) po začetni uvajalni kemoterapiji.

Sedanje klinične izkušnje kažejo, da vzdrževalno zdravljenje z interferonom alfa-2b podaljša fazo platoja, vendar učinek na skupno preživetje ni bil dokončno dokazan.

#### Folikularni limfom

Zdravljenje folikularnega limfoma z veliko tumorsko obremenitvijo kot dodatno zdravljenje ob ustrezni kombinirani uvajalni kemoterapiji, kot je shema, podobna CHOP zdravljenju. Velika tumorska obremenitev je opredeljena s tem, da ima bolnik najmanj enega od naslednjih znakov: obsežno tumorsko tvorbo ( $> 7$  cm), prizadetost treh ali več skupin bezgavk (vsaka  $> 3$  cm), sistemske simptome (zmanjšanje telesne mase  $> 10\%$ , zvišana telesna temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  več kot 8 dni, nočno znojenje), splenomegalijo, ki sega pod popok, sindrom obstrukcije ali kompresije večjih organov, prizadetost orbite ali epiduralnih struktur, serozni izliv ali levkemijo.

#### Karcinoidni tumor

Zdravljenje karcinoidnih tumorjev z metastazami v bezgavkah ali jetrih in s "karcinoidnim sindromom".

#### Maligni melanom

Kot dodatno zdravljenje pri bolnikih, ki so po kirurškem posegu ozdravljeni, vendar pri njih še vedno obstaja veliko tveganje za sistemske ponovitve bolezni, npr. pri bolnikih s primarno ali ponavljajočo prizadetostjo bezgavk (klinično ali patološko).

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje mora uvesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju bolezni.

Vse farmacevtske oblike in jakosti niso primerne za vse indikacije. Pozorno morate izbrati primerno obliko in jakost.

Če se v teku zdravljenja z zdravilom IntronA za katerokoli od indikacij pojavijo neželeni učinki, prilagodite odmerjanje ali začasno ukinite zdravljenje, dokler neželeni učinki ne izzvenijo. Če se po ustrezni prilagoditvi odmerka pojavi trdovratna ali ponavljajoča intoleranca za zdravilo ali če bolezen napreduje, ukinite terapijo z zdravilom IntronA. Zdravnik lahko po lastni presoji bolniku dovoli, da si sam subkutano injicira vzdrževalni odmerek zdravila.

#### Kronični hepatitis B

Priporočeni odmerek je v razponu od 5 do 10 milijonov i.e., injiciran subkutano trikrat na teden (vsak drugi dan) v obdobju 4 do 6 mesecev.

Če se pojavijo hematološke motnje (število levkocitov  $< 1.500/\text{mm}^3$ , število granulocitov  $< 1.000/\text{mm}^3$ , število trombocitov  $< 100.000/\text{mm}^3$ ), odmerek zmanjšajte za 50 %. Zdravljenje ukinite v primeru hude levkopenije ( $< 1.200/\text{mm}^3$ ), hude nevtropenije ( $< 750/\text{mm}^3$ ) ali hude trombocitopenije ( $< 70.000/\text{mm}^3$ ).

Pri vseh bolnikih velja, da če po 3 do 4 mesecih zdravljenja ne ugotovite nobenega izboljšanja serumske vrednosti HBV-DNA (ob največjem odmerku, ki ga bolnik še prenaša), morate terapijo z zdravilom IntronA ukiniti.

### Kronični hepatitis C

#### *Odrasli*

Pri odraslih bolnikih se zdravilo IntronA uporablja subkutano v odmerku 3 milijone i.e. trikrat na teden (vsak drugi dan) ne glede na to, ali se zdravilo uporablja v monoterapiji ali v kombinirani terapiji z ribavirinom.

#### *Otroci, stari 3 leta ali starejši, in mladostniki*

Zdravilo IntronA 3 milijone i.e. /m<sup>2</sup> se uporablja subkutano trikrat na teden (vsak drugi dan) v kombinaciji s kapsulami ali peroralno raztopino ribavirina peroralno v dveh deljenih odmerkih s hrano (zjutraj in zvečer).

(Glede odmerjanja kapsul ribavirina in smernic za prilagoditev odmerka pri kombinirani terapiji glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SPC) za ribavirin. Za pediatrične bolnike, ki tehtajo < 47 kg ali ne morejo pogoltiti kapsul, glejte SPC za peroralno raztopino ribavirina.)

#### *Bolniki z relapsom bolezni (odrasli)*

IntronA se uporablja v kombinaciji z ribavirinom. Na podlagi rezultatov kliničnih raziskav, v katerih so bili na voljo podatki za 6-mesečno zdravljenje, priporočamo, da bolnike z zdravilom IntronA v kombinaciji z ribavirinom zdravite 6 mesecev.

#### *Bolniki, ki še niso bili zdravljeni (odrasli)*

Učinkovitost zdravila IntronA je večja, če ga uporabljate v kombinaciji z ribavirinom. Zdravilo IntronA uporabljajte samostojno predvsem v primeru intolerance ali kontraindikacij za ribavirin.

#### *- Zdravilo IntronA v kombinaciji z ribavirinom*

Na podlagi rezultatov kliničnih raziskav, v katerih so bili na voljo podatki za 12-mesečno zdravljenje, priporočamo, da bolnike z zdravilom IntronA v kombinaciji z ribavirinom zdravite najmanj 6 mesecev.

Pri bolnikih z negativnim izvidom HCV-RNA po 6 mesecih, virusnim genotipom 1 (določenim v vzorcu, odvzetem pred terapijo) ter veliko virusno obremenitvijo pred začetkom zdravljenja zdravljenje podaljšajte še za 6 mesecev (t.j. skupno 12 mesecev).

Pri odločitvi o podaljšanju terapije na 12 mesecev upoštevajte tudi druge negativne prognostične dejavnike (starost > 40 let, moški spol, premostitvena fibroza).

Bolniki, pri katerih v kliničnih preskušanjih po 6 mesecih zdravljenja ni prišlo do virološkega odziva (HCV-RNA pod spodnjo mejo detekcije), tudi kasneje niso dosegli trajnega virološkega odziva (HCV-RNA pod spodnjo mejo detekcije 6 mesecev po prenehanju zdravljenja).

#### *- Zdravilo IntronA v monoterapiji*

Optimalna dolžina zdravljenja z zdravilom IntronA samim še ni bila dokončno ugotovljena, vendar svetujemo, naj zdravljenje traja od 12 do 18 mesecev.

Priporočamo, da bolnike zdravite z zdravilom IntronA samim najmanj 3 do 4 mesece, potem pa določite stanje HCV-RNA. Pri tistih bolnikih, ki imajo negativen izvid HCV-RNA, nadaljujte z zdravljenjem.

#### *Bolniki, ki še niso bili zdravljeni (otroci in mladostniki)*

Varnost in učinkovitost zdravljenja s kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina so preučevali pri otrocih in mladostnikih, ki jih predhodno še niso zdravili zaradi hepatitisa C.

Trajanje zdravljenja za otroke in mladostnike

- Genotip 1: Priporočeno trajanje zdravljenja je 1 leto. Pri bolnikih, ki niso dosegli virološkega odziva v 12. tednu, je zelo majhna verjetnost, da bodo dosegli trajen virološki odziv (negativna napovedna vrednost 96 %). Zato je priporočljivo, da otrokom in mladostnikom, ki prejemajo kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina, zdravljenje ukinete, če jim vrednost HCV-RNA v 12. tednu upade za  $< 2 \log_{10}$  v primerjavi s stanjem pred zdravljenjem ali če imajo v krvi merljivo količino HCV-RNA v 24. tednu zdravljenja.
- Genotip 2/3: Priporočena dolžina zdravljenja je 24 tednov.

#### Dlakastocelična levkemija

Priporočeni odmerek je 2 milijona i.e./m<sup>2</sup>, injicirano subkutano trikrat na teden (vsak drugi dan), tako za splenektomirane kot za nesplenektomirane bolnike. Pri večini bolnikov z dlakastocelično levkemijo pride do normalizacije ene ali več hematoloških vrednosti v 1 do 2 mesecih terapije z zdravilom IntronA. Za izboljšanje vseh treh hematoloških vrednosti (števila granulocitov, števila trombocitov in vrednosti hemoglobina) pa je lahko potrebnih 6 mesecev ali več. Ta režim zdravljenja vzdržujte, razen če bolezen hitro napreduje ali če bolnik zelo slabo prenaša zdravljenje.

#### Kronična mieloična levkemija

Priporočeni odmerek zdravila IntronA je 4 do 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> dnevno in se injicira subkutano. Pri nekaterih bolnikih se je kot koristna izkazala uporaba zdravila IntronA 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> dnevno subkutano v kombinaciji s citarabinom (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> dnevno subkutano 10 dni na mesec (do največjega dnevnega odmerka 40 mg). Ko je število levkocitov pod nadzorom, dajte bolniku največji odmerek zdravila IntronA, ki ga še prenaša (4 do 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> na dan), za ohranjanje hematološke remisije.

Terapijo z zdravilom IntronA morate po 8 do 12 tednih prekiniti, če niste dosegli vsaj delne hematološke remisije ali klinično pomembnega zmanjšanja števila celic.

#### Multipli mielom

##### *Vzdrževalna terapija*

Pri bolnikih v fazi platoja (več kot 50 % zmanjšanje količine mielomskega proteina) po začetni uvajalni kemoterapiji lahko interferon alfa-2b aplicirate v obliki monoterapije, subkutano, v odmerku 3 milijone i.e./m<sup>2</sup> trikrat na teden (vsak drugi dan).

#### Folikularni limfom

Dodatno h kemoterapiji lahko bolniku subkutano dajete še interferon alfa-2b v odmerku 5 milijonov i.e. trikrat na teden (vsak drugi dan) 18 mesecev. Svetujemo uporabo sheme, podobne CHOP zdravljenju, klinične izkušnje pa so na voljo le za shemo CHVP (kombinacija ciklofosfamida, doksorubicina, tenipozida in prednizolona).

#### Karcinoidni tumorji

Običajni odmerek je 5 milijonov i.e. (3 do 9 milijonov i.e.), dan subkutano trikrat na teden (vsak drugi dan). Pri bolnikih z napredovano boleznijo je lahko potreben odmerek 5 milijonov i.e. na dan. Med kirurškim posegom in po njem zdravljenje začasno prekinite. Zdravljenje lahko nadaljujete vse dokler se bolnik odziva na interferon alfa-2b.

#### Maligni melanom

Kot uvajalno zdravljenje dajte bolniku interferon alfa-2b intravensko v odmerku 20 milijonov i.e./m<sup>2</sup> na dan 5 dni na teden, 4 tedne. Izračunani odmerek interferona alfa-2b dodajte natrijevemu kloridu 9 mg/ml (0,9 %) raztopini za injekcije in ga dajte bolniku v 20-minutni infuziji (glejte poglavje 6.6). Za vzdrževalno zdravljenje je priporočeni odmerek 10 milijonov i.e./m<sup>2</sup>, subkutano, 3 dni na teden (vsak drugi dan), 48 tednov.

Če se med zdravljenjem z interferonom alfa-2b pojavijo hudi neželeni učinki, še posebej če število granulocitov pade na  $< 500/\text{mm}^3$  ali če vrednost alanin-aminotransferaze/aspartat-aminotransferaze (ALT/AST) naraste na  $> 5$ -kratno zgornjo mejo normale, začasno prekinite zdravljenje, dokler neželeni učinek ne izzveni. Zdravljenje z interferonom alfa-2b ponovno uvedite z le 50 % prejšnjega

odmerka. Če intoleranca traja tudi po prilagoditvi odmerka ali če število granulocitov upade na  $< 250/\text{mm}^3$  ali se vrednost ALT/AST zviša na  $> 10$ -kratno zgornjo mejo normale, terapijo z interferonom alfa-2b ukinite.

Čeprav optimalni (minimalni) odmerek za doseganje polnega kliničnega učinka ni znan, morate bolnike zdraviti s priporočenim odmerkom, z opisanim zmanjšanjem odmerka v primeru toksičnosti.

Zdravilo IntronA lahko injicirate s steklenimi ali plastičnimi brizgami za enkratno uporabo.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- anamneza hude že obstoječe srčne bolezni, npr. nekontrolirano kongestivno srčno popuščanje, nedavni miokardni infarkt, hude aritmije,
- huda motnja delovanja ledvic ali jeter, vključno z motnjo, ki nastane kot posledica metastaz,
- epilepsija in/ali moteno delovanje osrednjega živčevja (CŽS) (glejte poglavje 4.4),
- kronični hepatitis z dekompenzirano jetrno cirozo,
- kronični hepatitis pri bolnikih, ki se zdravijo ali so se nedavno zdravili z imunosupresivi, razen po ukinitvi zdravljenja s kratko delujočimi kortikosteroidi,
- avtoimuni hepatitis, avtoimuna bolezen v anamnezi, imunosuprimirani bolniki po transplantaciji,
- že obstoječa bolezen ščitnice, razen če jo je mogoče nadzirati s konvencionalno terapijo,
- kombinacija zdravila IntronA in telbivudina.

#### *Otroci in mladostniki*

- Obstoječa huda duševna bolezen ali huda duševna bolezen v anamnezi, še posebej huda depresija, samomorilne misli ali poskus samomora.

#### *Kombinirana terapija z ribavirinom*

Če zdravilo IntronA pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C uporabljate v kombinaciji z ribavirinom, glejte tudi SPC za ribavirin.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### **Psihiatrične motnje in centralni živčni sistem (CŽS)**

Med terapijo z zdravilom IntronA in celo po ukinitvi zdravljenja, predvsem v 6-mesečnem obdobju spremljanja, so pri nekaterih bolnikih opazili hude učinke na CŽS, še posebej depresijo, samomorilne misli in poskus samomora. Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z zdravilom IntronA v kombinaciji z ribavirinom, so o samomorilnih mislih ali poskusu samomora poročali pogosteje kot pri odraslih (2,4 % v primerjavi z 1 %) med zdravljenjem in v času 6-mesečnega spremljanja bolnikov po zdravljenju. Tako kot pri odraslih bolnikih so se tudi pri otrocih in mladostnikih pojavili drugi psihiatrični neželeni učinki (npr. depresija, čustvena labilnost in zaspanost). Pri alfa interferonih so opazili tudi druge učinke na CŽS, vključno z agresivnim obnašanjem (ki je včasih usmerjeno proti drugim, kot je ideja o umoru), bipolarno motnjo, manijo, zmedenostjo in spremembami duševnega statusa. Bolnike je treba skrbno spremljati, da se ugotovi morebitne znake ali simptome psihiatričnih motenj. Če se pojavijo takšni simptomi, mora zdravnik, ki predpiše zdravilo, upoštevati potencialno resnost teh neželenih učinkov in razmisliti o potrebi po primernih terapevtskih ukrepih. Če psihiatrični simptomi ne prenehajo ali se celo poslabšajo ali če ugotovite, da ima bolnik samomorilne ali morilske misli, priporočamo, da zdravljenje z zdravilom IntronA prekinete in bolnika spremljate, po potrebi tudi s psihiatrično intervencijo.

#### *Bolniki, ki imajo ali so kdaj imeli hude psihiatrične motnje:*

Če ocenite, da je zdravljenje z interferonom alfa-2b potrebno pri odraslih bolnikih, ki imajo ali so kdaj imeli hude psihiatrične motnje, ga smete uvesti šele potem, ko ste zagotovili ustrezno individualno diagnostično in terapevtsko obravnavo psihiatričnega stanja.

- Uporaba interferona alfa-2b pri otrocih in mladostnikih, ki imajo ali so kdaj imeli hude psihiatrične motnje, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

*Bolniki, ki uživajo/zlorabljajo opojne substance:*

Pri bolnikih, okuženih s HCV, ki sočasno uživajo tudi opojne substance (alkohol, marihuano, itd.), je med zdravljenjem z interferonom alfa povečano tveganje za pojav psihiatričnih motenj ali za poslabšanje že obstoječih psihiatričnih motenj. Če ocenite, da je pri takšnih bolnikih zdravljenje z interferonom alfa potrebno, morate pri njih skrbno preveriti, ali imajo morda kakšno sočasno psihiatrično motnjo in če obstaja možnost uživanja opojnih substanc. V tem primeru jih je treba skrbno obravnavati in ustrezno zdraviti še pred uvedbo zdravila. Če je potrebno, uporabite interdisciplinarni pristop z vključitvijo specialista s področja duševnega zdravja ali odvisnosti za oceno stanja, zdravljenje in spremljanje takega bolnika. Bolnike je treba natančno spremljati med zdravljenjem in celo po ukinitvi zdravljenja. V primeru ponovnega pojava ali novega nastanka psihiatričnih motenj in uživanja opojnih substanc je priporočljivo zgodnje ukrepanje.

**Otroci in mladostniki: Rast in razvoj (kronični hepatitis C)**

Med kombinirano terapijo z interferonom (standardnim in pegiliranim) ter ribavirinom, ki je trajala do 48 tednov, sta bila pri bolnikih, starih od 3 do 17 let, hujšanje in zastoj rasti pogosta (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Dolgoročnejši podatki, ki so na voljo za otroke, zdravljene s kombinirano terapijo s standardnim interferonom in ribavirinom, tudi kažejo znatno zaostajanje v rasti (zmanjšanje telesne višine za > 15 percentilov v primerjavi z osnovno vrednostjo) pri 21 % otrok (n=20) kljub temu, da se ti že več kot 5 let niso zdravili s tem zdravilom. Za 14 od teh otrok je bila na voljo končna telesna višina in pokazalo se je, da se je pri 12-ih še naprej kazalo zmanjšanje telesne višine za > 15 percentilov 10 do 12 let po končanem zdravljenju.

*Individualna ocena razmerja med koristmi in tveganji pri otrocih*

Pričakovano korist zdravljenja je treba skrbno pretehtati glede na znane izsledke iz kliničnih preskušanj glede varnosti zdravila pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

- Pomembno je upoštevati, da je kombinirana terapija povzročila zastoj rasti, ki je imel pri nekaterih bolnikih za posledico manjšo končno telesno višino.
- To tveganje je treba pretehtati glede na značilnosti bolezni pri otroku, na primer glede na znake napredovanja bolezni (predvsem fibrozo), druge sočasne bolezni, ki bi lahko negativno vplivale na napredovanje bolezni (npr. sočasno okužbo s HIV), pa tudi prognostične dejavnike odziva na zdravljenje (genotip HCV in virusno breme).

Kadar koli je mogoče, je treba zdravljenje pri otroku uvesti po obdobju intenzivne rasti v puberteti, da bi zmanjšali tveganje za zastoj rasti. Ni podatkov o dolgoročnih učinkih zdravila na spolno zorenje.

*Preobčutljivostne reakcije*

Redko so med terapijo z zdravilom IntronA opažali akutne preobčutljivostne reakcije na interferon alfa-2b (npr. urtikarijo, angioedem, bronhokonstrikcijo, anafilaktične reakcije). Če se takšna reakcija pojavi, prekinite zdravljenje in uvedite ustrezno medikamentozno terapijo. Pri prehodnem izpuščaju ni potrebna prekinitev zdravljenja.

*Neželeni učinki vključno s podaljšanimi parametri koagulacije in jetrnimi nepravilnostmi*

Pri zmernih do hudih neželenih učinkih je lahko potrebna prilagoditev režima odmerjanja, v nekaterih primerih pa tudi prekinitev terapije z zdravilom IntronA. Zdravilo IntronA poveča tveganje za jetrno dekompenzacijo in smrt pri bolnikih s cirozo.

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom, pri katerih se pojavi podaljšanje parametrov koagulacije, ki bi lahko kazalo na jetrno dekompenzacijo, prekinite terapijo z zdravilom IntronA.

Vse bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom IntronA pojavijo motnje delovanja jeter, morate natančno spremljati in zdravljenje prekiniti, če se znaki in simptomi slabšajo.

Pri bolnikih s cirozo morate natančno spremljati jetrne encime in delovanje jeter.

*Hipotenzija*

Med terapijo z zdravilom IntronA ali do dva dni po prenehanju terapije lahko nastopi hipotenzija, zaradi katere je lahko potrebna podporna terapija.

#### *Potreba po ustrezni hidraciji*

Pri bolnikih na terapiji z zdravilom IntronA morate vzdrževati ustrezno hidracijo, saj so pri nekaterih bolnikih opazali hipotenzijo zaradi izgube tekočine. V tem primeru je lahko potrebno nadomeščanje tekočine.

#### *Zvišana telesna temperatura*

Četudi je zvišana telesna temperatura lahko povezana z gripoznim sindromom, ki je pogost med zdravljenjem z interferonom, morate najprej izključiti druge vzroke za trdovratno zvišano telesno temperaturo.

#### *Bolniki z izčrpavajočimi bolezenskimi stanji*

Zdravilo IntronA morate uporabljati previdno pri bolnikih z izčrpavajočimi bolezenskimi stanji, npr. pri tistih s pljučno boleznijo v anamnezi (npr. kronično obstruktivno pljučno boleznijo) ali sladkorno boleznijo z nagnjenostjo h ketoacidozi. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih z motnjami koagulacije (npr. tromboflebitisom, pljučno embolijo) ali hudo mielosupresijo.

#### *Pljučne bolezni*

Pri bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa, vključno s tistimi, zdravljenimi z zdravilom IntronA, so redko opazali pljučne infiltrate, pnevmonitis in pljučnico, ki so se občasno končali celo s smrtnim izidom. Etiologija teh motenj ni bila ugotovljena. O teh simptomih so poročali pogostejše pri sočasni uporabi kitajskega zeliščnega pripravka shosaikoto in interferona alfa (glejte poglavje 4.5). Pri vseh bolnikih, pri katerih se pojavijo zvišana telesna temperatura, kašelj, dispneja ali kakšni drugi respiratorni simptomi, morate opraviti rentgensko slikanje prsnega koša. Če rentgenogram pokaže pljučne infiltrate ali znake motenj pljučne funkcije, morate bolnika skrbno nadzorovati in po potrebi ukiniti interferon alfa. Četudi so o tem pojavu poročali pogostejše pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C, zdravljenih z interferonom alfa, so o njem poročali tudi pri bolnikih z malignimi boleznimi, zdravljenih z interferonom alfa. Kaže, da pljučni neželeni učinki minejo ob takojšnji ukinitvi interferona alfa in zdravljenju s kortikosteroidi.

#### *Očesni neželeni učinki*

V redkih primerih so po zdravljenju z alfa interferoni poročali o očesnih neželenih učinkih (glejte poglavje 4.8), npr. krvavitvah v mrežnico, belih ali rumenih lisah na površini mrežnice (cotton wool spots), seroznem odstopu mrežnice in zamašitvi mrežnične arterije ali vene. Pri vseh bolnikih je potreben oftalmološki pregled na začetku zdravljenja. Vsi bolniki, ki tožijo o spremembah ostrine vida ali vidnega polja ali ki imajo druge oftalmološke simptome med zdravljenjem z zdravilom IntronA, morajo biti takoj poslani na celoten oftalmološki pregled. Med zdravljenjem z zdravilom IntronA priporočamo redne preglede vida, še posebej pri bolnikih z boleznimi, ki so lahko povezane z retinopatijo, kot sta sladkorna bolezen ali hipertenzija. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo nove oftalmološke motnje ali se obstoječe poslabšajo, premislite o prekinitvi zdravljenja z zdravilom IntronA.

#### *Otopelost, komo in encefalopatija*

Pri nekaterih bolnikih so ugotavljali močnejšo otopelost in komo, vključno s primeri encefalopatije, običajno pri starostnikih, zdravljenih z večjimi odmerki. Ti učinki so na splošno reverzibilni, vendar pa so bili pri manjšem številu bolnikov za njihovo popolno odpravo potrebni tudi do 3 tedni. Zelo redko so pri uporabi velikih odmerkov zdravila IntronA nastopili napadi krčev.

#### *Bolniki z že obstoječimi srčnimi motnjami*

Odrasle bolnike s kongestivnim srčnim popuščanjem ali miokardnim infarktom v pretekli anamnezi in/ali s predhodnimi ali obstoječimi aritmijami, ki potrebujejo terapijo z zdravilom IntronA, morate skrbno spremljati. Priporočamo, da pri bolnikih z že obstoječimi srčnimi motnjami in/ali tistih, ki so v napredovanih stadijih maligne bolezni, EKG posnamete pred in po terapiji. Srčne aritmije (predvsem supraventrikularne) se običajno odzovejo na konvencionalno terapijo, vendar je pri njih lahko potrebna ukinitvev terapije z zdravilom IntronA. Podatkov o otrocih in mladostnikih s srčno boleznijo v anamnezi ni.

### *Hipertrigliceridemija*

Opazili so hipertrigliceridemijo in poslabšanje hipertrigliceridemije, ki je bilo včasih hudo, zato priporočamo spremljanje lipidov v krvi.

### *Bolniki s psoriazo in sarkoidozo*

Zaradi poročil, da je interferon alfa poslabšal že obstoječo psoriazo in sarkoidozo, priporočamo, da pri bolnikih s psoriazo in sarkoidozo zdravilo IntronA uporabljate le, če njegove morebitne koristi odtehtajo možno tveganje.

### *Zavrnitev ledvičnega in jetrnega presadka*

Preliminarni podatki kažejo, da je lahko zdravljenje z interferonom alfa povezano z večjo pogostnostjo zavrnitve ledvičnega presadka. Poročali so tudi o zavrnitvi jetrnega presadka.

### *Avtoprotitelesa in avtoimune bolezni*

Med zdravljenjem z alfa interferoni so poročali o pojavu avtoprotiteles in avtoimunih bolezni. Bolniki, ki so nagnjeni k nastanku avtoimunih bolezni, so lahko bolj ogroženi zaradi tega. Bolnike z znaki ali simptomi, ki bi lahko bili združljivi z avtoimuno boleznijo, morate skrbno preiskati ter pri njih ponovno oceniti razmerje med koristmi in tveganji nadaljnje terapije z interferonom (glejte tudi poglavji 4.4 Kronični hepatitis C, monoterapija (motnje ščitnice) in 4.8).

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C, ki so se zdravili z interferonom, so poročali o primerih sindroma Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). To je granulomatozna vnetna bolezen, ki prizadene oči, slušni aparat, možganske ovojnice in kožo. Če sumite na sindrom VKH, morate bolniku ukiniti protivirusno zdravljenje in se posvetovati glede uvedbe kortikosteroidne terapije (glejte poglavje 4.8).

### Sočasna kemoterapija

Uporaba zdravila IntronA skupaj z drugimi kemoterapevtiki (npr. Ara-C, ciklofosfamidom, doksorubicinom, tenipozidom) lahko poveča tveganje toksičnosti (tako jakost kot trajanje), ki je lahko smrtno nevarna ali povzroči smrt zaradi sočasno danega zdravila. Najpogosteje poročani neželeni učinki, ki so lahko smrtno nevarni ali smrtni, so npr. mukozitis, driska, nevtropenija, ledvična okvara ter motnje elektrolitskega ravnovesja. Zaradi nevarnosti povečane toksičnosti je potrebno skrbno prilagajanje odmerkov zdravila IntronA in sočasno uporabljenih kemoterapevtikov (glejte poglavje 4.5). Pri uporabi zdravila IntronA skupaj s hidrksisečnino se lahko poveča pogostnost in resnost kožnega vaskulitisa.

### Kronični hepatitis C

#### *Kombinirana terapija z ribavirinom*

Če boste zdravilo IntronA pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C uporabljali skupaj z ribavirinom, glejte tudi SPC za ribavirin.

Pri vseh bolnikih, vključenih v raziskave kroničnega hepatitisa C, so pred vključitvijo v raziskavo opravili jetrno biopsijo, vendar je v določenih primerih (tj. pri bolnikih z genotipoma 2 in 3), zdravljenje možno tudi brez histološke potrditve. Pri odločanju, ali je pred začetkom zdravljenja potrebna biopsija jeter, upoštevajte tekoče smernice za zdravljenje.

#### *Monoterapija*

V redkih primerih so se pri odraslih bolnikih, zdravljenih z zdravilom IntronA zaradi kroničnega hepatitisa C, pojavile bolezni ščitnice, bodisi hipotiroza ali hipertiroza. V kliničnih raziskavah terapije z zdravilom IntronA so se pri 2,8 % vseh bolnikov pojavile bolezni ščitnice. Te so nadzorovali s konvencionalno terapijo za motnje delovanja ščitnice. Mehanizem, prek katerega lahko zdravilo IntronA vpliva na ščitnico, ni znan. Pred uvedbo terapije z zdravilom IntronA za zdravljenje kroničnega hepatitisa C določite serumsko koncentracijo tirotropnega hormona (TSH). Vse motnje v delovanju ščitnice, ki jih takrat ugotovite, morate zdraviti s konvencionalno terapijo. Terapijo z zdravilom IntronA lahko začnete, če je koncentracijo TSH mogoče z zdravili ohranjati v normalnem razponu vrednosti. Če se pri bolniku med zdravljenjem z zdravilom IntronA pojavijo simptomi, ki kažejo na morebitne motnje delovanja žleze ščitnice, določite koncentracijo TSH. V primeru motenj delovanja žleze ščitnice lahko terapijo z zdravilom IntronA nadaljujete, če boste z zdravili lahko ohranjali koncentracijo TSH v normalnem razponu vrednosti. Po prekinitvi terapije z zdravilom

IntronA motnje delovanja žleze ščitnice, ki so se pojavile med terapijo, niso minile (glejte tudi Dodatno spremljanje žleze ščitnice pri otrocih in mladostnikih).

#### *Dodatno spremljanje žleze ščitnice pri otrocih in mladostnikih*

Pri približno 12 % otrok, zdravljenih s kombinirano terapijo z interferonom alfa-2b in ribavirinom, se je pojavilo povečanje vrednosti tirotropnega hormona (TSH). Pri nadaljnjih 4 % bolnikov je prišlo do prehodnega zmanjšanja vrednosti pod spodnjo mejo normale. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom IntronA je treba oceniti vrednosti TSH, morebitne motnje delovanja žleze ščitnice, ki jih pri tem ugotovite, pa je treba zdraviti z običajno terapijo. Zdravljenje z zdravilom IntronA lahko uvedete, če boste vrednosti TSH lahko z zdravili ohranili v normalnem razponu. Opazili so motnje delovanja žleze ščitnice med zdravljenjem z interferonom alfa-2b in ribavirinom. Če ugotovite motnje delovanja ščitnice, je treba pri bolniku oceniti stanje žleze ščitnice in ga zdraviti glede na klinično stanje. Otroke in mladostnike je treba spremljati na vsake 3 mesece in pri njih iskati morebitne znake motenj delovanja ščitnice (npr. spremembe vrednosti TSH).

#### *Sočasna okužba s HCV/HIV*

Pri bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusom HIV in prejemajo visoko aktivno protivirusno terapijo (Highly Active Anti-Retroviral Therapy - HAART), je lahko tveganje za nastanek laktacidoze povečano, zato svetujemo previdnost pri dodatku zdravila IntronA in ribavirina terapiji HAART (glejte SPC za ribavirin). Pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina ter zidovudinom, se lahko poveča tveganje za pojav anemije.

Pri bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusom HIV in imajo napredovano cirozo ter prejemajo terapijo HAART, je lahko povečano tveganje za jetrno dekompenzacijo in smrt. Dodatek terapije z alfa interferoni, in sicer v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom, lahko poveča tveganje pri tej podskupini bolnikov.

#### *Sočasna okužba s HCV/HBV*

Pri bolnikih, zdravljenih z interferoni, ki so bili sočasno okuženi z virusoma hepatitisa B in C, so poročali o primerih reaktivacije hepatitisa B (nekaterih s hujšimi posledicami). Pogostnost takšne reaktivacije se zdi majhna.

Pred začetkom zdravljenja hepatitisa C z interferonom je treba vse bolnike testirati za hepatitis B. Bolnike, sočasno okužene s hepatitisom B in C je nato treba spremljati in obravnavati v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami.

#### *Bolezni zob in obzobnih tkiv*

Pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo IntronA in ribavirin v kombinirani terapiji, so poročali o boleznih zob in obzobnih tkiv, ki lahko vodijo do izgube zob. Poleg tega bi lahko med dolgotrajnim zdravljenjem s kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina imela škodljiv vpliv na zobe in ustno sluznico tudi suha usta. Bolniki si morajo temeljito ščetkati zobe dvakrat na dan in redno hoditi na preglede k zobozdravniku. Nekateri bolniki lahko tudi bruhamo. Če pride do te reakcije, naj si potem temeljito sperejo usta.

#### Laboratorijske preiskave

Standardne hematološke preiskave in biokemične preiskave krvi (celotna krvna slika in diferencialna krvna slika, število trombocitov, določanje elektrolitov, jetrnih encimov, serumskih beljakovin, bilirubina v serumu in serumskega kreatinina) morate opraviti pri vseh bolnikih, in sicer pred terapijo z zdravilom IntronA in redno med sistemsko terapijo z njim.

Med zdravljenjem hepatitisa B ali C je priporočljivo, da preiskave opravite v 1., 2., 4., 8., 12. in 16. tednu, potem pa vsak drugi mesec, in sicer ves čas zdravljenja. Tudi če se med terapijo z zdravilom IntronA naglo povečajo vrednosti ALT na 2-kratno začetno vrednost ali celo več, lahko terapijo z zdravilom IntronA nadaljujete, razen če opazate simptome in znake jetrne odpovedi. Med povečanjem vrednosti ALT morate na vsaka dva tedna opravljati naslednje preiskave delovanja jeter: določanje vrednosti ALT, protrombinskega časa, alkalne fosfataze, albumina in bilirubina.

Pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi malignega melanoma, morate spremljati delovanje jeter in število levkocitov ter diferencialno krvno sliko, in sicer enkrat na teden v uvajalni fazi zdravljenja, med vzdrževalno fazo zdravljenja pa enkrat na mesec.

#### Vpliv na plodnost

Interferon lahko zmanjša plodnost (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

#### Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila IntronA

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 1 ml, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

Narkotike, hipnotike ali sedative morate pri sočasni uporabi z zdravilom IntronA uporabljati previdno.

Interakcij med zdravilom IntronA in drugimi zdravili še niso v celoti ovrednotili. Pri sočasni uporabi zdravila IntronA in drugih potencialno mielosupresivnih učinkovin je potrebna previdnost.

Interferoni lahko vplivajo na oksidativne presnovne procese, kar morate upoštevati med sočasno terapijo z zdravili, ki se presnovijo po tej poti, npr. s ksantinskima derivatoma teofilinom in aminofilinom. Med sočasno terapijo s ksantinskimi učinkovinami morate spremljati serumsko koncentracijo teofilina in po potrebi prilagoditi odmere zdravila.

Pri bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa, vključno z zdravilom IntronA, so redko opažali pljučne infiltrate, pnevmonitis in pljučnico, ki so občasno vodili celo do smrti bolnika. Etiologija teh motenj ni bila ugotovljena. O teh simptomih so poročali pogosteje pri sočasni uporabi kitajskega zeliščnega pripravka shosaikoto in interferona alfa (glejte poglavje 4.4).

Uporaba zdravila IntronA skupaj z drugimi kemoterapevtiki (npr. Ara-C, ciklofosfamidom, doksorubicinom, tenipozidom) lahko poveča tveganje za toksičnost zdravila (tako jakost kot trajanje) (glejte poglavje 4.4).

Če boste zdravilo IntronA pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C uporabljali v kombinaciji z ribavirinom, glejte tudi SPC za ribavirin.

Klinično preskušanje, v katerem so proučevali uporabo kombinacije telbivudina, v odmerku 600 mg na dan, in pegiliranega interferona alfa-2a, v odmerku 180 mikrogramov subkutano enkrat na teden, je pokazalo, da je ta kombinacija povezana s povečanim tveganjem za pojav periferne nevropatije. Mehanizem nastanka periferne nevropatije ni znan (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5 v SPC-ju za telbivudin). Poleg tega varnost in učinkovitost uporabe telbivudina v kombinaciji z interferoni za zdravljenje kroničnega hepatitisa B nista bili dokazani. Kombinacija zdravila IntronA in telbivudina je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pri ženskah, zdravljenih s humanim levkocitnim interferonom, so poročali o zmanjšanih serumskih koncentracijah estradiola in progesterona.

Zdravilo IntronA uporabljajte previdno pri plodnih moških.

#### *Kombinirana terapija z ribavirinom*

Ribavirin lahko povzroči hude poškodbe ploda, če se uporablja med nosečnostjo, zato je potrebna skrajna previdnost v izogib nosečnosti pri bolnicah ali pri partnerkah bolnikov, ki jemljejo zdravilo IntronA v kombinaciji z ribavirinom. Ženske v rodni dobi morajo učinkovito kontracepcijo uporabljati med zdravljenjem in še 4 mesece po zaključku zdravljenja. Moški bolniki ali njihove partnerke morajo učinkovito kontracepcijo uporabljati med zdravljenjem in še 7 mesecev po zaključku zdravljenja (glejte SPC za ribavirin).

#### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi interferon alfa-2b pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo IntronA uporabljajte v času nosečnosti le, če njegove potencialne koristi upravičijo potencialno tveganje za plod.

#### *Kombinirana terapija z ribavirinom*

Zdravljenje z ribavirinom je kontraindicirano pri nosečnicah.

#### Dojenje

Ni znano, ali se sestavine tega zdravila izločajo v materino mleko pri človeku. Zaradi nevarnosti neželenih učinkov pri dojenih dojenčkih naj matere dojenje prekinejo pred začetkom zdravljenja.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Bolnike poučite, da bodo med zdravljenjem z zdravilom IntronA lahko utrujeni, zaspani ali zmedeni in da je zato priporočljivo, da se izogibajo vožnji ali upravljanju strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

Če boste zdravilo IntronA pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C uporabljali v kombinaciji z ribavirinom, si preberite podatke o z ribavirinom povezanih neželenih učinkih v SPC-ju za ribavirin.

V kliničnih raziskavah, opravljenih za širok razpon indikacij in širok razpon odmerkov (od 6 mio. i.e./m<sup>2</sup> na teden pri dlakastocelični levkemiji do 100 mio. i.e./m<sup>2</sup> na teden pri melanomu), so bili najpogostejše poročani neželeni učinki zvišana telesna temperatura, utrujenost, glavobol in mialgija. Zvišana telesna temperatura in utrujenost sta pogosto izginila v roku 72 ur po prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja.

#### Odrasli

V kliničnih preskušanjih pri skupini bolnikov s hepatitisom C so bolnike eno leto zdravili z zdravilom IntronA samim ali v kombinaciji z ribavirinom. Vsi bolniki v teh preskušanjih so prejeli 3 milijone i.e. zdravila IntronA trikrat na teden. V **Preglednici 1** je podana pogostnost (z zdravljenjem povezanih) neželenih učinkov, o katerih so poročali pri predhodno nezdravljenih bolnikih v kliničnih preskušanjih, v katerih so se zdravili eno leto. Po jakosti so bili neželeni učinki običajno blagi do zmerni. Neželeni učinki, podani v **Preglednici 1**, so povzeti iz kliničnih preskušanj in iz obdobja trženja. V posameznih organskih sistemih so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti v naslednje kategorije: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) oziroma pogostnost ni znana. V posameznih skupinah glede pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

|                                                                                                                                                                      |                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Preglednica 1</b> Neželeni učinki, o katerih so poročali med kliničnimi preskušaji ali v obdobju trženja za zdravilo IntronA samo ali v kombinaciji z ribavirinom |                        |
| <b>Organski sistem</b>                                                                                                                                               | <b>Neželeni učinki</b> |

|                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Občasni:<br>Redki:<br>Neznana pogostnost:  | faringitis*, virusna okužba*<br>bronhitis, sinusitis, herpes simpleks (rezistenca), rinitis<br>bakterijska okužba<br>pljučnica <sup>§</sup> , sepsa<br>reaktivacija hepatitisa B pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV/HBV                                                                                                                                                          |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost:      | levkopenija<br>trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija<br>aplastična anemija<br>čista aplazija eritrocitov, idiopatska trombocitopenična purpura, trombotična trombocitopenična purpura                                                                                                                                                                                     |
| <b>Bolezni imunskega sistema<sup>§</sup></b><br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost:                                  | sarkoidoza, poslabšanje sarkoidoze<br>sistemski eritematozni lupus, vaskulitis, revmatoidni artritis (nov pojav ali poslabšanje obstoječega), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, akutne preobčutljivostne reakcije vključno z urtikarijo, angioedemom, bronhokonstrikcijo in anafilaksijo <sup>§</sup>                                                                                  |
| <b>Bolezni endokrinega sistema</b><br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                       | hipotiroidizem <sup>§</sup> , hipertiroidizem <sup>§</sup><br>sladkorna bolezen, poslabšanje sladkorne bolezni                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                   | anoreksija<br>hipokalcemija, dehidracija, hiperurikemija, žeja<br>hiperglikemija, hipertrigliceridemija <sup>§</sup> , povečan apetit                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Psihiatrične motnje<sup>§</sup></b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Redki:<br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost: | depresija, nespečnost, tesnoba, čustvena labilnost*, vznemirjenost, živčnost<br>zmedenost, motnje spanja, zmanjšana spolna slama<br>samomorilne misli<br>samomor, poskusi samomora, agresivno obnašanje (včasih usmerjeno proti drugim), psihoza, vključno s halucinacijami<br>morilske misli, spremembe duševnega stanja <sup>§</sup> , manija, bipolarna motnja                  |
| <b>Bolezni živčevja<sup>§</sup></b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Občasni:<br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost:  | omotica, glavobol, motnje koncentracije, suha usta<br>tremor, parestezije, hipoestezija, migrena, zardevanje, zaspanost, motnje okusa<br>periferna nevropatija<br>možganskožilne krvavitve, možganskožilna ishemija, epileptični napad, motnje zavesti, encefalopatija<br>mononevropatije, koma <sup>§</sup>                                                                       |
| <b>Očesne bolezni</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Redki:<br>Neznana pogostnost:                                 | zamegljen vid<br>konjunktivitis, motnje vida, motnje solznih žlez, boleče oči<br>krvavitve na mrežnici <sup>§</sup> , retinopatija (vključno z edemom makule), zamašitev mrežnične arterije ali vene <sup>§</sup> , vnetje vidnega živca, papiloedem, zmanjšanje ostrine vida ali vidnega polja, bele ali rumene lise na površini mrežnice <sup>§</sup><br>serozni odstop mrežnice |
| <b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b><br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                     | vrtočlavica, tinitus<br>izguba sluha, motnje sluha                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Srčne bolezni</b><br>Pogosti:<br>Občasni:<br>Redki:<br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost:                                      | palpitacije, tahikardija<br>perikarditis<br>kardiomiopatija<br>miokardni infarkt, ishemija srca<br>kongestivno srčno popuščanje, perikardni izliv, aritmija                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Žilne bolezni</b><br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                                                   | hipertenzija<br>periferna ishemija, hipotenzija <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost: | dispneja*, kašelj*<br>epistaksa, bolezni dihal, zamašen nos, izcedek iz nosu,<br>neproduktiven kašelj<br>pljučni infiltrati <sup>§</sup> , pnevmonitis <sup>§</sup><br>pljučna fibroza, pljučna arterijska hipertenzija <sup>#</sup>                                                                                                                                |
| <b>Bolezni prebavil</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost:                                        | navzea oz. bruhanje, trebušne bolečine, driska, stomatitis,<br>dispepsija<br>ulcerozni stomatitis, bolečine v zgornjem desnem kvadrantu<br>trebuha, glositis, gingivitis, zaprtje, vodeno blato<br>pankreatitis, ishemični kolitis, ulcerozni kolitis, krvavitve iz<br>dlesni<br>periodontalna bolezen NOS, zobna bolezen NOS <sup>§</sup> ,<br>pigmentacija jezika |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b><br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                           | hepatomegalija<br>hepatotoksičnost (vključno s smrtnimi primeri)                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                       | alopecija, pruritus*, suha koža*, izpuščaj*, povečano<br>potenje<br>psoriza (nov pojav ali poslabšanje obstoječe) <sup>§</sup> ,<br>makulopapulozni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, ekcem,<br>eritem, kožna bolezen<br>Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna<br>nekroliza, multififormni eritem                                                          |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:                          | mialgija, artralgija, mišičnoskeletne bolečine<br>artritis<br>rabdmioliza, miozitis, krči v nogah, bolečine v hrbtu                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Bolezni sečil</b><br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                                                   | pogosto uriniranje<br>ledvična odpoved, ledvična insuficienca, nefrotski sindrom                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b><br>Pogosti:                                                                                    | amenoreja, bolečine v dojkah, dismenoreja, menoragija,<br>motnje menstruacije, bolezni nožnice                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                | vnetje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja*,<br>utrujenost, mrzlica, zvišana telesna temperatura <sup>§</sup> , gripi<br>podobni simptomi <sup>§</sup> , astenija, razdražljivost, bolečine v<br>prsnem košu, splošno slabo počutje<br>bolečina na mestu injiciranja<br>nekroza na mestu injiciranja, obrazni edem                                  |
| <b>Preiskave</b><br>Zelo pogosti:                                                                                                 | hujšanje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

\*Ti učinki so bili pogosti samo pri jemanju zdravila IntronA v monoterapiji.

§Glejte poglavje 4.4.

#Velja za skupino zdravil, ki vsebujejo interferone – glejte Pljučna arterijska hipertenzija spodaj.

O teh neželenih učinkih so poročali tudi pri monoterapiji z zdravilom IntronA.

Neželeni učinki, ki so jih opažali pri hepatitisu C, so skladni s tistimi, o katerih so poročali pri uporabi zdravila IntronA za druge indikacije, z nekaterimi pričakovanimi povečanjem pojavnosti v odvisnosti od odmerka zdravila. Na primer, v raziskavi adjuvantne terapije z velikimi odmerki zdravila IntronA pri bolnikih z melanomom so bile pojavnosti utrujenosti, zvišane telesne temperature, mialgije, nevtropenije oz. anemije, anoreksije, navzeje in bruhanja, driske, mrzlice, gripi podobni simptomov, depresije, alopecije, sprememb okusa in omotice večje kot v raziskavah hepatitisa C. Tudi njihova jakost se je pri terapiji z velikimi odmerki povečala (stopnja 3 po WHO pri 66 % bolnikov in stopnja 4 po WHO pri 14 % bolnikov) v primerjavi z blago do zmerno jakostjo, ki se običajno pojavlja pri manjših odmerkih. Neželene učinke so običajno obvladovali s prilagajanjem odmerkov.

Videti je bilo, da so kardiovaskularni (KVS) neželeni učinki, še posebej aritmija, odvisni predvsem od obstoječe KVS bolezni in predhodne terapije s kardiotoksičnimi snovmi (glejte poglavje 4.4). V redkih primerih so pri bolnikih, ki prej niso imeli nikakršnih znakov srčne bolezni, poročali o kardiomiopatiji, ki je po ukinitvi interferona alfa lahko reverzibilna (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo interferon alfa, so poročali o primerih pljučne arterijske hipertenzije (PAH), zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja zanjo (to so na primer portalna hipertenzija, okužba z virusom HIV ali ciroza). O dogodkih so poročali ob različnih časovnih točkah, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z interferonom alfa.

Pri uporabi alfa interferonov so poročali o širokem razponu avtoimunih bolezni in bolezni imunskega sistema, npr. motnjah delovanja žleze ščitnice, sistemskem eritematoznem lupusu, revmatoidnem artritisu (novonastalem ali poslabšanem), idiopatski in trombotični trombocitopenični purpuri, vaskulitisu ter nevropatijah, vključno z mononevropatijami (glejte tudi poglavje 4.4).

Med klinično pomembna odstopanja laboratorijskih vrednosti, ki se najpogosteje pojavijo pri odmerkih, večjih od 10 milijonov i.e. na dan, sodijo zmanjšanje števila granulocitov in levkocitov, zmanjšanje vrednosti hemoglobina in števila trombocitov, povečanje vrednosti alkalne fosfataze, LDH, serumskega kreatinina in dušika sečnine v serumu. Poročali so o zmerni in navadno reverzibilni pancitopeniji. Povečanje serumske vrednosti ALT/AST (SGPT/SGOT) so opažali kot motnjo pri nekaterih osebah brez hepatitisa in tudi pri nekaterih bolnikih s kroničnim hepatitisom B skladno z očistkom virusne DNAP.

#### Otroci in mladostniki

##### *Kronični hepatitis C - kombinirano zdravljenje z ribavirinom*

V kliničnih preskušanjih pri 118 otrocih in mladostnikih (starih od 3 do 16 let) je bilo pri 6 % zdravljenje ukinjeno zaradi neželenih učinkov. Na splošno je bil profil neželenih učinkov v omejeni proučevani populaciji otrok in mladostnikov podoben kot pri odraslih, čeprav obstaja za pediatrične bolnike še posebna skrb glede zastoja rasti, saj so med zdravljenjem opazili zmanjšanje percentila višine (srednje zmanjšanje za 9 percentilov) in percentila telesne mase (srednje zmanjšanje za 13 percentilov). V obdobju 5-letnega spremljanja bolnikov po zaključku zdravljenja je bila srednja višina otrok v 44. percentilu, kar je pod mediano vrednostjo normativne populacije in manj od srednje vrednosti njihove višine na začetku zdravljenja (48. percentil). Pri dvajsetih otrocih (21 %) od skupaj 97 otrok se je od začetka zdravljenja do konca dolgoročnega spremljanja bolnikov (do 5 let) percentil telesne višine zmanjšal za > 15 percentilov, pri 10 od teh 20 otrok pa se je percentil telesne višine zmanjšal za > 30 percentilov. Za 14 od teh otrok je bila na voljo končna telesna višina in pokazalo se je, da se je 10 do 12 let po končanem zdravljenju pri 12-ih še naprej kazalo zmanjšanje telesne višine za > 15 percentilov. V času kombinirane terapije z zdravilom IntronA in ribavirinom, ki je trajala do 48 tednov, so opazili zastoj rasti, ki je imel pri nekaterih bolnikih za posledico manjšo končno telesno višino. Zmanjšanje srednjega percentila višine od začetka zdravljenja do konca dolgoročnega spremljanja bolnikov pa je bilo najbolj izrazito pri otrocih pred puberteto (glejte poglavje 4.4).

Poleg tega so pri pediatričnih bolnikih med zdravljenjem in v 6-mesečnem obdobju spremljanja bolnikov po zdravljenju pogosteje poročali o samomorilnih mislih ali poskusih samomora kot pri odraslih bolnikih (2,4 % v primerjavi z 1 %). Kot odrasli bolniki so imeli tudi otroci in mladostniki še druge psihiatrične neželene učinke (npr. depresijo, čustveno labilnost in zaspanost) (glejte poglavje 4.4). Poleg tega so se pri otrocih in mladostnikih pogosteje kot pri odraslih bolnikih pojavile težave na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura, anoreksija, bruhanje in čustvena labilnost. Prilagoditev odmerka je bila potrebna pri 30 % bolnikov, najpogosteje zaradi anemije in nevtropenije.

Neželeni učinki, ki so navedeni v **Preglednici 2**, so povzeti iz dveh multicentričnih kliničnih preskušanj pri otrocih in mladostnikih.

V posameznih organskih sistemih so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti v naslednji dve kategoriji: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). V posameznih skupinah glede pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

| <b>Preglednica 2</b> Neželeni učinki, o katerih so zelo pogosto in pogosto poročali v kliničnih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih s kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina |                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Organski sistem</b>                                                                                                                                                                             | <b>Neželeni učinki</b>                                                                                                                                                                                        |
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                                                                                                              | virusna okužba, faringitis<br>glivna okužba, bakterijska okužba, okužba pljuč, vnetje srednjega ušesa, zobni absces, herpes simpleks, okužba sečil, vaginitis, gastroenteritis                                |
| <b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b><br>Pogosti:                                                                                                     | neoplazme (nedoločene)                                                                                                                                                                                        |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                                                                                                           | anemija, nevtropenija<br>trombocitopenija, limfadenopatija                                                                                                                                                    |
| <b>Bolezni endokrinega sistema</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                                                                                                                    | hipotiroidizem <sup>§</sup><br>hipertiroidizem <sup>§</sup> , virilizem                                                                                                                                       |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                                                                                                                 | anoreksija<br>hipertrigliceridemija <sup>§</sup> , hiperurikemija, povečan apetit                                                                                                                             |
| <b>Psihiatrične motnje<sup>§</sup></b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                                                                                                                | depresija, čustvena nestabilnost, nespečnost<br>samomorilne misli, agresivne reakcije, zmedenost, vedenjske motnje, vznemirjenost, somnambulizem, tesnoba, živčnost, motnje spanja, nenormalne sanje, apatija |
| <b>Bolezni živčevja<sup>§</sup></b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                                                                                                                   | glavobol, omotica<br>hiperkinezija, tremor, disfonija, parestizije, hipoestezija, hiperestezija, motnje koncentracije, zaspanost                                                                              |
| <b>Očesne bolezni</b><br>Pogosti:                                                                                                                                                                  | konjunktivitis, boleče oči, motnje vida, bolezni solzne žleze                                                                                                                                                 |
| <b>Žilne bolezni</b><br>Pogosti:                                                                                                                                                                   | zardevanje, bledica                                                                                                                                                                                           |

|                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b><br>Pogosti:              | dispneja, tahipneja, epistaksa, kašelj, zamašen nos, draženje nosne sluznice, izcedek iz nosu, kihanje                                                                                                                                                                           |
| <b>Bolezni prebavil</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                    | driska, bruhanje, navzea, trebušne bolečine<br>razjede v ustih, ulcerozni stomatitis, stomatitis, bolečine v desnem zgornjem kvadrantu trebuha, dispepsija, glossitis, gastroezofagealni refluks, bolezni rektuma, bolezen prebavil, zaprtje, vodeno blato, zobobol, bolezni zob |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b><br>Pogosti:                                | motnje delovanja jeter                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                            | alopecija, izpuščaj<br>fotosenzitivne reakcije, makulopapulozni izpuščaj, ekcem, akne, kožne bolezni, bolezni nohtov, obarvanje kože, pruritus, suha koža, eritem, modrice, povečano potenje                                                                                     |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b><br>Zelo pogosti:           | artralgija, mialgija, mišičnoskeletne bolečine                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Bolezni sečil</b><br>Pogosti:                                                        | enureza, motnje uriniranja, urinska inkontinenca                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b><br>Pogosti:                                          | <u>ženske</u> : amenoreja, menoragija, motnje menstruacije, bolezni vagine<br><u>moški</u> : bolečine v modih                                                                                                                                                                    |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b><br>Zelo pogosti:<br><br>Pogosti: | vnetje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, utrujenost, mrzlica, zvišana telesna temperatura <sup>§</sup> , gripi podobni simptomi <sup>§</sup> , splošno slabo počutje, razdražljivost, bolečine v prsnem košu, astenija, edem, bolečine na mestu injiciranja   |
| <b>Preiskave</b><br>Zelo pogosti:                                                       | zmanjšana rast (premajhna telesna višina in/ali masa glede na starost) <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                              |
| <b>Poškodbe in zastrupitve</b><br>Pogosti:                                              | laceracije na koži                                                                                                                                                                                                                                                               |

<sup>§</sup>glejte poglavje 4.4

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja, ki bi vodil do akutnih kliničnih pojavov, vendar je kot pri vsaki farmakološko aktivni spojini indicirano simptomatsko zdravljenje s pogostim spremljanjem vitalnih znakov in natančnim opazovanjem bolnika.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: interferon alfa-2b, oznaka ATC: L03A B05

Zdravilo IntronA je sterilna, stabilna oblika visokoprečiščenega interferona alfa-2b, izdelanega s tehnikami rekombinantne DNA. Rekombinantni interferon alfa-2b je vodotopna beljakovina z molekulsko maso približno 19.300 daltonov. Pridobiva se iz klona E. coli, v katerega je vgrajen plasmidni hibrid, izdelan z genetskim inženiringom, ki vsebuje gen za interferon alfa-2b iz človeških levkocitov.

Aktivnost zdravila IntronA izražamo v i.e., pri čemer 1 mg rekombinantne beljakovine interferona alfa-2b ustreza  $2,6 \times 10^8$  i.e. Število mednarodnih enot se določi s primerjavo aktivnosti rekombinantnega interferona alfa-2b z aktivnostjo mednarodnega referenčnega pripravka interferona iz človeških levkocitov, ki ga je uvedla Svetovna zdravstvena organizacija.

Interferoni so skupina majhnih beljakovinskih molekul z molekulsko maso približno 15.000 do 21.000 daltonov. Izdelujejo in izločajo jih celice kot odziv na virusne okužbe ali različne sintetične ali biološke induktorje. Ugotovili so tri poglavitne razrede interferonov: alfa, beta in gama, ki pa tudi sami niso homogeni in lahko vsebujejo več različnih vrst interferonskih molekul. Pri človeku so tako ugotovili več kot 14 genetsko različnih alfa interferonov. IntronA je opredeljen kot rekombinantni interferon alfa-2b.

Interferoni delujejo na celice tako, da se vežejo na specifične membranske receptorje na celični površini. Videti je, da so človeški interferonski receptorji, ki so jih izolirali iz človeških limfoblastoidnih celic (Daudi), močno asimetrične beljakovinske molekule. Selektivni so za človeške, ne pa tudi za glodalske interferone, kar kaže na vrstno specifičnost. Tudi raziskave z drugimi interferoni so pokazale vrstno specifičnost. Znano pa je, da se določene vrste opic, npr. opice rhesus, odzovejo tudi na farmakodinamično stimulacijo s človeškimi interferoni tipa 1.

Izsledki številnih raziskav kažejo, da interferon po vezavi na celično membrano sproži zapleteno kaskado znotrajceličnih procesov, med drugim indukcijo določenih encimov. Menijo, da je ta proces vsaj deloma odgovoren za različne celične odzive na interferon, vključno z zavoro replikacije virusov v celicah okuženih z virusi, supresijo celične proliferacije in oblikami imunomodulacijskega delovanja, kot je okrepitev fagocitne aktivnosti makrofagov in povečanje specifične citotoksičnosti limfocitov za tarčne celice. Kateri koli ali vsi od teh učinkov lahko prispevajo k terapevtskemu delovanju interferona.

Rekombinantni interferon alfa-2b je v raziskavah na živalskih in človeških celičnih kulturah, pa tudi na človeških tumorskih ksenopresadkih na živalih, pokazal antiproliferativne učinke. *In vitro* je pokazal znatno imunomodulatorno delovanje.

Rekombinantni interferon alfa-2b zavira tudi replikacijo virusov *in vitro* in *in vivo*. Čeprav natančen protivirusni način delovanja rekombinantnega interferona alfa-2b ni znan, kaže, da spremeni presnovo celice gostiteljice. Tako zavira replikacijo virusov, če pa do replikacije kljub temu pride, potomski virioni ne morejo zapustiti celice.

### Kronični hepatitis B

Sedanje klinične izkušnje pri bolnikih, ki se zdravijo z interferonom alfa-2b 4 do 6 mesecev, kažejo, da lahko s terapijo dosežemo očistek serumske HBV-DNA. Opazili so tudi izboljšanje histološkega izvida jeter. Pri odraslih bolnikih z izgubo HBeAg in HBV-DNA so ugotavljali znatno zmanjšanje obolenosti in umrljivosti.

Interferon alfa-2b (6 mio i.e./m<sup>2</sup> trikrat na teden 6 mesecev) so uporabljali pri otrocih s kroničnim aktivnim hepatitisom B. Zaradi pomanjkljivosti metodologije ni bilo mogoče dokazati učinkovitosti zdravila. Poleg tega so pri otrocih, zdravljenih z interferonom alfa-2b, opazili zmanjšano hitrost rasti in nekaj primerov depresije.

### Kronični hepatitis C pri odraslih bolnikih

Pri odraslih bolnikih, ki so prejeli interferon v kombinaciji z ribavirinom, je delež trajnega virološkega odziva 47 %. Boljša učinkovitost pa se je pokazala pri uporabi pegiliranega interferona v kombinaciji z ribavirinom (trajen virološki odziv 61 %, dosežen v študiji, opravljeni pri bolnikih, ki se prej še niso zdravili, z odmerkom ribavirina > 10,6 mg/kg,  $p < 0,01$ ).

Zdravilo IntronA v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom so preučevali v 4 randomiziranih kliničnih raziskavah tretje faze pri 2.552 bolnikih, ki še niso bili zdravljeni z interferonom in so imeli kronični hepatitis C. V teh raziskavah so primerjali učinkovitost zdravila IntronA v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom. Učinkovitost so opredelili kot trajen virološki odziv 6 mesecev po koncu zdravljenja. Bolniki, primerni za vključitev v te raziskave, so imeli kronični hepatitis C, ki je bil potrjen s pozitivnim izvidom testa verižne reakcije s polimerazo za HCV-RNA (PCR) (> 100 kopij/ml), izvidom jetrne biopsije, ki je histološko potrdil diagnozo kroničnega hepatitisa brez drugega vzroka za kronični hepatitis, ter nenormalno serumsko vrednostjo ALT.

Zdravilo IntronA so dajali bolnikom v odmerku 3 mio i.e. trikrat na teden, v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom. Večino bolnikov v teh kliničnih raziskavah so zdravili eno leto. Vse bolnike so spremljali še nadaljnjih 6 mesecev po koncu zdravljenja, da so ugotavljali trajen virološki odziv. Deleži trajnega virološkega odziva po terapevtskih skupinah, zdravljenih eno leto z zdravilom IntronA v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom (iz dveh raziskav), so podani v **preglednici 3**.

Sočasna uporaba zdravila IntronA z ribavirinom za zdravljenje kroničnega hepatitisa C pri predhodno nezdravljenih bolnikih je povečala učinkovitost zdravila IntronA za najmanj dvakrat. HCV genotip in virusna obremenitev na začetku zdravljenja sta znana prognostična dejavnika, ki vplivata na delež odziva. Povečan delež odziva na kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina v primerjavi s samim zdravilom IntronA se ohranja v vseh podskupinah. Relativna korist kombinirane terapije z zdravilom IntronA in ribavirinom je še posebej pomembna za podskupino bolnikov, ki jih je najtežje zdraviti (genotip 1 in velika virusna obremenitev) (**Preglednica 3**).

Deleži odziva v teh raziskavah so se povečevali s komplianco zdravljenja. Ne glede na genotip so imeli bolniki, ki so prejeli IntronA skupaj z ribavirinom in so prejeli  $\geq 80$  % terapije, večji trajen odziv 6 mesecev po enoletnem zdravljenju kot tisti, ki so prejeli < 80 % terapije (56 % v primerjavi z 32 % v raziskavi C/I98-580).

| <b>Preglednica 3</b> Deleži trajnega virološkega odziva pri uporabi zdravila IntronA in ribavirina (enoletno zdravljenje) glede na genotip in virusno obremenitev |                                        |                                          |                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>HCV Genotip</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>Vsi genotipi</b>                                                                                                                                               | <b>16 %</b>                            | <b>41 %</b>                              | <b>47 %</b>                        |
| <b>Genotip 1</b>                                                                                                                                                  | <b>9 %</b>                             | <b>29 %</b>                              | <b>33 %</b>                        |
| Genotip 1<br>$\leq 2$ milijona<br>kopij/ml                                                                                                                        | 25 %                                   | 33 %                                     | 45 %                               |
| Genotip 1<br>> 2 milijona<br>kopij/ml                                                                                                                             | 3 %                                    | 27 %                                     | 29 %                               |
| <b>Genotip 2/3</b>                                                                                                                                                | <b>31 %</b>                            | <b>65 %</b>                              | <b>79 %</b>                        |

I IntronA (3 mio i.e. trikrat na teden)

*Bolniki, sočasno okuženi s HCV/HIV*

Opravljeni sta bili dve preskušnji pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi z virusoma HCV in HIV. Na splošno so v obeh študijah opazili, da je bila pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Introna z ribavirinom, manjša verjetnost za odziv kot pri tistih, ki so prejeli pegilirani interferon alfa-2b z ribavirinom. Odzivi na zdravljenje v obeh študijah so podani v **Preglednici 4**. Študija 1 (RIBAVIC; P01017) je bila randomizirana, multicentrična študija, v katero je bilo vključenih 412 predhodno nezdravljenih odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so bili sočasno okuženi z virusom HIV. Bolnike so naključno razporedili bodisi v skupino, ki je prejela pegilirani interferon alfa-2b (v odmerku 1,5 µg/kg/teden) z ribavirinom (v odmerku 800 mg/dan), ali pa v skupino, ki je prejela zdravilo Introna (3 mio i.e. trikrat na teden) z ribavirinom (v odmerku 800 mg/dan), v obdobju 48 tednov, z nadaljnjim 6-mesečnim obdobjem spremljanja bolnikov. Študija 2 pa (P02080) je bila randomizirana enocentrična študija, v katero je bilo vključenih 95 predhodno nezdravljenih odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so bili sočasno okuženi z virusom HIV. Bolnike so naključno razporedili bodisi v skupino, ki je prejela pegilirani interferon alfa-2b (v odmerkih 100 ali 150 µg/teden, odvisno od telesne mase) z ribavirinom (v odmerku 800-1.200 mg/dan, odvisno od telesne mase), ali pa v skupino, ki je prejela zdravilo Introna (3 m.i.e. trikrat na teden) z ribavirinom (v odmerku 800-1.200 mg/dan, odvisno od telesne mase). Zdravljenje je trajalo 48 tednov, z nadaljnjim 6-mesečnim obdobjem spremljanja bolnikov, razen pri tistih, ki so bili okuženi z genotipoma 2 ali 3 in so imeli virusno breme < 800.000 i.e./ml (Amplicor) - njih so zdravili 24 tednov z nadaljnjim 6-mesečnim obdobjem spremljanja.

**Preglednica 4** Trajni virološki odziv glede na genotip po uporabi zdravila Introna v kombinaciji z ribavirinom v primerjavi z uporabo pegiliranega interferona alfa-2b v kombinaciji z ribavirinom pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi z virusoma HCV in HIV

|               | Študija 1 <sup>1</sup>                                               |                                                          |                         | Študija 2 <sup>2</sup>                                                                                    |                                                                             |                         |
|---------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
|               | pegilirani interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/teden) + ribavirin (800 mg) | Introna (3 m.i.e. trikrat na teden) + ribavirin (800 mg) | vrednost p <sup>a</sup> | pegilirani interferon alfa-2b (100 ali 150 <sup>c</sup> µg/teden) + ribavirin (800-1.200 mg) <sup>d</sup> | Introna (3 m.i.e. trikrat na teden) + ribavirin (800-1.200 mg) <sup>d</sup> | vrednost p <sup>b</sup> |
| Vsi           | 27 % (56/205)                                                        | 20 % (41/205)                                            | 0,047                   | 44 % (23/52)                                                                                              | 21 % (9/43)                                                                 | 0,017                   |
| Genotipa 1, 4 | 17 % (21/125)                                                        | 6 % (8/129)                                              | 0,006                   | 38 % (12/32)                                                                                              | 7 % (2/27)                                                                  | 0,007                   |
| Genotipa 2, 3 | 44 % (35/80)                                                         | 43 % (33/76)                                             | 0,88                    | 53 % (10/19)                                                                                              | 47 % (7/15)                                                                 | 0,730                   |

m.i.e. = milijonov mednarodnih enot; TIW = trikrat na teden

a: vrednost p na podlagi Cochran-Mantel Haenszelovega hi-kvadrat testa

b: vrednost p na podlagi testa hi-kvadrat

c: Preiskovanci s telesno maso < 75 kg so prejeli pegilirani interferon alfa-2b v odmerku 100 µg/teden in preiskovanci s telesno maso ≥ 75 kg so prejeli pegilirani interferon alfa-2b v odmerku 150 µg/teden.

d: Odmerki ribavirina so bili naslednji: 800 mg za bolnike < 60 kg, 1.000 mg za tiste s telesno maso od 60 do 75 kg in 1.200 mg za bolnike s telesno maso > 75 kg.

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

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

*Bolniki s ponovitvijo oz. relapsom bolezni*

Skupaj 345 bolnikov z relapsom po zdravljenju z interferonom alfa je bilo zdravljenih v dveh kliničnih raziskavah z zdravilom Introna, v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom. Pri teh bolnikih je

dodatek ribavirina zdravilu IntronA povečal učinkovitost zdravila IntronA v monoterapiji kroničnega hepatitisa C za kar 10-krat (48,6 % v primerjavi s 4,7 %). Ta okrepitev učinkovitosti je vključevala odsotnost HCV v serumu (< 100 kopij/ml pri PCR), izboljšanje vnetja jeter in normalizacijo ALT in je bila še ohranjena ob merjenju 6 mesecev po koncu terapije.

#### *Dolgoročni podatki o učinkovitosti*

V veliko študijo so vključili skupaj 1.071 bolnikov, ki so bili predhodno vključeni v študijo z nepegiliranim interferonom alfa-2b ali z nepegiliranim interferonom alfa-2b in ribavirinom, da bi ovrednotili trajanje trajnega virološkega odziva in ocenili vpliv nadaljnjih negativnih izvidov določanja virusa na klinične izide. Pri 462 bolnikih se je zaključilo najmanj 5 letno dolgoročno spremljanje in le pri 12 bolnikih s trajnim virološkim odzivom od skupaj 492 bolnikov je prišlo do ponovitve bolezni v času te študije.

Kaplan-Meierjeva ocena ohranjanja trajnega virološkega odziva v obdobju 5 let za vse bolnike znaša 97 %, s 95 % intervalom zaupanja [95 %, 99 %].

Trajni virološki odziv po zdravljenju kronične okužbe z virusom hepatitisa C z nepegiliranim interferonom alfa-2b (z ali brez ribavirina) vodi do dolgotrajnega očistka virusa ter tako odpravi jetrno okužbo in omogoči klinično »ozdravitev« kronične okužbe z virusom hepatitisa C. To pa ne pomeni, da ne bo prišlo do jetrnih dogodkov pri bolnikih s cirozo (vključno s hepatokarcinomom).

#### Kronični hepatitis C pri otrocih in mladostnikih

Opravljen so bila tri klinična preskušanja pri otrocih in mladostnikih, dva s standardnim interferonom in ribavirinom in eno s pegiliranim interferonom in ribavirinom. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IntronA z ribavirinom, je bila manjša verjetnost odziva kot pri tistih, ki so prejeli pegilirani interferon alfa-2b in ribavirin.

Otroci in mladostniki, stari od 3 do 16 let, s kompenziranim kroničnim hepatitisom C in merljivimi količinami HCV RNA (kar je ocenil osrednji laboratorij z uporabo raziskovalnega testa RT-PCR), so bili vključeni v dve multicentrični preskušnji in so zdravilo IntronA prejeli v odmerku 3 mio i.e./m<sup>2</sup> trikrat na teden skupaj z ribavirinom v odmerku 15 mg/kg na dan v obdobju enega leta, čemur je sledilo 6-mesečno spremljanje po zdravljenju. V študijo je bilo vključenih skupno 118 bolnikov; od tega je bilo 57 % moških, 80 % bolnikov bele rase, 78 % bolnikov z genotipom 1 in 64 % otrok, starih ≤ 12 let. Populacija je vključevala predvsem otroke z blagim do zmernim hepatitisom C. V dveh multicentričnih preskušanjih je bil delež trajnega virološkega odziva pri otrocih in mladostnikih podoben tistemu pri odraslih. Zaradi pomanjkanja podatkov v teh dveh multicentričnih preskušanjih pri otrocih s hudim napredovanjem bolezni in možnostjo pojava neželenih učinkov je potrebno pred uporabo kombinacije ribavirina in interferona alfa-2b v tej populaciji skrbno pretehtati razmerje med koristnostjo zdravljenja in tveganjem (glejte poglavja 4.1, 4.4 in 4.8).

Povzetek izsledkov študije je podan v **Preglednici 5**.

| <b>Preglednica 5</b> Trajen virološki odziv pri predhodno nezdravljenih otrocih in mladostnikih |                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                 | <b>IntronA 3 mio i.e./m<sup>2</sup> 3-krat na teden<br/>+<br/>ribavirin 15 mg/kg/dan</b> |
| Skupni odziv <sup>a</sup> (n=118)                                                               | 54 (46 %)*                                                                               |
| Genotip 1 (n=92)                                                                                | 33 (36 %)*                                                                               |
| Genotip 2/3/4 (n=26)                                                                            | 21 (81 %)*                                                                               |

\* Število (%) bolnikov

<sup>a</sup> Opredeljeno kot vrednost HCV-RNA pod mejo detekcije z uporabo raziskovalnega testa RT-PCR ob koncu zdravljenja in v obdobju spremljanja bolnikov.

### Dolgoročni podatki o učinkovitosti zdravila

V petletno dolgoročno opazovalno študijo za spremljanje bolnikov so vključili 97 pediatričnih bolnikov s kroničnim hepatitisom C po zdravljenju v okviru multicentričnih preskušanj s standardnim interferonom. 70 % (68/97) vseh v študijo vključenih preizkušancev je študijo dokončalo in od tega jih je 75 % (42/56) doseglo trajni virološki odziv. Namen študije je bil opravljati letne ocene trajanja trajnega virološkega odziva (SVR - sustained virologic response) in oceniti vpliv nadaljnjega negativnega izvida navzočnosti virusa na klinični izid zdravljenja pri bolnikih, ki so pokazali trajni virološki odziv 24 tednov po 48-tedenskem zdravljenju z interferonom alfa-2b in ribavirinom. Pri vseh pediatričnih bolnikih razen pri enem se je trajni virološki odziv ohranil med dolgoročnim spremljanjem po zaključku zdravljenja z interferonom alfa-2b in ribavirinom. Kaplan-Meierjeva ocena ohranitve trajnega virološkega odziva v obdobju 5 let pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa-2b in ribavirinom, znaša 98 % [95 % IZ: 95 %, 100 %]. Poleg tega so bile pri 98 % bolnikov (51/52), ki so imeli normalne vrednosti ALT v 24. tednu spremljanja, ob njihovem zadnjem obisku ohranjene normalne vrednosti ALT.

SVR po zdravljenju kronične okužbe s HCV z nepegiliranim interferonom alfa-2b in ribavirinom vodi do dolgoročnega očistka virusa, s čimer zagotovimo odpravo jetrne okužbe in klinično 'ozdravitev' kronične okužbe s HCV. To pa ne izključuje pojava jetrnih dogodkov pri bolnikih s cirozo (vključno s hepatokarcinomom).

### Izsledki kliničnega preskušanja, opravljenega s pegiliranim interferonom alfa-2b in ribavirinom

Otroke in mladostnike, stare od 3 do 17 let, s kompenziranim kroničnim hepatitisom C in merljivimi vrednostmi HCV-RNA so vključili v multicentrično preskušanje in jih zdravili s peginterferonom alfa-2b v odmerku 60 µg/m<sup>2</sup> in ribavirinom v odmerku 15 mg/kg na dan enkrat na teden v obdobju 24 ali 48 tednov, glede na genotip HCV in virusno breme na začetku preskušanja. Vse bolnike so spremljali še 24 tednov po zdravljenju. Zdravilo se je skupno 107 bolnikov, od tega je bilo 52 % žensk, 89 % belcev, 67 % jih je imelo HCV genotipa 1 in 63 % jih je bilo starih < 12 let. Populacija, vključena v preskušanje, je bila sestavljena predvsem iz otrok z blagim do zmernim hepatitisom C. Zaradi pomanjkanja podatkov pri otrocih z močno napredovalo boleznijo in zaradi nevarnosti za pojav neželenih učinkov je treba pri tej skupini bolnikov skrbno pretehtati razmerje med tveganji in koristmi zdravljenja s kombinacijo peginterferona alfa-2b in ribavirina (glejte SPC-ja za peginterferon alfa-2b in ribavirin, poglavje 4.4). Povzetek izsledkov študije je podan v **Preglednici 6**.

| <b>Preglednica 6</b> Deleži trajnega virološkega odziva (n <sup>a,b</sup> (%)) pri predhodno nezdravljenih otrocih in mladostnikih po genotipu in dolžini zdravljenja - vsi preizkušanci<br>n = 107 |                  |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
|                                                                                                                                                                                                     | <b>24 tednov</b> | <b>48 tednov</b> |
| Vsi genotipi                                                                                                                                                                                        | 26/27 (96 %)     | 44/80 (55 %)     |
| Genotip 1                                                                                                                                                                                           | -                | 38/72 (53 %)     |
| Genotip 2                                                                                                                                                                                           | 14/15 (93 %)     | -                |
| Genotip 3 <sup>c</sup>                                                                                                                                                                              | 12/12 (100 %)    | 2/3 (67 %)       |
| Genotip 4                                                                                                                                                                                           | -                | 4/5 (80 %)       |

a: Odziv na zdravljenje je bil opredeljen kot nemerljiva vrednost HCV-RNA v 24. tednu po zdravljenju, spodnja meja detekcije = 125 i.e./ml.

b: n = število preiskovancev, ki so se odzvali na zdravljenje /število preiskovancev z danim genotipom virusa ter določeno dolžino zdravljenja

c: Bolniki z genotipom 3 in majhnim virusnim bremenom (< 600.000 i.e./ml) so prejeli 24-tedensko zdravljenje, tisti z genotipom 3 in velikim virusnim bremenom (≥ 600.000 i.e./ml) so prejeli 48-tedensko zdravljenje.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko zdravila IntronA so raziskovali pri zdravih prostovoljcih po enkratnih subkutanih odmerkih po 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> in 10 milijonov i.e., po intramuskularnem dajanju 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> in po 30-minutni intravenski infuziji. Srednja serumska koncentracija interferona po subkutanim injiciranjem je bila podobna tisti po intramuskularnem injiciranju. C<sub>max</sub> je bila dosežena 3 do 12 ur po manjšem odmerku in 6 do 8 ur po večjem odmerku. Razpolovna doba eliminacije interferona po injiciranju je bila približno 2 do 3 ure oz. 6 do 7 ur. Serumske koncentracije so bile pod mejo detekcije

16 oz. 24 ur po injiciranju. Tako pri subkutani uporabi kot pri intramuskularni uporabi je bila biološka uporabnost zdravila večja od 100 %.

Po intravenski uporabi so bile največje serumske koncentracije interferona (od 135 do 273 i.e./ml) dosežene ob koncu infuzije, potem pa so upadale nekoliko hitreje kot po subkutani ali intramuskularni uporabi zdravila in 4 ure po infuziji niso bile več merljive. Razpolovna doba eliminacije je bila približno 2 uri.

Koncentracija interferona v urinu je bila pod mejo detekcije pri vseh treh omenjenih načinih uporabe zdravila.

Testi za določanje nevtralizacijskega faktorja za interferon so bili opravljeni na vzorcih seruma pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IntronA v kliničnih preskušanjih, ki so potekala pod nadzorom družbe Schering-Plough. Nevtralizacijski faktorji za interferon so protitelesa, ki nevtralizirajo antivirno delovanje interferona. Klinična incidenca nevtralizacijskih faktorjev, ki se pojavijo pri sistemsko zdravljenih bolnikih z rakavimi boleznimi, je 2,9 %, pri bolnikih s kroničnim hepatitisom pa 6,2 %. Merljivi titri so majhni skoraj v vseh primerih in jih niso redno povezovali s prenehanjem odziva ali s kakršnim koli drugim avtoimunskim pojavom. Pri bolnikih s hepatitisom niso opazili prenehanja odzivnosti, očitno zaradi majhnih titrov.

#### Otroci in mladostniki

Farmakokinetične lastnosti pri večkratnem odmerjanju zdravila IntronA injekcije in kapsul ribavirina pri otrocih in mladostnikih s kroničnim hepatitisom C v starosti od 5 do 16 let so povzete v

**Preglednici 7.** Farmakokinetika zdravila IntronA in ribavirina (z normaliziranim odmerkom) je podobna pri odraslih in otrocih ali mladostnikih.

| <b>Preglednica 7</b> Srednja vrednost (% CV) farmakokinetičnih parametrov pri večkratnem odmerjanju zdravila IntronA in kapsul ribavirina pri otrocih ali mladostnikih s kroničnim hepatitisom C |                                                                                 |                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>Parameter</b>                                                                                                                                                                                 | <b>Ribavirin</b><br>15 mg/kg na dan v obliki<br>2 deljenih odmerkov<br>(n = 17) | <b>IntronA</b><br>3 mio i.e./m <sup>2</sup> 3-krat na teden<br>(n = 54) |
| T <sub>max</sub> (h)                                                                                                                                                                             | 1,9 (83)                                                                        | 5,9 (36)                                                                |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)                                                                                                                                                                         | 3.275 (25)                                                                      | 51 (48)                                                                 |
| AUC*                                                                                                                                                                                             | 29.774 (26)                                                                     | 622 (48)                                                                |
| Navidezni očistek l/h/kg                                                                                                                                                                         | 0,27 (27)                                                                       | ni bil določen                                                          |

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

#### Prehajanje v semensko tekočino

Proučevali so prehajanje ribavirina v semensko tekočino. Koncentracija ribavirina v semenski tekočini je približno dvakrat večja kot v serumu, vendar ko so ocenili sistemsko izpostavljenost ribavirinu pri partnerki po spolnem odnosu z zdravljenim bolnikom, je bila ta še vedno zelo majhna v primerjavi s terapevtskimi plazemskimi koncentracijami ribavirina.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Čeprav interferon na splošno velja za vrstno specifičnega, so bile opravljene predklinične raziskave toksičnosti na živalih. Po injiciranju humanega rekombinantnega interferona alfa-2b do 3 mesece niso opazili nobenih znakov toksičnosti zdravila pri miših, podganah in kuncih. Vsakodnevno odmerjanje zdravila pri opicah vrste cynomolgus v odmerku 20 x 10<sup>6</sup> i.e./kg na dan 3 mesece ni povzročilo pomembne toksičnosti. Študije pa so pokazale toksičnost interferona pri opicah, ki so prejemale 100 x 10<sup>6</sup> i.e./kg na dan 3 mesece.

V predkliničnih raziskavah uporabe interferona pri nečloveških primatih so opazili motnje menstrualnega ciklusa (glejte poglavje 4.4).

Izsledki študij o vplivu na sposobnost razmnoževanja na živalih kažejo, da rekombinantni interferon alfa-2b ni bil teratogen za podgane in kunce in da ni negativno vplival na brejost, razvoj ploda ali na sposobnost razmnoževanja potomcev zdravljenih podgan. Za interferon alfa-2b so študije pokazale, da povzroča splav pri opicah rhesus (*Macaca mulatta*), če ga prejemajo v odmerku, ki je 90 oz. 180-krat večji od priporočenega intramuskularnega ali subkutanega odmerka 2 milijona i.e./m<sup>2</sup>. Splav so opazili v vseh skupinah po velikosti odmerka (7,5 milijonov, 15 milijonov in 30 milijonov i.e./kg), in je bil v primerjavi s kontrolno skupino statistično značilno pogostejši pri skupinah s srednjimi in velikimi odmerki (ki so ustrezali 90 oz. 180-kratnemu priporočenemu intramuskularnemu ali subkutanemu odmerku 2 milijona i.e./m<sup>2</sup>). Tudi za velike odmerke drugih oblik interferonov alfa in beta je znano, da povzročijo od odmerka odvisne učinke v smislu izgube ovulacije ali splava pri opicah rhesus.

Raziskave mutagenosti interferona alfa-2b niso pokazale nobenih neželenih učinkov.

#### Zdravilo IntronA in ribavirin

Študije za proučevanje učinkov zdravljenja z interferonom alfa-2b na rast, razvoj, spolno zorenje in vedenje živali niso bile opravljene pri mladih živalih. Predklinične študije juvenilne toksičnosti kažejo majhno, od odmerka odvisno zmanjšanje rasti glede na odmerke ribavirina pri podganah (če boste zdravilo IntronA uporabljali v kombinaciji z ribavirinom, glejte poglavje 5.3 v SPC-ju za zdravilo Rebetol).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

brezvodni natrijev hidrogenfosfat  
natrijev dihidrogen fosfat monohidrat  
dinatrijev edetat  
natrijev klorid  
metakrezol  
polisorbat 80  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

18 mesecev

V času roka uporabnosti z namenom transporta zdravila lahko raztopino shranjujete pri temperaturi do vključno 25 °C, in sicer do 7 dni pred uporabo. Zdravilo IntronA lahko postavite nazaj v hladilnik kadar koli v teh 7 dneh. Če zdravila ne porabite v teh 7 dneh, ga ne smete postaviti nazaj v hladilnik za naslednje obdobje shranjevanja, ampak ga morate zavreči.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

1 ml raztopine (kar ustreza 10 milijonom i.e.) je v viali z enkratnim odmerkom (iz stekla tipa I), z zamaškom (iz halobutilne gume) in zaporko s ploščico (iz aluminija) s pokrovčkom (iz polipropilena).

Zdravilo IntronA je na voljo v naslednjih pakiranjih:

- 1 viala
- 1 viala, 1 (2-mililitrska) injekcijska brizga, 1 injekcijska igla in 1 čistilni tampon
- 6 vial, 6 (2-mililitrskih) injekcijskih brizg, 6 injekcijskih igel in 6 čistilnih tamponov
- 12 vial, 12 (2-mililitrskih) injekcijskih brizg, 12 injekcijskih igel in 12 čistilnih tamponov

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Vse farmacevtske oblike in jakosti niso primerne za vse indikacije. Prosimo, pozorno izberite primerno obliko in jakost.

IntronA raztopino za injiciranje ali infundiranje lahko injicirate takoj, ko iz viala s sterilno injekcijsko brizgo posesate ustrezni odmerek.

Natančna navodila za subkutano uporabo zdravila so opisana v navodilu za uporabo (v poglavju "Kako si sami injicirate zdravilo IntronA").

Priprava zdravila IntronA za intravensko infundiranje: Infuzijo morate pripraviti tik pred uporabo. Za merjenje potrebnega odmerka lahko uporabite viala vseh velikosti, vendar pa mora biti končna koncentracija interferona v raztopini natrijevega klorida najmanj 0,3 milijone i.e./ml. Ustrezni odmerek zdravila IntronA posesajte iz viala (vial), ga dodajte v 50 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injekcije v PVC vrečki ali v steklenici za intravensko uporabo ter ga infundirajte bolniku v teku 20 minut.

**Sočasno z zdravilom IntronA ne smete infundirati nobenih drugih zdravil.**

Kot velja za vsa parenteralna zdravila, morate pred uporabo zdravilo IntronA, raztopino za injiciranje ali infundiranje, vizualno pregledati in preveriti, da ne vsebuje delcev in da ni obarvana. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite skladno z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 9. marec 2000  
Datum zadnjega podaljšanja: 9. marec 2010

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## 1. IME ZDRAVILA

IntronA 18 milijonov i.e./3 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 18 milijonov i.e. rekombinantnega interferona alfa-2b, pridobljenega iz *E. coli* s tehnologijo rekombinantne DNA, v 3 ml raztopine.

En ml raztopine vsebuje 6 milijonov i.e. interferona alfa-2b.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje ali infundiranje  
bistra in brezbarvna raztopina

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Kronični hepatitis B

Zdravljenje odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom B, ki imajo potrjeno replikacijo virusa hepatitisa B (prisotnost DNA virusa hepatitisa B (HBV-DNA) in antigen hepatitisa B (HBeAg)), povečano vrednost alanin-aminotransferaze (ALT) in histološko dokazano aktivno vnetje jeter in/ali fibrozo jeter.

#### Kronični hepatitis C

Preden začnete zdravljenje z zdravilom IntronA, upoštevajte rezultate kliničnih preskušanj, ki so primerjala zdravilo IntronA s pegiliranim interferonom (glejte poglavje 5.1).

#### *Odrasli bolniki*

Zdravilo IntronA je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki imajo povečane vrednosti transaminaz brez dekompenzacije jeter in pozitiven izvid RNA virusa hepatitisa C (HCV-RNA) (glejte poglavje 4.4).

Pri tej indikaciji je zdravilo IntronA najbolje uporabljati v kombinaciji z ribavirinom.

#### *Otroci stari 3 leta ali več in mladostniki*

Zdravilo IntronA je indicirano v kombinaciji z ribavirinom za zdravljenje otrok, starih 3 leta ali več, in mladostnikov, ki imajo predhodno nezdravljen kronični hepatitis C brez jetrne dekompenzacije in pozitiven izvid HCV-RNA.

Pri odločitvi glede odložitve zdravljenja do odrasle dobe je pomembno upoštevati, da je kombinirana terapija povzročila zastoj rasti, ki je imel pri nekaterih bolnikih za posledico manjšo končno telesno višino.

Odločitev za zdravljenje mora biti sprejeta za vsak primer posebej (glejte poglavje 4.4).

#### Dlakastocelična levkemija

Zdravljenje bolnikov z dlakastocelično levkemijo.

### Kronična mieloična levkemija

#### *Monoterapija*

Zdravljenje odraslih bolnikov s kronično mieloično levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia ali translokacijo gena bcr/abl.

Klinične izkušnje kažejo, da je pri večini zdravljenih bolnikov možno doseči večji ali manjši hematološki in citogenetski odziv. Večji citogenetski odziv je opredeljen kot  $< 34\%$  Ph<sup>+</sup> levkemičnih celic v kostnem mozgu, manjši pa kot  $\geq 34\%$ , vendar z  $< 90\%$  Ph<sup>+</sup> celic v kostnem mozgu.

#### *Kombinirana terapija*

Raziskave so pokazale, da kombinacija interferona alfa-2b in citarabina (Ara-C), uporabljena v prvih 12 mesecih zdravljenja, bistveno poveča delež večjega citogenetskega odziva in bistveno podaljša skupno preživetje po 3 letih v primerjavi z monoterapijo z interferonom alfa-2b.

### Multipli mielom

Kot vzdrževalno zdravljenje pri bolnikih, pri katerih je bila dosežena objektivna remisija (več kot 50 % zmanjšanje količine mielomskega proteina) po začetni uvaljni kemoterapiji.

Sedanje klinične izkušnje kažejo, da vzdrževalno zdravljenje z interferonom alfa-2b podaljša fazo platoja, vendar učinek na skupno preživetje ni bil dokončno dokazan.

### Folikularni limfom

Zdravljenje folikularnega limfoma z veliko tumorsko obremenitvijo kot dodatno zdravljenje ob ustrezni kombinirani uvaljni kemoterapiji, kot je shema, podobna CHOP zdravljenju. Velika tumorska obremenitev je opredeljena s tem, da ima bolnik najmanj enega od naslednjih znakov: obsežno tumorsko tvorbo ( $> 7$  cm), prizadetost treh ali več skupin bezgavk (vsaka  $> 3$  cm), sistemske simptome (zmanjšanje telesne mase  $> 10\%$ , zvišana telesna temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  več kot 8 dni, nočno znojenje), splenomegalijo, ki sega pod popok, sindrom obstrukcije ali kompresije večjih organov, prizadetost orbite ali epiduralnih struktur, serozni izliv ali levkemijo.

### Karcinoidni tumor

Zdravljenje karcinoidnih tumorjev z metastazami v bezgavkah ali jetrih in s "karcinoidnim sindromom".

### Maligni melanom

Kot dodatno zdravljenje pri bolnikih, ki so po kirurškem posegu ozdravljeni, vendar pri njih še vedno obstaja veliko tveganje za sistemske ponovitve bolezni, npr. pri bolnikih s primarno ali ponavljajočo prizadetostjo bezgavk (klinično ali patološko).

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje mora uesti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju bolezni.

Vse farmacevtske oblike in jakosti niso primerne za vse indikacije. Pozorno morate izbrati primerno obliko in jakost.

Če se v teku zdravljenja z zdravilom IntronA za katerokoli od indikacij pojavijo neželeni učinki, prilagodite odmerjanje ali začasno ukinite zdravljenje, dokler neželeni učinki ne izzvenijo. Če se po ustrezni prilagoditvi odmerka pojavi trdovratna ali ponavljajoča intoleranca za zdravilo ali če bolezen napreduje, ukinite terapijo z zdravilom IntronA. Zdravnik lahko po lastni presoji bolniku dovoli, da si sam subkutano injicira vzdrževalni odmerek zdravila.

### Kronični hepatitis B

Priporočeni odmerek je v razponu od 5 do 10 milijonov i.e., injiciran subkutano trikrat na teden (vsak drugi dan) v obdobju 4 do 6 mesecev.

Če se pojavijo hematološke motnje (število levkocitov  $< 1.500/\text{mm}^3$ , število granulocitov  $< 1.000/\text{mm}^3$ , število trombocitov  $< 100.000/\text{mm}^3$ ), odmerek zmanjšajte za 50 %. Zdravljenje ukinite v primeru hude

levkopenije ( $< 1.200/\text{mm}^3$ ), hude nevtropenije ( $< 750/\text{mm}^3$ ) ali hude trombocitopenije ( $< 70.000/\text{mm}^3$ ).

Pri vseh bolnikih velja, da če po 3 do 4 mesecih zdravljenja ne ugotovite nobenega izboljšanja serumske vrednosti HBV-DNA (ob največjem odmerku, ki ga bolnik še prenaša), morate terapijo z zdravilom IntronA ukiniti.

### Kronični hepatitis C

#### *Odrasli*

Pri odraslih bolnikih se zdravilo IntronA uporablja subkutano v odmerku 3 milijone i.e. trikrat na teden (vsak drugi dan) ne glede na to, ali se zdravilo uporablja v monoterapiji ali v kombinirani terapiji z ribavirinom.

#### *Otroci, stari 3 leta ali starejši, in mladostniki*

Zdravilo IntronA 3 milijone i.e. / $\text{m}^2$  se uporablja subkutano trikrat na teden (vsak drugi dan) v kombinaciji s kapsulami ali peroralno raztopino ribavirina peroralno v dveh deljenih odmerkih s hrano (zjutraj in zvečer).

(Glede odmerjanja kapsul ribavirina in smernic za prilagoditev odmerka pri kombinirani terapiji glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SPC) za ribavirin. Za pediatrične bolnike, ki tehtajo  $< 47$  kg ali ne morejo pogoltniti kapsul, glejte SPC za peroralno raztopino ribavirina.)

#### *Bolniki z relapsom bolezni (odrasli)*

IntronA se uporablja v kombinaciji z ribavirinom. Na podlagi rezultatov kliničnih raziskav, v katerih so bili na voljo podatki za 6-mesečno zdravljenje, priporočamo, da bolnike z zdravilom IntronA v kombinaciji z ribavirinom zdravite 6 mesecev.

#### *Bolniki, ki še niso bili zdravljeni (odrasli)*

Učinkovitost zdravila IntronA je večja, če ga uporabljate v kombinaciji z ribavirinom. Zdravilo IntronA uporabljajte samostojno predvsem v primeru intolerance ali kontraindikacij za ribavirin.

#### *- Zdravilo IntronA v kombinaciji z ribavirinom*

Na podlagi rezultatov kliničnih raziskav, v katerih so bili na voljo podatki za 12-mesečno zdravljenje, priporočamo, da bolnike z zdravilom IntronA v kombinaciji z ribavirinom zdravite najmanj 6 mesecev.

Pri bolnikih z negativnim izvidom HCV-RNA po 6 mesecih, virusnim genotipom 1 (določenim v vzorcu, odvzetem pred terapijo) ter veliko virusno obremenitvijo pred začetkom zdravljenja zdravljenje podaljšajte še za 6 mesecev (t.j. skupno 12 mesecev).

Pri odločitvi o podaljšanju terapije na 12 mesecev upoštevajte tudi druge negativne prognostične dejavnike (starost  $> 40$  let, moški spol, premostitvena fibroza).

Bolniki, pri katerih v kliničnih preskušanjih po 6 mesecih zdravljenja ni prišlo do virološkega odziva (HCV-RNA pod spodnjo mejo detekcije), tudi kasneje niso dosegli trajnega virološkega odziva (HCV-RNA pod spodnjo mejo detekcije 6 mesecev po prenehanju zdravljenja).

#### *- Zdravilo IntronA v monoterapiji*

Optimalna dolžina zdravljenja z zdravilom IntronA samim še ni bila dokončno ugotovljena, vendar svetujemo, naj zdravljenje traja od 12 do 18 mesecev.

Priporočamo, da bolnike zdravite z zdravilom IntronA samim najmanj 3 do 4 mesece, potem pa določite stanje HCV-RNA. Pri tistih bolnikih, ki imajo negativen izvid HCV-RNA, nadaljujte z zdravljenjem.

*Bolniki, ki še niso bili zdravljeni (otroci in mladostniki)*

Varnost in učinkovitost zdravljenja s kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina so preučevali pri otrocih in mladostnikih, ki jih predhodno še niso zdravili zaradi hepatitisa C.

Trajanje zdravljenja za otroke in mladostnike

- **Genotip 1:** Priporočeno trajanje zdravljenja je 1 leto. Pri bolnikih, ki niso dosegli virološkega odziva v 12. tednu, je zelo majhna verjetnost, da bodo dosegli trajen virološki odziv (negativna napovedna vrednost 96 %). Zato je priporočljivo, da otrokom in mladostnikom, ki prejema kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina, zdravljenje ukinete, če jim vrednost HCV-RNA v 12. tednu upade za  $< 2 \log_{10}$  v primerjavi s stanjem pred zdravljenjem ali če imajo v krvi merljivo količino HCV-RNA v 24. tednu zdravljenja.
- **Genotip 2/3:** Priporočena dolžina zdravljenja je 24 tednov.

#### Dlakastocelična levkemija

Priporočeni odmerek je 2 milijona i.e./m<sup>2</sup>, injicirano subkutano trikrat na teden (vsak drugi dan), tako za splenektomirane kot za nesplenektomirane bolnike. Pri večini bolnikov z dlakastocelično levkemijo pride do normalizacije ene ali več hematoloških vrednosti v 1 do 2 mesecih terapije z zdravilom IntronA. Za izboljšanje vseh treh hematoloških vrednosti (števila granulocitov, števila trombocitov in vrednosti hemoglobina) pa je lahko potrebnih 6 mesecev ali več. Ta režim zdravljenja vzdržujte, razen če bolezen hitro napreduje ali če bolnik zelo slabo prenaša zdravljenje.

#### Kronična mieloična levkemija

Priporočeni odmerek zdravila IntronA je 4 do 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> dnevno in se injicira subkutano. Pri nekaterih bolnikih se je kot koristna izkazala uporaba zdravila IntronA 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> dnevno subkutano v kombinaciji s citarabinom (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> dnevno subkutano 10 dni na mesec (do največjega dnevnega odmerka 40 mg). Ko je število levkocitov pod nadzorom, dajte bolniku največji odmerek zdravila IntronA, ki ga še prenaša (4 do 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> na dan), za ohranjanje hematološke remisije.

Terapijo z zdravilom IntronA morate po 8 do 12 tednih prekiniti, če niste dosegli vsaj delne hematološke remisije ali klinično pomembnega zmanjšanja števila celic.

#### Multipli mielom

##### *Vzdrževalna terapija*

Pri bolnikih v fazi platoja (več kot 50 % zmanjšanje količine mielomskega proteina) po začetni uvajalni kemoterapiji lahko interferon alfa-2b aplicirate v obliki monoterapije, subkutano, v odmerku 3 milijone i.e./m<sup>2</sup> trikrat na teden (vsak drugi dan).

#### Folikularni limfom

Dodatno h kemoterapiji lahko bolniku subkutano dajete še interferon alfa-2b v odmerku 5 milijonov i.e. trikrat na teden (vsak drugi dan) 18 mesecev. Svetujemo uporabo sheme, podobne CHOP zdravljenju, klinične izkušnje pa so na voljo le za shemo CHVP (kombinacija ciklofosfamida, doksorubicina, tenipozida in prednizolona).

#### Karcinoidni tumorji

Običajni odmerek je 5 milijonov i.e. (3 do 9 milijonov i.e.), dan subkutano trikrat na teden (vsak drugi dan). Pri bolnikih z napredovano boleznijo je lahko potreben odmerek 5 milijonov i.e. na dan. Med kirurškim posegom in po njem zdravljenje začasno prekinite. Zdravljenje lahko nadaljujete vse dokler se bolnik odziva na interferon alfa-2b.

#### Maligni melanom

Kot uvajalno zdravljenje dajte bolniku interferon alfa-2b intravensko v odmerku 20 milijonov i.e./m<sup>2</sup> na dan 5 dni na teden, 4 tedne. Izračunani odmerek interferona alfa-2b dodajte natrijevemu kloridu 9 mg/ml (0,9 %) raztopini za injekcije in ga dajte bolniku v 20-minutni infuziji (glejte poglavje 6.6). Za vzdrževalno zdravljenje je priporočeni odmerek 10 milijonov i.e./m<sup>2</sup>, subkutano, 3 dni na teden (vsak drugi dan), 48 tednov.

Če se med zdravljenjem z interferonom alfa-2b pojavijo hudi neželeni učinki, še posebej če število granulocitov pade na  $< 500/\text{mm}^3$  ali če vrednost alanin-aminotransferaze/aspartat-aminotransferaze (ALT/AST) naraste na  $> 5$ -kratno zgornjo mejo normale, začasno prekinite zdravljenje, dokler neželeni učinek ne izzveni. Zdravljenje z interferonom alfa-2b ponovno uvedite z le 50 % prejšnjega odmerka. Če intoleranca traja tudi po prilagoditvi odmerka ali če število granulocitov upade na  $< 250/\text{mm}^3$  ali se vrednost ALT/AST zviša na  $> 10$ -kratno zgornjo mejo normale, terapijo z interferonom alfa-2b ukinite.

Čeprav optimalni (minimalni) odmerek za doseganje polnega kliničnega učinka ni znan, morate bolnike zdraviti s priporočenim odmerkom, z opisanim zmanjšanjem odmerka v primeru toksičnosti.

Zdravilo IntronA lahko injicirate s steklenimi ali plastičnimi brizgami za enkratno uporabo.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- anamneza hude že obstoječe srčne bolezni, npr. nekontrolirano kongestivno srčno popuščanje, nedavni miokardni infarkt, hude aritmije,
- huda motnja delovanja ledvic ali jeter, vključno z motnjo, ki nastane kot posledica metastaz,
- epilepsija in/ali moteno delovanje osrednjega živčevja (CŽS) (glejte poglavje 4.4),
- kronični hepatitis z dekompenzirano jetrno cirozo,
- kronični hepatitis pri bolnikih, ki se zdravijo ali so se nedavno zdravili z imunosupresivi, razen po ukinitvi zdravljenja s kratko delujočimi kortikosteroidi,
- avtoimuni hepatitis, avtoimuna bolezen v anamnezi, imunosuprimirani bolniki po transplantaciji,
- že obstoječa bolezen ščitnice, razen če jo je mogoče nadzirati s konvencionalno terapijo,
- kombinacija zdravila IntronA in telbivudina.

#### *Otroci in mladostniki*

- Obstoječa huda duševna bolezen ali huda duševna bolezen v anamnezi, še posebej huda depresija, samomorilne misli ali poskus samomora.

#### *Kombinirana terapija z ribavirinom*

Če zdravilo IntronA pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C uporabljate v kombinaciji z ribavirinom, glejte tudi SPC za ribavirin.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### **Psihiatrične motnje in centralni živčni sistem (CŽS)**

Med terapijo z zdravilom IntronA in celo po ukinitvi zdravljenja, predvsem v 6-mesečnem obdobju spremljanja, so pri nekaterih bolnikih opažali hude učinke na CŽS, še posebej depresijo, samomorilne misli in poskus samomora. Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z zdravilom IntronA v kombinaciji z ribavirinom, so o samomorilnih mislih ali poskusu samomora poročali pogosteje kot pri odraslih (2,4 % v primerjavi z 1 %) med zdravljenjem in v času 6-mesečnega spremljanja bolnikov po zdravljenju. Tako kot pri odraslih bolnikih so se tudi pri otrocih in mladostnikih pojavili drugi psihiatrični neželeni učinki (npr. depresija, čustvena labilnost in zaspanost). Pri alfa interferonih so opažali tudi druge učinke na CŽS, vključno z agresivnim obnašanjem (ki je včasih usmerjeno proti drugim, kot je ideja o umoru), bipolarno motnjo, manijo, zmedenostjo in spremembami duševnega statusa. Bolnike je treba skrbno spremljati, da se ugotovi morebitne znake ali simptome psihiatričnih motenj. Če se pojavijo takšni simptomi, mora zdravnik, ki predpiše zdravilo, upoštevati potencialno resnost teh neželenih učinkov in razmisliti o potrebi po primernih terapevtskih ukrepih. Če psihiatrični simptomi ne prenehajo ali se celo poslabšajo ali če ugotovite, da ima bolnik samomorilne ali morilske misli, priporočamo, da zdravljenje z zdravilom IntronA prekinete in bolnika spremljate, po potrebi tudi s psihiatrično intervencijo.

*Bolniki, ki imajo ali so kdaj imeli hude psihiatrične motnje:*

Če ocenite, da je zdravljenje z interferonom alfa-2b potrebno pri odraslih bolnikih, ki imajo ali so kdaj imeli hude psihiatrične motnje, ga smete uvesti šele potem, ko ste zagotovili ustrezno individualno diagnostično in terapevtsko obravnavo psihiatričnega stanja.

- Uporaba interferona alfa-2b pri otrocih in mladostnikih, ki imajo ali so kdaj imeli hude psihiatrične motnje, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

*Bolniki, ki uživajo/zlorablajo opojne substance:*

Pri bolnikih, okuženih s HCV, ki sočasno uživajo tudi opojne substance (alkohol, marihuano, itd.), je med zdravljenjem z interferonom alfa povečano tveganje za pojav psihiatričnih motenj ali za poslabšanje že obstoječih psihiatričnih motenj. Če ocenite, da je pri takšnih bolnikih zdravljenje z interferonom alfa potrebno, morate pri njih skrbno preveriti, ali imajo morda kakšno sočasno psihiatrično motnjo in če obstaja možnost uživanja opojnih substanc. V tem primeru jih je treba skrbno obravnavati in ustrezno zdraviti še pred uvedbo zdravila. Če je potrebno, uporabite interdisciplinarni pristop z vključitvijo specialista s področja duševnega zdravja ali odvisnosti za oceno stanja, zdravljenje in spremljanje takega bolnika. Bolnike je treba natančno spremljati med zdravljenjem in celo po ukinitvi zdravljenja. V primeru ponovnega pojava ali novega nastanka psihiatričnih motenj in uživanja opojnih substanc je priporočljivo zgodnje ukrepanje.

### **Otroci in mladostniki: Rast in razvoj (kronični hepatitis C)**

Med kombinirano terapijo z interferonom (standardnim in pegiliranim) ter ribavirinom, ki je trajala do 48 tednov, sta bila pri bolnikih, starih od 3 do 17 let, hujšanje in zastoj rasti pogosta (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Dolgoročnejši podatki, ki so na voljo za otroke, zdravljene s kombinirano terapijo s standardnim interferonom in ribavirinom, tudi kažejo znatno zaostajanje v rasti (zmanjšanje telesne višine za > 15 percentilov v primerjavi z osnovno vrednostjo) pri 21 % otrok (n=20) kljub temu, da se ti že več kot 5 let niso zdravili s tem zdravilom. Za 14 od teh otrok je bila na voljo končna telesna višina in pokazalo se je, da se je pri 12-ih še naprej kazalo zmanjšanje telesne višine za > 15 percentilov 10 do 12 let po končanem zdravljenju.

*Individualna ocena razmerja med koristmi in tveganji pri otrocih*

Pričakovano korist zdravljenja je treba skrbno pretehtati glede na znane izsledke iz kliničnih preskušanj glede varnosti zdravila pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

- Pomembno je upoštevati, da je kombinirana terapija povzročila zastoj rasti, ki je imel pri nekaterih bolnikih za posledico manjšo končno telesno višino.
- To tveganje je treba pretehtati glede na značilnosti bolezni pri otroku, na primer glede na znake napredovanja bolezni (predvsem fibrozo), druge sočasne bolezni, ki bi lahko negativno vplivale na napredovanje bolezni (npr. sočasno okužbo s HIV), pa tudi prognostične dejavnike odziva na zdravljenje (genotip HCV in virusno breme).

Kadar koli je mogoče, je treba zdravljenje pri otroku uvesti po obdobju intenzivne rasti v puberteti, da bi zmanjšali tveganje za zastoj rasti. Ni podatkov o dolgoročnih učinkih zdravila na spolno zorenje.

*Preobčutljivostne reakcije*

Redko so med terapijo z zdravilom IntronA opazili akutne preobčutljivostne reakcije na interferon alfa-2b (npr. urtikarijo, angioedem, bronhokonstrikcijo, anafilaktične reakcije). Če se takšna reakcija pojavi, prekinite zdravljenje in uvedite ustrezno medikamentozno terapijo. Pri prehodnem izpuščaju ni potrebna prekinitve zdravljenja.

*Neželeni učinki vključno s podaljšanimi parametri koagulacije in jetrnimi nepravilnostmi*

Pri zmernih do hudih neželenih učinkih je lahko potrebna prilagoditev režima odmerjanja, v nekaterih primerih pa tudi prekinitve terapije z zdravilom IntronA. Zdravilo IntronA poveča tveganje za jetrno dekompenzacijo in smrt pri bolnikih s cirozo.

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom, pri katerih se pojavi podaljšanje parametrov koagulacije, ki bi lahko kazalo na jetrno dekompenzacijo, prekinite terapijo z zdravilom IntronA.

Vse bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom IntronA pojavijo motnje delovanja jeter, morate natančno spremljati in zdravljenje prekiniti, če se znaki in simptomi slabšajo.

Pri bolnikih s cirozo morate natančno spremljati jetrne encime in delovanje jeter.

### *Hipotenzija*

Med terapijo z zdravilom IntronA ali do dva dni po prenehanju terapije lahko nastopi hipotenzija, zaradi katere je lahko potrebna podporna terapija.

### *Potreba po ustrezni hidraciji*

Pri bolnikih na terapiji z zdravilom IntronA morate vzdrževati ustrezno hidracijo, saj so pri nekaterih bolnikih opažali hipotenzijo zaradi izgube tekočine. V tem primeru je lahko potrebno nadomeščanje tekočine.

### *Zvišana telesna temperatura*

Četudi je zvišana telesna temperatura lahko povezana z gripoznim sindromom, ki je pogost med zdravljenjem z interferonom, morate najprej izključiti druge vzroke za trdovratno zvišano telesno temperaturo.

### *Bolniki z izčrpavajočimi bolezenskimi stanji*

Zdravilo IntronA morate uporabljati previdno pri bolnikih z izčrpavajočimi bolezenskimi stanji, npr. pri tistih s pljučno boleznijo v anamnezi (npr. kronično obstruktivno pljučno boleznijo) ali sladkorno boleznijo z nagnjenostjo h ketoacidozi. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih z motnjami koagulacije (npr. tromboflebitisom, pljučno embolijo) ali hudo mielosupresijo.

### *Pljučne bolezni*

Pri bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa, vključno s tistimi, zdravljenimi z zdravilom IntronA, so redko opažali pljučne infiltrate, pnevmonitis in pljučnico, ki so se občasno končali celo s smrtnim izidom. Etiologija teh motenj ni bila ugotovljena. O teh simptomih so poročali pogosteje pri sočasni uporabi kitajskega zeliščnega pripravka shosaikoto in interferona alfa (glejte poglavje 4.5). Pri vseh bolnikih, pri katerih se pojavijo zvišana telesna temperatura, kašelj, dispneja ali kakšni drugi respiratorni simptomi, morate opraviti rentgensko slikanje prsnega koša. Če rentgenogram pokaže pljučne infiltrate ali znake motenj pljučne funkcije, morate bolnika skrbno nadzorovati in po potrebi ukiniti interferon alfa. Četudi so o tem pojavu poročali pogosteje pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C, zdravljenih z interferonom alfa, so o njem poročali tudi pri bolnikih z malignimi boleznimi, zdravljenih z interferonom alfa. Kaže, da pljučni neželeni učinki minejo ob takojšnji ukinitvi interferona alfa in zdravljenju s kortikosteroidi.

### *Očesni neželeni učinki*

V redkih primerih so po zdravljenju z alfa interferoni poročali o očesnih neželenih učinkih (glejte poglavje 4.8), npr. krvavitvah v mrežnico, belih ali rumenih lisah na površini mrežnice (cotton wool spots), seroznem odstopu mrežnice in zamažitvi mrežnične arterije ali vene. Pri vseh bolnikih je potreben oftalmološki pregled na začetku zdravljenja. Vsi bolniki, ki tožijo o spremembah ostrine vida ali vidnega polja ali ki imajo druge oftalmološke simptome med zdravljenjem z zdravilom IntronA, morajo biti takoj poslani na celoten oftalmološki pregled. Med zdravljenjem z zdravilom IntronA priporočamo redne preglede vida, še posebej pri bolnikih z boleznimi, ki so lahko povezane z retinopatijo, kot sta sladkorna bolezen ali hipertenzija. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo nove oftalmološke motnje ali se obstoječe poslabšajo, premislite o prekinitvi zdravljenja z zdravilom IntronA.

### *Otopelost, koma in encefalopatija*

Pri nekaterih bolnikih so ugotavljali močnejšo otopelost in koma, vključno s primeri encefalopatije, običajno pri starostnikih, zdravljenih z večjimi odmerki. Ti učinki so na splošno reverzibilni, vendar pa so bili pri manjšem številu bolnikov za njihovo popolno odpravo potrebni tudi do 3 tedni. Zelo redko so pri uporabi velikih odmerkov zdravila IntronA nastopili napadi krčev.

### *Bolniki z že obstoječimi srčnimi motnjami*

Odrasle bolnike s kongestivnim srčnim popuščanjem ali miokardnim infarktom v pretekli anamnezi in/ali s predhodnimi ali obstoječimi aritmijami, ki potrebujejo terapijo z zdravilom IntronA, morate skrbno spremljati. Priporočamo, da pri bolnikih z že obstoječimi srčnimi motnjami in/ali tistih, ki so v napredovanih stadijih maligne bolezni, EKG posnamete pred in po terapiji. Srčne aritmije (predvsem

supraventrikularne) se običajno odzovejo na konvencionalno terapijo, vendar je pri njih lahko potrebna ukinitiv terapije z zdravilom IntronA. Podatkov o otrocih in mladostnikih s srčno boleznijo v anamnezi ni.

#### *Hipertrigliceridemija*

Opazili so hipertrigliceridemijo in poslabšanje hipertrigliceridemije, ki je bilo včasih hudo, zato priporočamo spremljanje lipidov v krvi.

#### *Bolniki s psoriazo in sarkoidozo*

Zaradi poročil, da je interferon alfa poslabšal že obstoječo psoriazo in sarkoidozo, priporočamo, da pri bolnikih s psoriazo in sarkoidozo zdravilo IntronA uporabljate le, če njegove morebitne koristi odtehtajo možno tveganje.

#### *Zavrnitev ledvičnega in jetrnega presadka*

Preliminarni podatki kažejo, da je lahko zdravljenje z interferonom alfa povezano z večjo pogostnostjo zavrnitve ledvičnega presadka. Poročali so tudi o zavrnitvi jetrnega presadka.

#### *Avtoprotitelesa in avtoimune bolezni*

Med zdravljenjem z alfa interferoni so poročali o pojavu avtoprotiteles in avtoimunih bolezni. Bolniki, ki so nagnjeni k nastanku avtoimunih bolezni, so lahko bolj ogroženi zaradi tega. Bolnike z znaki ali simptomi, ki bi lahko bili združljivi z avtoimuno boleznijo, morate skrbno preiskati ter pri njih ponovno oceniti razmerje med koristmi in tveganji nadaljnje terapije z interferonom (glejte tudi poglavji 4.4 Kronični hepatitis C, monoterapija (motnje ščitnice) in 4.8). Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C, ki so se zdravili z interferonom, so poročali o primerih sindroma Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). To je granulomatozna vnetna bolezen, ki prizadene oči, slušni aparat, možganske ovojnice in kožo. Če sumite na sindrom VKH, morate bolniku ukiniti protivirusno zdravljenje in se posvetovati glede uvedbe kortikosteroidne terapije (glejte poglavje 4.8).

#### Sočasna kemoterapija

Uporaba zdravila IntronA skupaj z drugimi kemoterapevtiki (npr. Ara-C, ciklofosfamidom, doksorubicinom, tenipozidom) lahko poveča tveganje toksičnosti (tako jakost kot trajanje), ki je lahko smrtno nevarna ali povzroči smrt zaradi sočasno danega zdravila. Najpogostejše poročani neželeni učinki, ki so lahko smrtno nevarni ali smrtni, so npr. mukozitis, driska, nevtropenija, ledvična okvara ter motnje elektrolitskega ravnovesja. Zaradi nevarnosti povečane toksičnosti je potrebno skrbno prilagajanje odmerkov zdravila IntronA in sočasno uporabljenih kemoterapevtikov (glejte poglavje 4.5). Pri uporabi zdravila IntronA skupaj s hidrokortisonom se lahko poveča pogostnost in resnost kožnega vaskulitisa.

#### Kronični hepatitis C

##### *Kombinirana terapija z ribavirinom*

Če boste zdravilo IntronA pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C uporabljali skupaj z ribavirinom, glejte tudi SPC za ribavirin.

Pri vseh bolnikih, vključenih v raziskave kroničnega hepatitisa C, so pred vključitvijo v raziskavo opravili jetrno biopsijo, vendar je v določenih primerih (tj. pri bolnikih z genotipoma 2 in 3), zdravljenje možno tudi brez histološke potrditve. Pri odločanju, ali je pred začetkom zdravljenja potrebna biopsija jeter, upoštevajte tekoče smernice za zdravljenje.

##### *Monoterapija*

V redkih primerih so se pri odraslih bolnikih, zdravljenih z zdravilom IntronA zaradi kroničnega hepatitisa C, pojavile bolezni ščitnice, bodisi hipotiroza ali hipertiroza. V kliničnih raziskavah terapije z zdravilom IntronA so se pri 2,8 % vseh bolnikov pojavile bolezni ščitnice. Te so nadzorovali s konvencionalno terapijo za motnje delovanja ščitnice. Mehanizem, prek katerega lahko zdravilo IntronA vpliva na ščitnico, ni znan. Pred uvedbo terapije z zdravilom IntronA za zdravljenje kroničnega hepatitisa C določite serumsko koncentracijo tirotropnega hormona (TSH). Vse motnje v delovanju ščitnice, ki jih takrat ugotovite, morate zdraviti s konvencionalno terapijo. Terapijo z zdravilom IntronA lahko začnete, če je koncentracijo TSH mogoče z zdravili ohranjati v normalnem

razponu vrednosti. Če se pri bolniku med zdravljenjem z zdravilom IntronA pojavijo simptomi, ki kažejo na morebitne motnje delovanja žleze ščitnice, določite koncentracijo TSH. V primeru motenj delovanja žleze ščitnice lahko terapijo z zdravilom IntronA nadaljujete, če boste z zdravljenjem lahko ohranili koncentracijo TSH v normalnem razponu vrednosti. Po prekinitvi terapije z zdravilom IntronA motnje delovanja žleze ščitnice, ki so se pojavile med terapijo, niso minile (glejte tudi Dodatno spremljanje žleze ščitnice pri otrocih in mladostnikih).

#### *Dodatno spremljanje žleze ščitnice pri otrocih in mladostnikih*

Pri približno 12 % otrok, zdravljenih s kombinirano terapijo z interferonom alfa-2b in ribavirinom, se je pojavilo povečanje vrednosti tirotropnega hormona (TSH). Pri nadaljnjih 4 % bolnikov je prišlo do prehodnega zmanjšanja vrednosti pod spodnjo mejo normale. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom IntronA je treba oceniti vrednosti TSH, morebitne motnje delovanja žleze ščitnice, ki jih pri tem ugotovite, pa je treba zdraviti z običajno terapijo. Zdravljenje z zdravilom IntronA lahko uvedete, če boste vrednosti TSH lahko z zdravljenjem ohranili v normalnem razponu. Opazili so motnje delovanja žleze ščitnice med zdravljenjem z interferonom alfa-2b in ribavirinom. Če ugotovite motnje delovanja ščitnice, je treba pri bolniku oceniti stanje žleze ščitnice in ga zdraviti glede na klinično stanje. Otroke in mladostnike je treba spremljati na vsake 3 mesece in pri njih iskati morebitne znake motenj delovanja ščitnice (npr. spremembe vrednosti TSH).

#### *Sočasna okužba s HCV/HIV*

Pri bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusom HIV in prejemajo visoko aktivno protivirusno terapijo (Highly Active Anti-Retroviral Therapy - HAART), je lahko tveganje za nastanek laktacidoze povečano, zato svetujemo previdnost pri dodatku zdravila IntronA in ribavirina terapiji HAART (glejte SPC za ribavirin). Pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina ter zidovudinom, se lahko poveča tveganje za pojav anemije.

Pri bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusom HIV in imajo napredovano cirozo ter prejemajo terapijo HAART, je lahko povečano tveganje za jetrno dekompenzacijo in smrt. Dodatek terapije z alfa interferoni, in sicer v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom, lahko poveča tveganje pri tej podskupini bolnikov.

#### *Sočasna okužba s HCV/HBV*

Pri bolnikih, zdravljenih z interferoni, ki so bili sočasno okuženi z virusoma hepatitisa B in C, so poročali o primerih reaktivacije hepatitisa B (nekaterih s hujšimi posledicami). Pogostnost takšne reaktivacije se zdi majhna.

Pred začetkom zdravljenja hepatitisa C z interferonom je treba vse bolnike testirati za hepatitis B. Bolnike, sočasno okužene s hepatitisom B in C je nato treba spremljati in obravnavati v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami.

#### *Bolezni zob in obzobnih tkiv*

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IntronA in ribavirin v kombinirani terapiji, so poročali o boleznih zob in obzobnih tkiv, ki lahko vodijo do izgube zob. Poleg tega bi lahko med dolgotrajnim zdravljenjem s kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina imela škodljiv vpliv na zobe in ustno sluznico tudi suha usta. Bolniki si morajo temeljito ščetkati zobe dvakrat na dan in redno hoditi na preglede k zobozdravniku. Nekateri bolniki lahko tudi bruhamo. Če pride do te reakcije, naj si potem temeljito sperejo usta.

#### Laboratorijske preiskave

Standardne hematološke preiskave in biokemične preiskave krvi (celotna krvna slika in diferencialna krvna slika, število trombocitov, določanje elektrolitov, jetrnih encimov, serumskih beljakovin, bilirubina v serumu in serumskega kreatinina) morate opraviti pri vseh bolnikih, in sicer pred terapijo z zdravilom IntronA in redno med sistemsko terapijo z njim.

Med zdravljenjem hepatitisa B ali C je priporočljivo, da preiskave opravite v 1., 2., 4., 8., 12. in 16. tednu, potem pa vsak drugi mesec, in sicer ves čas zdravljenja. Tudi če se med terapijo z zdravilom IntronA naglo povečajo vrednosti ALT na 2-kratno začetno vrednost ali celo več, lahko terapijo z zdravilom IntronA nadaljujete, razen če opazate simptome in znake jetrne odpovedi. Med povečanjem

vrednosti ALT morate na vsaka dva tedna opravljati naslednje preiskave delovanja jeter: določanje vrednosti ALT, protrombinskega časa, alkalne fosfataze, albumina in bilirubina.

Pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi malignega melanoma, morate spremljati delovanje jeter in število levkocitov ter diferencialno krvno sliko, in sicer enkrat na teden v uvajalni fazi zdravljenja, med vzdrževalno fazo zdravljenja pa enkrat na mesec.

#### Vpliv na plodnost

Interferon lahko zmanjša plodnost (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

#### Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila IntronA

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 3 ml, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

Narkotike, hipnotike ali sedative morate pri sočasni uporabi z zdravilom IntronA uporabljati previdno.

Interakcij med zdravilom IntronA in drugimi zdravili še niso v celoti ovrednotili. Pri sočasni uporabi zdravila IntronA in drugih potencialno mielosupresivnih učinkovin je potrebna previdnost.

Interferoni lahko vplivajo na oksidativne presnovne procese, kar morate upoštevati med sočasno terapijo z zdravili, ki se presnovijo po tej poti, npr. s ksantinskima derivatoma teofilinom in aminofilinom. Med sočasno terapijo s ksantinskimi učinkovinami morate spremljati serumsko koncentracijo teofilina in po potrebi prilagoditi odmere zdravila.

Pri bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa, vključno z zdravilom IntronA, so redko opazili pljučne infiltrate, pnevmonitis in pljučnico, ki so občasno vodili celo do smrti bolnika. Etiologija teh motenj ni bila ugotovljena. O teh simptomih so poročali pogosteje pri sočasni uporabi kitajskega zeliščnega pripravka shosaikoto in interferona alfa (glejte poglavje 4.4).

Uporaba zdravila IntronA skupaj z drugimi kemoterapevtiki (npr. Ara-C, ciklofosfamidom, doksorubicinom, tenipozidom) lahko poveča tveganje za toksičnost zdravila (tako jakost kot trajanje) (glejte poglavje 4.4).

Če boste zdravilo IntronA pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C uporabljali v kombinaciji z ribavirinom, glejte tudi SPC za ribavirin.

Klinično preskušanje, v katerem so proučevali uporabo kombinacije telbivudina, v odmerku 600 mg na dan, in pegiliranega interferona alfa-2a, v odmerku 180 mikrogramov subkutano enkrat na teden, je pokazalo, da je ta kombinacija povezana s povečanim tveganjem za pojav periferne nevropatije. Mehanizem nastanka periferne nevropatije ni znan (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5 v SPC-ju za telbivudin). Poleg tega varnost in učinkovitost uporabe telbivudina v kombinaciji z interferoni za zdravljenje kroničnega hepatitisa B nista bili dokazani. Kombinacija zdravila IntronA in telbivudina je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pri ženskah, zdravljenih s humanim levkocitnim interferonom, so poročali o zmanjšanih serumskih koncentracijah estradiola in progesterona.

Zdravilo IntronA uporabljajte previdno pri plodnih moških.

#### *Kombinirana terapija z ribavirinom*

Ribavirin lahko povzroči hude poškodbe ploda, če se uporablja med nosečnostjo, zato je potrebna skrajna previdnost v izogib nosečnosti pri bolnicah ali pri partnerkah bolnikov, ki jemljejo zdravilo IntronA v kombinaciji z ribavirinom. Ženske v rodni dobi morajo učinkovito kontracepcijo uporabljati med zdravljenjem in še 4 mesece po zaključku zdravljenja. Moški bolniki ali njihove partnerke morajo učinkovito kontracepcijo uporabljati med zdravljenjem in še 7 mesecev po zaključku zdravljenja (glejte SPC za ribavirin).

#### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi interferon alfa-2b pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo IntronA uporabljajte v času nosečnosti le, če njegove potencialne koristi upravičijo potencialno tveganje za plod.

#### *Kombinirana terapija z ribavirinom*

Zdravljenje z ribavirinom je kontraindicirano pri nosečnicah.

#### Dojenje

Ni znano, ali se sestavine tega zdravila izločajo v materino mleko pri človeku. Zaradi nevarnosti neželenih učinkov pri dojenih dojenčkih naj matere dojenje prekinijo pred začetkom zdravljenja.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Bolnike poučite, da bodo med zdravljenjem z zdravilom IntronA lahko utrujeni, zaspani ali zmedeni in da je zato priporočljivo, da se izogibajo vožnji ali upravljanju strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

Če boste zdravilo IntronA pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C uporabljali v kombinaciji z ribavirinom, si preberite podatke o z ribavirinom povezanih neželenih učinkih v SPC-ju za ribavirin.

V kliničnih raziskavah, opravljenih za širok razpon indikacij in širok razpon odmerkov (od 6 mio. i.e./m<sup>2</sup> na teden pri dlakastocelični levkemiji do 100 mio. i.e./m<sup>2</sup> na teden pri melanomu), so bili najpogostejše poročani neželeni učinki zvišana telesna temperatura, utrujenost, glavobol in mialgija. Zvišana telesna temperatura in utrujenost sta pogosto izginila v roku 72 ur po prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja.

#### Odrasli

V kliničnih preskušanjih pri skupini bolnikov s hepatitisom C so bolnike eno leto zdravili z zdravilom IntronA samim ali v kombinaciji z ribavirinom. Vsi bolniki v teh preskušanjih so prejeli 3 milijone i.e. zdravila IntronA trikrat na teden. V **Preglednici 1** je podana pogostnost (z zdravljenjem povezanih) neželenih učinkov, o katerih so poročali pri predhodno nezdravljenih bolnikih v kliničnih preskušanjih, v katerih so se zdravili eno leto. Po jakosti so bili neželeni učinki običajno blagi do zmerni. Neželeni učinki, podani v **Preglednici 1**, so povzeti iz kliničnih preskušanj in iz obdobja trženja. V posameznih organskih sistemih so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti v naslednje kategorije: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) oziroma pogostnost ni znana. V posameznih skupinah glede pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

| <b>Preglednica 1</b> Neželeni učinki, o katerih so poročali med kliničnimi preskušnji ali v obdobju trženja za zdravilo IntronA samo ali v kombinaciji z ribavirinom |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Organski sistem</b>                                                                                                                                               | <b>Neželeni učinki</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Občasni:<br>Redki:<br>Neznana pogostnost:                                                   | faringitis*, virusna okužba*<br>bronhitis, sinusitis, herpes simpleks (rezistenca), rinitis<br>bakterijska okužba<br>pljučnica <sup>§</sup> , sepsa<br>reaktivacija hepatitisa B pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV/HBV                                                                                                                                                          |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost:                                                       | levkopenija<br>trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija<br>aplastična anemija<br>čista aplazija eritrocitov, idiopatska trombocitopenična purpura, trombotična trombocitopenična purpura                                                                                                                                                                                     |
| <b>Bolezni imunskega sistema<sup>§</sup></b><br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost:                                                                                   | sarkoidoza, poslabšanje sarkoidoze<br>sistemski eritematozni lupus, vaskulitis, revmatoidni artritis (nov pojav ali poslabšanje obstoječega), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, akutne preobčutljivostne reakcije vključno z urtikarijo, angioedemom, bronhokonstrikcijo in anafilaksijo <sup>§</sup>                                                                                  |
| <b>Bolezni endokrinega sistema</b><br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                                                                        | hipotiroidizem <sup>§</sup> , hipertiroidizem <sup>§</sup><br>sladkorna bolezen, poslabšanje sladkorne bolezni                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                                                    | anoreksija<br>hipokalcemija, dehidracija, hiperurikemija, žeja<br>hiperglikemija, hipertrigliceridemija <sup>§</sup> , povečan apetit                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Psihiatrične motnje<sup>§</sup></b><br>Zelo pogosti:<br><br>Pogosti:<br>Redki:<br>Zelo redki:<br><br>Neznana pogostnost:                                          | depresija, nespečnost, tesnoba, čustvena labilnost*, vznemirjenost, živčnost<br>zmedenost, motnje spanja, zmanjšana spolna sla<br>samomorilne misli<br>samomor, poskusi samomora, agresivno obnašanje (včasih usmerjeno proti drugim), psihoza, vključno s halucinacijami<br>morilske misli, spremembe duševnega stanja <sup>§</sup> , manija, bipolarna motnja                    |
| <b>Bolezni živčevja<sup>§</sup></b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br><br>Občasni:<br>Zelo redki:<br><br>Neznana pogostnost:                                           | omotica, glavobol, motnje koncentracije, suha usta<br>tremor, parestezije, hipoestezija, migrena, zardevanje, zaspanost, motnje okusa<br>periferna nevropatija<br>možganskožilne krvavitve, možganskožilna ishemija, epileptični napad, motnje zavesti, encefalopatija<br>mononevropatije, koma <sup>§</sup>                                                                       |
| <b>Očesne bolezni</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Redki:<br><br>Neznana pogostnost:                                                                              | zamegljen vid<br>konjunktivitis, motnje vida, motnje solznih žlez, boleče oči<br>krvavitve na mrežnici <sup>§</sup> , retinopatija (vključno z edemom makule), zamašitev mrežnične arterije ali vene <sup>§</sup> , vnetje vidnega živca, papiloedem, zmanjšanje ostrine vida ali vidnega polja, bele ali rumene lise na površini mrežnice <sup>§</sup><br>serozni odstop mrežnice |

|                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b><br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                   | vrtoglavica, tinitus<br>izguba sluha, motnje sluha                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Srčne bolezni</b><br>Pogosti:<br>Občasni:<br>Redki:<br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost:                                      | palpitacije, tahikardija<br>perikarditis<br>kardiomiopatija<br>miokardni infarkt, ishemija srca<br>kongestivno srčno popuščanje, perikardni izliv, aritmija                                                                                                                                                                                             |
| <b>Žilne bolezni</b><br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                                                   | hipertenzija<br>periferna ishemija, hipotenzija <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost: | dispneja*, kašelj*<br>epistaksa, bolezni dihal, zamašen nos, izcedek iz nosu, neproduktiven kašelj<br>pljučni infiltrati <sup>§</sup> , pnevmonitis <sup>§</sup><br>pljučna fibroza, pljučna arterijska hipertenzija <sup>#</sup>                                                                                                                       |
| <b>Bolezni prebavil</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost:                                        | navzea oz. bruhanje, trebušne bolečine, driska, stomatitis, dispepsija<br>ulcerozni stomatitis, bolečine v zgornjem desnem kvadrantu trebuha, glositis, gingivitis, zaprtje, vodeno blato<br>pankreatitis, ishemični kolitis, ulcerozni kolitis, krvavitve iz dlesni<br>periodontalna bolezen NOS, zobna bolezen NOS <sup>§</sup> , pigmentacija jezika |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b><br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                           | hepatomegalija<br>hepatotoksičnost (vključno s smrtnimi primeri)                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                       | alopecija, pruritus*, suha koža*, izpuščaj*, povečano potenje<br>psoriza (nov pojav ali poslabšanje obstoječe) <sup>§</sup> , makulopapulozni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, ekcem, eritem, kožna bolezen<br>Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem                                                          |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:                          | mialgija, artralgija, mišičnoskeletne bolečine<br>artritis<br>rabdomioliza, miozitis, krči v nogah, bolečine v hrbtu                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Bolezni sečil</b><br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                                                   | pogosto uriniranje<br>ledvična odpoved, ledvična insuficienca, nefrotski sindrom                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b><br>Pogosti:                                                                                    | amenoreja, bolečine v dojkah, dismenoreja, menoragija, motnje menstruacije, bolezni nožnice                                                                                                                                                                                                                                                             |

|                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b><br>Zelo pogosti:<br><br>Pogosti:<br>Zelo redki: | vnetje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja*, utrujenost, mrzlica, zvišana telesna temperatura <sup>§</sup> , gripi podobni simptomi <sup>§</sup> , astenija, razdražljivost, bolečine v prsnem košu, splošno slabo počutje<br>bolečina na mestu injiciranja<br>nekroza na mestu injiciranja, obrazni edem |
| <b>Preiskave</b><br>Zelo pogosti:                                                                      | hujšanje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

\*Ti učinki so bili pogosti samo pri jemanju zdravila IntronA v monoterapiji.

<sup>§</sup>Glejte poglavje 4.4.

#Velja za skupino zdravil, ki vsebujejo interferone – glejte Pljučna arterijska hipertenzija spodaj

O teh neželenih učinkih so poročali tudi pri monoterapiji z zdravilom IntronA.

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri hepatitisu C, so skladni s tistimi, o katerih so poročali pri uporabi zdravila IntronA za druge indikacije, z nekaterimi pričakovanimi povečanimi pojavnosti v odvisnosti od odmerka zdravila. Na primer, v raziskavi adjuvantne terapije z velikimi odmerki zdravila IntronA pri bolnikih z melanomom so bile pojavnosti utrujenosti, zvišane telesne temperature, mialgije, nevtropenije oz. anemije, anoreksije, navzeje in bruhanja, driske, mrzlice, gripi podobni simptomov, depresije, alopecije, sprememb okusa in omotice večje kot v raziskavi hepatitisa C. Tudi njihova jakost se je pri terapiji z velikimi odmerki povečala (stopnja 3 po WHO pri 66 % bolnikov in stopnja 4 po WHO pri 14 % bolnikov) v primerjavi z blago do zmerno jakostjo, ki se običajno pojavlja pri manjših odmerkih. Neželene učinke so običajno obvladovali s prilagajanjem odmerkov.

Videti je bilo, da so kardiovaskularni (KVS) neželeni učinki, še posebej aritmija, odvisni predvsem od obstoječe KVS bolezni in predhodne terapije s kardiotoksičnimi snovmi (glejte poglavje 4.4). V redkih primerih so pri bolnikih, ki prej niso imeli nikakršnih znakov srčne bolezni, poročali o kardiomiopatiji, ki je po ukinitvi interferona alfa lahko reverzibilna (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo interferon alfa, so poročali o primerih pljučne arterijske hipertenzije (PAH), zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja zanjo (to so na primer portalna hipertenzija, okužba z virusom HIV ali ciroza). O dogodkih so poročali ob različnih časovnih točkah, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z interferonom alfa.

Pri uporabi alfa interferonov so poročali o širokem razponu avtoimunih bolezni in bolezni imunskega sistema, npr. motnjah delovanja žleze ščitnice, sistemskem eritematoznem lupusu, revmatoidnem artritisu (novonastalem ali poslabšanem), idiopatski in trombotični trombocitopenični purpuri, vaskulitisu ter nevropatijah, vključno z mononevropatijami (glejte tudi poglavje 4.4).

Med klinično pomembna odstopanja laboratorijskih vrednosti, ki se najpogosteje pojavijo pri odmerkih, večjih od 10 milijonov i.e. na dan, sodijo zmanjšanje števila granulocitov in levkocitov, zmanjšanje vrednosti hemoglobina in števila trombocitov, povečanje vrednosti alkalne fosfataze, LDH, serumskega kreatinina in dušika sečnine v serumu. Poročali so o zmerni in navadno reverzibilni pancitopeniji. Povečanje serumske vrednosti ALT/AST (SGPT/SGOT) so opazili kot motnjo pri nekaterih osebah brez hepatitisa in tudi pri nekaterih bolnikih s kroničnim hepatitisom B skladno z očistkom virusne DNAP.

#### Otroci in mladostniki

##### *Kronični hepatitis C - kombinirano zdravljenje z ribavirinom*

V kliničnih preskušanjih pri 118 otrocih in mladostnikih (starih od 3 do 16 let) je bilo pri 6 % zdravljenje ukinjeno zaradi neželenih učinkov. Na splošno je bil profil neželenih učinkov v omejeni proučevani populaciji otrok in mladostnikov podoben kot pri odraslih, čeprav obstaja za pediatrične bolnike še posebna skrb glede zastoja rasti, saj so med zdravljenjem opazili zmanjšanje percentila višine (srednje zmanjšanje za 9 percentilov) in percentila telesne mase (srednje zmanjšanje za 13 percentilov). V obdobju 5-letnega spremljanja bolnikov po zaključku zdravljenja je bila srednja višina

otrok v 44. percentilu, kar je pod mediano vrednostjo normativne populacije in manj od srednje vrednosti njihove višine na začetku zdravljenja (48. percentil). Pri dvajsetih otrocih (21 %) od skupaj 97 otrok se je od začetka zdravljenja do konca dolgoročnega spremljanja bolnikov (do 5 let) percentil telesne višine zmanjšal za > 15 percentilov, pri 10 od teh 20 otrok pa se je percentil telesne višine zmanjšal za > 30 percentilov. Za 14 od teh otrok je bila na voljo končna telesna višina in pokazalo se je, da se je 10 do 12 let po končanem zdravljenju pri 12-ih še naprej kazalo zmanjšanje telesne višine za > 15 percentilov. V času kombinirane terapije z zdravilom IntronA in ribavirinom, ki je trajala do 48 tednov, so opazili zastoj rasti, ki je imel pri nekaterih bolnikih za posledico manjšo končno telesno višino. Zmanjšanje srednjega percentila višine od začetka zdravljenja do konca dolgoročnega spremljanja bolnikov pa je bilo najbolj izrazito pri otrocih pred puberteto (glejte poglavje 4.4).

Poleg tega so pri pediatričnih bolnikih med zdravljenjem in v 6-mesečnem obdobju spremljanja bolnikov po zdravljenju pogosteje poročali o samomorilnih mislih ali poskusih samomora kot pri odraslih bolnikih (2,4 % v primerjavi z 1 %). Kot odrasli bolniki so imeli tudi otroci in mladostniki še druge psihiatrične neželene učinke (npr. depresijo, čustveno labilnost in zaspanost) (glejte poglavje 4.4). Poleg tega so se pri otrocih in mladostnikih pogosteje kot pri odraslih bolnikih pojavile težave na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura, anoreksija, bruhanje in čustvena labilnost. Prilagoditev odmerka je bila potrebna pri 30 % bolnikov, najpogosteje zaradi anemije in nevtropenije.

Neželeni učinki, ki so navedeni v **Preglednici 2**, so povzeti iz dveh multicentričnih kliničnih preskušanj pri otrocih in mladostnikih.

V posameznih organskih sistemih so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti v naslednji dve kategoriji: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). V posameznih skupinah glede pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

| <b>Preglednica 2</b> Neželeni učinki, o katerih so zelo pogosto in pogosto poročali v kliničnih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih s kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina |                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Organski sistem</b>                                                                                                                                                                             | <b>Neželeni učinki</b>                                                                                                                                                                                        |
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                                                                                                              | virusna okužba, faringitis<br>gliyana okužba, bakterijska okužba, okužba pljuč, vnetje srednjega ušesa, zobni absces, herpes simpleks, okužba sečil, vaginitis, gastroenteritis                               |
| <b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b><br>Pogosti:                                                                                                     | neoplazme (nedoločene)                                                                                                                                                                                        |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                                                                                                           | anemija, nevtropenija<br>trombocitopenija, limfadenopatija                                                                                                                                                    |
| <b>Bolezni endokrinega sistema</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                                                                                                                    | hipotiroidizem <sup>§</sup><br>hipertiroidizem <sup>§</sup> , virilizem                                                                                                                                       |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                                                                                                                 | anoreksija<br>hipertrigliceridemija <sup>§</sup> , hiperurikemija, povečan apetit                                                                                                                             |
| <b>Psihiatrične motnje<sup>§</sup></b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                                                                                                                | depresija, čustvena nestabilnost, nespečnost<br>samomorilne misli, agresivne reakcije, zmedenost, vedenjske motnje, vznemirjenost, somnambulizem, tesnoba, živčnost, motnje spanja, nenormalne sanje, apatija |

|                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bolezni živčevja</b> <sup>§</sup><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                       | glavobol, omotica<br>hiperkinetizacija, tremor, disfonija, parestezije, hipoestezija, hiperestezija, motnje koncentracije, zaspanost                                                                                                                                            |
| <b>Očesne bolezni</b><br>Pogosti:                                                       | konjunktivitis, boleče oči, motnje vida, bolezni solzne žleze                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Žilne bolezni</b><br>Pogosti:                                                        | zardevanje, bledica                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b><br>Pogosti:              | dispneja, tahipneja, epistaksa, kašelj, zamašen nos, draženje nosne sluznice, izcedek iz nosu, kihanje                                                                                                                                                                          |
| <b>Bolezni prebavil</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                    | driska, bruhanje, navzea, trebušne bolečine<br>razjede v ustih, ulcerozni stomatitis, stomatitis, bolečine v desnem zgornjem kvadrantu trebuha, dispepsija, glositis, gastroezofagealni refluks, bolezni rektuma, bolezen prebavil, zaprtje, vodeno blato, zobobol, bolezni zob |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b><br>Pogosti:                                | motnje delovanja jeter                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                            | alopecija, izpuščaj<br>fotosenzitivne reakcije, makulopapulozni izpuščaj, ekcem, akne, kožne bolezni, bolezni nohtov, obarvanje kože, pruritus, suha koža, eritem, modrice, povečano potenje                                                                                    |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b><br>Zelo pogosti:           | artralgiya, mialgiya, mišičnoskeletne bolečine                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Bolezni sečil</b><br>Pogosti:                                                        | enureza, motnje uriniranja, urinska inkontinenca                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b><br>Pogosti:                                          | ženske: amenoreja, menoragija, motnje menstruacije, bolezni vagine<br>moški: bolečine v modih                                                                                                                                                                                   |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b><br>Zelo pogosti:<br><br>Pogosti: | vnetje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, utrujenost, mrzlica, zvišana telesna temperatura <sup>§</sup> , gripi podobni simptomi <sup>§</sup> , splošno slabo počutje, razdražljivost, bolečine v prsnem košu, astenija, edem, bolečine na mestu injiciranja  |
| <b>Preiskave</b><br>Zelo pogosti:                                                       | zmanjšana rast (premajhna telesna višina in/ali masa glede na starost) <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                             |
| <b>Poškodbe in zastrupitve</b><br>Pogosti:                                              | laceracije na koži                                                                                                                                                                                                                                                              |

<sup>§</sup>glejte poglavje 4.4

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja, ki bi vodil do akutnih kliničnih pojavov, vendar je kot pri vsaki farmakološko aktivni spojini indicirano simptomatsko zdravljenje s pogostim spremljanjem vitalnih znakov in natančnim opazovanjem bolnika.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: interferon alfa-2b, oznaka ATC: L03A B05

Zdravilo IntronA je sterilna, stabilna oblika visokoprečiščenega interferona alfa-2b, izdelanega s tehnikami rekombinantne DNA. Rekombinantni interferon alfa-2b je vodotopna beljakovina z molekularno maso približno 19.300 daltonov. Pridobiva se iz klona E. coli, v katerega je vgrajen plasmidni hibrid, izdelan z genetskim inženiringom, ki vsebuje gen za interferon alfa-2b iz človeških levkocitov.

Aktivnost zdravila IntronA izražamo v i.e., pri čemer 1 mg rekombinantne beljakovine interferona alfa-2b ustreza  $2,6 \times 10^8$  i.e. Število mednarodnih enot se določi s primerjavo aktivnosti rekombinantnega interferona alfa-2b z aktivnostjo mednarodnega referenčnega pripravka interferona iz človeških levkocitov, ki ga je uvedla Svetovna zdravstvena organizacija.

Interferoni so skupina majhnih beljakovinskih molekul z molekularno maso približno 15.000 do 21.000 daltonov. Izdelujejo in izločajo jih celice kot odziv na virusne okužbe ali različne sintetične ali biološke induktorje. Ugotovili so tri poglavitne razrede interferonov: alfa, beta in gama, ki pa tudi sami niso homogeni in lahko vsebujejo več različnih vrst interferonskih molekul. Pri človeku so tako ugotovili več kot 14 genetsko različnih alfa interferonov. IntronA je opredeljen kot rekombinantni interferon alfa-2b.

Interferoni delujejo na celice tako, da se vežejo na specifične membranske receptorje na celični površini. Videti je, da so človeški interferonski receptorji, ki so jih izolirali iz človeških limfoblastoidnih celic (Daudi), močno asimetrične beljakovinske molekule. Selektivni so za človeške, ne pa tudi za glodalske interferone, kar kaže na vrstno specifičnost. Tudi raziskave z drugimi interferoni so pokazale vrstno specifičnost. Znano pa je, da se določene vrste opic, npr. opice rhesus, odzovejo tudi na farmakodinamično stimulacijo s človeškimi interferoni tipa 1.

Izsledki številnih raziskav kažejo, da interferon po vezavi na celično membrano sproži zapleteno kaskado znotrajceličnih procesov, med drugim indukcijo določenih encimov. Menijo, da je ta proces vsaj deloma odgovoren za različne celične odzive na interferon, vključno z zavoro replikacije virusov v celicah okuženih z virusi, supresijo celične proliferacije in oblikami imunomodulacijskega delovanja, kot je okrepitev fagocitne aktivnosti makrofagov in povečanje specifične citotoksičnosti limfocitov za tarčne celice. Kateri koli ali vsi od teh učinkov lahko prispevajo k terapevtskemu delovanju interferona.

Rekombinantni interferon alfa-2b je v raziskavah na živalskih in človeških celičnih kulturah, pa tudi na človeških tumorskih ksenopresadkih na živalih, pokazal antiproliferativne učinke. *In vitro* je pokazal znatno imunomodulatorno delovanje.

Rekombinantni interferon alfa-2b zavira tudi replikacijo virusov *in vitro* in *in vivo*. Čeprav natančen protivirusni način delovanja rekombinantnega interferona alfa-2b ni znan, kaže, da spremeni presnovo celice gostiteljice. Tako zavira replikacijo virusov, če pa do replikacije kljub temu pride, potomski virioni ne morejo zapustiti celice.

### Kronični hepatitis B

Sedanje klinične izkušnje pri bolnikih, ki se zdravijo z interferonom alfa-2b 4 do 6 mesecev, kažejo, da lahko s terapijo dosežemo očistek serumske HBV-DNA. Opazili so tudi izboljšanje histološkega izvida jeter. Pri odraslih bolnikih z izgubo HBeAg in HBV-DNA so ugotavljali znatno zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti.

Interferon alfa-2b (6 mio i.e./m<sup>2</sup> trikrat na teden 6 mesecev) so uporabljali pri otrocih s kroničnim aktivnim hepatitisom B. Zaradi pomanjkljivosti metodologije ni bilo mogoče dokazati učinkovitosti zdravila. Poleg tega so pri otrocih, zdravljenih interferonom alfa-2b, opazili zmanjšano hitrost rasti in nekaj primerov depresije.

### Kronični hepatitis C pri odraslih bolnikih

Pri odraslih bolnikih, ki so prejeli interferon v kombinaciji z ribavirinom, je delež trajnega virološkega odziva 47 %. Boljša učinkovitost pa se je pokazala pri uporabi pegiliranega interferona v kombinaciji z ribavirinom (trajen virološki odziv 61 %, dosežen v študiji, opravljeni pri bolnikih, ki se prej še niso zdravili, z odmerkom ribavirina > 10,6 mg/kg,  $p < 0,01$ ).

Zdravilo IntronA v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom so preučevali v 4 randomiziranih kliničnih raziskavah tretje faze pri 2.552 bolnikih, ki še niso bili zdravljeni z interferonom in so imeli kronični hepatitis C. V teh raziskavah so primerjali učinkovitost zdravila IntronA v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom. Učinkovitost so opredelili kot trajen virološki odziv 6 mesecev po koncu zdravljenja. Bolniki, primerni za vključitev v te raziskave, so imeli kronični hepatitis C, ki je bil potrjen s pozitivnim izvidom testa verižne reakcije s polimerazo za HCV-RNA (PCR) (> 100 kopij/ml), izvidom jetrne biopsije, ki je histološko potrdil diagnozo kroničnega hepatitisa brez drugega vzroka za kronični hepatitis, ter nenormalno serumsko vrednostjo ALT.

Zdravilo IntronA so dajali bolnikom v odmerku 3 mio i.e. trikrat na teden, v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom. Večino bolnikov v teh kliničnih raziskavah so zdravili eno leto. Vse bolnike so spremljali še nadaljnjih 6 mesecev po koncu zdravljenja, da so ugotavljali trajen virološki odziv. Deleži trajnega virološkega odziva po terapevtskih skupinah, zdravljenih eno leto z zdravilom IntronA v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom (iz dveh raziskav), so podani v **preglednici 3**.

Sočasna uporaba zdravila IntronA z ribavirinom za zdravljenje kroničnega hepatitisa C pri predhodno nezdravljenih bolnikih je povečala učinkovitost zdravila IntronA za najmanj dvakrat. HCV genotip in virusna obremenitev na začetku zdravljenja sta znana prognostična dejavnika, ki vplivata na delež odziva. Povečan delež odziva na kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina v primerjavi s samim zdravilom IntronA se ohranja v vseh podskupinah. Relativna korist kombinirane terapije z zdravilom IntronA in ribavirinom je še posebej pomembna za podskupino bolnikov, ki jih je najtežje zdraviti (genotip 1 in velika virusna obremenitev) (**Preglednica 3**).

Deleži odziva v teh raziskavah so se povečevali s komplianco zdravljenja. Ne glede na genotip so imeli bolniki, ki so prejeli IntronA skupaj z ribavirinom in so prejeli  $\geq 80$  % terapije, večji trajen odziv 6 mesecev po enoletnem zdravljenju kot tisti, ki so prejeli < 80 % terapije (56 % v primerjavi z 32 % v raziskavi C/I98-580).

| <b>Preglednica 3</b> Deleži trajnega virološkega odziva pri uporabi zdravila IntronA in ribavirina (enoletno zdravljenje) glede na genotip in virusno obremenitev |                                        |                                          |                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>HCV Genotip</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>Vsi genotipi</b>                                                                                                                                               | <b>16 %</b>                            | <b>41 %</b>                              | <b>47 %</b>                        |
| <b>Genotip 1</b>                                                                                                                                                  | 9 %                                    | 29 %                                     | 33 %                               |
| Genotip 1<br>≤ 2 milijona<br>kopij/ml                                                                                                                             | 25 %                                   | 33 %                                     | 45 %                               |
| Genotip 1<br>> 2 milijona<br>kopij/ml                                                                                                                             | 3 %                                    | 27 %                                     | 29 %                               |
| <b>Genotip 2/3</b>                                                                                                                                                | 31 %                                   | 65 %                                     | 79 %                               |

I IntronA (3 mio i.e. trikrat na teden)

I/R IntronA (3 mio i.e. trikrat na teden) + ribavirin (1.000/1.200 mg/dan)

#### *Bolniki, sočasno okuženi s HCV/HIV*

Opravljeni sta bili dve preskušnji pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi z virusoma HCV in HIV. Na splošno so v obeh študijah opazili, da je bila pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IntronA z ribavirinom, manjša verjetnost za odziv kot pri tistih, ki so prejeli pegiliran interferon alfa-2b z ribavirinom. Odzivi na zdravljenje v obeh študijah so podani v **Preglednici 4**. Študija 1 (RIBAVIC; P01017) je bila randomizirana, multicentrična študija, v katero je bilo vključenih 412 predhodno nezdravljenih odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so bili sočasno okuženi z virusom HIV. Bolnike so naključno razporedili bodisi v skupino, ki je prejela pegiliran interferon alfa-2b (v odmerku 1,5 µg/kg/teden) z ribavirinom (v odmerku 800 mg/dan), ali pa v skupino, ki je prejela zdravilo IntronA (3 mio i.e. trikrat na teden) z ribavirinom (v odmerku 800 mg/dan), v obdobju 48 tednov, z nadaljnjim 6-mesečnim obdobjem spremljanja bolnikov. Študija 2 pa (P02080) je bila randomizirana enocentrična študija, v katero je bilo vključenih 95 predhodno nezdravljenih odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so bili sočasno okuženi z virusom HIV. Bolnike so naključno razporedili bodisi v skupino, ki je prejela pegiliran interferon alfa-2b (v odmerkih 100 ali 150 µg/teden, odvisno od telesne mase) z ribavirinom (v odmerku 800-1.200 mg/dan, odvisno od telesne mase), ali pa v skupino, ki je prejela zdravilo IntronA (3 m.i.e. trikrat na teden) z ribavirinom (v odmerku 800-1.200 mg/dan, odvisno od telesne mase). Zdravljenje je trajalo 48 tednov, z nadaljnjim 6-mesečnim obdobjem spremljanja bolnikov, razen pri tistih, ki so bili okuženi z genotipoma 2 ali 3 in so imeli virusno breme < 800.000 i.e./ml (Amplicor) - njih so zdravili 24 tednov z nadaljnjim 6-mesečnim obdobjem spremljanja.

**Preglednica 4** Trajni virološki odziv glede na genotip po uporabi zdravila IntronA v kombinaciji z ribavirinom v primerjavi z uporabo pegiliranega interferona alfa-2b v kombinaciji z ribavirinom pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi z virusoma HCV in HIV

|               | Študija 1 <sup>1</sup>                                               |                                                          |                         | Študija 2 <sup>2</sup>                                                                                    |                                                                             |                         |
|---------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
|               | pegiliran interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ teden) + ribavirin (800 mg) | IntronA (3 m.i.e. trikrat na teden) + ribavirin (800 mg) | vrednost p <sup>a</sup> | pegiliran interferon alfa-2b (100 ali 150 <sup>c</sup> µg/ teden) + ribavirin (800-1.200 mg) <sup>d</sup> | IntronA (3 m.i.e. trikrat na teden) + ribavirin (800-1.200 mg) <sup>d</sup> | vrednost p <sup>b</sup> |
| Vsi           | 27 % (56/205)                                                        | 20 % (41/205)                                            | 0,047                   | 44 % (23/52)                                                                                              | 21 % (9/43)                                                                 | 0,017                   |
| Genotipa 1, 4 | 17 % (21/125)                                                        | 6 % (8/129)                                              | 0,006                   | 38 % (12/32)                                                                                              | 7 % (2/27)                                                                  | 0,007                   |
| Genotipa 2, 3 | 44 % (35/80)                                                         | 43 % (33/76)                                             | 0,88                    | 53 % (10/19)                                                                                              | 47 % (7/15)                                                                 | 0,730                   |

m.i.e. = milijonov mednarodnih enot; TIW = trikrat na teden

a: vrednost p na podlagi Cochran-Mantel Haenszelovega hi-kvadrat testa

b: vrednost p na podlagi testa hi-kvadrat

c: Preiskovanci s telesno maso < 75 kg so prejeli pegilirani interferon alfa-2b v odmerku 100 µg/teden in preiskovanci s telesno maso ≥ 75 kg so prejeli pegilirani interferon alfa-2b v odmerku 150 µg/teden.

d: Odmerki ribavirina so bili naslednji: 800 mg za bolnike < 60 kg, 1.000 mg za tiste s telesno maso od 60 do 75 kg in 1.200 mg za bolnike s telesno maso > 75 kg.

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

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

#### *Bolniki s ponovitvijo oz. relapsom bolezni*

Skupaj 345 bolnikov z relapsom po zdravljenju z interferonom alfa je bilo zdravljenih v dveh kliničnih raziskavah z zdravilom IntronA, v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom. Pri teh bolnikih je dodatek ribavirina zdravilu IntronA povečal učinkovitost zdravila IntronA v monoterapiji kroničnega hepatitisa C za kar 10-krat (48,6 % v primerjavi s 4,7 %). Ta okrepitev učinkovitosti je vključevala odsotnost HCV v serumu (< 100 kopij/ml pri PCR), izboljšanje vnetja jeter in normalizacijo ALT in je bila še ohranjena ob merjenju 6 mesecev po koncu terapije.

#### *Dolgoročni podatki o učinkovitosti*

V veliko študijo so vključili skupaj 1.071 bolnikov, ki so bili predhodno vključeni v študijo z nepegiliranim interferonom alfa-2b ali z nepegiliranim interferonom alfa-2b in ribavirinom, da bi ovrednotili trajanje trajnega virološkega odziva in ocenili vpliv nadaljnjih negativnih izvidov določanja virusa na klinične izide. Pri 462 bolnikih se je zaključilo najmanj 5 letno dolgoročno spremljanje in le pri 12 bolnikih s trajnim virološkim odzivom od skupaj 492 bolnikov je prišlo do ponovitve bolezni v času te študije.

Kaplan-Meierjeva ocena ohranjanja trajnega virološkega odziva v obdobju 5 let za vse bolnike znaša 97 %, s 95 % intervalom zaupanja [95 %, 99 %].

Trajni virološki odziv po zdravljenju kronične okužbe z virusom hepatitisa C z nepegiliranim interferonom alfa-2b (z ali brez ribavirina) vodi do dolgotrajnega očistka virusa ter tako odpravi jetrno okužbo in omogoči klinično »ozdravitev« kronične okužbe z virusom hepatitisa C. To pa ne pomeni, da ne bo prišlo do jetrnih dogodkov pri bolnikih s cirozo (vključno s hepatokarcinomom).

#### Kronični hepatitis C pri otrocih in mladostnikih

Opravljen so bila tri klinična preskušanja pri otrocih in mladostnikih, dva s standardnim interferonom in ribavirinom in eno s pegiliranim interferonom in ribavirinom. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo

IntronA z ribavirinom, je bila manjša verjetnost odziva kot pri tistih, ki so prejeli pegilirani interferon alfa-2b in ribavirin.

Otroci in mladostniki, stari od 3 do 16 let, s kompenziranim kroničnim hepatitisom C in merljivimi količinami HCV RNA (kar je ocenil osrednji laboratorij z uporabo raziskovalnega testa RT-PCR), so bili vključeni v dve multicentrični preskušnji in so zdravilo IntronA prejeli v odmerku 3 mio i.e./m<sup>2</sup> trikrat na teden skupaj z ribavirinom v odmerku 15 mg/kg na dan v obdobju enega leta, čemur je sledilo 6-mesečno spremljanje po zdravljenju. V študijo je bilo vključenih skupno 118 bolnikov; od tega je bilo 57 % moških, 80 % bolnikov bele rase, 78 % bolnikov z genotipom 1 in 64 % otrok, starih ≤ 12 let. Populacija je vključevala predvsem otroke z blagim do zmernim hepatitisom C. V dveh multicentričnih preskušanjih je bil delež trajnega virološkega odziva pri otrocih in mladostnikih podoben tistemu pri odraslih. Zaradi pomanjkanja podatkov v teh dveh multicentričnih preskušanjih pri otrocih s hudim napredovanjem bolezni in možnostjo pojava neželenih učinkov je potrebno pred uporabo kombinacije ribavirina in interferona alfa-2b v tej populaciji skrbno pretehtati razmerje med koristnostjo zdravljenja in tveganjem (glejte poglavja 4.1, 4.4 in 4.8).

Povzetek izsledkov študije je podan v **Preglednici 5**.

| <b>Preglednica 5</b> Trajen virološki odziv pri predhodno nezdravljenih otrocih in mladostnikih |                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                 | <b>IntronA 3 mio i.e./m<sup>2</sup> 3-krat na teden<br/>+<br/>ribavirin 15 mg/kg/dan</b> |
| Skupni odziv <sup>a</sup> (n=118)                                                               | 54 (46 %)*                                                                               |
| Genotip 1 (n=92)                                                                                | 33 (36 %)*                                                                               |
| Genotip 2/3/4 (n=26)                                                                            | 21 (81 %)*                                                                               |

\* Število (%) bolnikov

<sup>a</sup> Opredeljeno kot vrednost HCV-RNA pod mejo detekcije z uporabo raziskovalnega testa RT-PCR ob koncu zdravljenja in v obdobju spremljanja bolnikov.

#### *Dolgoročni podatki o učinkovitosti zdravlila*

V petletno dolgoročno opazovalno študijo za spremljanje bolnikov so vključili 97 pediatričnih bolnikov s kroničnim hepatitisom C po zdravljenju v okviru multicentričnih preskušanj s standardnim interferonom. 70 % (68/97) vseh v študijo vključenih preizkušancev je študijo dokončalo in od tega jih je 75 % (42/56) doseglo trajni virološki odziv. Namen študije je bil opravljati letne ocene trajanja trajnega virološkega odziva (SVR - sustained virologic response) in oceniti vpliv nadaljnjega negativnega izvida navzočnosti virusa na klinični izid zdravljenja pri bolnikih, ki so pokazali trajni virološki odziv 24 tednov po 48-tedenskem zdravljenju z interferonom alfa-2b in ribavirinom. Pri vseh pediatričnih bolnikih razen pri enem se je trajni virološki odziv ohranil med dolgoročnim spremljanjem po zaključku zdravljenja z interferonom alfa-2b in ribavirinom. Kaplan-Meierjeva ocena ohranitve trajnega virološkega odziva v obdobju 5 let pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa-2b in ribavirinom, znaša 98 % [95 % IZ: 95 %, 100 %]. Poleg tega so bile pri 98 % bolnikov (51/52), ki so imeli normalne vrednosti ALT v 24. tednu spremljanja, ob njihovem zadnjem obisku ohranjene normalne vrednosti ALT.

SVR po zdravljenju kronične okužbe s HCV z nepegiliranim interferonom alfa-2b in ribavirinom vodi do dolgoročnega očistka virusa, s čimer zagotovimo odpravo jetrne okužbe in klinično 'ozdravitev' kronične okužbe s HCV. To pa ne izključuje pojava jetrnih dogodkov pri bolnikih s cirozo (vključno s hepatokarcinomom).

#### *Izsledki kliničnega preskušanja, opravljenega s pegiliranim interferonom alfa-2b in ribavirinom*

Otroke in mladostnike, stare od 3 do 17 let, s kompenziranim kroničnim hepatitisom C in merljivimi vrednostmi HCV-RNA so vključili v multicentrično preskušanje in jih zdravili s peginterferonom alfa-2b v odmerku 60 µg/m<sup>2</sup> in ribavirinom v odmerku 15 mg/kg na dan enkrat na teden v obdobju 24 ali 48 tednov, glede na genotip HCV in virusno breme na začetku preskušanja. Vse bolnike so spremljali

še 24 tednov po zdravljenju. Zdravilo se je skupno 107 bolnikov, od tega je bilo 52 % žensk, 89 % belcev, 67 % jih je imelo HCV genotipa 1 in 63 % jih je bilo starih < 12 let. Populacija, vključena v preskušanje, je bila sestavljena predvsem iz otrok z blagim do zmernim hepatitisom C. Zaradi pomanjkanja podatkov pri otrocih z močno napredovalo boleznijo in zaradi nevarnosti za pojav neželenih učinkov je treba pri tej skupini bolnikov skrbno pretehtati razmerje med tveganji in koristmi zdravljenja s kombinacijo peginterferona alfa-2b in ribavirina (glejte SPC-ja za peginterferon alfa-2b in ribavirin, poglavje 4.4). Povzetek izsledkov študije je podan v **Preglednici 6**.

| <b>Preglednica 6</b> Deleži trajnega virološkega odziva ( $n^{a,b}$ (%)) pri predhodno nezdravljenih otrocih in mladostnikih po genotipu in dolžini zdravljenja - vsi preizkušanci<br>$n = 107$ |                  |                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
|                                                                                                                                                                                                 | <b>24 tednov</b> | <b>48 tednov</b> |
| Vsi genotipi                                                                                                                                                                                    | 26/27 (96 %)     | 44/80 (55 %)     |
| Genotip 1                                                                                                                                                                                       | -                | 38/72 (53 %)     |
| Genotip 2                                                                                                                                                                                       | 14/15 (93 %)     | -                |
| Genotip 3 <sup>c</sup>                                                                                                                                                                          | 12/12 (100 %)    | 2/3 (67 %)       |
| Genotip 4                                                                                                                                                                                       | -                | 4/5 (80 %)       |

a: Odziv na zdravljenje je bil opredeljen kot nemerljiva vrednost HCV-RNA v 24. tednu po zdravljenju, spodnja meja detekcije = 125 i.e./ml.

b:  $n$  = število preiskovancev, ki so se odzvali na zdravljenje /število preiskovancev z danim genotipom virusa ter določeno dolžino zdravljenja

c: Bolniki z genotipom 3 in majhnim virusnim bremenom (< 600.000 i.e./ml) so prejeli 24-tedensko zdravljenje, tisti z genotipom 3 in velikim virusnim bremenom ( $\geq$  600.000 i.e./ml) so prejeli 48-tedensko zdravljenje.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko zdravila IntronA so raziskovali pri zdravih prostovoljcih po enkratnih subkutanih odmerkih po 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> in 10 milijonov i.e., po intramuskularnem dajanju 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> in po 30-minutni intravenski infuziji. Srednja serumska koncentracija interferona po subkutanim injiciranjem je bila podobna tisti po intramuskularnem injiciranju.  $C_{max}$  je bila dosežena 3 do 12 ur po manjšem odmerku in 6 do 8 ur po večjem odmerku. Razpolovna doba eliminacije interferona po injiciranju je bila približno 2 do 3 ure oz. 6 do 7 ur. Serumske koncentracije so bile pod mejo detekcije 16 oz. 24 ur po injiciranju. Tako pri subkutani uporabi kot pri intramuskularni uporabi je bila biološka uporabnost zdravila večja od 100 %.

Po intravenski uporabi so bile največje serumske koncentracije interferona (od 135 do 273 i.e./ml) dosežene ob koncu infuzije, potem pa so upadale nekoliko hitreje kot po subkutani ali intramuskularni uporabi zdravila in 4 ure po infuziji niso bile več merljive. Razpolovna doba eliminacije je bila približno 2 uri.

Koncentracija interferona v urinu je bila pod mejo detekcije pri vseh treh omenjenih načinih uporabe zdravila.

Testi za določanje nevtralizacijskega faktorja za interferon so bili opravljeni na vzorcih seruma pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IntronA v kliničnih preskušanjih, ki so potekala pod nadzorom družbe Schering-Plough. Nevtralizacijski faktorji za interferon so protitelesa, ki nevtralizirajo antiviralno delovanje interferona. Klinična incidenca nevtralizacijskih faktorjev, ki se pojavijo pri sistemsko zdravljenih bolnikih z rakavimi boleznimi, je 2,9 %, pri bolnikih s kroničnim hepatitisom pa 6,2 %. Merljivi titri so majhni skoraj v vseh primerih in jih niso redno povezovali s prenehanjem odziva ali s kakršnim koli drugim avtoimunskim pojavom. Pri bolnikih s hepatitisom niso opažali prenehanja odzivnosti, očitno zaradi majhnih titrov.

### Otroci in mladostniki

Farmakokinetične lastnosti pri večkratnem odmerjanju zdravila IntronA injekcije in kapsul ribavirina pri otrocih in mladostnikih s kroničnim hepatitisom C v starosti od 5 do 16 let so povzete v

**Preglednici 7.** Farmakokinetika zdravila IntronA in ribavirina (z normaliziranim odmerkom) je podobna pri odraslih in otrocih ali mladostnikih.

| <b>Preglednica 7</b> Srednja vrednost (% CV) farmakokinetičnih parametrov pri večkratnem odmerjanju zdravila IntronA in kapsul ribavirina pri otrocih ali mladostnikih s kroničnim hepatitisom C |                                                                                 |                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>Parameter</b>                                                                                                                                                                                 | <b>Ribavirin</b><br>15 mg/kg na dan v obliki<br>2 deljenih odmerkov<br>(n = 17) | <b>IntronA</b><br>3 mio i.e./m <sup>2</sup> 3-krat na teden<br>(n = 54) |
| T <sub>max</sub> (h)                                                                                                                                                                             | 1,9 (83)                                                                        | 5,9 (36)                                                                |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)                                                                                                                                                                         | 3.275 (25)                                                                      | 51 (48)                                                                 |
| AUC*                                                                                                                                                                                             | 29.774 (26)                                                                     | 622 (48)                                                                |
| Navidezni očistek l/h/kg                                                                                                                                                                         | 0,27 (27)                                                                       | ni bil določen                                                          |

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

#### *Prehajanje v semensko tekočino*

Proučevali so prehajanje ribavirina v semensko tekočino. Koncentracija ribavirina v semenski tekočini je približno dvakrat večja kot v serumu, vendar ko so ocenili sistemske izpostavljenosti ribavirinu pri partnerki po spolnem odnosu z zdravljanim bolnikom, je bila ta še vedno zelo majhna v primerjavi s terapevtskimi plazemskimi koncentracijami ribavirina.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Čeprav interferon na splošno velja za vrstno specifičnega, so bile opravljene predklinične raziskave toksičnosti na živalih. Po injiciranju humanega rekombinantnega interferona alfa-2b do 3 mesece niso opazili nobenih znakov toksičnosti zdravila pri miših, podganah in kuncih. Vsakodnevno odmerjanje zdravila pri opicah vrste cynomolgus v odmerku  $20 \times 10^6$  i.e./kg na dan 3 mesece ni povzročilo pomembne toksičnosti. Študije pa so pokazale toksičnost interferona pri opicah, ki so prejemale  $100 \times 10^6$  i.e./kg na dan 3 mesece.

V predkliničnih raziskavah uporabe interferona pri nečloveških primatih so opazili motnje menstrualnega ciklusa (glejte poglavje 4.4).

Izsledki študij o vplivu na sposobnost razmnoževanja na živalih kažejo, da rekombinantni interferon alfa-2b ni bil teratogen za podgane in kunce in da ni negativno vplival na brejost, razvoj ploda ali na sposobnost razmnoževanja potomcev zdravljenih podgan. Za interferon alfa-2b so študije pokazale, da povzroča splav pri opicah rhesus (*Macaca mulatta*), če ga prejemajo v odmerku, ki je 90 oz. 180-krat večji od priporočenega intramuskularnega ali subkutanega odmerka 2 milijona i.e./m<sup>2</sup>. Splav so opazili v vseh skupinah po velikosti odmerka (7,5 milijonov, 15 milijonov in 30 milijonov i.e./kg), in je bil v primerjavi s kontrolno skupino statistično značilno pogostejši pri skupinah s srednjimi in velikimi odmerki (ki so ustrezali 90 oz. 180-kratnemu priporočenemu intramuskularnemu ali subkutanemu odmerku 2 milijona i.e./m<sup>2</sup>). Tudi za velike odmerke drugih oblik interferonov alfa in beta je znano, da povzročijo od odmerka odvisne učinke v smislu izgube ovulacije ali splava pri opicah rhesus.

Raziskave mutagenosti interferona alfa-2b niso pokazale nobenih neželenih učinkov.

#### Zdravilo IntronA in ribavirin

Študije za proučevanje učinkov zdravljenja z interferonom alfa-2b na rast, razvoj, spolno zorenje in vedenje živali niso bile opravljene pri mladih živalih. Predklinične študije juvenilne toksičnosti kažejo majhno, od odmerka odvisno zmanjšanje rasti glede na odmere ribavirina pri podganah (če boste zdravilo IntronA uporabljali v kombinaciji z ribavirinom, glejte poglavje 5.3 v SPC-ju za zdravilo Rebetol).

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodni natrijev hidrogenfosfat  
natrijev dihidrogen fosfat monohidrat  
dinatrijev edetat  
natrijev klorid  
metakrezol  
polisorbat 80  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### 6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po prvem odpiranju vsebnika: Med uporabo je zdravilo kemično in fizikalno stabilno 28 dni pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Z mikrobiološkega stališča lahko zdravilo po odpiranju hranite največ 28 dni pri temperaturi od 2 do 8 °C. Za čas shranjevanja in druge pogoje shranjevanja zdravila med uporabo je odgovoren uporabnik. V času roka uporabnosti z namenom transporta zdravila lahko raztopino shranjujete pri temperaturi do vključno 25 °C, in sicer do 7 dni pred uporabo. Zdravilo IntronA lahko postavite nazaj v hladilnik kadar koli v teh 7 dneh. Če zdravila ne porabite v teh 7 dneh, ga ne smete postaviti nazaj v hladilnik za naslednje obdobje shranjevanja, ampak ga morate zavreči.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja zdravila glejte poglavje 6.3.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

3 ml raztopine (kar ustreza 18 milijonom i.e.) je v viali z več odmerki (iz stekla tipa I), z zamaškom (iz halobutilne gume) in zaporko s ploščico (iz aluminija) s pokrovčkom (iz polipropilena).

Zdravilo IntronA je na voljo v naslednjih pakiranjih:

- 1 viala
- 1 viala, 6 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 6 injekcijskih igel in 12 čistilnih tamponov
- 1 viala, 6 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo ter pripomočkom za zaščito igle in 12 čistilnih tamponov
- 2 viali
- 2 viali, 12 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 12 injekcijskih igel in 24 čistilnih tamponov
- 2 viali, 12 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo ter pripomočkom za zaščito igle in 24 čistilnih tamponov
- 12 vial
- 12 vial, 72 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 72 injekcijskih igel in 144 čistilnih tamponov
- 12 vial, 72 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo ter pripomočkom za zaščito igle in 144 čistilnih tamponov

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Vse farmacevtske oblike in jakosti niso primerne za vse indikacije. Prosimo, pozorno izberite primerno obliko in jakost.

IntronA raztopino za injiciranje ali infundiranje lahko injicirate takoj, ko iz vial s sterilno injekcijsko brizgo posesate ustrezni odmerek.

Natančna navodila za subkutano uporabo zdravila so opisana v navodilu za uporabo (v poglavju "Kako si sami injicirate zdravilo IntronA").

Priprava zdravila IntronA za intravensko infundiranje: Infuzijo morate pripraviti tik pred uporabo. Za merjenje potrebnega odmerka lahko uporabite vial vseh velikosti, vendar pa mora biti končna koncentracija interferona v raztopini natrijevega klorida najmanj 0,3 milijone i.e./ml. Ustrezni odmerek zdravila IntronA posesajte iz vial (vial), ga dodajte v 50 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injekcije v PVC vrečki ali v steklenici za intravensko uporabo ter ga infundirajte bolniku v teku 20 minut.

**Sočasno z zdravilom IntronA ne smete infundirati nobenih drugih zdravil.**

Kot velja za vsa parenteralna zdravila, morate pred uporabo zdravilo IntronA raztopino za injiciranje ali infundiranje, vizualno pregledati in preveriti, da ne vsebuje delcev in da ni obarvana. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/99/127/023  
EU/1/99/127/024  
EU/1/99/127/025  
EU/1/99/127/026  
EU/1/99/127/041  
EU/1/99/127/042  
EU/1/99/127/045  
EU/1/99/127/046  
EU/1/99/127/047

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 9. marec 2000  
Datum zadnjega podaljšanja: 9. marec 2010

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## 1. IME ZDRAVILA

IntronA 25 milijonov i.e./2,5 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala raztopine za injiciranje ali infundiranje vsebuje 25 milijonov i.e. rekombinantnega interferona alfa-2b, pridobljenega iz *E. coli* s tehnologijo rekombinantne DNA, v 2,5 ml raztopine.

En ml raztopine vsebuje 10 milijonov i.e. interferona alfa-2b

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje ali infundiranje  
bistra in brezbarvna raztopina

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Kronični hepatitis B

Zdravljenje odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom B, ki imajo potrjeno replikacijo virusa hepatitisa B (prisotnost DNA virusa hepatitisa B (HBV-DNA) in antigen hepatitisa B (HBeAg)), povečano vrednost alanin-aminotransferaze (ALT) in histološko dokazano aktivno vnetje jeter in/ali fibrozo jeter.

#### Kronični hepatitis C

Preden začnete zdravljenje z zdravilom IntronA, upoštevajte rezultate kliničnih preskušanj, ki so primerjala zdravilo IntronA s pegiliranim interferonom (glejte poglavje 5.1).

#### *Odrasli bolniki*

Zdravilo IntronA je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki imajo povečane vrednosti transaminaz brez dekompenzacije jeter in pozitiven izvid RNA virusa hepatitisa C (HCV-RNA) (glejte poglavje 4.4).

Pri tej indikaciji je zdravilo IntronA najbolje uporabljati v kombinaciji z ribavirinom.

#### *Otroci stari 3 leta ali več in mladostniki*

Zdravilo IntronA je indicirano v kombinaciji z ribavirinom za zdravljenje otrok, starih 3 leta ali več, in mladostnikov, ki imajo predhodno nezdravljen kronični hepatitis C brez jetrne dekompenzacije in pozitiven izvid HCV-RNA.

Pri odločitvi glede odložitve zdravljenja do odrasle dobe je pomembno upoštevati, da je kombinirana terapija povzročila zastoj rasti, ki je imel pri nekaterih bolnikih za posledico manjšo končno telesno višino.

Odločitev za zdravljenje mora biti sprejeta za vsak primer posebej (glejte poglavja 4.4).

#### Dlakastocelična levkemija

Zdravljenje bolnikov z dlakastocelično levkemijo.

### Kronična mieloična levkemija

#### *Monoterapija*

Zdravljenje odraslih bolnikov s kronično mieloično levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia ali translokacijo gena bcr/abl.

Klinične izkušnje kažejo, da je pri večini zdravljenih bolnikov možno doseči večji ali manjši hematološki in citogenetski odziv. Večji citogenetski odziv je opredeljen kot < 34 % Ph<sup>+</sup> levkemičnih celic v kostnem mozgu, manjši pa kot ≥ 34 %, vendar z < 90 % Ph<sup>+</sup> celic v kostnem mozgu.

#### *Kombinirana terapija*

Raziskave so pokazale, da kombinacija interferona alfa-2b in citarabina (Ara-C), uporabljena v prvih 12 mesecih zdravljenja, bistveno poveča delež večjega citogenetskega odziva in bistveno podaljša skupno preživetje po 3 letih v primerjavi z monoterapijo z interferonom alfa-2b.

### Multipli mielom

Kot vzdrževalno zdravljenje pri bolnikih, pri katerih je bila dosežena objektivna remisija (več kot 50 % zmanjšanje količine mielomskega proteina) po začetni uvajalni kemoterapiji.

Sedanje klinične izkušnje kažejo, da vzdrževalno zdravljenje z interferonom alfa-2b podaljša fazo platoja, vendar učinek na skupno preživetje ni bil dokončno dokazan.

### Folikularni limfom

Zdravljenje folikularnega limfoma z veliko tumorsko obremenitvijo kot dodatno zdravljenje ob ustrezni kombinirani uvajalni kemoterapiji, kot je shema, podobna CHOP zdravljenju. Velika tumorska obremenitev je opredeljena s tem, da ima bolnik najmanj enega od naslednjih znakov: obsežno tumorsko tvorbo (> 7 cm), prizadetost treh ali več skupin bezgavk (vsaka > 3 cm), sistemske simptome (zmanjšanje telesne mase > 10 %, zvišana telesna temperatura > 38 °C več kot 8 dni, nočno znojenje), splenomegalijo, ki sega pod poprek, sindrom obstrukcije ali kompresije večjih organov, prizadetost orbite ali epiduralnih struktur, serozni izliv ali levkemijo.

### Karcinoidni tumor

Zdravljenje karcinoidnih tumorjev z metastazami v bezgavkah ali jetrih in s "karcinoidnim sindromom".

### Maligni melanom

Kot dodatno zdravljenje pri bolnikih, ki so po kirurškem posegu ozdravljeni, vendar pri njih še vedno obstaja veliko tveganje za sistemske ponovitve bolezni, npr. pri bolnikih s primarno ali ponavljajočo prizadetostjo bezgavk (klinično ali patološko).

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje mora urediti zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju bolezni.

Vse farmacevtske oblike in jakosti niso primerne za vse indikacije. Pozorno morate izbrati primerno obliko in jakost.

Če se v teku zdravljenja z zdravilom IntronA za katerokoli od indikacij pojavijo neželeni učinki, prilagodite odmerjanje ali začasno ukinite zdravljenje, dokler neželeni učinki ne izzvenijo. Če se po ustrezni prilagoditvi odmerka pojavi trdovratna ali ponavljajoča intoleranca za zdravilo ali če bolezen napreduje, ukinite terapijo z zdravilom IntronA. Zdravnik lahko po lastni presoji bolniku dovoli, da si sam subkutano injicira vzdrževalni odmerek zdravila.

### Kronični hepatitis B

Priporočeni odmerek je v razponu od 5 do 10 milijonov i.e., injiciran subkutano trikrat na teden (vsak drugi dan) v obdobju 4 do 6 mesecev.

Če se pojavijo hematološke motnje (število levkocitov < 1.500/mm<sup>3</sup>, število granulocitov < 1.000/mm<sup>3</sup>, število trombocitov < 100.000/mm<sup>3</sup>), odmerek zmanjšajte za 50 %. Zdravljenje ukinite v primeru hude

levkopenije ( $< 1.200/\text{mm}^3$ ), hude nevtropenije ( $< 750/\text{mm}^3$ ) ali hude trombocitopenije ( $< 70.000/\text{mm}^3$ ).

Pri vseh bolnikih velja, da če po 3 do 4 mesecih zdravljenja ne ugotovite nobenega izboljšanja serumske vrednosti HBV-DNA (ob največjem odmerku, ki ga bolnik še prenaša), morate terapijo z zdravilom IntronA ukiniti.

### Kronični hepatitis C

#### *Odrasli*

Pri odraslih bolnikih se zdravilo IntronA uporablja subkutano v odmerku 3 milijone i.e. trikrat na teden (vsak drugi dan) ne glede na to, ali se zdravilo uporablja v monoterapiji ali v kombinirani terapiji z ribavirinom.

#### *Otroci, stari 3 leta ali starejši, in mladostniki*

Zdravilo IntronA 3 milijone i.e. / $\text{m}^2$  se uporablja subkutano trikrat na teden (vsak drugi dan) v kombinaciji s kapsulami ali peroralno raztopino ribavirina peroralno v dveh deljenih odmerkih s hrano (zjutraj in zvečer).

(Glede odmerjanja kapsul ribavirina in smernic za prilagoditev odmerka pri kombinirani terapiji glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SPC) za ribavirin. Za pediatrične bolnike, ki tehtajo  $< 47$  kg ali ne morejo pogoltniti kapsul, glejte SPC za peroralno raztopino ribavirina.)

#### *Bolniki z relapsom bolezni (odrasli)*

IntronA se uporablja v kombinaciji z ribavirinom. Na podlagi rezultatov kliničnih raziskav, v katerih so bili na voljo podatki za 6-mesečno zdravljenje, priporočamo, da bolnike z zdravilom IntronA v kombinaciji z ribavirinom zdravite 6 mesecev.

#### *Bolniki, ki še niso bili zdravljeni (odrasli)*

Učinkovitost zdravila IntronA je večja, če ga uporabljate v kombinaciji z ribavirinom. Zdravilo IntronA uporabljajte samostojno predvsem v primeru intolerance ali kontraindikacij za ribavirin.

#### *- Zdravilo IntronA v kombinaciji z ribavirinom*

Na podlagi rezultatov kliničnih raziskav, v katerih so bili na voljo podatki za 12-mesečno zdravljenje, priporočamo, da bolnike z zdravilom IntronA v kombinaciji z ribavirinom zdravite najmanj 6 mesecev.

Pri bolnikih z negativnim izvidom HCV-RNA po 6 mesecih, virusnim genotipom 1 (določenim v vzorcu, odvzetem pred terapijo) ter veliko virusno obremenitvijo pred začetkom zdravljenja zdravljenje podaljšajte še za 6 mesecev (t.j. skupno 12 mesecev).

Pri odločitvi o podaljšanju terapije na 12 mesecev upoštevajte tudi druge negativne prognostične dejavnike (starost  $> 40$  let, moški spol, premositvena fibroza).

Bolniki, pri katerih v kliničnih preskušanjih po 6 mesecih zdravljenja ni prišlo do virološkega odziva (HCV-RNA pod spodnjo mejo detekcije), tudi kasneje niso dosegli trajnega virološkega odziva (HCV-RNA pod spodnjo mejo detekcije 6 mesecev po prenehanju zdravljenja).

#### *- Zdravilo IntronA v monoterapiji*

Optimalna dolžina zdravljenja z zdravilom IntronA samim še ni bila dokončno ugotovljena, vendar svetujemo, naj zdravljenje traja od 12 do 18 mesecev.

Priporočamo, da bolnike zdravite z zdravilom IntronA samim najmanj 3 do 4 mesece, potem pa določite stanje HCV-RNA. Pri tistih bolnikih, ki imajo negativen izvid HCV-RNA, nadaljujte z zdravljenjem.

*Bolniki, ki še niso bili zdravljeni (otroci in mladostniki)*

Varnost in učinkovitost zdravljenja s kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina so preučevali pri otrocih in mladostnikih, ki jih predhodno še niso zdravili zaradi hepatitisa C.

Trajanje zdravljenja za otroke in mladostnike

- **Genotip 1:** Priporočeno trajanje zdravljenja je 1 leto. Pri bolnikih, ki niso dosegli virološkega odziva v 12. tednu, je zelo majhna verjetnost, da bodo dosegli trajen virološki odziv (negativna napovedna vrednost 96 %). Zato je priporočljivo, da otrokom in mladostnikom, ki prejemajo kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina, zdravljenje ukinete, če jim vrednost HCV-RNA v 12. tednu upade za  $< 2 \log_{10}$  v primerjavi s stanjem pred zdravljenjem ali če imajo v krvi merljivo količino HCV-RNA v 24. tednu zdravljenja.
- **Genotip 2/3:** Priporočena dolžina zdravljenja je 24 tednov.

#### Dlakastocelična levkemija

Priporočeni odmerek je 2 milijona i.e./m<sup>2</sup>, injicirano subkutano trikrat na teden (vsak drugi dan), tako za splenektomirane kot za nesplenektomirane bolnike. Pri večini bolnikov z dlakastocelično levkemijo pride do normalizacije ene ali več hematoloških vrednosti v 1 do 2 mesecih terapije z zdravilom IntronA. Za izboljšanje vseh treh hematoloških vrednosti (števila granulocitov, števila trombocitov in vrednosti hemoglobina) pa je lahko potrebnih 6 mesecev ali več. Ta režim zdravljenja vzdržujte, razen če bolezen hitro napreduje ali če bolnik zelo slabo prenaša zdravljenje.

#### Kronična mieloična levkemija

Priporočeni odmerek zdravila IntronA je 4 do 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> dnevno in se injicira subkutano. Pri nekaterih bolnikih se je kot koristna izkazala uporaba zdravila IntronA 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> dnevno subkutano v kombinaciji s citarabinom (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> dnevno subkutano 10 dni na mesec (do največjega dnevnega odmerka 40 mg). Ko je število levkocitov pod nadzorom, dajte bolniku največji odmerek zdravila IntronA, ki ga še prenaša (4 do 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> na dan), za ohranjanje hematološke remisije.

Terapijo z zdravilom IntronA morate po 8 do 12 tednih prekiniti, če niste dosegli vsaj delne hematološke remisije ali klinično pomembnega zmanjšanja števila celic.

#### Multipli mielom

##### *Vzdrževalna terapija*

Pri bolnikih v fazi platoja (več kot 50 % zmanjšanje količine mielomskega proteina) po začetni uvajalni kemoterapiji lahko interferon alfa-2b aplicirate v obliki monoterapije, subkutano, v odmerku 3 milijone i.e./m<sup>2</sup> trikrat na teden (vsak drugi dan).

#### Folikularni limfom

Dodatno h kemoterapiji lahko bolniku subkutano dajete še interferon alfa-2b v odmerku 5 milijonov i.e. trikrat na teden (vsak drugi dan) 18 mesecev. Svetujemo uporabo sheme, podobne CHOP zdravljenju, klinične izkušnje pa so na voljo le za shemo CHVP (kombinacija ciklofosfamida, doksorubicina, tenipozida in prednizolona).

#### Karcinoidni tumorji

Običajni odmerek je 5 milijonov i.e. (3 do 9 milijonov i.e.), dan subkutano trikrat na teden (vsak drugi dan). Pri bolnikih z napredovano boleznijo je lahko potreben odmerek 5 milijonov i.e. na dan. Med kirurškim posegom in po njem zdravljenje začasno prekinite. Zdravljenje lahko nadaljujete vse dokler se bolnik odziva na interferon alfa-2b.

#### Maligni melanom

Kot uvajalno zdravljenje dajte bolniku interferon alfa-2b intravensko v odmerku 20 milijonov i.e./m<sup>2</sup> na dan 5 dni na teden, 4 tedne. Izračunani odmerek interferona alfa-2b dodajte natrijevemu kloridu 9 mg/ml (0,9 %) raztopini za injekcije in ga dajte bolniku v 20-minutni infuziji (glejte poglavje 6.6). Za vzdrževalno zdravljenje je priporočeni odmerek 10 milijonov i.e./m<sup>2</sup>, subkutano, 3 dni na teden (vsak drugi dan), 48 tednov.

Če se med zdravljenjem z interferonom alfa-2b pojavijo hudi neželeni učinki, še posebej če število granulocitov pade na  $< 500/\text{mm}^3$  ali če vrednost alanin-aminotransferaze/aspartat-aminotransferaze (ALT/AST) naraste na  $> 5$ -kratno zgornjo mejo normale, začasno prekinite zdravljenje, dokler neželeni učinek ne izzveni. Zdravljenje z interferonom alfa-2b ponovno uvedite z le 50 % prejšnjega odmerka. Če intoleranca traja tudi po prilagoditvi odmerka ali če število granulocitov upade na  $< 250/\text{mm}^3$  ali se vrednost ALT/AST zviša na  $> 10$ -kratno zgornjo mejo normale, terapijo z interferonom alfa-2b ukinite.

Čeprav optimalni (minimalni) odmerek za doseganje polnega kliničnega učinka ni znan, morate bolnike zdraviti s priporočenim odmerkom, z opisanim zmanjšanjem odmerka v primeru toksičnosti.

Zdravilo IntronA lahko injicirate s steklenimi ali plastičnimi brizgami za enkratno uporabo.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- anamneza hude že obstoječe srčne bolezni, npr. nekontrolirano kongestivno srčno popuščanje, nedavni miokardni infarkt, hude aritmije,
- huda motnja delovanja ledvic ali jeter, vključno z motnjo, ki nastane kot posledica metastaz,
- epilepsija in/ali moteno delovanje osrednjega živčevja (CŽS) (glejte poglavje 4.4),
- kronični hepatitis z dekompenzirano jetrno cirozo,
- kronični hepatitis pri bolnikih, ki se zdravijo ali so se nedavno zdravili z imunosupresivi, razen po ukinitvi zdravljenja s kratko delujočimi kortikosteroidi,
- avtoimuni hepatitis, avtoimuna bolezen v anamnezi, imunosuprimirani bolniki po transplantaciji,
- že obstoječa bolezen ščitnice, razen če jo je mogoče nadzirati s konvencionalno terapijo,
- kombinacija zdravila IntronA in telbivudina.

#### *Otroci in mladostniki*

- Obstoječa huda duševna bolezen ali huda duševna bolezen v anamnezi, še posebej huda depresija, samomorilne misli ali poskus samomora.

#### *Kombinirana terapija z ribavirinom*

Če zdravilo IntronA pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C uporabljate v kombinaciji z ribavirinom, glejte tudi SPC za ribavirin.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### **Psihiatrične motnje in centralni živčni sistem (CŽS)**

Med terapijo z zdravilom IntronA in celo po ukinitvi zdravljenja, predvsem v 6-mesečnem obdobju spremljanja, so pri nekaterih bolnikih opažali hude učinke na CŽS, še posebej depresijo, samomorilne misli in poskus samomora. Pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z zdravilom IntronA v kombinaciji z ribavirinom, so o samomorilnih mislih ali poskusu samomora poročali pogosteje kot pri odraslih (2,4 % v primerjavi z 1 %) med zdravljenjem in v času 6-mesečnega spremljanja bolnikov po zdravljenju. Tako kot pri odraslih bolnikih so se tudi pri otrocih in mladostnikih pojavili drugi psihiatrični neželeni učinki (npr. depresija, čustvena labilnost in zaspanost). Pri alfa interferonih so opažali tudi druge učinke na CŽS, vključno z agresivnim obnašanjem (ki je včasih usmerjeno proti drugim, kot je ideja o umoru), bipolarno motnjo, manijo, zmedenostjo in spremembami duševnega statusa. Bolnike je treba skrbno spremljati, da se ugotovi morebitne znake ali simptome psihiatričnih motenj. Če se pojavijo takšni simptomi, mora zdravnik, ki predpiše zdravilo, upoštevati potencialno resnost teh neželenih učinkov in razmisliti o potrebi po primernih terapevtskih ukrepih. Če psihiatrični simptomi ne prenehajo ali se celo poslabšajo ali če ugotovite, da ima bolnik samomorilne ali morilske misli, priporočamo, da zdravljenje z zdravilom IntronA prekinete in bolnika spremljate, po potrebi tudi s psihiatrično intervencijo.

*Bolniki, ki imajo ali so kdaj imeli hude psihiatrične motnje:*

Če ocenite, da je zdravljenje z interferonom alfa-2b potrebno pri odraslih bolnikih, ki imajo ali so kdaj imeli hude psihiatrične motnje, ga smete uvesti šele potem, ko ste zagotovili ustrezno individualno diagnostično in terapevtsko obravnavo psihiatričnega stanja.

- Uporaba interferona alfa-2b pri otrocih in mladostnikih, ki imajo ali so kdaj imeli hude psihiatrične motnje, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

*Bolniki, ki uživajo/zlorablajo opojne substance:*

Pri bolnikih, okuženih s HCV, ki sočasno uživajo tudi opojne substance (alkohol, marihuano, itd.), je med zdravljenjem z interferonom alfa povečano tveganje za pojav psihiatričnih motenj ali za poslabšanje že obstoječih psihiatričnih motenj. Če ocenite, da je pri takšnih bolnikih zdravljenje z interferonom alfa potrebno, morate pri njih skrbno preveriti, ali imajo morda kakšno sočasno psihiatrično motnjo in če obstaja možnost uživanja opojnih substanc. V tem primeru jih je treba skrbno obravnavati in ustrezno zdraviti še pred uvedbo zdravila. Če je potrebno, uporabite interdisciplinarni pristop z vključitvijo specialista s področja duševnega zdravja ali odvisnosti za oceno stanja, zdravljenje in spremljanje takega bolnika. Bolnike je treba natančno spremljati med zdravljenjem in celo po ukinitvi zdravljenja. V primeru ponovnega pojava ali novega nastanka psihiatričnih motenj in uživanja opojnih substanc je priporočljivo zgodnje ukrepanje.

### **Otroci in mladostniki: Rast in razvoj (kronični hepatitis C)**

Med kombinirano terapijo z interferonom (standardnim in pegiliranim) ter ribavirinom, ki je trajala do 48 tednov, sta bila pri bolnikih, starih od 3 do 17 let, hujšanje in zastoj rasti pogosta (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Dolgoročnejši podatki, ki so na voljo za otroke, zdravljene s kombinirano terapijo s standardnim interferonom in ribavirinom, tudi kažejo znatno zaostajanje v rasti (zmanjšanje telesne višine za > 15 percentilov v primerjavi z osnovno vrednostjo) pri 21 % otrok (n=20) kljub temu, da se ti že več kot 5 let niso zdravili s tem zdravilom. Za 14 od teh otrok je bila na voljo končna telesna višina in pokazalo se je, da se je pri 12-ih še naprej kazalo zmanjšanje telesne višine za > 15 percentilov 10 do 12 let po končanem zdravljenju.

*Individualna ocena razmerja med koristmi in tveganji pri otrocih*

Pričakovano korist zdravljenja je treba skrbno pretehtati glede na znane izsledke iz kliničnih preskušanj glede varnosti zdravila pri otrocih in mladostnikih (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

- Pomembno je upoštevati, da je kombinirana terapija povzročila zastoj rasti, ki je imel pri nekaterih bolnikih za posledico manjšo končno telesno višino.
- To tveganje je treba pretehtati glede na značilnosti bolezni pri otroku, na primer glede na znake napredovanja bolezni (predvsem fibrozo), druge sočasne bolezni, ki bi lahko negativno vplivale na napredovanje bolezni (npr. sočasno okužbo s HIV), pa tudi prognostične dejavnike odziva na zdravljenje (genotip HCV in virusno breme).

Kadar koli je mogoče, je treba zdravljenje pri otroku uvesti po obdobju intenzivne rasti v puberteti, da bi zmanjšali tveganje za zastoj rasti. Ni podatkov o dolgoročnih učinkih zdravila na spolno zorenje.

*Preobčutljivostne reakcije*

Redko so med terapijo z zdravilom IntronA opazili akutne preobčutljivostne reakcije na interferon alfa-2b (npr. urtikarijo, angioedem, bronhokonstrikcijo, anafilaktične reakcije). Če se takšna reakcija pojavi, prekinite zdravljenje in uvedite ustrezno medikamentozno terapijo. Pri prehodnem izpuščaju ni potrebna prekinitve zdravljenja.

*Neželeni učinki vključno s podaljšanimi parametri koagulacije in jetrnimi nepravilnostmi*

Pri zmernih do hudih neželenih učinkih je lahko potrebna prilagoditev režima odmerjanja, v nekaterih primerih pa tudi prekinitve terapije z zdravilom IntronA. Zdravilo IntronA poveča tveganje za jetrno dekompenzacijo in smrt pri bolnikih s cirozo.

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom, pri katerih se pojavi podaljšanje parametrov koagulacije, ki bi lahko kazalo na jetrno dekompenzacijo, prekinite terapijo z zdravilom IntronA.

Vse bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom IntronA pojavijo motnje delovanja jeter, morate natančno spremljati in zdravljenje prekiniti, če se znaki in simptomi slabšajo.

Pri bolnikih s cirozo morate natančno spremljati jetrne encime in delovanje jeter.

### *Hipotenzija*

Med terapijo z zdravilom IntronA ali do dva dni po prenehanju terapije lahko nastopi hipotenzija, zaradi katere je lahko potrebna podporna terapija.

### *Potreba po ustrezni hidraciji*

Pri bolnikih na terapiji z zdravilom IntronA morate vzdrževati ustrezno hidracijo, saj so pri nekaterih bolnikih opazali hipotenzijo zaradi izgube tekočine. V tem primeru je lahko potrebno nadomeščanje tekočine.

### *Zvišana telesna temperatura*

Četudi je zvišana telesna temperatura lahko povezana z gripoznim sindromom, ki je pogost med zdravljenjem z interferonom, morate najprej izključiti druge vzroke za trdovratno zvišano telesno temperaturo.

### *Bolniki z izčrpavajočimi bolezenskimi stanji*

Zdravilo IntronA morate uporabljati previdno pri bolnikih z izčrpavajočimi bolezenskimi stanji, npr. pri tistih s pljučno boleznijo v anamnezi (npr. kronično obstruktivno pljučno boleznijo) ali sladkorno boleznijo z nagnjenostjo h ketoacidozi. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih z motnjami koagulacije (npr. tromboflebitisom, pljučno embolijo) ali hudo mielosupresijo.

### *Pljučne bolezni*

Pri bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa, vključno s tistimi, zdravljenimi z zdravilom IntronA, so redko opazali pljučne infiltrate, pnevmonitis in pljučnico, ki so se občasno končali celo s smrtnim izidom. Etiologija teh motenj ni bila ugotovljena. O teh simptomih so poročali pogostejše pri sočasni uporabi kitajskega zeliščnega pripravka shosaikoto in interferona alfa (glejte poglavje 4.5). Pri vseh bolnikih, pri katerih se pojavijo zvišana telesna temperatura, kašelj, dispneja ali kakšni drugi respiratorni simptomi, morate opraviti rentgensko slikanje prsnega koša. Če rentgenogram pokaže pljučne infiltrate ali znake motenj pljučne funkcije, morate bolnika skrbno nadzorovati in po potrebi ukiniti interferon alfa. Četudi so o tem pojavu poročali pogostejše pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C, zdravljenih z interferonom alfa, so o njem poročali tudi pri bolnikih z malignimi boleznimi, zdravljenih z interferonom alfa. Kaže, da pljučni neželeni učinki minejo ob takojšnji ukinitvi interferona alfa in zdravljenju s kortikosteroidi.

### *Očesni neželeni učinki*

V redkih primerih so po zdravljenju z alfa interferoni poročali o očesnih neželenih učinkih (glejte poglavje 4.8), npr. krvavitvah v mrežnico, belih ali rumenih lisah na površini mrežnice (cotton wool spots), seroznem odstopu mrežnice in zamažitvi mrežnične arterije ali vene. Pri vseh bolnikih je potreben oftalmološki pregled na začetku zdravljenja. Vsi bolniki, ki tožijo o spremembah ostrine vida ali vidnega polja ali ki imajo druge oftalmološke simptome med zdravljenjem z zdravilom IntronA, morajo biti takoj poslani na celoten oftalmološki pregled. Med zdravljenjem z zdravilom IntronA priporočamo redne preglede vida, še posebej pri bolnikih z boleznimi, ki so lahko povezane z retinopatijo, kot sta sladkorna bolezen ali hipertenzija. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo nove oftalmološke motnje ali se obstoječe poslabšajo, premislite o prekinitvi zdravljenja z zdravilom IntronA.

### *Otopelost, koma in encefalopatija*

Pri nekaterih bolnikih so ugotavljali močnejšo otopelost in koma, vključno s primeri encefalopatije, običajno pri starostnikih, zdravljenih z večjimi odmerki. Ti učinki so na splošno reverzibilni, vendar pa so bili pri manjšem številu bolnikov za njihovo popolno odpravo potrebni tudi do 3 tedni. Zelo redko so pri uporabi velikih odmerkov zdravila IntronA nastopili napadi krčev.

### *Bolniki z že obstoječimi srčnimi motnjami*

Odrasle bolnike s kongestivnim srčnim popuščanjem ali miokardnim infarktom v pretekli anamnezi in/ali s predhodnimi ali obstoječimi aritmijami, ki potrebujejo terapijo z zdravilom IntronA, morate skrbno spremljati. Priporočamo, da pri bolnikih z že obstoječimi srčnimi motnjami in/ali tistih, ki so v napredovanih stadijih maligne bolezni, EKG posnamete pred in po terapiji. Srčne aritmije (predvsem

supraventrikularne) se običajno odzovejo na konvencionalno terapijo, vendar je pri njih lahko potrebna ukinitiv terapije z zdravilom IntronA. Podatkov o otrocih in mladostnikih s srčno boleznijo v anamnezi ni.

#### *Hipertrigliceridemija*

Opazili so hipertrigliceridemijo in poslabšanje hipertrigliceridemije, ki je bilo včasih hudo, zato priporočamo spremljanje lipidov v krvi.

#### *Bolniki s psoriazo in sarkoidozo*

Zaradi poročil, da je interferon alfa poslabšal že obstoječo psoriazo in sarkoidozo, priporočamo, da pri bolnikih s psoriazo in sarkoidozo zdravilo IntronA uporabljate le, če njegove morebitne koristi odtehtajo možno tveganje.

#### *Zavrnitev ledvičnega in jetrnega presadka*

Preliminarni podatki kažejo, da je lahko zdravljenje z interferonom alfa povezano z večjo pogostnostjo zavrnitve ledvičnega presadka. Poročali so tudi o zavrnitvi jetrnega presadka.

#### *Avtoprotitelesa in avtoimune bolezni*

Med zdravljenjem z alfa interferoni so poročali o pojavu avtoprotiteles in avtoimunih bolezni. Bolniki, ki so nagnjeni k nastanku avtoimunih bolezni, so lahko bolj ogroženi zaradi tega. Bolnike z znaki ali simptomi, ki bi lahko bili združljivi z avtoimuno boleznijo, morate skrbno preiskati ter pri njih ponovno oceniti razmerje med koristmi in tveganji nadaljnje terapije z interferonom (glejte tudi poglavji 4.4 Kronični hepatitis C, monoterapija (motnje ščitnice) in 4.8). Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C, ki so se zdravili z interferonom, so poročali o primerih sindroma Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). To je granulomatozna vnetna bolezen, ki prizadene oči, slušni aparat, možganske ovojnice in kožo. Če sumite na sindrom VKH, morate bolniku ukiniti protivirusno zdravljenje in se posvetovati glede uvedbe kortikosteroidne terapije (glejte poglavje 4.8).

#### Sočasna kemoterapija

Uporaba zdravila IntronA skupaj z drugimi kemoterapevtiki (npr. Ara-C, ciklofosfamidom, doksorubicinom, tenipozidom) lahko poveča tveganje toksičnosti (tako jakost kot trajanje), ki je lahko smrtno nevarna ali povzroči smrt zaradi sočasno danega zdravila. Najpogostejše poročani neželeni učinki, ki so lahko smrtno nevarni ali smrtni, so npr. mukozitis, driska, nevtropenija, ledvična okvara ter motnje elektrolitskega ravnovesja. Zaradi nevarnosti povečane toksičnosti je potrebno skrbno prilagajanje odmerkov zdravila IntronA in sočasno uporabljenih kemoterapevtikov (glejte poglavje 4.5). Pri uporabi zdravila IntronA skupaj s hidrokortisonom se lahko poveča pogostnost in resnost kožnega vaskulitisa.

#### Kronični hepatitis C

##### *Kombinirana terapija z ribavirinom*

Če boste zdravilo IntronA pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C uporabljali skupaj z ribavirinom, glejte tudi SPC za ribavirin.

Pri vseh bolnikih, vključenih v raziskave kroničnega hepatitisa C, so pred vključitvijo v raziskavo opravili jetrno biopsijo, vendar je v določenih primerih (tj. pri bolnikih z genotipoma 2 in 3), zdravljenje možno tudi brez histološke potrditve. Pri odločanju, ali je pred začetkom zdravljenja potrebna biopsija jeter, upoštevajte tekoče smernice za zdravljenje.

##### *Monoterapija*

V redkih primerih so se pri odraslih bolnikih, zdravljenih z zdravilom IntronA zaradi kroničnega hepatitisa C, pojavile bolezni ščitnice, bodisi hipotiroza ali hipertiroza. V kliničnih raziskavah terapije z zdravilom IntronA so se pri 2,8 % vseh bolnikov pojavile bolezni ščitnice. Te so nadzorovali s konvencionalno terapijo za motnje delovanja ščitnice. Mehanizem, prek katerega lahko zdravilo IntronA vpliva na ščitnico, ni znan. Pred uvedbo terapije z zdravilom IntronA za zdravljenje kroničnega hepatitisa C določite serumsko koncentracijo tirotropnega hormona (TSH). Vse motnje v delovanju ščitnice, ki jih takrat ugotovite, morate zdraviti s konvencionalno terapijo. Terapijo z zdravilom IntronA lahko začnete, če je koncentracijo TSH mogoče z zdravili ohranjati v normalnem

razponu vrednosti. Če se pri bolniku med zdravljenjem z zdravilom IntronA pojavijo simptomi, ki kažejo na morebitne motnje delovanja žleze ščitnice, določite koncentracijo TSH. V primeru motenj delovanja žleze ščitnice lahko terapijo z zdravilom IntronA nadaljujete, če boste z zdravili lahko ohranili koncentracijo TSH v normalnem razponu vrednosti. Po prekinitvi terapije z zdravilom IntronA motnje delovanja žleze ščitnice, ki so se pojavile med terapijo, niso minile (glejte tudi Dodatno spremljanje žleze ščitnice pri otrocih in mladostnikih).

#### *Dodatno spremljanje žleze ščitnice pri otrocih in mladostnikih*

Pri približno 12 % otrok, zdravljenih s kombinirano terapijo z interferonom alfa-2b in ribavirinom, se je pojavilo povečanje vrednosti tirotropnega hormona (TSH). Pri nadaljnjih 4 % bolnikov je prišlo do prehodnega zmanjšanja vrednosti pod spodnjo mejo normale. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom IntronA je treba oceniti vrednosti TSH, morebitne motnje delovanja žleze ščitnice, ki jih pri tem ugotovite, pa je treba zdraviti z običajno terapijo. Zdravljenje z zdravilom IntronA lahko uvedete, če boste vrednosti TSH lahko z zdravili ohranili v normalnem razponu. Opazili so motnje delovanja žleze ščitnice med zdravljenjem z interferonom alfa-2b in ribavirinom. Če ugotovite motnje delovanja ščitnice, je treba pri bolniku oceniti stanje žleze ščitnice in ga zdraviti glede na klinično stanje. Otroke in mladostnike je treba spremljati na vsake 3 mesece in pri njih iskati morebitne znake motenj delovanja ščitnice (npr. spremembe vrednosti TSH).

#### *Sočasna okužba s HCV/HIV*

Pri bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusom HIV in prejemajo visoko aktivno protivirusno terapijo (Highly Active Anti-Retroviral Therapy - HAART), je lahko tveganje za nastanek laktacidoze povečano, zato svetujemo previdnost pri dodatku zdravila IntronA in ribavirina terapiji HAART (glejte SPC za ribavirin). Pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina ter zidovudinom, se lahko poveča tveganje za pojav anemije.

Pri bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusom HIV in imajo napredovano cirozo ter prejemajo terapijo HAART, je lahko povečano tveganje za jetrno dekompenzacijo in smrt. Dodatek terapije z alfa interferoni, in sicer v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom, lahko poveča tveganje pri tej podskupini bolnikov.

#### *Sočasna okužba s HCV/HBV*

Pri bolnikih, zdravljenih z interferoni, ki so bili sočasno okuženi z virusoma hepatitisa B in C, so poročali o primerih reaktivacije hepatitisa B (nekaterih s hujšimi posledicami). Pogostnost takšne reaktivacije se zdi majhna.

Pred začetkom zdravljenja hepatitisa C z interferonom je treba vse bolnike testirati za hepatitis B. Bolnike, sočasno okužene s hepatitisom B in C je nato treba spremljati in obravnavati v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami.

#### *Bolezni zob in obzobnih tkiv*

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IntronA in ribavirin v kombinirani terapiji, so poročali o boleznih zob in obzobnih tkiv, ki lahko vodijo do izgube zob. Poleg tega bi lahko med dolgotrajnim zdravljenjem s kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina imela škodljiv vpliv na zobe in ustno sluznico tudi suha usta. Bolniki si morajo temeljito ščetkati zobe dvakrat na dan in redno hoditi na preglede k zobozdravniku. Nekateri bolniki lahko tudi bruhamo. Če pride do te reakcije, naj si potem temeljito sperejo usta.

#### Laboratorijske preiskave

Standardne hematološke preiskave in biokemične preiskave krvi (celotna krvna slika in diferencialna krvna slika, število trombocitov, določanje elektrolitov, jetrnih encimov, serumskih beljakovin, bilirubina v serumu in serumskega kreatinina) morate opraviti pri vseh bolnikih, in sicer pred terapijo z zdravilom IntronA in redno med sistemsko terapijo z njim.

Med zdravljenjem hepatitisa B ali C je priporočljivo, da preiskave opravite v 1., 2., 4., 8., 12. in 16. tednu, potem pa vsak drugi mesec, in sicer ves čas zdravljenja. Tudi če se med terapijo z zdravilom IntronA naglo povečajo vrednosti ALT na 2-kratno začetno vrednost ali celo več, lahko terapijo z zdravilom IntronA nadaljujete, razen če opazate simptome in znake jetrne odpovedi. Med povečanjem

vrednosti ALT morate na vsaka dva tedna opravljati naslednje preiskave delovanja jeter: določanje vrednosti ALT, protrombinskega časa, alkalne fosfataze, albumina in bilirubina.

Pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi malignega melanoma, morate spremljati delovanje jeter in število levkocitov ter diferencialno krvno sliko, in sicer enkrat na teden v uvajalni fazi zdravljenja, med vzdrževalno fazo zdravljenja pa enkrat na mesec.

#### Vpliv na plodnost

Interferon lahko zmanjša plodnost (glejte poglavji 4.6 in 5.3).

#### Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila IntronA

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 2,5 ml, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

Narkotike, hipnotike ali sedative morate pri sočasni uporabi z zdravilom IntronA uporabljati previdno.

Interakcij med zdravilom IntronA in drugimi zdravili še niso v celoti ovrednotili. Pri sočasni uporabi zdravila IntronA in drugih potencialno mielosupresivnih učinkovin je potrebna previdnost.

Interferoni lahko vplivajo na oksidativne presnovne procese, kar morate upoštevati med sočasno terapijo z zdravili, ki se presnovijo po tej poti, npr. s ksantinskima derivatoma teofilinom in aminofilinom. Med sočasno terapijo s ksantinskimi učinkovinami morate spremljati serumsko koncentracijo teofilina in po potrebi prilagoditi odmere zdravila.

Pri bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa, vključno z zdravilom IntronA, so redko opažali pljučne infiltrate, pnevmonitis in pljučnico, ki so občasno vodili celo do smrti bolnika. Etiologija teh motenj ni bila ugotovljena. O teh simptomih so poročali pogosteje pri sočasni uporabi kitajskega zeliščnega pripravka shosaikoto in interferona alfa (glejte poglavje 4.4).

Uporaba zdravila IntronA skupaj z drugimi kemoterapevtiki (npr. Ara-C, ciklofosfamidom, doksorubicinom, tenipozidom) lahko poveča tveganje za toksičnost zdravila (tako jakost kot trajanje) (glejte poglavje 4.4).

Če boste zdravilo IntronA pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C uporabljali v kombinaciji z ribavirinom, glejte tudi SPC za ribavirin.

Klinično preskušanje, v katerem so proučevali uporabo kombinacije telbivudina, v odmerku 600 mg na dan, in pegiliranega interferona alfa-2a, v odmerku 180 mikrogramov subkutano enkrat na teden, je pokazalo, da je ta kombinacija povezana s povečanim tveganjem za pojav periferne nevropatije. Mehanizem nastanka periferne nevropatije ni znan (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.5 v SPC-ju za telbivudin). Poleg tega varnost in učinkovitost uporabe telbivudina v kombinaciji z interferoni za zdravljenje kroničnega hepatitisa B nista bili dokazani. Kombinacija zdravila IntronA in telbivudina je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pri ženskah, zdravljenih s humanim levkocitnim interferonom, so poročali o zmanjšanih serumskih koncentracijah estradiola in progesterona.

Zdravilo IntronA uporabljajte previdno pri plodnih moških.

#### *Kombinirana terapija z ribavirinom*

Ribavirin lahko povzroči hude poškodbe ploda, če se uporablja med nosečnostjo, zato je potrebna skrajna previdnost v izogib nosečnosti pri bolnicah ali pri partnerkah bolnikov, ki jemljejo zdravilo IntronA v kombinaciji z ribavirinom. Ženske v rodni dobi morajo učinkovito kontracepcijo uporabljati med zdravljenjem in še 4 mesece po zaključku zdravljenja. Moški bolniki ali njihove partnerke morajo učinkovito kontracepcijo uporabljati med zdravljenjem in še 7 mesecev po zaključku zdravljenja (glejte SPC za ribavirin).

#### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi interferon alfa-2b pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravilo IntronA uporabljajte v času nosečnosti le, če njegove potencialne koristi upravičijo potencialno tveganje za plod.

#### *Kombinirana terapija z ribavirinom*

Zdravljenje z ribavirinom je kontraindicirano pri nosečnicah.

#### Dojenje

Ni znano, ali se sestavine tega zdravila izločajo v materino mleko pri človeku. Zaradi nevarnosti neželenih učinkov pri dojenih dojenčkih naj matere dojenje prekinejo pred začetkom zdravljenja.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Bolnike poučite, da bodo med zdravljenjem z zdravilom IntronA lahko utrujeni, zaspani ali zmedeni in da je zato priporočljivo, da se izogibajo vožnji ali upravljanju strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

Če boste zdravilo IntronA pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C uporabljali v kombinaciji z ribavirinom, si preberite podatke o z ribavirinom povezanih neželenih učinkih v SPC-ju za ribavirin.

V kliničnih raziskavah, opravljenih za širok razpon indikacij in širok razpon odmerkov (od 6 mio. i.e./m<sup>2</sup> na teden pri dlakastocelični levkemiji do 100 mio. i.e./m<sup>2</sup> na teden pri melanomu), so bili najpogostejše poročani neželeni učinki zvišana telesna temperatura, utrujenost, glavobol in mialgija. Zvišana telesna temperatura in utrujenost sta pogosto izginila v roku 72 ur po prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja.

#### Odrasli

V kliničnih preskušanjih pri skupini bolnikov s hepatitisom C so bolnike eno leto zdravili z zdravilom IntronA samim ali v kombinaciji z ribavirinom. Vsi bolniki v teh preskušanjih so prejeli 3 milijone i.e. zdravila IntronA trikrat na teden. V **Preglednici 1** je podana pogostnost (z zdravljenjem povezanih) neželenih učinkov, o katerih so poročali pri predhodno nezdravljenih bolnikih v kliničnih preskušanjih, v katerih so se zdravili eno leto. Po jakosti so bili neželeni učinki običajno blagi do zmerni. Neželeni učinki, podani v **Preglednici 1**, so povzeti iz kliničnih preskušanj in iz obdobja trženja. V posameznih organskih sistemih so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti v naslednje kategorije: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) oziroma pogostnost ni znana. V posameznih skupinah glede pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

| <b>Preglednica 1</b> Neželeni učinki, o katerih so poročali med kliničnimi preskušnji ali v obdobju trženja za zdravilo IntronA samo ali v kombinaciji z ribavirinom |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Organski sistem</b>                                                                                                                                               | <b>Neželeni učinki</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Občasni:<br>Redki:<br>Neznana pogostnost:                                                   | faringitis*, virusna okužba*<br>bronhitis, sinusitis, herpes simpleks (rezistenca), rinitis<br>bakterijska okužba<br>pljučnica <sup>§</sup> , sepsa<br>reaktivacija hepatitisa B pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV/HBV                                                                                                                                                          |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost:                                                       | levkopenija<br>trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija<br>aplastična anemija<br>čista aplazija eritrocitov, idiopatska trombocitopenična purpura, trombotična trombocitopenična purpura                                                                                                                                                                                     |
| <b>Bolezni imunskega sistema<sup>§</sup></b><br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost:                                                                                   | sarkoidoza, poslabšanje sarkoidoze<br>sistemski eritematozni lupus, vaskulitis, revmatoidni artritis (nov pojav ali poslabšanje obstoječega), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, akutne preobčutljivostne reakcije vključno z urtikarijo, angioedemom, bronhokonstrikcijo in anafilaksijo <sup>§</sup>                                                                                  |
| <b>Bolezni endokrinega sistema</b><br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                                                                        | hipotiroidizem <sup>§</sup> , hipertiroidizem <sup>§</sup><br>sladkorna bolezen, poslabšanje sladkorne bolezni                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                                                    | anoreksija<br>hipokalcemija, dehidracija, hiperurikemija, žeja<br>hiperglikemija, hipertrigliceridemija <sup>§</sup> , povečan apetit                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Psihiatrične motnje<sup>§</sup></b><br>Zelo pogosti:<br><br>Pogosti:<br>Redki:<br>Zelo redki:<br><br>Neznana pogostnost:                                          | depresija, nespečnost, tesnoba, čustvena labilnost*, vznemirjenost, živčnost<br>zmedenost, motnje spanja, zmanjšana spolna sla<br>samomorilne misli<br>samomor, poskusi samomora, agresivno obnašanje (včasih usmerjeno proti drugim), psihoza, vključno s halucinacijami<br>morilske misli, spremembe duševnega stanja <sup>§</sup> , manija, bipolarna motnja                    |
| <b>Bolezni živčevja<sup>§</sup></b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br><br>Občasni:<br>Zelo redki:<br><br>Neznana pogostnost:                                           | omotica, glavobol, motnje koncentracije, suha usta<br>tremor, parestezije, hipoestezija, migrena, zardevanje, zaspanost, motnje okusa<br>periferna nevropatija<br>možganskožilne krvavitve, možganskožilna ishemija, epileptični napad, motnje zavesti, encefalopatija<br>mononevropatije, koma <sup>§</sup>                                                                       |
| <b>Očesne bolezni</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Redki:<br><br>Neznana pogostnost:                                                                              | zamegljen vid<br>konjunktivitis, motnje vida, motnje solznih žlez, boleče oči<br>krvavitve na mrežnici <sup>§</sup> , retinopatija (vključno z edemom makule), zamašitev mrežnične arterije ali vene <sup>§</sup> , vnetje vidnega živca, papiloedem, zmanjšanje ostrine vida ali vidnega polja, bele ali rumene lise na površini mrežnice <sup>§</sup><br>serozni odstop mrežnice |

|                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b><br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                   | vrtoglavica, tinitus<br>izguba sluha, motnje sluha                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Srčne bolezni</b><br>Pogosti:<br>Občasni:<br>Redki:<br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost:                                      | palpitacije, tahikardija<br>perikarditis<br>kardiomiopatija<br>miokardni infarkt, ishemija srca<br>kongestivno srčno popuščanje, perikardni izliv, aritmija                                                                                                                                                                                             |
| <b>Žilne bolezni</b><br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                                                   | hipertenzija<br>periferna ishemija, hipotenzija <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost: | dispneja*, kašelj*<br>epistaksa, bolezni dihal, zamašen nos, izcedek iz nosu, neproduktiven kašelj<br>pljučni infiltrati <sup>§</sup> , pnevmonitis <sup>§</sup><br>pljučna fibroza, pljučna arterijska hipertenzija <sup>#</sup>                                                                                                                       |
| <b>Bolezni prebavil</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:<br>Neznana pogostnost:                                        | navzea oz. bruhanje, trebušne bolečine, driska, stomatitis, dispepsija<br>ulcerozni stomatitis, bolečine v zgornjem desnem kvadrantu trebuha, glositis, gingivitis, zaprtje, vodeno blato<br>pankreatitis, ishemični kolitis, ulcerozni kolitis, krvavitve iz dlesni<br>periodontalna bolezen NOS, zobna bolezen NOS <sup>§</sup> , pigmentacija jezika |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b><br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                           | hepatomegalija<br>hepatotoksičnost (vključno s smrtnimi primeri)                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                       | alopecija, pruritus*, suha koža*, izpuščaj*, povečano potenje<br>psoriaza (nov pojav ali poslabšanje obstoječe) <sup>§</sup> , makulopapulozni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, ekcem, eritem, kožna bolezen<br>Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem                                                         |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:<br>Zelo redki:                          | mialgija, artralgija, mišičnoskeletne bolečine<br>artritis<br>rabdomioliza, miozitis, krči v nogah, bolečine v hrbtu                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Bolezni sečil</b><br>Pogosti:<br>Zelo redki:                                                                                   | pogosto uriniranje<br>ledvična odpoved, ledvična insuficienca, nefrotski sindrom                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b><br>Pogosti:                                                                                    | amenoreja, bolečine v dojkah, dismenoreja, menoragija, motnje menstruacije, bolezni nožnice                                                                                                                                                                                                                                                             |

|                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b><br>Zelo pogosti:<br><br>Pogosti:<br>Zelo redki: | vnetje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja*, utrujenost, mrzlica, zvišana telesna temperatura <sup>§</sup> , gripi podobni simptomi <sup>§</sup> , astenija, razdražljivost, bolečine v prsnem košu, splošno slabo počutje<br>bolečina na mestu injiciranja<br>nekroza na mestu injiciranja, obrazni edem |
| <b>Preiskave</b><br>Zelo pogosti:                                                                      | hujšanje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

\*Ti učinki so bili pogosti samo pri jemanju zdravila IntronA v monoterapiji.

<sup>§</sup>Glejte poglavje 4.4.

#Velja za skupino zdravil, ki vsebujejo interferone – glejte Pljučna arterijska hipertenzija spodaj

O teh neželenih učinkih so poročali tudi pri monoterapiji z zdravilom IntronA.

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri hepatitisu C, so skladni s tistimi, o katerih so poročali pri uporabi zdravila IntronA za druge indikacije, z nekaterimi pričakovanimi povečani pojavnosti v odvisnosti od odmerka zdravila. Na primer, v raziskavi adjuvantne terapije z velikimi odmerki zdravila IntronA pri bolnikih z melanomom so bile pojavnosti utrujenosti, zvišane telesne temperature, mialgije, nevtropenije oz. anemije, anoreksije, navzeje in bruhanja, driske, mrzlice, gripi podobni simptomov, depresije, alopecije, sprememb okusa in omotice večje kot v raziskavi hepatitisa C. Tudi njihova jakost se je pri terapiji z velikimi odmerki povečala (stopnja 3 po WHO pri 66 % bolnikov in stopnja 4 po WHO pri 14 % bolnikov) v primerjavi z blago do zmerno jakostjo, ki se običajno pojavlja pri manjših odmerkih. Neželene učinke so običajno obvladovali s prilagajanjem odmerkov.

Videti je bilo, da so kardiovaskularni (KVS) neželeni učinki, še posebej aritmija, odvisni predvsem od obstoječe KVS bolezni in predhodne terapije s kardiotoksičnimi snovmi (glejte poglavje 4.4). V redkih primerih so pri bolnikih, ki prej niso imeli nikakršnih znakov srčne bolezni, poročali o kardiomiopatiji, ki je po ukinitvi interferona alfa lahko reverzibilna (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo interferon alfa, so poročali o primerih pljučne arterijske hipertenzije (PAH), zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja zanjo (to so na primer portalna hipertenzija, okužba z virusom HIV ali ciroza). O dogodkih so poročali ob različnih časovnih točkah, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z interferonom alfa.

Pri uporabi alfa interferonov so poročali o širokem razponu avtoimunih bolezni in bolezni imunskega sistema, npr. motnjah delovanja žleze ščitnice, sistemskem eritematoznem lupusu, revmatoidnem artritisu (novonastalem ali poslabšanem), idiopatski in trombotični trombocitopenični purpuri, vaskulitisu ter nevropatijah, vključno z mononevropatijami (glejte tudi poglavje 4.4).

Med klinično pomembna odstopanja laboratorijskih vrednosti, ki se najpogosteje pojavijo pri odmerkih, večjih od 10 milijonov i.e. na dan, sodijo zmanjšanje števila granulocitov in levkocitov, zmanjšanje vrednosti hemoglobina in števila trombocitov, povečanje vrednosti alkalne fosfataze, LDH, serumskega kreatinina in dušika sečnine v serumu. Poročali so o zmerni in navadno reverzibilni pancitopeniji. Povečanje serumske vrednosti ALT/AST (SGPT/SGOT) so opazili kot motnjo pri nekaterih osebah brez hepatitisa in tudi pri nekaterih bolnikih s kroničnim hepatitisom B skladno z očistkom virusne DNAP.

#### Otroci in mladostniki

##### *Kronični hepatitis C - kombinirano zdravljenje z ribavirinom*

V kliničnih preskušanjih pri 118 otrocih in mladostnikih (starih od 3 do 16 let) je bilo pri 6 % zdravljenje ukinjeno zaradi neželenih učinkov. Na splošno je bil profil neželenih učinkov v omejeni proučevani populaciji otrok in mladostnikov podoben kot pri odraslih, čeprav obstaja za pediatrične bolnike še posebna skrb glede zastoja rasti, saj so med zdravljenjem opazili zmanjšanje percentila višine (srednje zmanjšanje za 9 percentilov) in percentila telesne mase (srednje zmanjšanje za 13 percentilov). V obdobju 5-letnega spremljanja bolnikov po zaključku zdravljenja je bila srednja višina

otrok v 44. percentilu, kar je pod mediano vrednostjo normativne populacije in manj od srednje vrednosti njihove višine na začetku zdravljenja (48. percentil). Pri dvajsetih otrocih (21 %) od skupaj 97 otrok se je od začetka zdravljenja do konca dolgoročnega spremljanja bolnikov (do 5 let) percentil telesne višine zmanjšal za > 15 percentilov, pri 10 od teh 20 otrok pa se je percentil telesne višine zmanjšal za > 30 percentilov. Za 14 od teh otrok je bila na voljo končna telesna višina in pokazalo se je, da se je 10 do 12 let po končanem zdravljenju pri 12-ih še naprej kazalo zmanjšanje telesne višine za > 15 percentilov. V času kombinirane terapije z zdravilom IntronA in ribavirinom, ki je trajala do 48 tednov, so opazili zastoj rasti, ki je imel pri nekaterih bolnikih za posledico manjšo končno telesno višino. Zmanjšanje srednjega percentila višine od začetka zdravljenja do konca dolgoročnega spremljanja bolnikov pa je bilo najbolj izrazito pri otrocih pred puberteto (glejte poglavje 4.4).

Poleg tega so pri pediatričnih bolnikih med zdravljenjem in v 6-mesečnem obdobju spremljanja bolnikov po zdravljenju pogostejše poročali o samomorilnih mislih ali poskusih samomora kot pri odraslih bolnikih (2,4 % v primerjavi z 1 %). Kot odrasli bolniki so imeli tudi otroci in mladostniki še druge psihiatrične neželene učinke (npr. depresijo, čustveno labilnost in zaspanost) (glejte poglavje 4.4). Poleg tega so se pri otrocih in mladostnikih pogostejše kot pri odraslih bolnikih pojavile težave na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura, anoreksija, bruhanje in čustvena labilnost. Prilagoditev odmerka je bila potrebna pri 30 % bolnikov, najpogostejše zaradi anemije in nevtropenije.

Neželeni učinki, ki so navedeni v **Preglednici 2**, so povzeti iz dveh multicentričnih kliničnih preskušanj pri otrocih in mladostnikih.

V posameznih organskih sistemih so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti v naslednji dve kategoriji: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). V posameznih skupinah glede pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

| <b>Preglednica 2</b> Neželeni učinki, o katerih so zelo pogosto in pogosto poročali v kliničnih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih s kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina |                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Organski sistem</b>                                                                                                                                                                             | <b>Neželeni učinki</b>                                                                                                                                                                                        |
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                                                                                                              | virusna okužba, faringitis<br>gliйна okužba, bakterijska okužba, okužba pljuč, vnetje srednjega ušesa, zobni absces, herpes simpleks, okužba sečil, vaginitis, gastroenteritis                                |
| <b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b><br>Pogosti:                                                                                                     | neoplazme (nedoločene)                                                                                                                                                                                        |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                                                                                                           | anemija, nevtropenija<br>trombocitopenija, limfadenopatija                                                                                                                                                    |
| <b>Bolezni endokrinega sistema</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                                                                                                                    | hipotiroidizem <sup>§</sup><br>hipertiroidizem <sup>§</sup> , virilizem                                                                                                                                       |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                                                                                                                 | anoreksija<br>hipertrigliceridemija <sup>§</sup> , hiperurikemija, povečan apetit                                                                                                                             |
| <b>Psihiatrične motnje<sup>§</sup></b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                                                                                                                | depresija, čustvena nestabilnost, nespečnost<br>samomorilne misli, agresivne reakcije, zmedenost, vedenjske motnje, vznemirjenost, somnambulizem, tesnoba, živčnost, motnje spanja, nenormalne sanje, apatija |

|                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bolezni živčevja</b> <sup>§</sup><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                       | glavobol, omotica<br>hiperkinezija, tremor, disfonija, parestezije, hipoestezija, hiperestezija, motnje koncentracije, zaspanost                                                                                                                                                 |
| <b>Očesne bolezni</b><br>Pogosti:                                                       | konjunktivitis, boleče oči, motnje vida, bolezni solzne žleze                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Žilne bolezni</b><br>Pogosti:                                                        | zardevanje, bledica                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b><br>Pogosti:              | dispneja, tahipneja, epistaksa, kašelj, zamašen nos, draženje nosne sluznice, izcedek iz nosu, kihanje                                                                                                                                                                           |
| <b>Bolezni prebavil</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                                    | driska, bruhanje, navzea, trebušne bolečine<br>razjede v ustih, ulcerozni stomatitis, stomatitis, bolečine v desnem zgornjem kvadrantu trebuha, dispepsija, glossitis, gastroezofagealni refluks, bolezni rektuma, bolezen prebavil, zaprtje, vodeno blato, zobobol, bolezni zob |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b><br>Pogosti:                                | motnje delovanja jeter                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b><br>Zelo pogosti:<br>Pogosti:                            | alopecija, izpuščaj<br>fotosenzitivne reakcije, makulopapulozni izpuščaj, ekcem, akne, kožne bolezni, bolezni nohtov, obarvanje kože, pruritus, suha koža, eritem, modrice, povečano potenje                                                                                     |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b><br>Zelo pogosti:           | artralgiya, mialgiya, mišičnoskeletne bolečine                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Bolezni sečil</b><br>Pogosti:                                                        | enureza, motnje uriniranja, urinska inkontinenca                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b><br>Pogosti:                                          | <u>ženske</u> : amenoreja, menoragija, motnje menstruacije, bolezni vagine<br><u>moški</u> : bolečine v modih                                                                                                                                                                    |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b><br>Zelo pogosti:<br><br>Pogosti: | vnetje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, utrujenost, mrzlica, zvišana telesna temperatura <sup>§</sup> , gripi podobni simptomi <sup>§</sup> , splošno slabo počutje, razdražljivost, bolečine v prsnem košu, astenija, edem, bolečine na mestu injiciranja   |
| <b>Preiskave</b><br>Zelo pogosti:                                                       | zmanjšana rast (premajhna telesna višina in/ali masa glede na starost) <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                              |
| <b>Poškodbe in zastrupitve</b><br>Pogosti:                                              | laceracije na koži                                                                                                                                                                                                                                                               |

<sup>§</sup>glejte poglavje 4.4

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja, ki bi vodil do akutnih kliničnih pojavov, vendar je kot pri vsaki farmakološko aktivni spojini indicirano simptomatsko zdravljenje s pogostim spremljanjem vitalnih znakov in natančnim opazovanjem bolnika.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: interferon alfa-2b, oznaka ATC: L03A B05

Zdravilo IntronA je sterilna, stabilna oblika visokoprečiščenega interferona alfa-2b, izdelanega s tehnikami rekombinantne DNA. Rekombinantni interferon alfa-2b je vodotopna beljakovina z molekulsko maso približno 19.300 daltonov. Pridobiva se iz klona E. coli, v katerega je vgrajen plasmidni hibrid, izdelan z genetskim inženiringom, ki vsebuje gen za interferon alfa-2b iz človeških levkocitov.

Aktivnost zdravila IntronA izražamo v i.e., pri čemer 1 mg rekombinantne beljakovine interferona alfa-2b ustreza  $2,6 \times 10^8$  i.e. Število mednarodnih enot se določi s primerjavo aktivnosti rekombinantnega interferona alfa-2b z aktivnostjo mednarodnega referenčnega pripravka interferona iz človeških levkocitov, ki ga je uvedla Svetovna zdravstvena organizacija.

Interferoni so skupina majhnih beljakovinskih molekul z molekulsko maso približno 15.000 do 21.000 daltonov. Izdelujejo in izločajo jih celice kot odziv na virusne okužbe ali različne sintetične ali biološke induktorje. Ugotovili so tri pglavltne razrede interferonov: alfa, beta in gama, ki pa tudi sami niso homogeni in lahko vsebujejo več različnih vrst interferonskih molekul. Pri človeku so tako ugotovili več kot 14 genetsko različnih alfa interferonov. IntronA je opredeljen kot rekombinantni interferon alfa-2b.

Interferoni delujejo na celice tako, da se vežejo na specifične membranske receptorje na celični površini. Videti je, da so človeški interferonski receptorji, ki so jih izolirali iz človeških limfoblastoidnih celic (Daudi), močno asimetrične beljakovinske molekule. Selektivni so za človeške, ne pa tudi za glodalske interferone, kar kaže na vrstno specifičnost. Tudi raziskave z drugimi interferoni so pokazale vrstno specifičnost. Znano pa je, da se določene vrste opic, npr. opice rhesus, odzovejo tudi na farmakodinamično stimulacijo s človeškimi interferoni tipa 1.

Izsledki številnih raziskav kažejo, da interferon po vezavi na celično membrano sproži zapleteno kaskado znotrajceličnih procesov, med drugim indukcijo določenih encimov. Menijo, da je ta proces vsaj deloma odgovoren za različne celične odzive na interferon, vključno z zavoro replikacije virusov v celicah okuženih z virusi, supresijo celične proliferacije in oblikami imunomodulacijskega delovanja, kot je okrepitev fagocitne aktivnosti makrofagov in povečanje specifične citotoksičnosti limfocitov za tarčne celice. Kateri koli ali vsi od teh učinkov lahko prispevajo k terapevtskemu delovanju interferona.

Rekombinantni interferon alfa-2b je v raziskavah na živalskih in človeških celičnih kulturah, pa tudi na človeških tumorskih ksenopresadkih na živalih, pokazal antiproliferativne učinke. *In vitro* je pokazal znatno imunomodulatorno delovanje.

Rekombinantni interferon alfa-2b zavira tudi replikacijo virusov *in vitro* in *in vivo*. Čeprav natančen protivirusni način delovanja rekombinantnega interferona alfa-2b ni znan, kaže, da spremeni presnovo celice gostiteljice. Tako zavira replikacijo virusov, če pa do replikacije kljub temu pride, potomski virioni ne morejo zapustiti celice.

### Kronični hepatitis B

Sedanje klinične izkušnje pri bolnikih, ki se zdravijo z interferonom alfa-2b 4 do 6 mesecev, kažejo, da lahko s terapijo dosežemo očistek serumske HBV-DNA. Opažali so tudi izboljšanje histološkega izvida jeter. Pri odraslih bolnikih z izgubo HBeAg in HBV-DNA so ugotavljali znatno zmanjšanje obolevnosti in umrljivosti.

Interferon alfa-2b (6 mio i.e./m<sup>2</sup> trikrat na teden 6 mesecev) so uporabljali pri otrocih s kroničnim aktivnim hepatitisom B. Zaradi pomanjkljivosti metodologije ni bilo mogoče dokazati učinkovitosti zdravila. Poleg tega so pri otrocih, zdravljenih z interferonom alfa-2b, opazili zmanjšano hitrost rasti in nekaj primerov depresije.

### Kronični hepatitis C pri odraslih bolnikih

Pri odraslih bolnikih, ki so prejeli interferon v kombinaciji z ribavirinom, je delež trajnega virološkega odziva 47 %. Boljša učinkovitost pa se je pokazala pri uporabi pegiliranega interferona v kombinaciji z ribavirinom (trajen virološki odziv 61 %, dosežen v študiji, opravljeni pri bolnikih, ki se prej še niso zdravili, z odmerkom ribavirina > 10,6 mg/kg,  $p < 0,01$ ).

Zdravilo IntronA v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom so preučevali v 4 randomiziranih kliničnih raziskavah tretje faze pri 2.552 bolnikih, ki še niso bili zdravljeni z interferonom in so imeli kronični hepatitis C. V teh raziskavah so primerjali učinkovitost zdravila IntronA v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom. Učinkovitost so opredelili kot trajen virološki odziv 6 mesecev po koncu zdravljenja. Bolniki, primerni za vključitev v te raziskave, so imeli kronični hepatitis C, ki je bil potrjen s pozitivnim izvidom testa verižne reakcije s polimerazo za HCV-RNA (PCR) (> 100 kopij/ml), izvidom jetrne biopsije, ki je histološko potrdil diagnozo kroničnega hepatitisa brez drugega vzroka za kronični hepatitis, ter nenormalno serumsko vrednostjo ALT.

Zdravilo IntronA so dajali bolnikom v odmerku 3 mio i.e. trikrat na teden, v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom. Večino bolnikov v teh kliničnih raziskavah so zdravili eno leto. Vse bolnike so spremljali še nadaljnjih 6 mesecev po koncu zdravljenja, da so ugotavljali trajen virološki odziv. Deleži trajnega virološkega odziva po terapevtskih skupinah, zdravljenih eno leto z zdravilom IntronA v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom (iz dveh raziskav), so podani v **preglednici 3**.

Sočasna uporaba zdravila IntronA z ribavirinom za zdravljenje kroničnega hepatitisa C pri predhodno nezdravljenih bolnikih je povečala učinkovitost zdravila IntronA za najmanj dvakrat. HCV genotip in virusna obremenitev na začetku zdravljenja sta znana prognostična dejavnika, ki vplivata na delež odziva. Povečan delež odziva na kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina v primerjavi s samim zdravilom IntronA se ohranja v vseh podskupinah. Relativna korist kombinirane terapije z zdravilom IntronA in ribavirinom je še posebej pomembna za podskupino bolnikov, ki jih je najtežje zdraviti (genotip 1 in velika virusna obremenitev) (**Preglednica 3**).

Deleži odziva v teh raziskavah so se povečevali s komplianco zdravljenja. Ne glede na genotip so imeli bolniki, ki so prejeli IntronA skupaj z ribavirinom in so prejeli  $\geq 80$  % terapije, večji trajen odziv 6 mesecev po enoletnem zdravljenju kot tisti, ki so prejeli < 80 % terapije (56 % v primerjavi z 32 % v raziskavi C/I98-580).

| <b>Preglednica 3</b> Deleži trajnega virološkega odziva pri uporabi zdravila IntronA in ribavirina (enoletno zdravljenje) glede na genotip in virusno obremenitev |                                        |                                          |                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>HCV Genotip</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>Vsi genotipi</b>                                                                                                                                               | <b>16 %</b>                            | <b>41 %</b>                              | <b>47 %</b>                        |
| <b>Genotip 1</b>                                                                                                                                                  | 9 %                                    | 29 %                                     | 33 %                               |
| Genotip 1<br>≤ 2 milijona<br>kopij/ml                                                                                                                             | 25 %                                   | 33 %                                     | 45 %                               |
| Genotip 1<br>> 2 milijona<br>kopij/ml                                                                                                                             | 3 %                                    | 27 %                                     | 29 %                               |
| <b>Genotip 2/3</b>                                                                                                                                                | 31 %                                   | 65 %                                     | 79 %                               |

I IntronA (3 mio i.e. trikrat na teden)

I/R IntronA (3 mio i.e. trikrat na teden) + ribavirin (1.000/1.200 mg/dan)

#### *Bolniki, sočasno okuženi s HCV/HIV*

Opravljeni sta bili dve preskušnji pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi z virusoma HCV in HIV. Na splošno so v obeh študijah opazili, da je bila pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IntronA z ribavirinom, manjša verjetnost za odziv kot pri tistih, ki so prejeli pegiliran interferon alfa-2b z ribavirinom. Odzivi na zdravljenje v obeh študijah so podani v **Preglednici 4**. Študija 1 (RIBAVIC; P01017) je bila randomizirana, multicentrična študija, v katero je bilo vključenih 412 predhodno nezdravljenih odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so bili sočasno okuženi z virusom HIV. Bolnike so naključno razporedili bodisi v skupino, ki je prejela pegiliran interferon alfa-2b (v odmerku 1,5 µg/kg/teden) z ribavirinom (v odmerku 800 mg/dan), ali pa v skupino, ki je prejela zdravilo IntronA (3 mio i.e. trikrat na teden) z ribavirinom (v odmerku 800 mg/dan), v obdobju 48 tednov, z nadaljnjim 6-mesečnim obdobjem spremljanja bolnikov. Študija 2 pa (P02080) je bila randomizirana enocentrična študija, v katero je bilo vključenih 95 predhodno nezdravljenih odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so bili sočasno okuženi z virusom HIV. Bolnike so naključno razporedili bodisi v skupino, ki je prejela pegiliran interferon alfa-2b (v odmerkih 100 ali 150 µg/teden, odvisno od telesne mase) z ribavirinom (v odmerku 800-1.200 mg/dan, odvisno od telesne mase), ali pa v skupino, ki je prejela zdravilo IntronA (3 m.i.e. trikrat na teden) z ribavirinom (v odmerku 800-1.200 mg/dan, odvisno od telesne mase). Zdravljenje je trajalo 48 tednov, z nadaljnjim 6-mesečnim obdobjem spremljanja bolnikov, razen pri tistih, ki so bili okuženi z genotipoma 2 ali 3 in so imeli virusno breme < 800.000 i.e./ml (Amplicor) - njih so zdravili 24 tednov z nadaljnjim 6-mesečnim obdobjem spremljanja.

| <b>Preglednica 4</b> Trajni virološki odziv glede na genotip po uporabi zdravila IntronA v kombinaciji z ribavirinom v primerjavi z uporabo pegiliranega interferona alfa-2b v kombinaciji z ribavirinom pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi z virusoma HCV in HIV |                                                                      |                                                          |                         |                                                                                                           |                                                                             |                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Študija 1<sup>1</sup></b>                                         |                                                          |                         | <b>Študija 2<sup>2</sup></b>                                                                              |                                                                             |                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                         | pegiliran interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ teden) + ribavirin (800 mg) | IntronA (3 m.i.e. trikrat na teden) + ribavirin (800 mg) | vrednost p <sup>a</sup> | pegiliran interferon alfa-2b (100 ali 150 <sup>c</sup> µg/ teden) + ribavirin (800-1.200 mg) <sup>d</sup> | IntronA (3 m.i.e. trikrat na teden) + ribavirin (800-1.200 mg) <sup>d</sup> | vrednost p <sup>b</sup> |
| Vsi                                                                                                                                                                                                                                                                     | 27 % (56/205)                                                        | 20 % (41/205)                                            | 0,047                   | 44 % (23/52)                                                                                              | 21 % (9/43)                                                                 | 0,017                   |
| Genotipa 1, 4                                                                                                                                                                                                                                                           | 17 % (21/125)                                                        | 6 % (8/129)                                              | 0,006                   | 38 % (12/32)                                                                                              | 7 % (2/27)                                                                  | 0,007                   |
| Genotipa 2, 3                                                                                                                                                                                                                                                           | 44 % (35/80)                                                         | 43 % (33/76)                                             | 0,88                    | 53 % (10/19)                                                                                              | 47 % (7/15)                                                                 | 0,730                   |

m.i.e. = milijonov mednarodnih enot; TIW = trikrat na teden

a: vrednost p na podlagi Cochran-Mantel Haenszelovega hi-kvadrat testa

b: vrednost p na podlagi testa hi-kvadrat

c: Preiskovanci s telesno maso < 75 kg so prejeli pegilirani interferon alfa-2b v odmerku 100 µg/teden in preiskovanci s telesno maso ≥ 75 kg so prejeli pegilirani interferon alfa-2b v odmerku 150 µg/teden.

d: Odmerki ribavirina so bili naslednji: 800 mg za bolnike < 60 kg, 1.000 mg za tiste s telesno maso od 60 do 75 kg in 1.200 mg za bolnike s telesno maso > 75 kg.

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

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

#### *Bolniki s ponovitvijo oz. relapsom bolezni*

Skupaj 345 bolnikov z relapsom po zdravljenju z interferonom alfa je bilo zdravljenih v dveh kliničnih raziskavah z zdravilom IntronA, v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom. Pri teh bolnikih je dodatek ribavirina zdravilu IntronA povečal učinkovitost zdravila IntronA v monoterapiji kroničnega hepatitisa C za kar 10-krat (48,6 % v primerjavi s 4,7 %). Ta okrepitev učinkovitosti je vključevala odsotnost HCV v serumu (< 100 kopij/ml pri PCR), izboljšanje vnetja jeter in normalizacijo ALT in je bila še ohranjena ob merjenju 6 mesecev po koncu terapije.

#### *Dolgoročni podatki o učinkovitosti*

V veliko študijo so vključili skupaj 1.071 bolnikov, ki so bili predhodno vključeni v študijo z nepegiliranim interferonom alfa-2b ali z nepegiliranim interferonom alfa-2b in ribavirinom, da bi ovrednotili trajanje trajnega virološkega odziva in ocenili vpliv nadaljnjih negativnih izvidov določanja virusa na klinične izide. Pri 462 bolnikih se je zaključilo najmanj 5 letno dolgoročno spremljanje in le pri 12 bolnikih s trajnim virološkim odzivom od skupaj 492 bolnikov je prišlo do ponovitve bolezni v času te študije.

Kaplan-Meierjeva ocena ohranjanja trajnega virološkega odziva v obdobju 5 let za vse bolnike znaša 97 %, s 95 % intervalom zaupanja [95 %, 99 %].

Trajni virološki odziv po zdravljenju kronične okužbe z virusom hepatitisa C z nepegiliranim interferonom alfa-2b (z ali brez ribavirina) vodi do dolgotrajnega očistka virusa ter tako odpravi jetrno okužbo in omogoči klinično »ozdravitev« kronične okužbe z virusom hepatitisa C. To pa ne pomeni, da ne bo prišlo do jetrnih dogodkov pri bolnikih s cirozo (vključno s hepatokarcinomom).

#### Kronični hepatitis C pri otrocih in mladostnikih

Opravljen so bila tri klinična preskušanja pri otrocih in mladostnikih, dva s standardnim interferonom in ribavirinom in eno s pegiliranim interferonom in ribavirinom. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo

IntronA z ribavirinom, je bila manjša verjetnost odziva kot pri tistih, ki so prejeli pegilirani interferon alfa-2b in ribavirin.

Otroci in mladostniki, stari od 3 do 16 let, s kompenziranim kroničnim hepatitisom C in merljivimi količinami HCV RNA (kar je ocenil osrednji laboratorij z uporabo raziskovalnega testa RT-PCR), so bili vključeni v dve multicentrični preskušnji in so zdravilo IntronA prejeli v odmerku 3 mio i.e./m<sup>2</sup> trikrat na teden skupaj z ribavirinom v odmerku 15 mg/kg na dan v obdobju enega leta, čemur je sledilo 6-mesečno spremljanje po zdravljenju. V študijo je bilo vključenih skupno 118 bolnikov; od tega je bilo 57 % moških, 80 % bolnikov bele rase, 78 % bolnikov z genotipom 1 in 64 % otrok, starih ≤ 12 let. Populacija je vključevala predvsem otroke z blagim do zmernim hepatitisom C. V dveh multicentričnih preskušanjih je bil delež trajnega virološkega odziva pri otrocih in mladostnikih podoben tistemu pri odraslih. Zaradi pomanjkanja podatkov v teh dveh multicentričnih preskušanjih pri otrocih s hudim napredovanjem bolezni in možnostjo pojava neželenih učinkov je potrebno pred uporabo kombinacije ribavirina in interferona alfa-2b v tej populaciji skrbno pretehtati razmerje med koristnostjo zdravljenja in tveganjem (glejte poglavja 4.1, 4.4 in 4.8).

Povzetek izsledkov študije je podan v **Preglednici 5**.

| <b>Preglednica 5</b> Trajen virološki odziv pri predhodno nezdravljenih otrocih in mladostnikih |                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                 | <b>IntronA 3 mio i.e./m<sup>2</sup> 3-krat na teden<br/>+<br/>ribavirin 15 mg/kg/dan</b> |
| Skupni odziv <sup>a</sup> (n=118)                                                               | 54 (46 %)*                                                                               |
| Genotip 1 (n=92)                                                                                | 33 (36 %)*                                                                               |
| Genotip 2/3/4 (n=26)                                                                            | 21 (81 %)*                                                                               |

\* Število (%) bolnikov

<sup>a</sup> Opredeljeno kot vrednost HCV-RNA pod mejo detekcije z uporabo raziskovalnega testa RT-PCR ob koncu zdravljenja in v obdobju spremljanja bolnikov.

#### *Dolgoročni podatki o učinkovitosti zdravlila*

V petletno dolgoročno opazovalno študijo za spremljanje bolnikov so vključili 97 pediatričnih bolnikov s kroničnim hepatitisom C po zdravljenju v okviru multicentričnih preskušanj s standardnim interferonom. 70 % (68/97) vseh v študijo vključenih preizkušancev je študijo dokončalo in od tega jih je 75 % (42/56) doseglo trajni virološki odziv. Namen študije je bil opravljati letne ocene trajanja trajnega virološkega odziva (SVR - sustained virologic response) in oceniti vpliv nadaljnjega negativnega izvida navzočnosti virusa na klinični izid zdravljenja pri bolnikih, ki so pokazali trajni virološki odziv 24 tednov po 48-tedenskem zdravljenju z interferonom alfa-2b in ribavirinom. Pri vseh pediatričnih bolnikih razen pri enem se je trajni virološki odziv ohranil med dolgoročnim spremljanjem po zaključku zdravljenja z interferonom alfa-2b in ribavirinom. Kaplan-Meierjeva ocena ohranitve trajnega virološkega odziva v obdobju 5 let pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa-2b in ribavirinom, znaša 98 % [95 % IZ: 95 %, 100 %]. Poleg tega so bile pri 98 % bolnikov (51/52), ki so imeli normalne vrednosti ALT v 24. tednu spremljanja, ob njihovem zadnjem obisku ohranjene normalne vrednosti ALT.

SVR po zdravljenju kronične okužbe s HCV z nepegiliranim interferonom alfa-2b in ribavirinom vodi do dolgoročnega očistka virusa, s čimer zagotovimo odpravo jetrne okužbe in klinično 'ozdravitev' kronične okužbe s HCV. To pa ne izključuje pojava jetrnih dogodkov pri bolnikih s cirozo (vključno s hepatokarcinomom).

#### *Izsledki kliničnega preskušanja, opravljenega s pegiliranim interferonom alfa-2b in ribavirinom*

Otroke in mladostnike, stare od 3 do 17 let, s kompenziranim kroničnim hepatitisom C in merljivimi vrednostmi HCV-RNA so vključili v multicentrično preskušanje in jih zdravili s peginterferonom alfa-2b v odmerku 60 µg/m<sup>2</sup> in ribavirinom v odmerku 15 mg/kg na dan enkrat na teden v obdobju 24 ali 48 tednov, glede na genotip HCV in virusno breme na začetku preskušanja. Vse bolnike so spremljali

še 24 tednov po zdravljenju. Zdravilo se je skupno 107 bolnikov, od tega je bilo 52 % žensk, 89 % belcev, 67 % jih je imelo HCV genotipa 1 in 63 % jih je bilo starih < 12 let. Populacija, vključena v preskušanje, je bila sestavljena predvsem iz otrok z blagim do zmernim hepatitisom C. Zaradi pomanjkanja podatkov pri otrocih z močno napredovalo boleznijo in zaradi nevarnosti za pojav neželenih učinkov je treba pri tej skupini bolnikov skrbno pretehtati razmerje med tveganji in koristmi zdravljenja s kombinacijo peginterferona alfa-2b in ribavirina (glejte SPC-ja za peginterferon alfa-2b in ribavirin, poglavje 4.4). Povzetek izsledkov študije je podan v **Preglednici 6**.

| <b>Preglednica 6</b> Deleži trajnega virološkega odziva ( $n^{a,b}$ (%)) pri predhodno nezdravljenih otrocih in mladostnikih po genotipu in dolžini zdravljenja - vsi preizkušanci<br>$n = 107$ |                  |                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
|                                                                                                                                                                                                 | <b>24 tednov</b> | <b>48 tednov</b> |
| Vsi genotipi                                                                                                                                                                                    | 26/27 (96 %)     | 44/80 (55 %)     |
| Genotip 1                                                                                                                                                                                       | -                | 38/72 (53 %)     |
| Genotip 2                                                                                                                                                                                       | 14/15 (93 %)     | -                |
| Genotip 3 <sup>c</sup>                                                                                                                                                                          | 12/12 (100 %)    | 2/3 (67 %)       |
| Genotip 4                                                                                                                                                                                       | -                | 4/5 (80 %)       |

a: Odziv na zdravljenje je bil opredeljen kot nemerljiva vrednost HCV-RNA v 24. tednu po zdravljenju, spodnja meja detekcije = 125 i.e./ml.

b:  $n$  = število preiskovancev, ki so se odzvali na zdravljenje /število preiskovancev z danim genotipom virusa ter določeno dolžino zdravljenja

c: Bolniki z genotipom 3 in majhnim virusnim bremenom (< 600.000 i.e./ml) so prejeli 24-tedensko zdravljenje, tisti z genotipom 3 in velikim virusnim bremenom ( $\geq$  600.000 i.e./ml) so prejeli 48-tedensko zdravljenje.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko zdravila IntronA so raziskovali pri zdravih prostovoljcih po enkratnih subkutanih odmerkih po 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> in 10 milijonov i.e., po intramuskularnem dajanju 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> in po 30-minutni intravenski infuziji. Srednja serumska koncentracija interferona po subkutanim injiciranjem je bila podobna tisti po intramuskularnem injiciranju.  $C_{max}$  je bila dosežena 3 do 12 ur po manjšem odmerku in 6 do 8 ur po večjem odmerku. Razpolovna doba eliminacije interferona po injiciranju je bila približno 2 do 3 ure oz. 6 do 7 ur. Serumske koncentracije so bile pod mejo detekcije 16 oz. 24 ur po injiciranju. Tako pri subkutani uporabi kot pri intramuskularni uporabi je bila biološka uporabnost zdravila večja od 100 %.

Po intravenski uporabi so bile največje serumske koncentracije interferona (od 135 do 273 i.e./ml) dosežene ob koncu infuzije, potem pa so upadale nekoliko hitreje kot po subkutani ali intramuskularni uporabi zdravila in 4 ure po infuziji niso bile več merljive. Razpolovna doba eliminacije je bila približno 2 uri.

Koncentracija interferona v urinu je bila pod mejo detekcije pri vseh treh omenjenih načinih uporabe zdravila.

Testi za določanje nevtralizacijskega faktorja za interferon so bili opravljeni na vzorcih seruma pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IntronA v kliničnih preskušanjih, ki so potekala pod nadzorom družbe Schering-Plough. Nevtralizacijski faktorji za interferon so protitelesa, ki nevtralizirajo antivirusno delovanje interferona. Klinična incidenca nevtralizacijskih faktorjev, ki se pojavijo pri sistemsko zdravljenih bolnikih z rakavimi boleznimi, je 2,9 %, pri bolnikih s kroničnim hepatitisom pa 6,2 %. Merljivi titri so majhni skoraj v vseh primerih in jih niso redno povezovali s prenehanjem odziva ali s kakršnim koli drugim avtoimunskim pojavom. Pri bolnikih s hepatitisom niso opažali prenehanja odzivnosti, očitno zaradi majhnih titrov.

### Otroci in mladostniki

Farmakokinetične lastnosti pri večkratnem odmerjanju zdravila IntronA injekcije in kapsul ribavirina pri otrocih in mladostnikih s kroničnim hepatitisom C v starosti od 5 do 16 let so povzete v

**Preglednici 7.** Farmakokinetika zdravila IntronA in ribavirina (z normaliziranim odmerkom) je podobna pri odraslih in otrocih ali mladostnikih.

| <b>Preglednica 7</b> Srednja vrednost (% CV) farmakokinetičnih parametrov pri večkratnem odmerjanju zdravila IntronA in kapsul ribavirina pri otrocih ali mladostnikih s kroničnim hepatitisom C |                                                                                 |                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>Parameter</b>                                                                                                                                                                                 | <b>Ribavirin</b><br>15 mg/kg na dan v obliki<br>2 deljenih odmerkov<br>(n = 17) | <b>IntronA</b><br>3 mio i.e./m <sup>2</sup> 3-krat na teden<br>(n = 54) |
| T <sub>max</sub> (h)                                                                                                                                                                             | 1,9 (83)                                                                        | 5,9 (36)                                                                |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)                                                                                                                                                                         | 3.275 (25)                                                                      | 51 (48)                                                                 |
| AUC*                                                                                                                                                                                             | 29.774 (26)                                                                     | 622 (48)                                                                |
| Navidezni očistek l/h/kg                                                                                                                                                                         | 0,27 (27)                                                                       | ni bil določen                                                          |

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

#### *Prehajanje v semensko tekočino*

Proučevali so prehajanje ribavirina v semensko tekočino. Koncentracija ribavirina v semenski tekočini je približno dvakrat večja kot v serumu, vendar ko so ocenili sistemske izpostavljenosti ribavirinu pri partnerki po spolnem odnosu z zdravljeno bolnikom, je bila ta še vedno zelo majhna v primerjavi s terapevtskimi plazemskimi koncentracijami ribavirina.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Čeprav interferon na splošno velja za vrstno specifičnega, so bile opravljene predklinične raziskave toksičnosti na živalih. Po injiciranju humanega rekombinantnega interferona alfa-2b do 3 mesece niso opazili nobenih znakov toksičnosti zdravila pri miših, podganah in kuncih. Vsakodnevno odmerjanje zdravila pri opicah vrste cynomolgus v odmerku  $20 \times 10^6$  i.e./kg na dan 3 mesece ni povzročilo pomembne toksičnosti. Študije pa so pokazale toksičnost interferona pri opicah, ki so prejemale  $100 \times 10^6$  i.e./kg na dan 3 mesece.

V predkliničnih raziskavah uporabe interferona pri nečloveških primatih so opazili motnje menstrualnega ciklusa (glejte poglavje 4.4).

Izsledki študij o vplivu na sposobnost razmnoževanja na živalih kažejo, da rekombinantni interferon alfa-2b ni bil teratogen za podgane in kunce in da ni negativno vplival na brejost, razvoj ploda ali na sposobnost razmnoževanja potomcev zdravljenih podgan. Za interferon alfa-2b so študije pokazale, da povzroča splav pri opicah rhesus (*Macaca mulatta*), če ga prejema v odmerku, ki je 90 oz. 180-krat večji od priporočenega intramuskularnega ali subkutanega odmerka 2 milijona i.e./m<sup>2</sup>. Splav so opazili v vseh skupinah po velikosti odmerka (7,5 milijonov, 15 milijonov in 30 milijonov i.e./kg), in je bil v primerjavi s kontrolno skupino statistično značilno pogostejši pri skupinah s srednjimi in velikimi odmerki (ki so ustrezali 90 oz. 180-kratnemu priporočenemu intramuskularnemu ali subkutanemu odmerku 2 milijona i.e./m<sup>2</sup>). Tudi za velike odmerke drugih oblik interferonov alfa in beta je znano, da povzročijo od odmerka odvisne učinke v smislu izgube ovulacije ali splava pri opicah rhesus.

Raziskave mutagenosti interferona alfa-2b niso pokazale nobenih neželenih učinkov.

#### Zdravilo IntronA in ribavirin

Študije za proučevanje učinkov zdravljenja z interferonom alfa-2b na rast, razvoj, spolno zorenje in vedenje živali niso bile opravljene pri mladih živalih. Predklinične študije juvenilne toksičnosti kažejo majhno, od odmerka odvisno zmanjšanje rasti glede na odmerke ribavirina pri podganah (če boste zdravilo IntronA uporabljali v kombinaciji z ribavirinom, glejte poglavje 5.3 v SPC-ju za zdravilo Rebetol).

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

brezvodni natrijev hidrogenfosfat  
natrijev dihidrogen fosfat monohidrat  
dinatrijev edetat  
natrijev klorid  
metakrezol  
polisorbat 80  
voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### 6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po prvem odpiranju vsebnika: Med uporabo je zdravilo kemično in fizikalno stabilno 28 dni pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Z mikrobiološkega stališča lahko zdravilo po odpiranju hranite največ 28 dni pri temperaturi od 2 do 8 °C. Za čas shranjevanja in druge pogoje shranjevanja zdravila med uporabo je odgovoren uporabnik. V času roka uporabnosti z namenom transporta zdravila lahko raztopino shranjujete pri temperaturi do vključno 25 °C, in sicer do 7 dni pred uporabo. Zdravilo IntronA lahko postavite nazaj v hladilnik kadar koli v teh 7 dneh. Če zdravila ne porabite v teh 7 dneh, ga ne smete postaviti nazaj v hladilnik za naslednje obdobje shranjevanja, ampak ga morate zavreči.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja zdravila glejte poglavje 6.3.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

2,5 ml raztopine (kar ustreza 25 milijonom i.e.) je v viali z več odmerki (iz stekla tipa I), z zamaškom (iz halobutilne gume) in zaporko s ploščico (iz aluminija) s pokrovčkom (iz polipropilena).

Zdravilo IntronA je na voljo v naslednjih pakiranjih:

- 1 viala
- 1 viala, 6 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 6 injekcijskih igel in 12 čistilnih tamponov
- 1 viala, 6 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo ter pripomočkom za zaščito igle in 12 čistilnih tamponov
- 1 viala, 6 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo in 12 čistilnih tamponov
- 2 viali
- 2 viali, 12 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 12 injekcijskih igel in 24 čistilnih tamponov
- 2 viali, 12 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo ter pripomočkom za zaščito igle in 24 čistilnih tamponov
- 2 viali, 12 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo in 24 čistilnih tamponov
- 12 vial
- 12 vial, 72 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 72 injekcijskih igel in 144 čistilnih tamponov
- 12 vial, 72 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo ter pripomočkom za zaščito igle in 144 čistilnih tamponov
- 12 vial, 72 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo in 144 čistilnih tamponov

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Vse farmacevtske oblike in jakosti niso primerne za vse indikacije. Prosimo, pozorno izberite primerno obliko in jakost.

IntronA raztopino za injiciranje ali infundiranje lahko injicirate takoj, ko iz vial s sterilno injekcijsko brizgo posesate ustrezni odmerek.

Natančna navodila za subkutano uporabo zdravila so opisana v navodilu za uporabo (v poglavju "Kako si sami injicirate zdravilo IntronA").

Priprava zdravila IntronA za intravensko infundiranje: Infuzijo morate pripraviti tik pred uporabo. Za merjenje potrebnega odmerka lahko uporabite vial vseh velikosti, vendar pa mora biti končna koncentracija interferona v raztopini natrijevega klorida najmanj 0,3 milijone i.e./ml. Ustrezni odmerek zdravila IntronA posesajte iz vial (vial), ga dodajte v 50 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injekcije v PVC vrečki ali v steklenici za intravensko uporabo ter ga infundirajte bolniku v teku 20 minut.

**Sočasno z zdravilom IntronA ne smete infundirati nobenih drugih zdravil.**

Kot velja za vsa parenteralna zdravila, morate pred uporabo zdravilo IntronA, raztopino za injiciranje ali infundiranje, vizualno pregledati in preveriti, da ne vsebuje delcev in da ni obarvana. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/99/127/027  
EU/1/99/127/028  
EU/1/99/127/029  
EU/1/99/127/030  
EU/1/99/127/043  
EU/1/99/127/044  
EU/1/99/127/048  
EU/1/99/127/049  
EU/1/99/127/050  
EU/1/99/127/051  
EU/1/99/127/052  
EU/1/99/127/053

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 9. marec 2000  
Datum zadnjega podaljšanja: 9. marec 2010

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Brinny)  
Brinny  
Innishannon  
Co. Cork  
Irska

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgija

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

Škatla

**1. IME ZDRAVILA**

IntronA 3 milijoni i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje  
interferon alfa-2b

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 3 milijone i.e. interferona alfa-2b v 0,5 ml raztopine.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: brezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogen fosfat monohidrat, dinatrijev edetat, natrijev klorid, meta-krezol, polisorbat 80 in voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

3 milijoni i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

1 viala z enkratnim odmerkom

1 viala z enkratnim odmerkom, 1 (1-mililitrska) injekcijska brizga, 1 injekcijska igla in 1 čistilni tampon

6 vial z enkratnim odmerkom, 6 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 6 injekcijskih igel in 6 čistilnih tamponov

12 vial z enkratnim odmerkom, 12 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 12 injekcijskih igel in 12 čistilnih tamponov

**5. POSTOPEK IN POTA UPORABE ZDRAVILA**

subkutana ali intravenska uporaba

Razredčite pred intravensko uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Po odvzemu odmerka iz viala morate vso preostalo raztopino zavreči.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/99/127/011 1 viala z enkratnim odmerkom  
EU/1/99/127/012 1 viala z enkratnim odmerkom, 1 (1-mililitrska) injekcijska brizga, 1 injekcijska igla in 1 čistilni tampon  
EU/1/99/127/013 6 vial z enkratnim odmerkom, 6 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 6 injekcijskih igel in 6 čistilnih tamponov  
EU/1/99/127/014 12 vial z enkratnim odmerkom, 12 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 12 injekcijskih igel in 12 čistilnih tamponov

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

IntronA 3 mio i.e.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

Nalepka, viala

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

IntronA 3 milijoni i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje  
interferon alfa-2b  
s.c./i.v.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

3 milijoni i.e./0,5 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

### 1. IME ZDRAVILA

IntronA 5 milijonov i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje  
interferon alfa-2b

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 5 milijonov i.e. interferona alfa-2b v 0,5 ml raztopine.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: brezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogen fosfat monohidrat, dinatrijev edetat, natrijev klorid, meta-krezol, polisorbat 80 in voda za injekcije.

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

5 milijonov i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje  
1 viala z enkratnim odmerkom  
1 viala z enkratnim odmerkom, 1 (1-mililitrska) injekcijska brizga, 1 injekcijska igla in 1 čistilni tampon  
6 vial z enkratnim odmerkom, 6 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 6 injekcijskih igel in 6 čistilnih tamponov  
12 vial z enkratnim odmerkom, 12 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 12 injekcijskih igel in 12 čistilnih tamponov

### 5. POSTOPEK IN POTOPI UPORABE ZDRAVILA

subkutana ali intravenska uporaba  
Razredčite pred intravensko uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Po odvzemu odmerka iz vial morate vso preostalo raztopino zavreči.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/99/127/015 1 viala z enkratnim odmerkom  
EU/1/99/127/016 1 viala z enkratnim odmerkom, 1 (1-mililitrska) injekcijska brizga, 1 injekcijska igla in 1 čistilni tampon  
EU/1/99/127/017 6 vial z enkratnim odmerkom, 6 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 6 injekcijskih igel in 6 čistilnih tamponov  
EU/1/99/127/018 12 vial z enkratnim odmerkom, 12 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 12 injekcijskih igel in 12 čistilnih tamponov

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

IntronA 5 mio i.e.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

Nalepka, viala

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

IntronA 5 milijonov i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje  
interferon alfa-2b  
s.c./i.v.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

5 milijonov i.e./0,5 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

### 1. IME ZDRAVILA

IntronA 10 milijonov i.e./ml raztopina za injiciranje ali infundiranje  
interferon alfa-2b

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 10 milijonov i.e. interferona alfa-2b v 1 ml raztopine.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: brezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogen fosfat monohidrat, dinatrijev edetat, natrijev klorid, meta-krezol, polisorbat 80 in voda za injekcije.

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 milijonov i.e./ml raztopina za injiciranje ali infundiranje  
1 viala z enkratnim odmerkom  
1 viala z enkratnim odmerkom, 1 (2-mililitrska) injekcijska brizga, 1 injekcijska igla in 1 čistilni tampon  
6 vial z enkratnim odmerkom, 6 (2-mililitrskih) injekcijskih brizg, 6 injekcijskih igel in 6 čistilnih tamponov  
12 vial z enkratnim odmerkom, 12 (2-mililitrskih) injekcijskih brizg, 12 injekcijskih igel in 12 čistilnih tamponov

### 5. POSTOPEK IN POTOPI UPORABE ZDRAVILA

subkutana ali intravenska uporaba  
Razredčite pred intravensko uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

### 7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

### 8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Po odvzemu odmerka iz viala morate vso preostalo raztopino zavreči.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/99/127/019 1 viala z enkratnim odmerkom  
EU/1/99/127/020 1 viala z enkratnim odmerkom, 1 (2-mililitrska) injekcijska brizga, 1 injekcijska igla in 1 čistilni tampon  
EU/1/99/127/021 6 vial z enkratnim odmerkom, 6 (2-mililitrskih) injekcijskih brizg, 6 injekcijskih igel in 6 čistilnih tamponov  
EU/1/99/127/022 12 vial z enkratnim odmerkom, 12 (2-mililitrskih) injekcijskih brizg, 12 injekcijskih igel in 12 čistilnih tamponov

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

IntronA 10 mio i.e.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

Nalepka, viala

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

IntronA 10 milijonov i.e./ml raztopina za injiciranje ali infundiranje  
interferon alfa-2b  
s.c./i.v.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

10 milijonov i.e./ml

**6. DRUGI PODATKI**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

### 1. IME ZDRAVILA

IntronA 18 milijonov i.e./3 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje  
interferon alfa-2b

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 18 milijonov i.e. interferona alfa-2b v 3 ml raztopine.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: brezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogen fosfat monohidrat, dinatrijev edetat, natrijev klorid, meta-krezol, polisorbat 80 in voda za injekcije.

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

18 milijonov i.e./3 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

1 viala z večkratnimi odmerki

1 viala z večkratnimi odmerki, 6 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 6 injekcijskih igel in 12 čistilnih tamponov

1 viala z večkratnimi odmerki, 6 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo ter pripomočkom za zaščito igle in 12 čistilnih tamponov

2 viali z večkratnimi odmerki

2 viali z večkratnimi odmerki, 12 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 12 injekcijskih igel in 24 čistilnih tamponov

2 viali z večkratnimi odmerki, 12 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo ter pripomočkom za zaščito igle in 24 čistilnih tamponov

12 vial z večkratnimi odmerki

12 vial z večkratnimi odmerki, 72 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 72 injekcijskih igel in 144 čistilnih tamponov

12 vial z večkratnimi odmerki, 72 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo ter pripomočkom za zaščito igle in 144 čistilnih tamponov

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana ali intravenska uporaba

Razredčite pred intravensko uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

### 6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/99/127/023 1 viala z večkratnimi odmerki  
EU/1/99/127/024 1 viala z večkratnimi odmerki, 6 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 6 injekcijskih igel in 12 čistilnih tamponov  
EU/1/99/127/045 1 viala z večkratnimi odmerki, 6 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo ter pripomočkom za zaščito igle in 12 čistilnih tamponov  
EU/1/99/127/025 2 viali z večkratnimi odmerki  
EU/1/99/127/041 2 viali z večkratnimi odmerki, 12 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 12 injekcijskih igel in 24 čistilnih tamponov  
EU/1/99/127/046 2 viali z večkratnimi odmerki, 12 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo ter pripomočkom za zaščito igle in 24 čistilnih tamponov  
EU/1/99/127/026 12 vial z večkratnimi odmerki  
EU/1/99/127/042 12 vial z večkratnimi odmerki, 72 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 72 injekcijskih igel in 144 čistilnih tamponov  
EU/1/99/127/047 12 vial z večkratnimi odmerki, 72 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo ter pripomočkom za zaščito igle in 144 čistilnih tamponov

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

IntronA 18 mio i.e.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA</b> |
|------------------------------------------------------------|

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI</b> |
|--------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

Nalepka viala

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

IntronA 18 milijonov i.e./3 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje  
interferon alfa-2b  
s.c./i.v.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

18 milijonov i.e./3 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

### 1. IME ZDRAVILA

IntronA 25 milijonov i.e./2,5 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje  
interferon alfa-2b

### 2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 25 milijonov i.e. interferona alfa-2b v 2,5 ml raztopine.

### 3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: brezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogen fosfat monohidrat, dinatrijev edetat, natrijev klorid, meta-krezol, polisorbat 80 in voda za injekcije.

### 4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

25 milijonov i.e./2,5 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje  
1 viala z večkratnimi odmerki  
1 viala z večkratnimi odmerki, 6 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 6 injekcijskih igel in 12 čistilnih tamponov  
1 viala z večkratnimi odmerki, 6 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo ter pripomočkom za zaščito igle in 12 čistilnih tamponov  
1 viala z večkratnimi odmerki, 6 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo in 12 čistilnih tamponov  
2 viali z večkratnimi odmerki  
2 viali z večkratnimi odmerki, 12 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 12 injekcijskih igel in 24 čistilnih tamponov  
2 viali z večkratnimi odmerki, 12 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo ter pripomočkom za zaščito igle in 24 čistilnih tamponov  
2 viali z večkratnimi odmerki, 12 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo in 24 čistilnih tamponov  
12 vial z večkratnimi odmerki  
12 vial z večkratnimi odmerki, 72 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 72 injekcijskih igel in 144 čistilnih tamponov  
12 vial z večkratnimi odmerki, 72 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo ter pripomočkom za zaščito igle in 144 čistilnih tamponov  
12 vial z večkratnimi odmerki, 72 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo in 144 čistilnih tamponov

### 5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana ali intravenska uporaba  
Razredčite pred intravensko uporabo.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/99/127/027 1 viala z večkratnimi odmerki

EU/1/99/127/028 1 viala z večkratnimi odmerki, 6 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 6 injekcijskih igel in 12 čistilnih tamponov

EU/1/99/127/048 1 viala z večkratnimi odmerki, 6 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo ter pripomočkom za zaščito igle in 12 čistilnih tamponov

EU/1/99/127/051 1 viala z večkratnimi odmerki, 6 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo in 12 čistilnih tamponov

EU/1/99/127/029 2 viali z večkratnimi odmerki

EU/1/99/127/043 2 viali z večkratnimi odmerki, 12 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 12 injekcijskih igel in 24 čistilnih tamponov

EU/1/99/127/049 2 viali z večkratnimi odmerki, 12 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo ter pripomočkom za zaščito igle in 24 čistilnih tamponov

EU/1/99/127/052 2 viali z večkratnimi odmerki, 12 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo in 24 čistilnih tamponov

EU/1/99/127/030 12 vial z večkratnimi odmerki

EU/1/99/127/044 12 vial z večkratnimi odmerki, 72 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 72 injekcijskih igel in 144 čistilnih tamponov

EU/1/99/127/050 12 vial z večkratnimi odmerki, 72 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo ter pripomočkom za zaščito igle in 144 čistilnih tamponov

EU/1/99/127/053 12 vial z večkratnimi odmerki, 72 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo in 144 čistilnih tamponov

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

IntronA 25 mio i.e.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

Nalepka, viala

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

IntronA 25 milijonov i.e./2,5 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje  
interferon alfa-2b  
s.c./i.v.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

25 milijonov i.e./2,5 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## Navodilo za uporabo

### **IntronA 3 milijone i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje** interferon alfa-2b

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo IntronA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo IntronA
3. Kako uporabljati zdravilo IntronA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila IntronA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo IntronA in zakaj ga uporabljamo**

Zdravilo IntronA (interferon alfa-2b) spremeni imunski odziv telesa in pomaga pri obrambi proti okužbam in hudim boleznim.

Zdravilo IntronA se uporablja pri odraslih bolnikih za zdravljenje določenih bolezni, ki prizadenejo kri, kostni mozeg, limfne žleze ali kožo, in se lahko razširijo po telesu. Te bolezni vključujejo dlakastocelično levkemijo, kronično mieloično levkemijo, multipli mielom, folikularni limfom, karcinoidni tumor in maligni melanom.

Zdravilo IntronA se pri odraslih bolnikih uporablja tudi za zdravljenje kroničnega hepatitisa B ali C, ki sta virusni okužbi jeter.

Zdravilo IntronA se uporablja v kombinaciji z ribavirinom pri otrocih, starih 3 leta ali več, in mladostnikih, ki imajo predhodno nezdravljeni kronični hepatitis C.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo IntronA**

##### **Ne uporabljajte zdravila IntronA**

- če ste alergični na interferon ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo srčno bolezen.
- če vam ledvice ali jetra slabo delujejo.
- če imate napredovano dekompenzirano (nenadzorovano) jetrno bolezen.
- če imate hepatitis in ste se nedavno zdravili z zdravili, ki zavirajo imunski sistem (razen kratkotrajnega zdravljenja z zdravili, kot je kortizon).
- če ste imeli kdaj v preteklosti epileptične napade (konvulzije).
- če ste imeli kdaj v preteklosti avtoimuno bolezen ali ste prejemnik presajenega organa in jemljete zdravila, ki zavirajo imunski sistem (imunski sistem pomaga ščititi telo pred okužbami).
- če imate bolezen ščitnice, ki ni dobro nadzorovana.
- če se zdravite s telbivudinom (glejte poglavje "Druga zdravila in zdravilo IntronA").

Otroci in mladostniki:

- če ste kdaj imeli resno bolezen živčevja ali duševne težave, kot so huda depresija ali samomorilne misli.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila IntronA se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro

- če ste noseči ali načrtujete nosečnost (glejte poglavje "Nosečnost in dojenje").
- če se zdravite zaradi duševne bolezni ali ste se v preteklosti zdravili zaradi katere koli bolezni živčevja ali duševne motnje, vključno z depresijo (kot je občutek žalosti, potrnosti) ali s samomorilnim ali morilskim vedenjem (glejte poglavje 4. "Možni neželeni učinki"). Uporaba interferona alfa-2b je kontraindicirana pri otrocih in mladostnikih, ki imajo oziroma so imeli v preteklosti hude psihiatrične motnje (glejte poglavje "Ne uporabljajte zdravila IntronA").
- če imate cirozo ali druge težave z jetri (razen hepatitisa B ali C).
- če imate luskavico, saj se ta lahko poslabša med zdravljenjem z zdravilom IntronA.
- med prejetjem zdravila IntronA ste lahko začasno bolj nagnjeni k okužbam. Če mislite, da ste se okužili, se posvetujte z zdravnikom.
- če se pri vas pojavijo simptomi, povezani s prehladom ali drugimi okužbami dihal, kot so zvišana telesna temperatura, kašelj ali kakršne koli težave z dihanjem, obvestite zdravnika.
- če opazite nenavadne krvavitve ali podplutbe, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.
- če se med jemanjem tega zdravila pojavijo simptomi hude alergijske reakcije (npr. težave z dihanjem, piskanje v pljučih ali koprivnica), nemudoma poiščite zdravniško pomoč.
- če se zdravite tudi zaradi okužbe s HIV (glejte poglavje "Druga zdravila in zdravilo IntronA").
- če imate ali ste imeli okužbo z virusom hepatitisa B, ker vas bo zdravnik morda želel bolj skrbno spremljati.
- če ste prejemnik presajenega organa, bodisi ledvice ali jeter, lahko zdravljenje z interferonom poveča tveganje za njegovo zavrnitev. O tem se morate pogovoriti z zdravnikom.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IntronA in ribavirin v kombinirani terapiji, so poročali o težavah z zobmi in dlesnimi, ki lahko vodijo do izgube zob. Poleg tega bi lahko med dolgotrajnim zdravljenjem s kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina imela škodljiv vpliv na zobe in ustno sluznico tudi suha usta. Temeljito si morate ščetkati zobe dvakrat na dan in redno hoditi na pregled k zobozdravniku. Nekateri bolniki lahko tudi bruhamo. Če pride do te reakcije, si potem zagotovo temeljito sperite usta.

Zdravniku povejte, če ste kdaj imeli srčni napad ali težave s srcem, ali če ste imeli v preteklosti kdaj motnje dihanja ali pljučnico, težave s strjevanjem krvi, jetrno bolezen, težave s ščitnico, sladkorno bolezen ali visok ali nizek krvni tlak.

Zdravniku povejte, če ste se kdaj zdravili zaradi depresije ali katere koli druge duševne motnje, zmedenosti, nezavesti, samomorilnih misli ali poskusa samomora ali ste v preteklosti zlorabljali opojne substance (npr. alkohol ali droge).

Zdravniku morate povedati tudi, če jemljete kitajski zeliščni pripravek shosaikoto.

### **Druga zdravila in zdravilo IntronA**

Zdravilo IntronA okrepi učinke drugih snovi, ki upočasnijo živčni sistem in lahko povzročijo zaspanost, zato se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom glede pitja alkoholnih pijač ali jemanja uspaval, pomirjeval ali močnih analgetikov.

Zdravniku povejte, če jemljete teofilin ali aminofilin za astmo, pa tudi za vsa druga zdravila, ki jih jemljete ali ste jih jemali nedavno, tudi za tista, ki ste jih dobili brez recepta, saj je lahko med zdravljenjem z zdravilom IntronA potrebna prilagoditev odmerka nekaterih zdravil.

Bolniki, okuženi s HIV: Neželena učinka, povezana z visoko aktivnim protiretrovirusnim zdravljenjem (HAART, vrsta zdravljenja okužbe s HIV), sta laktoacidoza in slabšanje delovanja jeter. Če prejemate HAART, lahko dodatek zdravila IntronA in ribavirina tej terapiji poveča tveganje za nastanek

laktoacidoze in jetrne odpovedi. Zdravnik vas bo spremljal, da ugotovi morebitne znake in simptome teh motenj (Preberite si tudi Navodilo za uporabo za ribavirin). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom IntronA v kombinaciji z ribavirinom in zidovudinom, se lahko poveča tveganje za pojav anemije (majhno število rdečih krvnih celic).

Če jemljete telbivudin s pegiliranim interferonom alfa-2a ali katerim koli interferonskim zdravilom za injiciranje, imate povečano tveganje za nastanek periferne nevropatije (odrevenelost, mravljinčji in/ali pekoč občutek v rokah in/ali nogah). Ti učinki so lahko tudi resnejši, zato je uporaba kombinacije zdravila IntronA in telbivudina kontraindicirana.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

### **Zdravilo IntronA skupaj s hrano, pijačo in alkoholom**

Medtem, ko prejimate zdravilo IntronA, vam bo zdravnik lahko naročil, da pijte več tekočine, da bi preprečili nizek krvni tlak.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete uporabljati to zdravilo. V študijah na brejih živalih so interferoni včasih povzročili splav. Učinek na nosečnost pri človeku ni znan.

Če vam zdravnik predpiše IntronA v kombinaciji z ribavirinom, je ribavirin lahko zelo škodljiv za nerojenega otroka, zato morajo tako bolnice kot bolniki upoštevati posebne previdnostne ukrepe glede spolnih odnosov, če obstaja kakršna koli možnost za zanositev:

- če ste **dekle** ali **ženska** v rodni dobi, mora biti nosečnostni test pri vas negativen pred zdravljenjem, vsak mesec med zdravljenjem in še 4 mesece po zaključku zdravljenja. V času jemanja ribavirina in še 4 mesece po zaključku zdravljenja morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. O tem se lahko pogovorite z zdravnikom.

- če ste **moški** in jemljete ribavirin, ne smete imeti spolnih odnosov z nosečo žensko brez uporabe kondoma. Tako boste zmanjšali možnost za prehajanje ribavirina v telo ženske. Če vaša partnerka trenutno ni noseča, a je v rodni dobi, mora opraviti nosečnostni test vsak mesec med vašim zdravljenjem in še 7 mesecev po koncu zdravljenja. O tem se lahko pogovorite z zdravnikom. Če ste moški, morate vi ali vaša partnerka uporabljati učinkovito kontracepcijo v času jemanja ribavirina in še 7 mesecev po zaključku zdravljenja. O tem se lahko pogovorite z zdravnikom.

Ni znano, ali to zdravilo lahko prehaja v materino mleko, zato ne smete dojiti svojega otroka, če jemljete zdravilo IntronA. V primeru kombiniranega zdravljenja z ribavirinom morate upoštevati tudi ustrezne informacije o zdravilu, ki vsebuje ribavirin.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Če postanete zaradi tega zdravila zaspani, utrujeni ali zmedeni, ne vozite in ne upravljajte strojev.

**Zdravilo IntronA** vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 0,5 ml, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

## **3. Kako uporabljati zdravilo IntronA**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravnik je zdravilo IntronA predpisal prav vam in za vaše trenutne zdravstvene težave, zato ga ne smete dati drugim.

Odmerek zdravila IntronA je zdravnik določil natančno glede na vaše individualne potrebe. Odmerki zdravila IntronA se razlikujejo glede na bolezen, ki jo zdravimo.

Če si zdravilo IntronA injicirate sami, se prepričajte, da je predpisani odmerek jasno napisan na pakiranju zdravila, ki ga prejmete. Pri odmerjanju zdravila 3-krat na teden je najbolje, da ga jemljete vsak drugi dan.

Običajni začetni odmerki za posamezne bolezni ali motnje so navedeni v nadaljevanju, vendar pa posamezni odmerki lahko odstopajo in zdravnik lahko spremeni vaš odmerek glede na vaše specifične potrebe:

Kronični hepatitis B: 5 do 10 milijonov i.e. 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Kronični hepatitis C: *Odrasli* - 3 milijoni i.e. 3 krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo v kombinaciji z ribavirinom ali sam. *Otroci, stari 3 leta ali več, in mladostniki* - 3 milijoni i.e./m<sup>2</sup> 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo v kombinaciji z ribavirinom. (Prosim glejte tudi Navodilo za uporabo ribavirina).

Dlakastocelična levkemija: 2 milijona i.e./m<sup>2</sup>, 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Kronična mieloična levkemija: 4 do 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> na dan s subkutano (podkožno) injekcijo.

Multipli mielom: 3 milijoni i.e./m<sup>2</sup> 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Folikularni limfom: dodatno ob kemoterapiji, 5 milijonov i.e. 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Karcinoidni tumor: 5 milijonov i.e. 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Maligni melanom, začetno zdravljenje: 20 milijonov i.e./m<sup>2</sup>, intravensko vsak dan, 5 dni na teden v času 4 tednov. Vzdrževalno zdravljenje: 10 milijonov i.e./m<sup>2</sup> 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Zdravnik vam lahko predpiše tudi drugačen odmerek zdravila IntronA, samega ali skupaj z drugimi zdravili (npr. s citarabinom, ribavirinom). Če vam predpiše zdravilo IntronA v kombinaciji z drugim zdravilom, prosimo, preberite tudi Navodilo za uporabo za drugo zdravilo. Natančen odmerek in režim odmerjanja zdravil bo določil zdravnik glede na vaše potrebe. Če menite, da je učinek zdravila IntronA premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### Subkutana uporaba:

Zdravilo IntronA je običajno namenjeno subkutani uporabi. To pomeni, da se injicira s kratko iglo v maščobno tkivo tik pod kožo. Če si zdravilo injicirate sami, vas bo zdravstveno osebje poučilo o pripravi in dajanju injekcij. Podrobna navodila za podkožno injiciranje so priložena temu navodilu (glejte poglavje "KAKO SI LAHKO SAMI INJICIRATE ZDRAVILO INTRONA" - na koncu navodil).

#### Intravensko infundiranje:

Infuzijo je treba pripraviti tik pred uporabo. Za odmerjanje potrebnega odmerka se lahko uporabi katerakoli velikost vial, vendar končna koncentracija interferona v raztopini natrijevega klorida ne sme biti manjša od 0,3 milijona i.e./ml. Ustrezni odmerek zdravila IntronA posesajte iz vial (vial), ga dodajte 50 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injekcije v PVC vrečki ali steklenički za intravenske infuzije in ga dajte v 20 minutah.

#### **Sočasno z zdravilom IntronA ne smete infundirati nobenih drugih zdravil.**

Vsak načrtovani dan dajte en odmerek zdravila IntronA. Zdravilo IntronA se daje bodisi vsak dan (5 ali 7-krat na teden), ali 3-krat na teden vsak drugi dan, na primer v ponedeljek, sredo in petek. Interferoni lahko povzročijo neobičajno utrujenost. Če si to zdravilo injicirate sami ali ga dajete otroku, to storite zvečer pred spanjem.

Pri uporabi zdravila IntronA natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Ne prekoračite priporočenega odmerka in zdravilo jemljite tako dolgo, kot je bilo predpisano.

**Če ste uporabili večji odmerek zdravila IntronA, kot bi smeli**  
Čim prej pokličite zdravnika ali drugega zdravstvenega delavca.

#### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo IntronA**

Če si sami injicirate zdravilo IntronA ali ga dajete otroku v kombinaciji z ribavirinom, injicirajte priporočeni odmerek takoj, ko se spomnite, in nadaljujte z zdravljenjem kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Če si zdravilo injicirate vsak dan in ste nehote pozabili celodnevni odmerek, naslednji dan nadaljujte zdravljenje z običajnim odmerkom. Po potrebi se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Ni nujno, da se bodo pojavili vsi navedeni neželeni učinki, če pa se, bo zaradi njih lahko potreben obisk pri zdravniku.

##### **Psihiatrične motnje in centralni živčni sistem:**

Nekateri bolniki postanejo med jemanjem zdravila IntronA samega ali v okviru kombiniranega zdravljenja z ribavirinom depresivni. V nekaterih primerih so se pri bolnikih pojavile misli, kako ogroziti življenje drugih, samomorilne misli ali agresivno obnašanje (včasih usmerjeno proti drugim), nekaj bolnikov pa je dejansko naredilo samomor. Če opazite, da postajate depresivni ali imate samomorilne misli oz. se je vaše obnašanje spremenilo, morate poiskati nujno medicinsko pomoč. Po potrebi prosite družinskega člana ali dobrega prijatelja, naj vam pomaga biti pozoren na znake depresije ali spremembe obnašanja.

Otroci in mladostniki so še bolj nagnjeni k depresiji, kadar se zdravijo z zdravilom IntronA in ribavirinom. Takoj pokličite zdravnika ali poiščite nujno medicinsko pomoč, če otrok kaže kakršne koli neobičajne vedenjske znake, se počuti depresivno ali če otrok želi škodovati sebi ali drugim.

##### **Rast in razvoj (otroci in mladostniki):**

V času enoletnega zdravljenja z zdravilom IntronA v kombinaciji z ribavirinom nekateri otroci in mladostniki niso zrastle in niso pridobili na telesni masi v tolikšni meri, kot bi pričakovali. Nekateri otroci tudi niso dosegli pričakovane telesne višine v obdobju 10 do 12 let po zaključku zdravljenja.

Če se pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov, prenehajte uporabljati zdravilo IntronA in o tem takoj obvestite zdravnika ali pa pojdite na urgentni oddelek najbližje bolnišnice:

- otekanje dlani, stopal, gležnjev, obraza, ustnic, ust ali žrela, ki lahko povzroči težave s požiranjem ali dihanjem, koprivnica, izguba zavesti.

Vsi ti neželeni učinki so zelo resni. Če jih imate, je možno, da imate resno alergijsko reakcijo na zdravilo IntronA. Morda potrebujete urgentno zdravniško pomoč ali sprejem v bolnišnico. Ti zelo resni neželeni učinki so zelo redki.

Če se pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom:

- bolečina v prsih ali trdovraten in hud kašelj; neredno ali hitro bitje srca; kratka sapa, zmedenost, težava ostati buden, odrevenelost ali mravljinčenje ali bolečina v dlaneh ali stopalih; epileptični napadi (konvulzije); težave s spanjem, razmišljanjem ali zbranostjo; spremenjeno duševno stanje; samomorilne misli, poskus samomora, spremenjeno obnašanje ali agresivno obnašanje (včasih usmerjeno proti drugim), halucinacije; hude želodčne bolečine; črno ali smolnato blato; kri v blatu ali urinu, huda krvavitev iz nosu; voskasta bledica, visoka raven sladkorja v krvi, zvišana telesna temperatura ali mrzlica, ki nastopi po nekaj tednih zdravljenja, bolečina v spodnjem delu hrbta ali ob strani, težave z uriniranjem, težave z očmi ali vidom ali sluhom, izguba sluha, huda ali boleča pordelost ali ranice na koži ali sluznicah.

To so lahko znaki resnih neželenih učinkov, pri katerih je lahko potrebna nujna zdravniška pomoč. Zdravnik bo opravil preiskave krvi, da zagotovi, da so število levkocitov (celice, ki se bojujejo proti

okužbi), število eritrocitov (celice, ki prenašajo železo in kisik), število trombocitov (celice za strjevanje krvi) pa tudi drugi vaši laboratorijski izvidi sprejemljivi. Poročali so o zmernem in ponavadi reverzibilnem zmanjšanju števila vseh treh vrst krvnih celic- belih krvnih celic, rdečih krvnih celic in celic za strjevanje krvi.

Na začetku zdravljenja z zdravilom IntronA boste lahko imeli gripi podobno reakcijo z zvišano telesno temperaturo, utrujenostjo, glavobolom, mišičnimi bolečinami, bolečinami v sklepih in mrzlico ali tresenjem. Če se pojavijo ti simptomi, vam bo zdravnik lahko priporočil jemanje paracetamola.

Spodaj navedeni možni neželeni učinki so razporejeni po pogostnosti pojavljanja:

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Zelo pogosti</b> | (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov)              |
| <b>Pogosti</b>      | (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov)      |
| <b>Občasni</b>      | (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1.000 bolnikov)    |
| <b>Redki</b>        | (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 10.000 bolnikov)   |
| <b>Zelo redki</b>   | (pojavijo se pri manj kot 1 bolniku od 10.000 bolnikov) |
| <b>Neznana</b>      | (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)          |

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih:

*Zelo pogosto poročani neželeni učinki:*

bolečina, otekanje in pordelost ali poškodbe kože na mestu injiciranja, izpadanje las, omotica, sprememba apetita, želodčne ali trebušne bolečine, driska, slabost (siljenje na bruhanje), virusna okužba, depresija, čustvena nestabilnost, nespečnost, tesnoba, vnetje žrela in bolečine pri požiranju, utrujenost, mrzlica/tresavica, zvišana telesna temperatura, gripi podobna reakcija, občutek splošnega neugodja, glavoboli, hujšanje, bruhanje, razdražljivost, šibkost, nihanje razpoloženja, kašelj (včasih hud), kratka sapa, srbenje, suha koža, izpuščaj, nenadne in hude mišične bolečine, sklepne bolečine, mišičnoskeletne bolečine, spremembe izvidov laboratorijskih krvnih preiskav vključno z zmanjšanim številom belih krvnih celic. Pri nekaterih otrocih se je upočasnila rast (telesna višina in masa).

*Pogosto poročani neželeni učinki:*

žeja, dehidracija, zvišan krvni tlak, migrene, otekle bezgavke, zardevanje, težave z menstruacijo, zmanjšana spolna sl, vaginalne težave, bolečine v dojkah, bolečine v modih, težave z žlezo ščitnico, pordele dlesni, suha usta, pordela ali vneta usta ali jezik, zobobol ali zobne bolezni, herpes simpleks (vročinske razjede), sprememba okusa, želodčne težave, dispepsija (zgaga), zaprtje, povečanje jeter (jetrne težave, včasih hude), vodeno blato, močenje postelje pri otrocih, vnetje sinusov, bronhitis, očne bolečine, težave s solznimi kanalčki, konjunktivitis ("rdeče oko"), vznemirjenost, zaspanost, hoja v spanju, vedenjske težave, živčnost, zamašen nos ali izcedek iz nosu, kihanje, hitro dihanje, bleda ali pordela koža, podplutbe, težave s kožo ali nohti, luskavica (novonastala ali poslabšanje obstoječe), povečano potenje, večja potreba po odvajanju urina, drobni tresoči gibi, zmanjšana občutljivost za dotik, artritis.

*Občasno poročani neželeni učinki:*

bakterijska okužba, mravljinčenje in perikarditis (vnetje srčne ovojnice).

*Redko poročani neželeni učinki:*

pljučnica.

*Zelo redko poročani neželeni učinki:*

nizek krvni tlak, zabuhel obraz, sladkorna bolezen, krči v nogah, bolečine v hrbtu, težave z ledvicami, poškodbe živcev, krvavitev iz dlesni, aplastična anemija. Poročali so o aplaziji rdečih krvnih celic, stanju, pri katerem telo preneha izdelovati rdeče krvne celice oziroma se njihovo nastajanje zmanjša. Ta motnja povzroči hudo anemijo, med njene simptome pa sodijo neobičajna utrujenost in pomanjkanje energije.

Zelo redko so poročali o sarkoidozi (bolezn, za katero je značilna trdovratna zvišana temperatura, hujšanje, bolečine v sklepih in otekanje sklepov, kožne lezije in oteklost žlez). Izguba zavesti je nastopila zelo redko, večinoma pri starejših bolnikih, zdravljenih z velikimi odmerki. Poročali so o

primerih možganske kapi (cerebrovaskularni dogodki). Če imate katerega od teh simptomov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

#### *Neželeni učinki z neznano pogostnostjo:*

Poročali so tudi o paradontalni bolezni (prizadetost dlesni), zobnih boleznih, spremembi barve jezika, spremenjenem duševnem stanju, izgubi zavesti ter akutnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z urtikarijo (koprivnico), angioedemom (otekanjem dlani, stopal, gležnjev, obraza, ustnic, ust ali žrela, ki lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju), bronhokonstrikcijo in anafilaksijo (huda alergijska reakcija po vsem telesu), vendar njihova pogostnost ni znana.

Poleg tega so pri uporabi zdravila IntronA poročali tudi o pojavu sindroma Vogt-Koyanagi-Harada (avtoimuna vnetna bolezen, ki prizadene oči, kožo in ušesne membrane ter možganske ovojnice in ovojnice hrbtenjače), o pojavu misli, kako ogroziti življenje drugih, maniji (čezmerno ali nesmiselno navdušenje), bipolarnih motnjah (motnje razpoloženja, za katere je značilno izmenjevanje obdobji žalostnega razpoloženja z obdobji navdušenosti), kongestivnem srčnem popuščanju, perikardnem izlivu (nabiranje tekočine med perikardom (srčno ovojnico) in samim srcem), pljučni fibrozi (brazgotinjenje pljuč) in reaktivaciji hepatitisa B pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV/HBV (ponovni pojav bolezni hepatitisa B).

Pljučna arterijska hipertenzija – bolezen, ki povzroči hudo zoženje krvnih žil v pljučih, katerega posledica je visok krvni tlak v žilah, po katerih kri teče iz srca v pljuča. Pojavi se lahko zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot so okužba z virusom HIV ali hude težave z jetri (ciroza). Neželeni učinek se lahko pojavi ob različnih časovnih točkah zdravljenja, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z zdravilom IntronA.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

### **5. Shranjevanje zdravila IntronA**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojninu. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Za kratkotrajen prevoz lahko raztopino shranjujete zunaj hladilnika pri temperaturi do vključno 25 °C, do 7 dni pred uporabo. Zdravilo IntronA lahko kadar koli v tem 7 dnevnom obdobju vrnete nazaj v hladilnik. Če zdravila v teh 7 dneh ne uporabite, ga morate zavreči.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite spremembe videza zdravila IntronA.

Neporabljeno zdravilo je potrebno zavreči potem, ko vzamete odmerke.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo IntronA

- Učinkovina je rekombinantni interferon alfa-2b. Ena viala vsebuje 3 milijone i.e. v 0,5 ml raztopine.
- Pomožne snovi so brezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogen fosfat monohidrat, dinatrijev edetat, natrijev klorid, meta-krezol, polisorbitat 80 in voda za injekcije.

### Izgled zdravila IntronA in vsebina pakiranja

Zdravilo IntronA je na voljo kot raztopina za injiciranje ali infundiranje.  
Bistra in brezbarvna raztopina je v stekleni viali.

Zdravilo IntronA je na voljo v štirih različnih pakiranjih:

- 1 viala
- 1 viala, 1 (1-mililitrska) injekcijska brizga, 1 injekcijska igla in 1 čistilni tampon
- 6 vial, 6 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 6 injekcijskih igel in 6 čistilnih tamponov
- 12 vial, 12 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 12 injekcijskih igel in 12 čistilnih tamponov

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

#### Proizvajalec:

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

#### Danmark

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

#### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

#### Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

## **Drugi viri informacij**

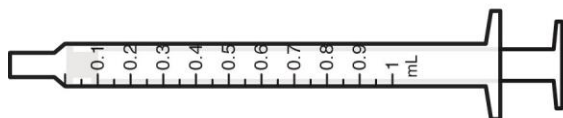
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## KAKO SI LAHKO SAMI INJICIRATE ZDRAVILO INTRONA

*Brizga z nepritirjeno iglo*



V spodnjih navodilih je opisano, kako si lahko sami injicirate zdravilo IntronA. Natančno jih preberite in sledite vsakemu koraku posebej. Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta poučila, kako si sami injicirate zdravilo IntronA. Zdravila pa si ne skušajte injicirati, če niste prepričani, da razumete postopek in zahteve za samoinjiciranje.

### Priprava

Preden začnete, si pripravite vse potrebne pripomočke:

- vialo zdravila IntronA raztopina za injiciranje,
- brizgo (npr. 1-mililitrsko),
- iglo za subkutano injiciranje (npr. 0,4 × 13 mm),
- čistilni tampon.

Temeljito si umijte roke.

### Merjenje odmerka zdravila IntronA

Z vialo snemite zaščitno kapico. S čistilnim tamponom očistite gumijasti zamašek na vrhu vialo z raztopino zdravila IntronA.

Brizgo vzemite iz ovoja. Ne dotikajte se vrha brizge. Vzemite iglo in jo trdno pričvrstite na vrh brizge. Z igle snemite zaščitni pokrovček, ne da bi se je dotaknili, in brizgo napolnite z zrakom tako, da bat potegnete nazaj do črte, ki predstavlja odmerek zdravila, ki vam ga je predpisal zdravnik.

Vialo zdravila IntronA držite pokončno, ne da bi se pri tem z rokami dotaknili očiščenega vrha vialo.

Vstavite iglo v vialo z raztopino zdravila IntronA in injicirajte zrak v vialo.

Vialo in brizgo obrnite tako, da je viala zgoraj, in jo držite v eni roki. Pazite, da bo konica igle potopljena v raztopino zdravila IntronA. Z drugo roko boste premikali bat brizge. Počasi povlecite bat nazaj, da v brizgo izvlečete ustrezen odmerek zdravila, kot ga je predpisal zdravnik.

Iglo izvlecite iz vialo in preverite, ali so v brizgi morda zračni mehurčki. Če opazite kakšne mehurčke, potegnite bat nekoliko nazaj in nežno potrkajte po brizgi, pri čemer naj bo igla usmerjena navzgor, dokler ne bodo mehurčki izginili. Bat počasi potisnite nazaj do pravilnega odmerka. Na iglo ponovno namestite zaščitni pokrovček ter brizgo z iglo odložite na ravno površino.

Raztopina mora biti na sobni temperaturi do 25 °C. Če je raztopina hladna, brizgo ogrejte v dlaneh.

Pred uporabo raztopino preglejte: biti mora bistra in brezbarvna. Ne smete je uporabiti, če opazite obarvanje ali delce v njej. Zdaj ste pripravljeni za injiciranje odmerka.

### Injiciranje raztopine

Izberite si mesto, kamor boste injicirali zdravilo. Najboljša mesta za injiciranje so tkiva s plastjo maščevja med kožo in mišicami: stegno, zunanja površina nadlakti (tu boste morda potrebovali pomoč druge osebe), trebuh (razen popka ali pasu). Če ste izjemno suhi, za mesto injiciranja izberite le stegno ali zunanjo površino roke.

Pri vsakem injiciranju zamenjajte mesto injiciranja.

Očistite in dezinficirajte si kožo na mestu, kjer boste injicirali zdravilo. Počakajte, da se koža posuši. Z igle snemite zaščitni pokrovček. Z eno roko oblikujte kožno gubo. Z drugo držite brizgo kot svinčnik. Iglo vbodite v kožno gubo pod kotom 45° do 90°. Raztopino injicirajte tako, da bat nežno potisnete do konca. Iglo potegnite naravnost iz kože. Po potrebi za nekaj sekund pritisnite na mesto injiciranja z majhno obvezo ali sterilno gazo. Mesta injiciranja ne smete masirati. Če pride do krvavitve, mesto pokrijte s samolepilnim obližem.

Vialo in pripomočke za injiciranje, ki so namenjeni za enkratno uporabo, morate zavreči. Brizgo in iglo zavržite varno, v zaprti posodi.

## Navodilo za uporabo

### IntronA 5 milijonov i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje interferon alfa-2b

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo IntronA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo IntronA
3. Kako uporabljati zdravilo IntronA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila IntronA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo IntronA in zakaj ga uporabljamo

Zdravilo IntronA (interferon alfa-2b) spremeni imunski odziv telesa in pomaga pri obrambi proti okužbam in hudim boleznim.

Zdravilo IntronA se uporablja pri odraslih bolnikih za zdravljenje določenih bolezni, ki prizadenejo kri, kostni mozeg, limfne žleze ali kožo, in se lahko razširijo po telesu. Te bolezni vključujejo dlakastocelično levkemijo, kronično mieloično levkemijo, multipli mielom, folikularni limfom, karcinoidni tumor in maligni melanom.

Zdravilo IntronA se pri odraslih bolnikih uporablja tudi za zdravljenje kroničnega hepatitisa B ali C, ki sta virusni okužbi jeter.

Zdravilo IntronA se uporablja v kombinaciji z ribavirinom pri otrocih, starih 3 leta ali več, in mladostnikih, ki imajo predhodno nezdravljeni kronični hepatitis C.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo IntronA

##### Ne uporabljajte zdravila IntronA

- če ste alergični na interferon ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo srčno bolezen.
- če vam ledvice ali jetra slabo delujejo.
- če imate napredovano dekompenzirano (nenadzorovano) jetrno bolezen.
- če imate hepatitis in ste se nedavno zdravili z zdravili, ki zavirajo imunski sistem (razen kratkotrajnega zdravljenja z zdravili, kot je kortizon).
- če ste imeli kdaj v preteklosti epileptične napade (konvulzije).
- če ste imeli kdaj v preteklosti avtoimuno bolezen ali ste prejemnik presajenega organa in jemljete zdravila, ki zavirajo imunski sistem (imunski sistem pomaga ščititi telo pred okužbami).
- če imate bolezen ščitnice, ki ni dobro nadzorovana.
- če se zdravite s telbivudinom (glejte poglavje "Druga zdravila in zdravilo IntronA").

Otroci in mladostniki:

- če ste kdaj imeli resno bolezen živčevja ali duševne težave, kot so huda depresija ali samomorilne misli.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila IntronA se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro

- če ste noseči ali načrtujete nosečnost (glejte poglavje "Nosečnost in dojenje").
- če se zdravite zaradi duševne bolezni ali ste se v preteklosti zdravili zaradi katere koli bolezni živčevja ali duševne motnje, vključno z depresijo (kot je občutek žalosti, potrnosti) ali s samomorilnim ali morilskim vedenjem (glejte poglavje 4. "Možni neželeni učinki"). Uporaba interferona alfa-2b je kontraindicirana pri otrocih in mladostnikih, ki imajo oziroma so imeli v preteklosti hude psihiatrične motnje (glejte poglavje "Ne uporabljajte zdravila IntronA").
- če imate cirozo ali druge težave z jetri (razen hepatitisa B ali C).
- če imate luskavico, saj se ta lahko poslabša med zdravljenjem z zdravilom IntronA.
- med prejetjem zdravila IntronA ste lahko začasno bolj nagnjeni k okužbam. Če mislite, da ste se okužili, se posvetujte z zdravnikom.
- če se pri vas pojavijo simptomi, povezani s prehladom ali drugimi okužbami dihal, kot so zvišana telesna temperatura, kašelj ali kakršne koli težave z dihanjem, obvestite zdravnika.
- če opazite nenavadne krvavitve ali podplutbe, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.
- če se med jemanjem tega zdravila pojavijo simptomi hude alergijske reakcije (npr. težave z dihanjem, piskanje v pljučih ali koprivnica), nemudoma poiščite zdravniško pomoč.
- če se zdravite tudi zaradi okužbe s HIV (glejte poglavje "Druga zdravila in zdravilo IntronA").
- če imate ali ste imeli okužbo z virusom hepatitisa B, ker vas bo zdravnik morda želel bolj skrbno spremljati.
- če ste prejemnik presajenega organa, bodisi ledvice ali jeter, lahko zdravljenje z interferonom poveča tveganje za njegovo zavrnitev. O tem se morate pogovoriti z zdravnikom.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IntronA in ribavirin v kombinirani terapiji, so poročali o težavah z zobmi in dlesnimi, ki lahko vodijo do izgube zob. Poleg tega bi lahko med dolgotrajnim zdravljenjem s kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina imela škodljiv vpliv na zobe in ustno sluznico tudi suha usta. Temeljito si morate ščetkati zobe dvakrat na dan in redno hoditi na pregled k zobozdravniku. Nekateri bolniki lahko tudi bruhamo. Če pride do te reakcije, si potem zagotovo temeljito sperite usta.

Zdravniku povejte, če ste kdaj imeli srčni napad ali težave s srcem, ali če ste imeli v preteklosti kdaj motnje dihanja ali pljučnico, težave s strjevanjem krvi, jetrno bolezen, težave s ščitnico, sladkorno bolezen ali visok ali nizek krvni tlak.

Zdravniku povejte, če ste se kdaj zdravili zaradi depresije ali katere koli druge duševne motnje, zmedenosti, nezavesti, samomorilnih misli ali poskusa samomora ali ste v preteklosti zlorabljali opojne substance (npr. alkohol ali droge).

Zdravniku morate povedati tudi, če jemljete kitajski zeliščni pripravek shosaikoto.

### **Druga zdravila in zdravilo IntronA**

Zdravilo IntronA okrepi učinke drugih snovi, ki upočasnijo živčni sistem in lahko povzročijo zaspanost, zato se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom glede pitja alkoholnih pijač ali jemanja uspaval, pomirjeval ali močnih analgetikov.

Zdravniku povejte, če jemljete teofilin ali aminofilin za astmo, pa tudi za vsa druga zdravila, ki jih jemljete ali ste jih jemali nedavno, tudi za tista, ki ste jih dobili brez recepta, saj je lahko med zdravljenjem z zdravilom IntronA potrebna prilagoditev odmerka nekaterih zdravil.

Bolniki, okuženi s HIV: Neželena učinka, povezana z visoko aktivnim protiretrovirusnim zdravljenjem (HAART, vrsta zdravljenja okužbe s HIV), sta laktoacidoza in slabšanje delovanja jeter. Če prejemate HAART, lahko dodatek zdravila IntronA in ribavirina tej terapiji poveča tveganje za nastanek

laktoacidoze in jetrne odpovedi. Zdravnik vas bo spremljal, da ugotovi morebitne znake in simptome teh motenj (Preberite si tudi Navodilo za uporabo za ribavirin). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom IntronA v kombinaciji z ribavirinom in zidovudinom, se lahko poveča tveganje za pojav anemije (majhno število rdečih krvnih celic).

Če jemljete telbivudin s pegiliranim interferonom alfa-2a ali katerim koli interferonskim zdravilom za injiciranje, imate povečano tveganje za nastanek periferne nevropatije (odrevenelost, mravljinca in/ali pekoč občutek v rokah in/ali nogah). Ti učinki so lahko tudi resnejši, zato je uporaba kombinacije zdravila IntronA in telbivudina kontraindicirana.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

### **Zdravilo IntronA skupaj s hrano, pijačo in alkoholom**

Medtem, ko prejimate zdravilo IntronA, vam bo zdravnik lahko naročil, da pijte več tekočine, da bi preprečili nizek krvni tlak.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete uporabljati to zdravilo. V študijah na brejih živalih so interferoni včasih povzročili splav. Učinek na nosečnost pri človeku ni znan.

Če vam zdravnik predpiše IntronA v kombinaciji z ribavirinom, je ribavirin lahko zelo škodljiv za nerojenega otroka, zato morajo tako bolnice kot bolniki upoštevati posebne previdnostne ukrepe glede spolnih odnosov, če obstaja kakršna koli možnost za zanositev:

- če ste **dekle** ali **ženska** v rodni dobi, mora biti nosečnostni test pri vas negativen pred zdravljenjem, vsak mesec med zdravljenjem in še 4 mesece po zaključku zdravljenja. V času jemanja ribavirina in še 4 mesece po zaključku zdravljenja morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. O tem se lahko pogovorite z zdravnikom.

- če ste **moški** in jemljete ribavirin, ne smete imeti spolnih odnosov z nosečo žensko brez uporabe kondoma. Tako boste zmanjšali možnost za prehajanje ribavirina v telo ženske. Če vaša partnerka trenutno ni noseča, a je v rodni dobi, mora opraviti nosečnostni test vsak mesec med vašim zdravljenjem in še 7 mesecev po koncu zdravljenja. O tem se lahko pogovorite z zdravnikom. Če ste moški, morate vi ali vaša partnerka uporabljati učinkovito kontracepcijo v času jemanja ribavirina in še 7 mesecev po zaključku zdravljenja. O tem se lahko pogovorite z zdravnikom.

Ni znano, ali to zdravilo lahko prehaja v materino mleko, zato ne smete dojiti svojega otroka, če jemljete zdravilo IntronA. V primeru kombiniranega zdravljenja z ribavirinom morate upoštevati tudi ustrezne informacije o zdravilu, ki vsebuje ribavirin.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Če postanete zaradi tega zdravila zaspani, utrujeni ali zmedeni, ne vozite in ne upravljajte strojev.

**Zdravilo IntronA** vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 0,5 ml, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

## **3. Kako uporabljati zdravilo IntronA**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravnik je zdravilo IntronA predpisal prav vam in za vaše trenutne zdravstvene težave, zato ga ne smete dati drugim.

Odmerek zdravila IntronA je zdravnik določil natančno glede na vaše individualne potrebe. Odmerki zdravila IntronA se razlikujejo glede na bolezen, ki jo zdravimo.

Če si zdravilo IntronA injicirate sami, se prepričajte, da je predpisani odmerek jasno napisan na pakiranju zdravila, ki ga prejmete. Pri odmerjanju zdravila 3-krat na teden je najbolje, da ga jemljete vsak drugi dan.

Običajni začetni odmerki za posamezne bolezni ali motnje so navedeni v nadaljevanju, vendar pa posamezni odmerki lahko odstopajo in zdravnik lahko spremeni vaš odmerek glede na vaše specifične potrebe:

Kronični hepatitis B: 5 do 10 milijonov i.e. 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Kronični hepatitis C: *Odrasli* - 3 milijoni i.e. 3 krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo v kombinaciji z ribavirinom ali sam. *Otroci, stari 3 leta ali več, in mladostniki* - 3 milijoni i.e./m<sup>2</sup> 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo v kombinaciji z ribavirinom. (Prosim glejte tudi Navodilo za uporabo ribavirina).

Dlakastocelična levkemija: 2 milijona i.e./m<sup>2</sup>, 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Kronična mieloična levkemija: 4 do 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> na dan s subkutano (podkožno) injekcijo.

Multipli mielom: 3 milijoni i.e./m<sup>2</sup> 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Folikularni limfom: dodatno ob kemoterapiji, 5 milijonov i.e. 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Karcinoidni tumor: 5 milijonov i.e. 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Maligni melanom, začetno zdravljenje: 20 milijonov i.e./m<sup>2</sup>, intravensko vsak dan, 5 dni na teden v času 4 tednov. Vzdrževalno zdravljenje: 10 milijonov i.e./m<sup>2</sup> 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Zdravnik vam lahko predpiše tudi drugačen odmerek zdravila IntronA, samega ali skupaj z drugimi zdravili (npr. s citarabinom, ribavirinom). Če vam predpiše zdravilo IntronA v kombinaciji z drugim zdravilom, prosimo, preberite tudi Navodilo za uporabo za drugo zdravilo. Natančen odmerek in režim odmerjanja zdravil bo določil zdravnik glede na vaše potrebe. Če menite, da je učinek zdravila IntronA premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### Subkutana uporaba:

Zdravilo IntronA je običajno namenjeno subkutani uporabi. To pomeni, da se injicira s kratko iglo v maščobno tkivo tik pod kožo. Če si zdravilo injicirate sami, vas bo zdravstveno osebje poučilo o pripravi in dajanju injekcij. Podrobna navodila za podkožno injiciranje so priložena temu navodilu (glejte poglavje "KAKO SI LAHKO SAMI INJICIRATE ZDRAVILO INTRONA" - na koncu navodil).

#### Intravensko infundiranje:

Infuzijo je treba pripraviti tik pred uporabo. Za odmerjanje potrebnega odmerka se lahko uporabi katerakoli velikost vial, vendar končna koncentracija interferona v raztopini natrijevega klorida ne sme biti manjša od 0,3 milijona i.e./ml. Ustrezni odmerek zdravila IntronA posesajte iz vial (vial), ga dodajte 50 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injekcije v PVC vrečki ali steklenički za intravenske infuzije in ga dajte v 20 minutah.

#### **Sočasno z zdravilom IntronA ne smete infundirati nobenih drugih zdravil.**

Vsak načrtovani dan dajte en odmerek zdravila IntronA. Zdravilo IntronA se daje bodisi vsak dan (5 ali 7-krat na teden), ali 3-krat na teden vsak drugi dan, na primer v ponedeljek, sredo in petek. Interferoni lahko povzročijo neobičajno utrujenost. Če si to zdravilo injicirate sami ali ga dajete otroku, to storite zvečer pred spanjem.

Pri uporabi zdravila IntronA natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Ne prekoračite priporočenega odmerka in zdravilo jemljite tako dolgo, kot je bilo predpisano.

**Če ste uporabili večji odmerek zdravila IntronA, kot bi smeli**  
Čim prej pokličite zdravnika ali drugega zdravstvenega delavca.

#### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo IntronA**

Če si sami injicirate zdravilo IntronA ali ga dajete otroku v kombinaciji z ribavirinom, injicirajte priporočeni odmerek takoj, ko se spomnite, in nadaljujte z zdravljenjem kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Če si zdravilo injicirate vsak dan in ste nehote pozabili celodnevni odmerek, naslednji dan nadaljujte zdravljenje z običajnim odmerkom. Po potrebi se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Ni nujno, da se bodo pojavili vsi navedeni neželeni učinki, če pa se, bo zaradi njih lahko potreben obisk pri zdravniku.

##### **Psihiatrične motnje in centralni živčni sistem:**

Nekateri bolniki postanejo med jemanjem zdravila IntronA samega ali v okviru kombiniranega zdravljenja z ribavirinom depresivni. V nekaterih primerih so se pri bolnikih pojavile misli, kako ogroziti življenje drugih, samomorilne misli ali agresivno obnašanje (včasih usmerjeno proti drugim), nekaj bolnikov pa je dejansko naredilo samomor. Če opazite, da postajate depresivni ali imate samomorilne misli oz. se je vaše obnašanje spremenilo, morate poiskati nujno medicinsko pomoč. Po potrebi prosite družinskega člana ali dobrega prijatelja, naj vam pomaga biti pozoren na znake depresije ali spremembe obnašanja.

Otroci in mladostniki so še bolj nagnjeni k depresiji, kadar se zdravijo z zdravilom IntronA in ribavirinom. Takoj pokličite zdravnika ali poiščite nujno medicinsko pomoč, če otrok kaže kakršne koli neobičajne vedenjske znake, se počuti depresivno ali če otrok želi škodovati sebi ali drugim.

##### **Rast in razvoj (otroci in mladostniki):**

V času enoletnega zdravljenja z zdravilom IntronA v kombinaciji z ribavirinom nekateri otroci in mladostniki niso zrasli in niso pridobili na telesni masi v tolikšni meri, kot bi pričakovali. Nekateri otroci tudi niso dosegli pričakovane telesne višine v obdobju 10 do 12 let po zaključku zdravljenja.

Če se pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov, prenehajte uporabljati zdravilo IntronA in o tem takoj obvestite zdravnika ali pa pojdite na urgentni oddelek najbližje bolnišnice:

- otekanje dlani, stopal, gležnjev, obraza, ustnic, ust ali žrela, ki lahko povzroči težave s požiranjem ali dihanjem, koprivnica, izguba zavesti.

Vsi ti neželeni učinki so zelo resni. Če jih imate, je možno, da imate resno alergijsko reakcijo na zdravilo IntronA. Morda potrebujete urgentno zdravniško pomoč ali sprejem v bolnišnico. Ti zelo resni neželeni učinki so zelo redki.

Če se pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom:

- bolečina v prsih ali trdovraten in hud kašelj; neredno ali hitro bitje srca; kratka sapa, zmedenost, težava ostati buden, odrevenelost ali mravljinčenje ali bolečina v dlaneh ali stopalih; epileptični napadi (konvulzije); težave s spanjem, razmišljanjem ali zbranostjo; spremenjeno duševno stanje; samomorilne misli, poskus samomora, spremenjeno obnašanje ali agresivno obnašanje (včasih usmerjeno proti drugim), halucinacije; hude želodčne bolečine; črno ali smolnato blato; kri v blatu ali urinu, huda krvavitev iz nosu; voskasta bledica, visoka raven sladkorja v krvi, zvišana telesna temperatura ali mrzlica, ki nastopi po nekaj tednih zdravljenja, bolečina v spodnjem delu hrbta ali ob strani, težave z uriniranjem, težave z očmi ali vidom ali sluhom, izguba sluha, huda ali boleča pordelost ali ranice na koži ali sluznicah.

To so lahko znaki resnih neželenih učinkov, pri katerih je lahko potrebna nujna zdravniška pomoč. Zdravnik bo opravil preiskave krvi, da zagotovi, da so število levkocitov (celice, ki se bojujejo proti

okužbi), število eritrocitov (celice, ki prenašajo železo in kisik), število trombocitov (celice za strjevanje krvi) pa tudi drugi vaši laboratorijski izvidi sprejemljivi. Poročali so o zmernem in ponavadi reverzibilnem zmanjšanju števila vseh treh vrst krvnih celic- belih krvnih celic, rdečih krvnih celic in celic za strjevanje krvi.

Na začetku zdravljenja z zdravilom IntronA boste lahko imeli gripi podobno reakcijo z zvišano telesno temperaturo, utrujenostjo, glavobolom, mišičnimi bolečinami, bolečinami v sklepih in mrzlico ali tresenjem. Če se pojavijo ti simptomi, vam bo zdravnik lahko priporočil jemanje paracetamola.

Spodaj navedeni možni neželeni učinki so razporejeni po pogostnosti pojavljanja:

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Zelo pogosti</b> | (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov)              |
| <b>Pogosti</b>      | (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov)      |
| <b>Občasni</b>      | (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1.000 bolnikov)    |
| <b>Redki</b>        | (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 10.000 bolnikov)   |
| <b>Zelo redki</b>   | (pojavijo se pri manj kot 1 bolniku od 10.000 bolnikov) |
| <b>Neznana</b>      | (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)          |

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih:

*Zelo pogosto poročani neželeni učinki:*

bolečina, otekanje in pordelost ali poškodbe kože na mestu injiciranja, izpadanje las, omotica, sprememba apetita, želodčne ali trebušne bolečine, driska, slabost (siljenje na bruhanje), virusna okužba, depresija, čustvena nestabilnost, nespečnost, tesnoba, vnetje žrela in bolečine pri požiranju, utrujenost, mrzlica/tresavica, zvišana telesna temperatura, gripi podobna reakcija, občutek splošnega neugodja, glavoboli, hujšanje, bruhanje, razdražljivost, šibkost, nihanje razpoloženja, kašelj (včasih hud), kratka sapa, srbenje, suha koža, izpuščaj, nenadne in hude mišične bolečine, sklepne bolečine, mišičnoskeletne bolečine, spremembe izvidov laboratorijskih krvnih preiskav vključno z zmanjšanim številom belih krvnih celic. Pri nekaterih otrocih se je upočasnila rast (telesna višina in masa).

*Pogosto poročani neželeni učinki:*

žeja, dehidracija, zvišan krvni tlak, migrene, otekline bezgavke, zardevanje, težave z menstruacijo, zmanjšana spolna slaba, vaginalne težave, bolečine v dojkah, bolečine v modih, težave z žlezo ščitnico, pordele dlesni, suha usta, pordela ali vneta usta ali jezik, zobobol ali zobne bolezni, herpes simpleks (vročinske razjede), sprememba okusa, želodčne težave, dispepsija (zgaga), zaprtje, povečanje jeter (jetrne težave, včasih hude), vodeno blato, močenje postelje pri otrocih, vnetje sinusov, bronhitis, očne bolečine, težave s solznimi kanalčki, konjunktivitis ("rdeče oko"), vznemirjenost, zaspanost, hoja v spanju, vedenjske težave, živčnost, zamašen nos ali izcedek iz nosu, kihanje, hitro dihanje, bleda ali pordela koža, podplutbe, težave s kožo ali nohti, luskavica (novonastala ali poslabšanje obstoječe), povečano potenje, večja potreba po odvajanju urina, drobni tresoči gibi, zmanjšana občutljivost za dotik, artritis.

*Občasno poročani neželeni učinki:*

bakterijska okužba, mravljinčenje in perikarditis (vnetje srčne ovojnice).

*Redko poročani neželeni učinki:*

pljučnica.

*Zelo redko poročani neželeni učinki:*

nizek krvni tlak, zabuhel obraz, sladkorna bolezen, krči v nogah, bolečine v hrbtu, težave z ledvicami, poškodbe živcev, krvavitev iz dlesni, aplastična anemija. Poročali so o aplaziji rdečih krvnih celic, stanju, pri katerem telo preneha izdelovati rdeče krvne celice oziroma se njihovo nastajanje zmanjša. Ta motnja povzroči hudo anemijo, med njene simptome pa sodijo neobičajna utrujenost in pomanjkanje energije.

Zelo redko so poročali o sarkoidozi (bolezn, za katero je značilna trdovratna zvišana temperatura, hujšanje, bolečine v sklepih in otekanje sklepov, kožne lezije in oteklost žlez). Izguba zavesti je nastopila zelo redko, večinoma pri starejših bolnikih, zdravljenih z velikimi odmerki. Poročali so o

primerih možganske kapi (cerebrovaskularni dogodki). Če imate katerega od teh simptomov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

*Neželeni učinki z neznano pogostnostjo:*

Poročali so tudi o paradontalni bolezni (prizadetost dlesni), zobnih boleznih, spremembi barve jezika, spremenjenem duševnem stanju, izgubi zavesti ter akutnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z urtikarijo (koprivnico), angioedemom (otekanjem dlani, stopal, gležnjev, obraza, ustnic, ust ali žrela, ki lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju), bronhokonstrikcijo in anafilaksijo (huda alergijska reakcija po vsem telesu), vendar njihova pogostnost ni znana.

Poleg tega so pri uporabi zdravila IntronA poročali tudi o pojavu sindroma Vogt-Koyanagi-Harada (avtoimuna vnetna bolezen, ki prizadene oči, kožo in ušesne membrane ter možganske ovojnice in ovojnice hrbtenjače), o pojavu misli, kako ogroziti življenje drugih, maniji (čezmerno ali nesmiselno navdušenje), bipolarnih motnjah (motnje razpoloženja, za katere je značilno izmenjevanje obdobji žalostnega razpoloženja z obdobji navdušenosti), kongestivnem srčnem popuščanju, perikardnem izlivu (nabiranje tekočine med perikardom (srčno ovojnico) in samim srcem), pljučni fibrozi (brazgotinjenje pljuč) in reaktivaciji hepatitisa B pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV/HBV (ponovni pojav bolezni hepatitisa B).

Pljučna arterijska hipertenzija – bolezen, ki povzroči hudo zoženje krvnih žil v pljučih, katerega posledica je visok krvni tlak v žilah, po katerih kri teče iz srca v pljuča. Pojavi se lahko zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot so okužba z virusom HIV ali hude težave z jetri (ciroza). Neželeni učinek se lahko pojavi ob različnih časovnih točkah zdravljenja, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z zdravilom IntronA.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila IntronA**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojninu. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Za kratkotrajen prevoz lahko raztopino shranjujete zunaj hladilnika pri temperaturi do vključno 25 °C, do 7 dni pred uporabo. Zdravilo IntronA lahko kadar koli v tem 7 dnevnom obdobju vrnete nazaj v hladilnik. Če zdravila v teh 7 dneh ne uporabite, ga morate zavreči.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite spremembe videza zdravila IntronA.

Neporabljeno zdravilo je potrebno zavreči potem, ko vzamete odmerke.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo IntronA

- Učinkovina je rekombinantni interferon alfa-2b. Ena viala vsebuje 5 milijonov i.e. v 0,5 ml raztopine.
- Pomožne snovi so brezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogen fosfat monohidrat, dinatrijev edetat, natrijev klorid, meta-krezol, polisorbitat 80 in voda za injekcije.

### Izgled zdravila IntronA in vsebina pakiranja

Zdravilo IntronA je na voljo kot raztopina za injiciranje ali infundiranje.  
Bistra in brezbarvna raztopina je v stekleni viali.

Zdravilo IntronA je na voljo v štirih različnih pakiranjih:

- 1 viala
- 1 viala, 1 (1-mililitrska) injekcijska brizga, 1 injekcijska igla in 1 čistilni tampon
- 6 vial, 6 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 6 injekcijskih igel in 6 čistilnih tamponov
- 12 vial, 12 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 12 injekcijskih igel in 12 čistilnih tamponov

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

#### Proizvajalec:

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### България

Мерк Шарп и Доум България  
ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

#### Danmark

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

#### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

#### Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España,  
S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland  
(Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus  
Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

## **Drugi viri informacij**

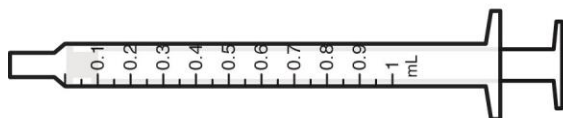
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## KAKO SI LAHKO SAMI INJICIRATE ZDRAVILO INTRONA

*Brizga z nepritirjeno iglo*



V spodnjih navodilih je opisano, kako si lahko sami injicirate zdravilo IntronA. Natančno jih preberite in sledite vsakemu koraku posebej. Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta poučila, kako si sami injicirate zdravilo IntronA. Zdravila pa si ne skušajte injicirati, če niste prepričani, da razumete postopek in zahteve za samoinjiciranje.

### Priprava

Preden začnete, si pripravite vse potrebne pripomočke:

- vialo zdravila IntronA raztopina za injiciranje,
- brizgo (npr. 1-mililitrsko),
- iglo za subkutano injiciranje (npr. 0,4 × 13 mm),
- čistilni tampon.

Temeljito si umijte roke.

### Merjenje odmerka zdravila IntronA

Z vialo snemite zaščitno kapico. S čistilnim tamponom očistite gumijasti zamašek na vrhu vialo z raztopino zdravila IntronA.

Brizgo vzemite iz ovoja. Ne dotikajte se vrha brizge. Vzemite iglo in jo trdno pričvrstite na vrh brizge. Z igle snemite zaščitni pokrovček, ne da bi se je dotaknili, in brizgo napolnite z zrakom tako, da bat potegnete nazaj do črte, ki predstavlja odmerek zdravila, ki vam ga je predpisal zdravnik.

Vialo zdravila IntronA držite pokončno, ne da bi se pri tem z rokami dotaknili očiščenega vrha vialo.

Vstavite iglo v vialo z raztopino zdravila IntronA in injicirajte zrak v vialo.

Vialo in brizgo obrnite tako, da je viala zgoraj, in jo držite v eni roki. Pazite, da bo konica igle potopljena v raztopino zdravila IntronA. Z drugo roko boste premikali bat brizge. Počasi povlecite bat nazaj, da v brizgo izvlečete ustrezen odmerek zdravila, kot ga je predpisal zdravnik.

Iglo izvlecite iz vialo in preverite, ali so v brizgi morda zračni mehurčki. Če opazite kakšne mehurčke, potegnite bat nekoliko nazaj in nežno potrkajte po brizgi, pri čemer naj bo igla usmerjena navzgor, dokler ne bodo mehurčki izginili. Bat počasi potisnite nazaj do pravilnega odmerka. Na iglo ponovno namestite zaščitni pokrovček ter brizgo z iglo odložite na ravno površino.

Raztopina mora biti na sobni temperaturi do 25 °C. Če je raztopina hladna, brizgo ogrejte v dlaneh.

Pred uporabo raztopino preglejte: biti mora bistra in brezbarvna. Ne smete je uporabiti, če opazite obarvanje ali delce v njej. Zdaj ste pripravljeni za injiciranje odmerka.

### Injiciranje raztopine

Izberite si mesto, kamor boste injicirali zdravilo. Najboljša mesta za injiciranje so tkiva s plastjo maščevja med kožo in mišicami: stegno, zunanja površina nadlakti (tu boste morda potrebovali pomoč druge osebe), trebuh (razen popka ali pasu). Če ste izjemno suhi, za mesto injiciranja izberite le stegno ali zunanjo površino roke.

Pri vsakem injiciranju zamenjajte mesto injiciranja.

Očistite in dezinficirajte si kožo na mestu, kjer boste injicirali zdravilo. Počakajte, da se koža posuši. Z igle snemite zaščitni pokrovček. Z eno roko oblikujte kožno gubo. Z drugo držite brizgo kot svinčnik. Iglo vbodite v kožno gubo pod kotom 45° do 90°. Raztopino injicirajte tako, da bat nežno potisnete do konca. Iglo potegnite naravnost iz kože. Po potrebi za nekaj sekund pritisnite na mesto injiciranja z majhno obvezo ali sterilno gazo. Mesta injiciranja ne smete masirati. Če pride do krvavitve, mesto pokrijte s samolepilnim obližem.

Vialo in pripomočke za injiciranje, ki so namenjeni za enkratno uporabo, morate zavreči. Brizgo in iglo zavržite varno, v zaprti posodi.

## Navodilo za uporabo

### IntronA 10 milijonov i.e./ml raztopina za injiciranje ali infundiranje interferon alfa-2b

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo IntronA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo IntronA
3. Kako uporabljati zdravilo IntronA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila IntronA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo IntronA in zakaj ga uporabljamo

Zdravilo IntronA (interferon alfa-2b) spremeni imunski odziv telesa in pomaga pri obrambi proti okužbam in hudim boleznim.

Zdravilo IntronA se uporablja pri odraslih bolnikih za zdravljenje določenih bolezni, ki prizadenejo kri, kostni mozeg, limfne žleze ali kožo, in se lahko razširijo po telesu. Te bolezni vključujejo dlakastocelično levkemijo, kronično mieloično levkemijo, multipli mielom, folikularni limfom, karcinoidni tumor in maligni melanom.

Zdravilo IntronA se pri odraslih bolnikih uporablja tudi za zdravljenje kroničnega hepatitisa B ali C, ki sta virusni okužbi jeter.

Zdravilo IntronA se uporablja v kombinaciji z ribavirinom pri otrocih, starih 3 leta ali več, in mladostnikih, ki imajo predhodno nezdravljeni kronični hepatitis C.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo IntronA

##### Ne uporabljajte zdravila IntronA

- če ste alergični na interferon ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo srčno bolezen.
- če vam ledvice ali jetra slabo delujejo.
- če imate napredovano dekompenzirano (nenadzorovano) jetrno bolezen.
- če imate hepatitis in ste se nedavno zdravili z zdravili, ki zavirajo imunski sistem (razen kratkotrajnega zdravljenja z zdravili, kot je kortizon).
- če ste imeli kdaj v preteklosti epileptične napade (konvulzije).
- če ste imeli kdaj v preteklosti avtoimuno bolezen ali ste prejemnik presajenega organa in jemljete zdravila, ki zavirajo imunski sistem (imunski sistem pomaga ščititi telo pred okužbami).
- če imate bolezen ščitnice, ki ni dobro nadzorovana.
- če se zdravite s telbivudinom (glejte poglavje "Druga zdravila in zdravilo IntronA").

Otroci in mladostniki:

- če ste kdaj imeli resno bolezen živčevja ali duševne težave, kot so huda depresija ali samomorilne misli.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila IntronA se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro

- če ste noseči ali načrtujete nosečnost (glejte poglavje "Nosečnost in dojenje").
- če se zdravite zaradi duševne bolezni ali ste se v preteklosti zdravili zaradi katere koli bolezni živčevja ali duševne motnje, vključno z depresijo (kot je občutek žalosti, potrnosti) ali s samomorilnim ali morilskim vedenjem (glejte poglavje 4. "Možni neželeni učinki"). Uporaba interferona alfa-2b je kontraindicirana pri otrocih in mladostnikih, ki imajo oziroma so imeli v preteklosti hude psihiatrične motnje (glejte poglavje "Ne uporabljajte zdravila IntronA").
- če imate cirozo ali druge težave z jetri (razen hepatitisa B ali C).
- če imate luskavico, saj se ta lahko poslabša med zdravljenjem z zdravilom IntronA.
- med prejetjem zdravila IntronA ste lahko začasno bolj nagnjeni k okužbam. Če mislite, da ste se okužili, se posvetujte z zdravnikom.
- če se pri vas pojavijo simptomi, povezani s prehladom ali drugimi okužbami dihal, kot so zvišana telesna temperatura, kašelj ali kakršne koli težave z dihanjem, obvestite zdravnika.
- če opazite nenavadne krvavitve ali podplutbe, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.
- če se med jemanjem tega zdravila pojavijo simptomi hude alergijske reakcije (npr. težave z dihanjem, piskanje v pljučih ali koprivnica), nemudoma poiščite zdravniško pomoč.
- če se zdravite tudi zaradi okužbe s HIV (glejte poglavje "Druga zdravila in zdravilo IntronA").
- če imate ali ste imeli okužbo z virusom hepatitisa B, ker vas bo zdravnik morda želel bolj skrbno spremljati.
- če ste prejemnik presajenega organa, bodisi ledvice ali jeter, lahko zdravljenje z interferonom poveča tveganje za njegovo zavrnitev. O tem se morate pogovoriti z zdravnikom.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IntronA in ribavirin v kombinirani terapiji, so poročali o težavah z zobmi in dlesnimi, ki lahko vodijo do izgube zob. Poleg tega bi lahko med dolgotrajnim zdravljenjem s kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina imela škodljiv vpliv na zobe in ustno sluznico tudi suha usta. Temeljito si morate ščetkati zobe dvakrat na dan in redno hoditi na pregled k zobozdravniku. Nekateri bolniki lahko tudi bruhamo. Če pride do te reakcije, si potem zagotovo temeljito sperite usta.

Zdravniku povejte, če ste kdaj imeli srčni napad ali težave s srcem, ali če ste imeli v preteklosti kdaj motnje dihanja ali pljučnico, težave s strjevanjem krvi, jetrno bolezen, težave s ščitnico, sladkorno bolezen ali visok ali nizek krvni tlak.

Zdravniku povejte, če ste se kdaj zdravili zaradi depresije ali katere koli druge duševne motnje, zmedenosti, nezavesti, samomorilnih misli ali poskusa samomora ali ste v preteklosti zlorabljali opojne substance (npr. alkohol ali droge).

Zdravniku morate povedati tudi, če jemljete kitajski zeliščni pripravek shosaikoto.

### **Druga zdravila in zdravilo IntronA**

Zdravilo IntronA okrepi učinke drugih snovi, ki upočasnijo živčni sistem in lahko povzročijo zaspanost, zato se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom glede pitja alkoholnih pijač ali jemanja uspaval, pomirjeval ali močnih analgetikov.

Zdravniku povejte, če jemljete teofilin ali aminofilin za astmo, pa tudi za vsa druga zdravila, ki jih jemljete ali ste jih jemali nedavno, tudi za tista, ki ste jih dobili brez recepta, saj je lahko med zdravljenjem z zdravilom IntronA potrebna prilagoditev odmerka nekaterih zdravil.

Bolniki, okuženi s HIV: Neželena učinka, povezana z visoko aktivnim protiretrovirusnim zdravljenjem (HAART, vrsta zdravljenja okužbe s HIV), sta laktoacidoza in slabšanje delovanja jeter. Če prejemate HAART, lahko dodatek zdravila IntronA in ribavirina tej terapiji poveča tveganje za nastanek

laktoacidoze in jetrne odpovedi. Zdravnik vas bo spremljal, da ugotovi morebitne znake in simptome teh motenj (Preberite si tudi Navodilo za uporabo za ribavirin). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom IntronA v kombinaciji z ribavirinom in zidovudinom, se lahko poveča tveganje za pojav anemije (majhno število rdečih krvnih celic).

Če jemljete telbivudin s pegiliranim interferonom alfa-2a ali katerim koli interferonskim zdravilom za injiciranje, imate povečano tveganje za nastanek periferne nevropatije (odrevenelost, mravljinca in/ali pekoč občutek v rokah in/ali nogah). Ti učinki so lahko tudi resnejši, zato je uporaba kombinacije zdravila IntronA in telbivudina kontraindicirana.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

### **Zdravilo IntronA skupaj s hrano, pijačo in alkoholom**

Medtem, ko prejimate zdravilo IntronA, vam bo zdravnik lahko naročil, da pijte več tekočine, da bi preprečili nizek krvni tlak.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete uporabljati to zdravilo. V študijah na brejih živalih so interferoni včasih povzročili splav. Učinek na nosečnost pri človeku ni znan.

Če vam zdravnik predpiše IntronA v kombinaciji z ribavirinom, je ribavirin lahko zelo škodljiv za nerojenega otroka, zato morajo tako bolnice kot bolniki upoštevati posebne previdnostne ukrepe glede spolnih odnosov, če obstaja kakršna koli možnost za zanositev:

- če ste **dekle** ali **ženska** v rodni dobi, mora biti nosečnostni test pri vas negativen pred zdravljenjem, vsak mesec med zdravljenjem in še 4 mesece po zaključku zdravljenja. V času jemanja ribavirina in še 4 mesece po zaključku zdravljenja morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. O tem se lahko pogovorite z zdravnikom.

- če ste **moški** in jemljete ribavirin, ne smete imeti spolnih odnosov z nosečo žensko brez uporabe kondoma. Tako boste zmanjšali možnost za prehajanje ribavirina v telo ženske. Če vaša partnerka trenutno ni noseča, a je v rodni dobi, mora opraviti nosečnostni test vsak mesec med vašim zdravljenjem in še 7 mesecev po koncu zdravljenja. O tem se lahko pogovorite z zdravnikom. Če ste moški, morate vi ali vaša partnerka uporabljati učinkovito kontracepcijo v času jemanja ribavirina in še 7 mesecev po zaključku zdravljenja. O tem se lahko pogovorite z zdravnikom.

Ni znano, ali to zdravilo lahko prehaja v materino mleko, zato ne smete dojiti svojega otroka, če jemljete zdravilo IntronA. V primeru kombiniranega zdravljenja z ribavirinom morate upoštevati tudi ustrezne informacije o zdravilu, ki vsebuje ribavirin.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Če postanete zaradi tega zdravila zaspani, utrujeni ali zmedeni, ne vozite in ne upravljajte strojev.

**Zdravilo IntronA** vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 1 ml, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

## **3. Kako uporabljati zdravilo IntronA**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravnik je zdravilo IntronA predpisal prav vam in za vaše trenutne zdravstvene težave, zato ga ne smete dati drugim.

Odmerek zdravila IntronA je zdravnik določil natančno glede na vaše individualne potrebe. Odmerki zdravila IntronA se razlikujejo glede na bolezen, ki jo zdravimo.

Če si zdravilo IntronA injicirate sami, se prepričajte, da je predpisani odmerek jasno napisan na pakiranju zdravila, ki ga prejmete. Pri odmerjanju zdravila 3-krat na teden je najbolje, da ga jemljete vsak drugi dan.

Običajni začetni odmerki za posamezne bolezni ali motnje so navedeni v nadaljevanju, vendar pa posamezni odmerki lahko odstopajo in zdravnik lahko spremeni vaš odmerek glede na vaše specifične potrebe:

Kronični hepatitis B: 5 do 10 milijonov i.e. 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Kronični hepatitis C: *Odrasli* - 3 milijoni i.e. 3 krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo v kombinaciji z ribavirinom ali sam. *Otroci, stari 3 leta ali več, in mladostniki* - 3 milijoni i.e./m<sup>2</sup> 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo v kombinaciji z ribavirinom. (Prosim glejte tudi Navodilo za uporabo ribavirina).

Dlakastocelična levkemija: 2 milijona i.e./m<sup>2</sup>, 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Kronična mieloična levkemija: 4 do 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> na dan s subkutano (podkožno) injekcijo.

Multipli mielom: 3 milijoni i.e./m<sup>2</sup> 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Folikularni limfom: dodatno ob kemoterapiji, 5 milijonov i.e. 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Karcinoidni tumor: 5 milijonov i.e. 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Maligni melanom, začetno zdravljenje: 20 milijonov i.e./m<sup>2</sup>, intravensko vsak dan, 5 dni na teden v času 4 tednov. Vzdrževalno zdravljenje: 10 milijonov i.e./m<sup>2</sup> 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Zdravnik vam lahko predpiše tudi drugačen odmerek zdravila IntronA, samega ali skupaj z drugimi zdravili (npr. s citarabinom, ribavirinom). Če vam predpiše zdravilo IntronA v kombinaciji z drugim zdravilom, prosimo, preberite tudi Navodilo za uporabo za drugo zdravilo. Natančen odmerek in režim odmerjanja zdravil bo določil zdravnik glede na vaše potrebe. Če menite, da je učinek zdravila IntronA premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### Subkutana uporaba:

Zdravilo IntronA je običajno namenjeno subkutani uporabi. To pomeni, da se injicira s kratko iglo v maščobno tkivo tik pod kožo. Če si zdravilo injicirate sami, vas bo zdravstveno osebje poučilo o pripravi in dajanju injekcij. Podrobna navodila za podkožno injiciranje so priložena temu navodilu (glejte poglavje "KAKO SI LAHKO SAMI INJICIRATE ZDRAVILO INTRONA" - na koncu navodil).

#### Intravensko infundiranje:

Infuzijo je treba pripraviti tik pred uporabo. Za odmerjanje potrebnega odmerka se lahko uporabi katerakoli velikost vial, vendar končna koncentracija interferona v raztopini natrijevega klorida ne sme biti manjša od 0,3 milijona i.e./ml. Ustrezni odmerek zdravila IntronA posesajte iz vial (vial), ga dodajte 50 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injekcije v PVC vrečki ali steklenički za intravenske infuzije in ga dajte v 20 minutah.

#### **Sočasno z zdravilom IntronA ne smete infundirati nobenih drugih zdravil.**

Vsak načrtovani dan dajte en odmerek zdravila IntronA. Zdravilo IntronA se daje bodisi vsak dan (5 ali 7-krat na teden), ali 3-krat na teden vsak drugi dan, na primer v ponedeljek, sredo in petek. Interferoni lahko povzročijo neobičajno utrujenost. Če si to zdravilo injicirate sami ali ga dajete otroku, to storite zvečer pred spanjem.

Pri uporabi zdravila IntronA natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Ne prekoračite priporočenega odmerka in zdravilo jemljite tako dolgo, kot je bilo predpisano.

**Če ste uporabili večji odmerek zdravila IntronA, kot bi smeli**  
Čim prej pokličite zdravnika ali drugega zdravstvenega delavca.

#### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo IntronA**

Če si sami injicirate zdravilo IntronA ali ga dajete otroku v kombinaciji z ribavirinom, injicirajte priporočeni odmerek takoj, ko se spomnite, in nadaljujte z zdravljenjem kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Če si zdravilo injicirate vsak dan in ste nehote pozabili celodnevni odmerek, naslednji dan nadaljujte zdravljenje z običajnim odmerkom. Po potrebi se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Ni nujno, da se bodo pojavili vsi navedeni neželeni učinki, če pa se, bo zaradi njih lahko potreben obisk pri zdravniku.

##### **Psihiatrične motnje in centralni živčni sistem:**

Nekateri bolniki postanejo med jemanjem zdravila IntronA samega ali v okviru kombiniranega zdravljenja z ribavirinom depresivni. V nekaterih primerih so se pri bolnikih pojavile misli, kako ogroziti življenje drugih, samomorilne misli ali agresivno obnašanje (včasih usmerjeno proti drugim), nekaj bolnikov pa je dejansko naredilo samomor. Če opazite, da postajate depresivni ali imate samomorilne misli oz. se je vaše obnašanje spremenilo, morate poiskati nujno medicinsko pomoč. Po potrebi prosite družinskega člana ali dobrega prijatelja, naj vam pomaga biti pozoren na znake depresije ali spremembe obnašanja.

*Otroci in mladostniki* so še bolj nagnjeni k depresiji, kadar se zdravijo z zdravilom IntronA in ribavirinom. Takoj pokličite zdravnika ali poiščite nujno medicinsko pomoč, če otrok kaže kakršne koli neobičajne vedenjske znake, se počuti depresivno ali če otrok želi škodovati sebi ali drugim.

##### **Rast in razvoj (otroci in mladostniki):**

V času enoletnega zdravljenja z zdravilom IntronA v kombinaciji z ribavirinom nekateri otroci in mladostniki niso zrasli in niso pridobili na telesni masi v tolikšni meri, kot bi pričakovali. Nekateri otroci tudi niso dosegli pričakovane telesne višine v obdobju 10 do 12 let po zaključku zdravljenja.

Če se pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov, prenehajte uporabljati zdravilo IntronA in o tem takoj obvestite zdravnika ali pa pojdite na urgentni oddelek najbližje bolnišnice:

- otekanje dlani, stopal, gležnjev, obraza, ustnic, ust ali žrela, ki lahko povzroči težave s požiranjem ali dihanjem, koprivnica, izguba zavesti.

Vsi ti neželeni učinki so zelo resni. Če jih imate, je možno, da imate resno alergijsko reakcijo na zdravilo IntronA. Morda potrebujete urgentno zdravniško pomoč ali sprejem v bolnišnico. Ti zelo resni neželeni učinki so zelo redki.

Če se pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom:

- bolečina v prsih ali trdovraten in hud kašelj; neredno ali hitro bitje srca; kratka sapa, zmedenost, težava ostati buden, odrevenelost ali mravljinčenje ali bolečina v dlaneh ali stopalih; epileptični napadi (konvulzije); težave s spanjem, razmišljanjem ali zbranostjo; spremenjeno duševno stanje; samomorilne misli, poskus samomora, spremenjeno obnašanje ali agresivno obnašanje (včasih usmerjeno proti drugim), halucinacije; hude želodčne bolečine; črno ali smolnato blato; kri v blatu ali urinu, huda krvavitev iz nosu; voskasta bledica, visoka raven sladkorja v krvi, zvišana telesna temperatura ali mrzlica, ki nastopi po nekaj tednih zdravljenja, bolečina v spodnjem delu hrbta ali ob strani, težave z uriniranjem, težave z očmi ali vidom ali sluhom, izguba sluha, huda ali boleča pordelost ali ranice na koži ali sluznicah.

To so lahko znaki resnih neželenih učinkov, pri katerih je lahko potrebna nujna zdravniška pomoč. Zdravnik bo opravil preiskave krvi, da zagotovi, da so število levkocitov (celice, ki se bojujejo proti

okužbi), število eritrocitov (celice, ki prenašajo železo in kisik), število trombocitov (celice za strjevanje krvi) pa tudi drugi vaši laboratorijski izvidi sprejemljivi. Poročali so o zmernem in ponavadi reverzibilnem zmanjšanju števila vseh treh vrst krvnih celic- belih krvnih celic, rdečih krvnih celic in celic za strjevanje krvi.

Na začetku zdravljenja z zdravilom IntronA boste lahko imeli gripi podobno reakcijo z zvišano telesno temperaturo, utrujenostjo, glavobolom, mišičnimi bolečinami, bolečinami v sklepih in mrzlico ali tresenjem. Če se pojavijo ti simptomi, vam bo zdravnik lahko priporočil jemanje paracetamola.

Spodaj navedeni možni neželeni učinki so razporejeni po pogostnosti pojavljanja:

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Zelo pogosti</b> | (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov)              |
| <b>Pogosti</b>      | (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov)      |
| <b>Občasni</b>      | (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1.000 bolnikov)    |
| <b>Redki</b>        | (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 10.000 bolnikov)   |
| <b>Zelo redki</b>   | (pojavijo se pri manj kot 1 bolniku od 10.000 bolnikov) |
| <b>Neznana</b>      | (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)          |

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih:

*Zelo pogosto poročani neželeni učinki:*

bolečina, otekanje in pordelost ali poškodbe kože na mestu injiciranja, izpadanje las, omotica, sprememba apetita, želodčne ali trebušne bolečine, driska, slabost (siljenje na bruhanje), virusna okužba, depresija, čustvena nestabilnost, nespečnost, tesnoba, vnetje žrela in bolečine pri požiranju, utrujenost, mrzlica/tresavica, zvišana telesna temperatura, gripi podobna reakcija, občutek splošnega neugodja, glavoboli, hujšanje, bruhanje, razdražljivost, šibkost, nihanje razpoloženja, kašelj (včasih hud), kratka sapa, srbenje, suha koža, izpuščaj, nenadne in hude mišične bolečine, sklepne bolečine, mišičnoskeletne bolečine, spremembe izvidov laboratorijskih krvnih preiskav vključno z zmanjšanim številom belih krvnih celic. Pri nekaterih otrocih se je upočasnila rast (telesna višina in masa).

*Pogosto poročani neželeni učinki:*

žeja, dehidracija, zvišan krvni tlak, migrene, otekline bezgavke, zardevanje, težave z menstruacijo, zmanjšana spolna sl, vaginalne težave, bolečine v dojkah, bolečine v modih, težave z žlezo ščitnico, pordele dlesni, suha usta, pordela ali vneta usta ali jezik, zobobol ali zobne bolezni, herpes simpleks (vročinske razjede), sprememba okusa, želodčne težave, dispepsija (zgaga), zaprtje, povečanje jeter (jetrne težave, včasih hude), vodeno blato, močenje postelje pri otrocih, vnetje sinusov, bronhitis, očne bolečine, težave s solznimi kanalčki, konjunktivitis ("rdeče oko"), vznemirjenost, zaspanost, hoja v spanju, vedenjske težave, živčnost, zamašen nos ali izcedek iz nosu, kihanje, hitro dihanje, blede ali pordela koža, podplutbe, težave s kožo ali nohti, luskavica (novonastala ali poslabšanje obstoječe), povečano potenje, večja potreba po odvajanju urina, drobni tresoči gibi, zmanjšana občutljivost za dotik, artritis.

*Občasno poročani neželeni učinki:*

bakterijska okužba, mravljinčenje in perikarditis (vnetje srčne ovojnice).

*Redko poročani neželeni učinki:*

pljučnica.

*Zelo redko poročani neželeni učinki:*

nizek krvni tlak, zabuhel obraz, sladkorna bolezen, krči v nogah, bolečine v hrbtu, težave z ledvicami, poškodbe živcev, krvavitev iz dlesni, aplastična anemija. Poročali so o aplaziji rdečih krvnih celic, stanju, pri katerem telo preneha izdelovati rdeče krvne celice oziroma se njihovo nastajanje zmanjša. Ta motnja povzroči hudo anemijo, med njene simptome pa sodijo neobičajna utrujenost in pomanjkanje energije.

Zelo redko so poročali o sarkoidozi (bolezni, za katero je značilna trdovratna zvišana temperatura, hujšanje, bolečine v sklepih in otekanje sklepov, kožne lezije in oteklost žlez). Izguba zavesti je nastopila zelo redko, večinoma pri starejših bolnikih, zdravljenih z velikimi odmerki. Poročali so o

primerih možganske kapi (cerebrovaskularni dogodki). Če imate katerega od teh simptomov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

*Neželeni učinki z neznano pogostnostjo:*

Poročali so tudi o paradontalni bolezni (prizadetost dlesni), zobnih boleznih, spremembi barve jezika, spremenjenem duševnem stanju, izgubi zavesti ter akutnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z urtikarijo (koprivnico), angioedemom (otekanjem dlani, stopal, gležnjev, obraza, ustnic, ust ali žrela, ki lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju), bronhokonstrikcijo in anafilaksijo (huda alergijska reakcija po vsem telesu), vendar njihova pogostnost ni znana.

Poleg tega so pri uporabi zdravila IntronA poročali tudi o pojavu sindroma Vogt-Koyanagi-Harada (avtoimuna vnetna bolezen, ki prizadene oči, kožo in ušesne membrane ter možganske ovojnice in ovojnice hrbtenjače), o pojavu misli, kako ogroziti življenje drugih, maniji (čezmerno ali nesmiselno navdušenje), bipolarnih motnjah (motnje razpoloženja, za katere je značilno izmenjevanje obdobji žalostnega razpoloženja z obdobji navdušenosti), kongestivnem srčnem popuščanju, perikardnem izlivu (nabiranje tekočine med perikardom (srčno ovojnico) in samim srcem), pljučni fibrozi (brazgotinjenje pljuč) in reaktivaciji hepatitisa B pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV/HBV (ponovni pojav bolezni hepatitisa B).

Pljučna arterijska hipertenzija – bolezen, ki povzroči hudo zoženje krvnih žil v pljučih, katerega posledica je visok krvni tlak v žilah, po katerih kri teče iz srca v pljuča. Pojavi se lahko zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot so okužba z virusom HIV ali hude težave z jetri (ciroza). Neželeni učinek se lahko pojavi ob različnih časovnih točkah zdravljenja, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z zdravilom IntronA.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

### **5. Shranjevanje zdravila IntronA**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojninu. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Za kratkotrajen prevoz lahko raztopino shranjujete zunaj hladilnika pri temperaturi do vključno 25 °C, do 7 dni pred uporabo. Zdravilo IntronA lahko kadar koli v tem 7 dnevnom obdobju vrnete nazaj v hladilnik. Če zdravila v teh 7 dneh ne uporabite, ga morate zavreči.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite spremembe videza zdravila IntronA.

Neporabljeno zdravilo je potrebno zavreči potem, ko vzamete odmerke.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo IntronA

- Učinkovina je rekombinantni interferon alfa-2b. Ena viala vsebuje 10 milijonov i.e. v 1 ml raztopine.
- Pomožne snovi so brezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogen fosfat monohidrat, dinatrijev edetat, natrijev klorid, meta-krezol, polisorbitat 80 in voda za injekcije.

### Izgled zdravila IntronA in vsebina pakiranja

Zdravilo IntronA je na voljo kot raztopina za injiciranje ali infundiranje.  
Bistra in brezbarvna raztopina je v stekleni viali.

Zdravilo IntronA je na voljo v štirih različnih pakiranjih:

- 1 viala
- 1 viala, 1 (2-mililitrska) injekcijska brizga, 1 injekcijska igla in 1 čistilni tampon
- 6 vial, 6 (2-mililitrskih) injekcijskih brizg, 6 injekcijskih igel in 6 čistilnih tamponov
- 12 vial, 12 (2-mililitrskih) injekcijskih brizg, 12 injekcijskih igel in 12 čistilnih tamponov

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

#### Proizvajalec:

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### България

Мерк Шарп и Доум България  
ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

#### Danmark

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

#### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

#### Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España,  
S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland  
(Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus  
Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

## **Drugi viri informacij**

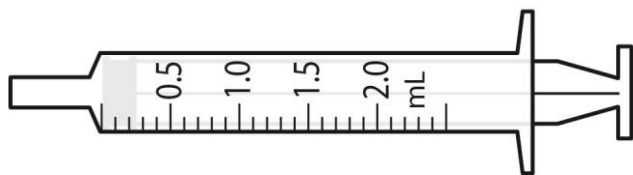
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## KAKO SI LAHKO SAMI INJICIRATE ZDRAVILO INTRONA

*Brizga z nepritrjeno iglo*



V spodnjih navodilih je opisano, kako si lahko sami injicirate zdravilo IntronA. Natančno jih preberite in sledite vsakemu koraku posebej. Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta poučila, kako si sami injicirate zdravilo IntronA. Zdravila pa si ne skušajte injicirati, če niste prepričani, da razumete postopek in zahteve za samoinjiciranje.

### Priprava

Preden začnete, si pripravite vse potrebne pripomočke:

- vialo zdravila IntronA raztopina za injiciranje,
- brizgo (npr. 2-mililitrsko),
- iglo za subkutano injiciranje (npr. 0,4 × 13 mm),
- čistilni tampon.

Temeljito si umijte roke.

### Merjenje odmerka zdravila IntronA

Z vialo snemite zaščitno kapico. S čistilnim tamponom očistite gumijasti zamašek na vrhu vial z raztopino zdravila IntronA.

Brizgo vzemite iz ovoja. Ne dotikajte se vrha brizge. Vzemite iglo in jo trdno pričvrstite na vrh brizge. Z igle snemite zaščitni pokrovček, ne da bi se je dotaknili, in brizgo napolnite z zrakom tako, da bat potegnete nazaj do črte, ki predstavlja odmerek zdravila, ki vam ga je predpisal zdravnik.

Vialo zdravila IntronA držite pokončno, ne da bi se pri tem z rokami dotaknili očiščenega vrha vial. Vstavite iglo v vialo z raztopino zdravila IntronA in injicirajte zrak v vialo.

Vialo in brizgo obrnite tako, da je viala zgoraj, in jo držite v eni roki. Pazite, da bo konica igle potopljena v raztopino zdravila IntronA. Z drugo roko boste premikali bat brizge. Počasi povlecite bat nazaj, da v brizgo izvlečete ustrezen odmerek zdravila, kot ga je predpisal zdravnik.

Iglo izvlecite iz vial in preverite, ali so v brizgi morda zračni mehurčki. Če opazite kakšne mehurčke, potegnite bat nekoliko nazaj in nežno potrkajte po brizgi, pri čemer naj bo igla usmerjena navzgor, dokler ne bodo mehurčki izginili. Bat počasi potisnite nazaj do pravilnega odmerka. Na iglo ponovno namestite zaščitni pokrovček ter brizgo z iglo odložite na ravno površino.

Raztopina mora biti na sobni temperaturi do 25 °C. Če je raztopina hladna, brizgo ogrejte v dlaneh. Pred uporabo raztopino preglejte: biti mora bistra in brezbarvna. Ne smete je uporabiti, če opazite obarvanje ali delce v njej. Zdaj ste pripravljeni za injiciranje odmerka.

### Injiciranje raztopine

Izberite si mesto, kamor boste injicirali zdravilo. Najboljša mesta za injiciranje so tkiva s plastjo maščevja med kožo in mišicami: stegno, zunanja površina nadlakti (tu boste morda potrebovali pomoč druge osebe), trebuh (razen popka ali pasu). Če ste izjemno suhi, za mesto injiciranja izberite le stegno ali zunanjo površino roke.

Pri vsakem injiciranju zamenjajte mesto injiciranja.

Očistite in dezinficirajte si kožo na mestu, kjer boste injicirali zdravilo. Počakajte, da se koža posuši. Z igle snemite zaščitni pokrovček. Z eno roko oblikujte kožno gubo. Z drugo držite brizgo kot svinčnik. Iglo vbodite v kožno gubo pod kotom 45° do 90°. Raztopino injicirajte tako, da bat nežno potisnete do konca. Iglo potegnite naravnost iz kože. Po potrebi za nekaj sekund pritisnite na mesto injiciranja z majhno obvezo ali sterilno gazo. Mesta injiciranja ne smete masirati. Če pride do krvavitve, mesto pokrijte s samolepilnim obližem.

Vialo in pripomočke za injiciranje, ki so namenjeni za enkratno uporabo, morate zavreči. Brizgo in iglo zavržite varno, v zaprti posodi.

## Navodilo za uporabo

### **IntronA 18 milijonov i.e./3 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje interferon alfa-2b**

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo IntronA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo IntronA
3. Kako uporabljati zdravilo IntronA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila IntronA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo IntronA in zakaj ga uporabljamo**

Zdravilo IntronA (interferon alfa-2b) spremeni imunski odziv telesa in pomaga pri obrambi proti okužbam in hudim boleznim.

Zdravilo IntronA se uporablja pri odraslih bolnikih za zdravljenje določenih bolezni, ki prizadenejo kri, kostni mozeg, limfne žleze ali kožo, in se lahko razširijo po telesu. Te bolezni vključujejo dlakastocelično levkemijo, kronično mieloično levkemijo, multipli mielom, folikularni limfom, karcinoidni tumor in maligni melanom.

Zdravilo IntronA se pri odraslih bolnikih uporablja tudi za zdravljenje kroničnega hepatitisa B ali C, ki sta virusni okužbi jeter.

Zdravilo IntronA se uporablja v kombinaciji z ribavirinom pri otrocih, starih 3 leta ali več, in mladostnikih, ki imajo predhodno nezdravljeni kronični hepatitis C.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo IntronA**

##### **Ne uporabljajte zdravila IntronA**

- če ste alergični na interferon ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo srčno bolezen.
- če vam ledvice ali jetra slabo delujejo.
- če imate napredovano dekompenzirano (nenadzorovano) jetrno bolezen.
- če imate hepatitis in ste se nedavno zdravili z zdravili, ki zavirajo imunski sistem (razen kratkotrajnega zdravljenja z zdravili, kot je kortizon).
- če ste imeli kdaj v preteklosti epileptične napade (konvulzije).
- če ste imeli kdaj v preteklosti avtoimuno bolezen ali ste prejemnik presajenega organa in jemljete zdravila, ki zavirajo imunski sistem (imunski sistem pomaga ščititi telo pred okužbami).
- če imate bolezen ščitnice, ki ni dobro nadzorovana.
- če se zdravite s telbivudinom (glejte poglavje "Druga zdravila in zdravilo IntronA").

Otroci in mladostniki:

- če ste kdaj imeli resno bolezen živčevja ali duševne težave, kot so huda depresija ali samomorilne misli.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila IntronA se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro

- če ste noseči ali načrtujete nosečnost (glejte poglavje "Nosečnost in dojenje").
- če se zdravite zaradi duševne bolezni ali ste se v preteklosti zdravili zaradi katere koli bolezni živčevja ali duševne motnje, vključno z depresijo (kot je občutek žalosti, potrnosti) ali s samomorilnim ali morilskim vedenjem (glejte poglavje 4. "Možni neželeni učinki"). Uporaba interferona alfa-2b je kontraindicirana pri otrocih in mladostnikih, ki imajo oziroma so imeli v preteklosti hude psihiatrične motnje (glejte poglavje "Ne uporabljajte zdravila IntronA").
- če imate cirozo ali druge težave z jetri (razen hepatitisa B ali C).
- če imate luskavico, saj se ta lahko poslabša med zdravljenjem z zdravilom IntronA.
- med prejetjem zdravila IntronA ste lahko začasno bolj nagnjeni k okužbam. Če mislite, da ste se okužili, se posvetujte z zdravnikom.
- če se pri vas pojavijo simptomi, povezani s prehladom ali drugimi okužbami dihal, kot so zvišana telesna temperatura, kašelj ali kakršne koli težave z dihanjem, obvestite zdravnika.
- če opazite nenavadne krvavitve ali podplutbe, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.
- če se med jemanjem tega zdravila pojavijo simptomi hude alergijske reakcije (npr. težave z dihanjem, piskanje v pljučih ali koprivnica), nemudoma poiščite zdravniško pomoč.
- če se zdravite tudi zaradi okužbe s HIV (glejte poglavje "Druga zdravila in zdravilo IntronA").
- če imate ali ste imeli okužbo z virusom hepatitisa B, ker vas bo zdravnik morda želel bolj skrbno spremljati.
- če ste prejemnik presajenega organa, bodisi ledvice ali jeter, lahko zdravljenje z interferonom poveča tveganje za njegovo zavrnitev. O tem se morate pogovoriti z zdravnikom.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IntronA in ribavirin v kombinirani terapiji, so poročali o težavah z zobmi in dlesnimi, ki lahko vodijo do izgube zob. Poleg tega bi lahko med dolgotrajnim zdravljenjem s kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina imela škodljiv vpliv na zobe in ustno sluznico tudi suha usta. Temeljito si morate ščetkati zobe dvakrat na dan in redno hoditi na pregled k zobozdravniku. Nekateri bolniki lahko tudi bruhamo. Če pride do te reakcije, si potem zagotovo temeljito sperite usta.

Zdravniku povejte, če ste kdaj imeli srčni napad ali težave s srcem, ali če ste imeli v preteklosti kdaj motnje dihanja ali pljučnico, težave s strjevanjem krvi, jetrno bolezen, težave s ščitnico, sladkorno bolezen ali visok ali nizek krvni tlak.

Zdravniku povejte, če ste se kdaj zdravili zaradi depresije ali katere koli druge duševne motnje, zmedenosti, nezavesti, samomorilnih misli ali poskusa samomora ali ste v preteklosti zlorabljali opojne substance (npr. alkohol ali droge).

Zdravniku morate povedati tudi, če jemljete kitajski zeliščni pripravek shosaikoto.

### **Druga zdravila in zdravilo IntronA**

Zdravilo IntronA okrepi učinke drugih snovi, ki upočasnijo živčni sistem in lahko povzročijo zaspanost, zato se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom glede pitja alkoholnih pijač ali jemanja uspaval, pomirjeval ali močnih analgetikov.

Zdravniku povejte, če jemljete teofilin ali aminofilin za astmo, pa tudi za vsa druga zdravila, ki jih jemljete ali ste jih jemali nedavno, tudi za tista, ki ste jih dobili brez recepta, saj je lahko med zdravljenjem z zdravilom IntronA potrebna prilagoditev odmerka nekaterih zdravil.

Bolniki, okuženi s HIV: Neželena učinka, povezana z visoko aktivnim protiretrovirusnim zdravljenjem (HAART, vrsta zdravljenja okužbe s HIV), sta laktoacidoza in slabšanje delovanja jeter. Če prejemate HAART, lahko dodatek zdravila IntronA in ribavirina tej terapiji poveča tveganje za nastanek

laktoacidoze in jetrne odpovedi. Zdravnik vas bo spremljal, da ugotovi morebitne znake in simptome teh motenj (Preberite si tudi Navodilo za uporabo za ribavirin). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom IntronA v kombinaciji z ribavirinom in zidovudinom, se lahko poveča tveganje za pojav anemije (majhno število rdečih krvnih celic).

Če jemljete telbivudin s pegiliranim interferonom alfa-2a ali katerim koli interferonskim zdravilom za injiciranje, imate povečano tveganje za nastanek periferne nevropatije (odrevenelost, mravljinca in/ali pekoč občutek v rokah in/ali nogah). Ti učinki so lahko tudi resnejši, zato je uporaba kombinacije zdravila IntronA in telbivudina kontraindicirana.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

### **Zdravilo IntronA skupaj s hrano, pijačo in alkoholom**

Medtem, ko prejimate zdravilo IntronA, vam bo zdravnik lahko naročil, da pijte več tekočine, da bi preprečili nizek krvni tlak.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete uporabljati to zdravilo. V študijah na brejih živalih so interferoni včasih povzročili splav. Učinek na nosečnost pri človeku ni znan.

Če vam zdravnik predpiše IntronA v kombinaciji z ribavirinom, je ribavirin lahko zelo škodljiv za nerojenega otroka, zato morajo tako bolnice kot bolniki upoštevati posebne previdnostne ukrepe glede spolnih odnosov, če obstaja kakršna koli možnost za zanositev:

- če ste **dekle** ali **ženska** v rodni dobi, mora biti nosečnostni test pri vas negativen pred zdravljenjem, vsak mesec med zdravljenjem in še 4 mesece po zaključku zdravljenja. V času jemanja ribavirina in še 4 mesece po zaključku zdravljenja morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. O tem se lahko pogovorite z zdravnikom.

- če ste **moški** in jemljete ribavirin, ne smete imeti spolnih odnosov z nosečo žensko brez uporabe kondoma. Tako boste zmanjšali možnost za prehajanje ribavirina v telo ženske. Če vaša partnerka trenutno ni noseča, a je v rodni dobi, mora opraviti nosečnostni test vsak mesec med vašim zdravljenjem in še 7 mesecev po koncu zdravljenja. O tem se lahko pogovorite z zdravnikom. Če ste moški, morate vi ali vaša partnerka uporabljati učinkovito kontracepcijo v času jemanja ribavirina in še 7 mesecev po zaključku zdravljenja. O tem se lahko pogovorite z zdravnikom.

Ni znano, ali to zdravilo lahko prehaja v materino mleko, zato ne smete dojiti svojega otroka, če jemljete zdravilo IntronA. V primeru kombiniranega zdravljenja z ribavirinom morate upoštevati tudi ustrezne informacije o zdravilu, ki vsebuje ribavirin.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Če postanete zaradi tega zdravila zaspani, utrujeni ali zmedeni, ne vozite in ne upravljajte strojev.

**Zdravilo IntronA** vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 3 ml, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

## **3. Kako uporabljati zdravilo IntronA**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravnik je zdravilo IntronA predpisal prav vam in za vaše trenutne zdravstvene težave, zato ga ne smete dati drugim.

Odmerek zdravila IntronA je zdravnik določil natančno glede na vaše individualne potrebe. Odmerki zdravila IntronA se razlikujejo glede na bolezen, ki jo zdravimo.

Če si zdravilo IntronA injicirate sami, se prepričajte, da je predpisani odmerek jasno napisan na pakiranju zdravila, ki ga prejmete. Pri odmerjanju zdravila 3-krat na teden je najbolje, da ga jemljete vsak drugi dan.

Običajni začetni odmerki za posamezne bolezni ali motnje so navedeni v nadaljevanju, vendar pa posamezni odmerki lahko odstopajo in zdravnik lahko spremeni vaš odmerek glede na vaše specifične potrebe:

Kronični hepatitis B: 5 do 10 milijonov i.e. 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Kronični hepatitis C: *Odrasli* - 3 milijoni i.e. 3 krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo v kombinaciji z ribavirinom ali sam. *Otroci, stari 3 leta ali več, in mladostniki* - 3 milijoni i.e./m<sup>2</sup> 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo v kombinaciji z ribavirinom. (Prosim glejte tudi Navodilo za uporabo ribavirina).

Dlakastocelična levkemija: 2 milijona i.e./m<sup>2</sup>, 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Kronična mieloična levkemija: 4 do 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> na dan s subkutano (podkožno) injekcijo.

Multipli mielom: 3 milijoni i.e./m<sup>2</sup> 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Folikularni limfom: dodatno ob kemoterapiji, 5 milijonov i.e. 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Karcinoidni tumor: 5 milijonov i.e. 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Maligni melanom, začetno zdravljenje: 20 milijonov i.e./m<sup>2</sup>, intravensko vsak dan, 5 dni na teden v času 4 tednov. Vzdrževalno zdravljenje: 10 milijonov i.e./m<sup>2</sup> 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Zdravnik vam lahko predpiše tudi drugačen odmerek zdravila IntronA, samega ali skupaj z drugimi zdravili (npr. s citarabinom, ribavirinom). Če vam predpiše zdravilo IntronA v kombinaciji z drugim zdravilom, prosimo, preberite tudi Navodilo za uporabo za drugo zdravilo. Natančen odmerek in režim odmerjanja zdravil bo določil zdravnik glede na vaše potrebe. Če menite, da je učinek zdravila IntronA premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### Subkutana uporaba:

Zdravilo IntronA je običajno namenjeno subkutani uporabi. To pomeni, da se injicira s kratko iglo v maščobno tkivo tik pod kožo. Če si zdravilo injicirate sami, vas bo zdravstveno osebje poučilo o pripravi in dajanju injekcij. Podrobna navodila za podkožno injiciranje so priložena temu navodilu (glejte poglavje "KAKO SI LAHKO SAMI INJICIRATE ZDRAVILO INTRONA" - na koncu navodil).

#### Intravensko infundiranje:

Infuzijo je treba pripraviti tik pred uporabo. Za odmerjanje potrebnega odmerka se lahko uporabi katerakoli velikost vial, vendar končna koncentracija interferona v raztopini natrijevega klorida ne sme biti manjša od 0,3 milijona i.e./ml. Ustrezni odmerek zdravila IntronA posesajte iz vial (vial), ga dodajte 50 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injekcije v PVC vrečki ali steklenički za intravenske infuzije in ga dajte v 20 minutah.

#### **Sočasno z zdravilom IntronA ne smete infundirati nobenih drugih zdravil.**

Vsak načrtovani dan dajte en odmerek zdravila IntronA. Zdravilo IntronA se daje bodisi vsak dan (5 ali 7-krat na teden), ali 3-krat na teden vsak drugi dan, na primer v ponedeljek, sredo in petek. Interferoni lahko povzročijo neobičajno utrujenost. Če si to zdravilo injicirate sami ali ga dajete otroku, to storite zvečer pred spanjem.

Pri uporabi zdravila IntronA natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Ne prekoračite priporočenega odmerka in zdravilo jemljite tako dolgo, kot je bilo predpisano.

**Če ste uporabili večji odmerek zdravila IntronA, kot bi smeli**  
Čim prej pokličite zdravnika ali drugega zdravstvenega delavca.

**Če ste pozabili uporabiti zdravilo IntronA**

Če si sami injicirate zdravilo IntronA ali ga dajete otroku v kombinaciji z ribavirinom, injicirajte priporočeni odmerek takoj, ko se spomnite, in nadaljujte z zdravljenjem kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Če si zdravilo injicirate vsak dan in ste nehote pozabili celodnevni odmerek, naslednji dan nadaljujte zdravljenje z običajnim odmerkom. Po potrebi se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

**4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Ni nujno, da se bodo pojavili vsi navedeni neželeni učinki, če pa se, bo zaradi njih lahko potreben obisk pri zdravniku.

**Psihiatrične motnje in centralni živčni sistem:**

Nekateri bolniki postanejo med jemanjem zdravila IntronA samega ali v okviru kombiniranega zdravljenja z ribavirinom depresivni. V nekaterih primerih so se pri bolnikih pojavile misli, kako ogroziti življenje drugih, samomorilne misli ali agresivno obnašanje (včasih usmerjeno proti drugim), nekaj bolnikov pa je dejansko naredilo samomor. Če opazite, da postajate depresivni ali imate samomorilne misli oz. se je vaše obnašanje spremenilo, morate poiskati nujno medicinsko pomoč. Po potrebi prosite družinskega člana ali dobrega prijatelja, naj vam pomaga biti pozoren na znake depresije ali spremembe obnašanja.

Otroci in mladostniki so še bolj nagnjeni k depresiji, kadar se zdravijo z zdravilom IntronA in ribavirinom. Takoj pokličite zdravnika ali poiščite nujno medicinsko pomoč, če otrok kaže kakršne koli neobičajne vedenjske znake, se počuti depresivno ali če otrok želi škodovati sebi ali drugim.

**Rast in razvoj (otroci in mladostniki):**

V času enoletnega zdravljenja z zdravilom IntronA v kombinaciji z ribavirinom nekateri otroci in mladostniki niso zrastle in niso pridobili na telesni masi v tolikšni meri, kot bi pričakovali. Nekateri otroci tudi niso dosegli pričakovane telesne višine v obdobju 10 do 12 let po zaključku zdravljenja.

Če se pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov, prenehajte uporabljati zdravilo IntronA in o tem takoj obvestite zdravnika ali pa pojdite na urgentni oddelek najbližje bolnišnice:

- otekanje dlani, stopal, gležnjev, obraza, ustnic, ust ali žrela, ki lahko povzroči težave s požiranjem ali dihanjem, koprivnica, izguba zavesti.

Vsi ti neželeni učinki so zelo resni. Če jih imate, je možno, da imate resno alergijsko reakcijo na zdravilo IntronA. Morda potrebujete urgentno zdravniško pomoč ali sprejem v bolnišnico. Ti zelo resni neželeni učinki so zelo redki.

Če se pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom:

- bolečina v prsih ali trdovraten in hud kašelj; neredno ali hitro bitje srca; kratka sapa, zmedenost, težava ostati buden, odrevenelost ali mravljinčenje ali bolečina v dlaneh ali stopalih; epileptični napadi (konvulzije); težave s spanjem, razmišljanjem ali zbranostjo; spremenjeno duševno stanje; samomorilne misli, poskus samomora, spremenjeno obnašanje ali agresivno obnašanje (včasih usmerjeno proti drugim), halucinacije; hude želodčne bolečine; črno ali smolnato blato; kri v blatu ali urinu, huda krvavitev iz nosu; voskasta bledica, visoka raven sladkorja v krvi, zvišana telesna temperatura ali mrzlica, ki nastopi po nekaj tednih zdravljenja, bolečina v spodnjem delu hrbta ali ob strani, težave z uriniranjem, težave z očmi ali vidom ali sluhom, izguba sluha, huda ali boleča pordelost ali ranice na koži ali sluznicah.

To so lahko znaki resnih neželenih učinkov, pri katerih je lahko potrebna nujna zdravniška pomoč. Zdravnik bo opravil preiskave krvi, da zagotovi, da so število levkocitov (celice, ki se bojujejo proti

okužbi), število eritrocitov (celice, ki prenašajo železo in kisik), število trombocitov (celice za strjevanje krvi) pa tudi drugi vaši laboratorijski izvidi sprejemljivi. Poročali so o zmernem in ponavadi reverzibilnem zmanjšanju števila vseh treh vrst krvnih celic- belih krvnih celic, rdečih krvnih celic in celic za strjevanje krvi.

Na začetku zdravljenja z zdravilom IntronA boste lahko imeli gripi podobno reakcijo z zvišano telesno temperaturo, utrujenostjo, glavobolom, mišičnimi bolečinami, bolečinami v sklepih in mrzlico ali tresenjem. Če se pojavijo ti simptomi, vam bo zdravnik lahko priporočil jemanje paracetamola.

Spodaj navedeni možni neželeni učinki so razporejeni po pogostnosti pojavljanja:

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Zelo pogosti</b> | (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov)              |
| <b>Pogosti</b>      | (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov)      |
| <b>Občasni</b>      | (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1.000 bolnikov)    |
| <b>Redki</b>        | (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 10.000 bolnikov)   |
| <b>Zelo redki</b>   | (pojavijo se pri manj kot 1 bolniku od 10.000 bolnikov) |
| <b>Neznana</b>      | (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)          |

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih:

*Zelo pogosto poročani neželeni učinki:*

bolečina, otekanje in pordelost ali poškodbe kože na mestu injiciranja, izpadanje las, omotica, sprememba apetita, želodčne ali trebušne bolečine, driska, slabost (siljenje na bruhanje), virusna okužba, depresija, čustvena nestabilnost, nespečnost, tesnoba, vnetje žrela in bolečine pri požiranju, utrujenost, mrzlica/tresavica, zvišana telesna temperatura, gripi podobna reakcija, občutek splošnega neugodja, glavoboli, hujšanje, bruhanje, razdražljivost, šibkost, nihanje razpoloženja, kašelj (včasih hud), kratka sapa, srbenje, suha koža, izpuščaj, nenadne in hude mišične bolečine, sklepne bolečine, mišičnoskeletne bolečine, spremembe izvidov laboratorijskih krvnih preiskav vključno z zmanjšanim številom belih krvnih celic. Pri nekaterih otrocih se je upočasnila rast (telesna višina in masa).

*Pogosto poročani neželeni učinki:*

žeja, dehidracija, zvišan krvni tlak, migrene, otekline bezgavke, zardevanje, težave z menstruacijo, zmanjšana spolna slaba, vaginalne težave, bolečine v dojkah, bolečine v modih, težave z žlezo ščitnico, pordele dlesni, suha usta, pordela ali vneta usta ali jezik, zobobol ali zobne bolezni, herpes simpleks (vročinske razjede), sprememba okusa, želodčne težave, dispepsija (zgaga), zaprtje, povečanje jeter (jetrne težave, včasih hude), vodenno blato, močenje postelje pri otrocih, vnetje sinusov, bronhitis, očne bolečine, težave s solznimi kanalčki, konjunktivitis ("rdeče oko"), vznemirjenost, zaspanost, hoja v spanju, vedenjske težave, živčnost, zamašen nos ali izcedek iz nosu, kihanje, hitro dihanje, blede ali pordela koža, podplutbe, težave s kožo ali nohti, luskavica (novonastala ali poslabšanje obstoječe), povečano potenje, večja potreba po odvajanju urina, drobni tresoči gibi, zmanjšana občutljivost za dotik, artritis.

*Občasno poročani neželeni učinki:*

bakterijska okužba, mravljinčenje in perikarditis (vnetje srčne ovojnice).

*Redko poročani neželeni učinki:*

pljučnica.

*Zelo redko poročani neželeni učinki:*

nizek krvni tlak, zabuhel obraz, sladkorna bolezen, krči v nogah, bolečine v hrbtu, težave z ledvicami, poškodbe živcev, krvavitev iz dlesni, aplastična anemija. Poročali so o aplaziji rdečih krvnih celic, stanju, pri katerem telo preneha izdelovati rdeče krvne celice oziroma se njihovo nastajanje zmanjša. Ta motnja povzroči hudo anemijo, med njene simptome pa sodijo neobičajna utrujenost in pomanjkanje energije.

Zelo redko so poročali o sarkoidozi (bolezn, za katero je značilna trdovratna zvišana temperatura, hujšanje, bolečine v sklepih in otekanje sklepov, kožne lezije in oteklost žlez). Izguba zavesti je nastopila zelo redko, večinoma pri starejših bolnikih, zdravljenih z velikimi odmerki. Poročali so o

primerih možganske kapi (cerebrovaskularni dogodki). Če imate katerega od teh simptomov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

#### *Neželeni učinki z neznano pogostnostjo:*

Poročali so tudi o paradontalni bolezni (prizadetost dlesni), zobnih boleznih, spremembi barve jezika, spremenjenem duševnem stanju, izgubi zavesti ter akutnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z urtikarijo (koprivnico), angioedemom (otekanjem dlani, stopal, gležnjev, obraza, ustnic, ust ali žrela, ki lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju), bronhokonstrikcijo in anafilaksijo (huda alergijska reakcija po vsem telesu), vendar njihova pogostnost ni znana.

Poleg tega so pri uporabi zdravila IntronA poročali tudi o pojavu sindroma Vogt-Koyanagi-Harada (avtoimuna vnetna bolezen, ki prizadene oči, kožo in ušesne membrane ter možganske ovojnice in ovojnice hrbtenjače), o pojavu misli, kako ogroziti življenje drugih, maniji (čezmerno ali nesmiselno navdušenje), bipolarnih motnjah (motnje razpoloženja, za katere je značilno izmenjevanje obdobji žalostnega razpoloženja z obdobji navdušenosti), kongestivnem srčnem popuščanju, perikardnem izlivu (nabiranje tekočine med perikardom (srčno ovojnico) in samim srcem), pljučni fibrozi (brazgotinjenje pljuč) in reaktivaciji hepatitisa B pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV/HBV (ponovni pojav bolezni hepatitisa B).

Pljučna arterijska hipertenzija – bolezen, ki povzroči hudo zoženje krvnih žil v pljučih, katerega posledica je visok krvni tlak v žilah, po katerih kri teče iz srca v pljuča. Pojavi se lahko zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot so okužba z virusom HIV ali hude težave z jetri (ciroza). Neželeni učinek se lahko pojavi ob različnih časovnih točkah zdravljenja, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z zdravilom IntronA.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila IntronA**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojninu. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Za kratkotrajen prevoz lahko raztopino shranjujete zunaj hladilnika pri temperaturi do vključno 25 °C, do 7 dni pred uporabo. Zdravilo IntronA lahko kadar koli v tem 7 dnevnom obdobju vrnete nazaj v hladilnik. Če zdravila v teh 7 dneh ne uporabite, ga morate zavreči.

Po odpiranju lahko zdravilo shranjujete največ 28 dni pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite spremembe videza zdravila IntronA.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo IntronA**

- Učinkovina je rekombinantni interferon alfa-2b. Ena viala vsebuje 18 milijonov i.e. v 3 ml raztopine.

- Pomožne snovi so brezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogen fosfat monohidrat, dinatrijev edetat, natrijev klorid, meta-krezol, polisorbitat 80 in voda za injekcije.
- En ml raztopine vsebuje 6 milijonov i.e. interferona alfa-2b.

### **Izgled zdravila IntronA in vsebina pakiranja**

Zdravilo IntronA je na voljo kot raztopina za injiciranje ali infundiranje.  
Bistra in brezbarvna raztopina je v stekleni viali.

Zdravilo IntronA je na voljo v devetih različnih pakiranjih:

- 1 viala,
- 1 viala, 6 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 6 injekcijskih igel in 12 čistilnih tamponov
- 1 viala, 6 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo ter pripomočkom za zaščito igle in 12 čistilnih tamponov
- 2 viali
- 2 viali, 12 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 12 injekcijskih igel in 24 čistilnih tamponov
- 2 viali, 12 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo ter pripomočkom za zaščito igle in 24 čistilnih tamponov
- 12 vial
- 12 vial, 72 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 72 injekcijskih igel in 144 čistilnih tamponov
- 12 vial, 72 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo ter pripomočkom za zaščito igle in 144 čistilnih tamponov

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:**

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

#### **Proizvajalec:**

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **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.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme  
Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

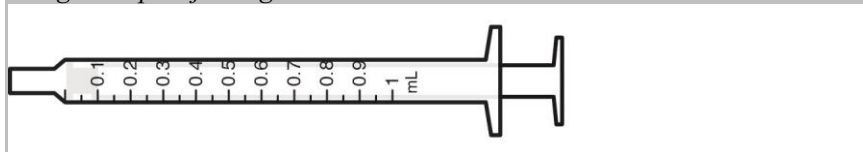
Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## KAKO SI LAHKO SAMI INJICIRATE ZDRAVILO INTRONA

### Brizga z nepritrjeno iglo



V spodnjih navodilih je opisano, kako si lahko sami injicirate zdravilo IntronA. Natančno jih preberite in sledite vsakemu koraku posebej. Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta poučila, kako si sami injicirate zdravilo IntronA. Zdravila pa si ne skušajte injicirati, če niste prepričani, da razumete postopek in zahteve za samoinjiciranje.

### Priprava

Preden začnete, si pripravite vse potrebne pripomočke:

- vialo zdravila IntronA raztopina za injiciranje,
- brizgo (npr. 1-mililitrsko),
- iglo za subkutano injiciranje (npr. 0,4 × 13 mm),
- čistilni tampon.

Temeljito si umijte roke.

### Merjenje odmerka zdravila IntronA

Z vialo snemite zaščitno kapico. Če gre za vialo z več odmerki, je treba kapico sneti le pri pripravi prvega odmerka. S čistilnim tamponom očistite gumijasti zamašek na vrhu vialo z raztopino zdravila IntronA.

Brizgo vzemite iz ovoja. Ne dotikajte se vrha brizge. Vzemite iglo in jo trdno pričvrstite na vrh brizge. Z igle snemite zaščitni pokrovček, ne da bi se je dotaknili, in brizgo napolnite z zrakom tako, da bat potegnete nazaj do črte, ki predstavlja odmerek zdravila, ki vam ga je predpisal zdravnik.

Vialo zdravila IntronA držite pokončno, ne da bi se pri tem z rokami dotaknili očiščenega vrha vialo. Vstavite iglo v vialo z raztopino zdravila IntronA in injicirajte zrak v vialo.

Vialo in brizgo obrnite tako, da je viala zgoraj, in ju držite v eni roki. Pazite, da bo konica igle potopljena v raztopino zdravila IntronA. Z drugo roko boste premikali bat brizge. Počasi povlecite bat nazaj, da v brizgo izvlečete ustrezen odmerek zdravila, kot ga je predpisal zdravnik.

Iglo izvlecite iz vialo in preverite, ali so v brizgi morda zračni mehurčki. Če opazite kakšne mehurčke, potegnite bat nekoliko nazaj in nežno potrkaite po brizgi, pri čemer naj bo igla usmerjena navzgor, dokler ne bodo mehurčki izginili. Bat počasi potisnite nazaj do pravilnega odmerka.

Volumen, ki ga je potrebno odvzeti za predpisan odmerek:

| Volumen (ml) | Ustrezen odmerek (milijoni i.e.) uporabljenega zdravila IntronA 18 milijonov i.e./3 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,25         | 1,5                                                                                                                              |
| 0,5          | 3                                                                                                                                |
| 1            | 6                                                                                                                                |
| 1,5          | 9                                                                                                                                |
| 2            | 12                                                                                                                               |
| 2,5          | 15                                                                                                                               |
| 3            | 18                                                                                                                               |

Na iglo ponovno namestite zaščitni pokrovček ter brizgo z iglo odložite na ravno površino.

Raztopina mora biti na sobni temperaturi do 25 °C. Če je raztopina hladna, brizgo ogrejte v dlaneh. Pred uporabo raztopino preglejte: biti mora bistra in brezbarvna. Ne smete je uporabiti, če opazite obarvanje ali delce v njej. Zdaj ste pripravljeni za injiciranje odmerka.

#### Injiciranje raztopine

Izberite si mesto, kamor boste injicirali zdravilo. Najboljša mesta za injiciranje so tkiva s plastjo maščevja med kožo in mišicami: stegno, zunanja površina nadlakti (tu boste morda potrebovali pomoč druge osebe), trebuh (razen popka ali pasu). Če ste izjemno suhi, za mesto injiciranja izberite le stegno ali zunanjo površino roke.

Pri vsakem injiciranju zamenjajte mesto injiciranja.

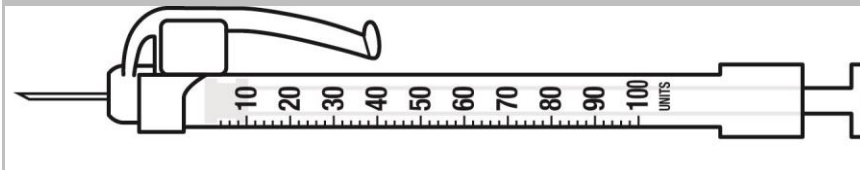
Očistite in dezinficirajte si kožo na mestu, kjer boste injicirali zdravilo. Počakajte, da se koža posuši. Z igle snemite zaščitni pokrovček. Z eno roko oblikujte kožno gubo. Z drugo držite brizgo kot svinčnik. Iglo vbodite v kožno gubo pod kotom 45° do 90°. Raztopino injicirajte tako, da bat nežno potisnete do konca. Iglo potegnite naravnost iz kože. Po potrebi za nekaj sekund pritisnite na mesto injiciranja z majhno obvezo ali sterilno gazo. Mesta injiciranja ne smete masirati. Če pride do krvavitve, mesto pokrijte s samolepilnim obližem.

Vialo in pripomočke za injiciranje, ki so namenjeni za enkratno uporabo, morate zavreči. Brizgo in iglo zavržite varno, v zaprti posodi. Pri uporabi vial z več odmerki ne pozabite vialo po uporabi vrniti nazaj v hladilnik.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## KAKO SI LAHKO SAMI INJICIRATE ZDRAVILO INTRONA

*Brizga s pritrjeno iglo in pripomočkom za zaščito igle*



V spodnjih navodilih je opisano, kako si lahko sami injicirate zdravilo IntronA. Natančno jih preberite in sledite vsakemu koraku posebej. Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta poučila, kako si sami injicirate zdravilo IntronA. Zdravila pa si ne skušajte injicirati, če niste prepričani, da razumete postopek in zahteve za samoinjiciranje.

### Priprava

Preden začnete, si pripravite vse potrebne pripomočke:

- vialo zdravila IntronA raztopina za injiciranje,
- 1-mililitrsko brizgo s pritrjeno iglo in pripomočkom za zaščito igle (BD SafetyGlide brizga),
- čistilni tampon.

Temeljito si umijte roke.

### Merjenje odmerka zdravila IntronA

Z vialo snemite zaščitno kapico. Če gre za vialo z več odmerki, je treba kapico sneti le pri pripravi prvega odmerka. S čistilnim tamponom očistite gumijasti zamašek na vrhu vialo z raztopino zdravila IntronA.

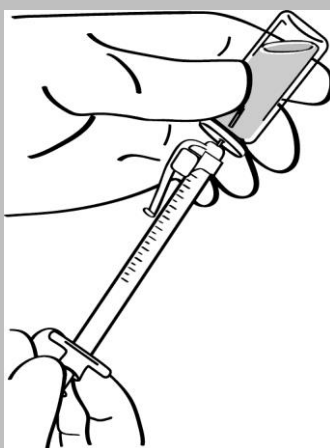
Brizgo vzemite iz ovoja. Pripomoček za zaščito igle obrnite v poševen položaj oziroma tako, da lahko vidite merilno skalo.

Z igle snemite zaščitni pokrovček, ne da bi se je dotaknili, in brizgo napolnite z zrakom tako, da bat potegnete nazaj do črte, ki predstavlja odmerek zdravila, ki vam ga je predpisal zdravnik.

Vialo zdravila IntronA držite pokončno, ne da bi se pri tem z rokami dotaknili očiščenega vrha vialo.

Vstavite iglo v vialo z raztopino zdravila IntronA in injicirajte zrak v vialo.

Vialo in brizgo obrnite tako, da je viala zgoraj, in ju držite v eni roki. Pazite, da bo konica igle potopljena v raztopino zdravila IntronA. Z drugo roko boste premikali bat brizge. Počasi povlecite bat nazaj, da v brizgo izvlečete ustrezen odmerek zdravila, kot ga je predpisal zdravnik (slika A).



Slika A

Iglo izvlecite iz vialo in preverite, ali so v brizgi morda zračni mehurčki. Če opazite kakšne mehurčke, potegnite bat nekoliko nazaj in nežno potrkajte po brizgi, pri čemer naj bo igla usmerjena navzgor, dokler ne bodo mehurčki izginili. Bat počasi potisnite nazaj do pravilnega odmerka.

Volumen, ki ga je potrebno odvzeti za predpisan odmerek:

| Volumen (ml) | Ustrezen odmerek (milijoni i.e.) uporabljenega zdravila IntronA 18 milijonov i.e./3 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,25         | 1,5                                                                                                                              |
| 0,5          | 3                                                                                                                                |
| 1            | 6                                                                                                                                |
| 1,5          | 9                                                                                                                                |
| 2            | 12                                                                                                                               |
| 2,5          | 15                                                                                                                               |
| 3            | 18                                                                                                                               |

Na iglo ponovno namestite zaščitni pokrovček ter brizgo z iglo odložite na ravno površino.

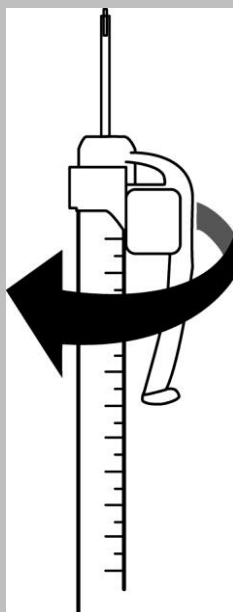
Raztopina mora biti na sobni temperaturi do 25 °C. Če je raztopina hladna, brizgo ogrejte v dlaneh. Pred uporabo raztopino preglejte: biti mora bistra in brezbarvna. Ne smete je uporabiti, če opazite obarvanje ali delce v njej. Zdaj ste pripravljeni za injiciranje odmerka.

#### Injiciranje raztopine

Izberite si mesto, kamor boste injicirali zdravilo. Najboljša mesta za injiciranje so tkiva s plastjo maščevja med kožo in mišicami: stegno, zunanja površina nadlakti (tu boste morda potrebovali pomoč druge osebe), trebuh (razen popka ali pasu). Če ste izjemno suhi, za mesto injiciranja izberite le stegno ali zunanjo površino roke.

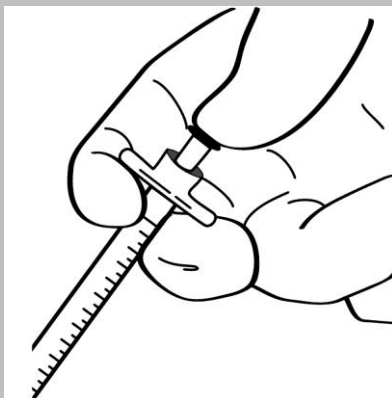
Pri vsakem injiciranju zamenjajte mesto injiciranja.

Očistite in dezinficirajte si kožo na mestu, kjer boste injicirali zdravilo. Počakajte, da se koža posuši. Z igle snemite zaščitni pokrovček. Za lažje injiciranje lahko pripomoček za zaščito igle obrnete (slika B).



Slika B

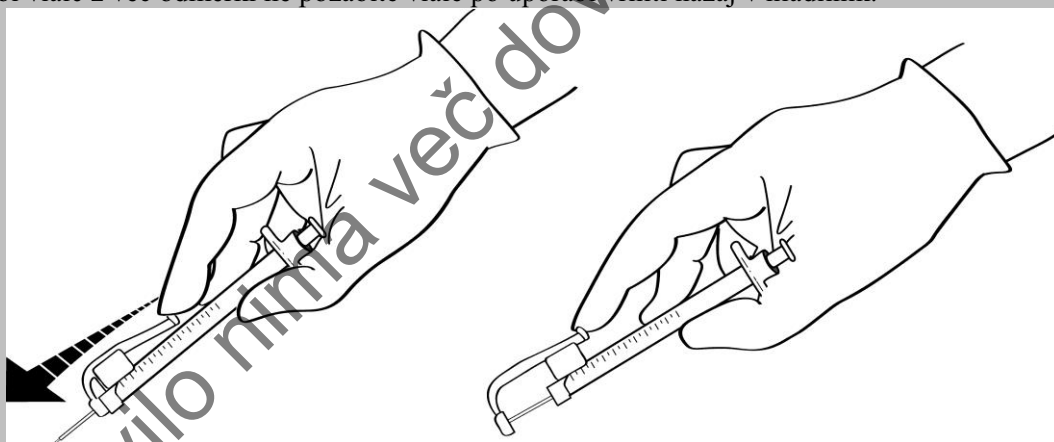
Z eno roko oblikujete kožno gubo. Z drugo držite brizgo kot svinčnik. Iglo vbodite v kožno gubo pod kotom 45° do 90°. Raztopino injicirajte tako, da bat nežno potisnete do konca (slika C).



Slika C

Iglo potegnite naravnost iz kože. Po potrebi za nekaj sekund pritisnite na mesto injiciranja z majhno obvezo ali sterilno gazo. Mesta injiciranja ne smete masirati. Če pride do krvavitve, mesto pokrijte s samolepilnim obližem.

Vialo in pripomočke za injiciranje, ki so namenjeni za enkratno uporabo, morate zavreči. Po odstranitvi z mesta injiciranja aktivirajte varnostni mehanizem brizge tako, da potisnete pripomoček za zaščito igle naprej, dokler popolnoma ne prekrije igle (slika D). Dobro pogledajte in se prepričajte, da je konica igle pokrita. Če pripomočka za zaščito igle ne morete aktivirati, brizgo z iglo takoj zavržite v primeren zbiralnik za ostre predmete. Brizgo s pritrjeno iglo zavržite varno, v zaprti posodi. Pri uporabi vial z več odmerki ne pozabite vialo po uporabi vrniti nazaj v hladilnik.



Slika D

Pooblaščen predstavnik:  
BD, Laagstraat 57, B-9140  
Temse, Belgija

## Navodilo za uporabo

### **IntronA 25 milijonov i.e./2,5 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje interferon alfa-2b**

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo IntronA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo IntronA
3. Kako uporabljati zdravilo IntronA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila IntronA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo IntronA in zakaj ga uporabljamo**

Zdravilo IntronA (interferon alfa-2b) spremeni imunski odziv telesa in pomaga pri obrambi proti okužbam in hudim boleznim.

Zdravilo IntronA se uporablja pri odraslih bolnikih za zdravljenje določenih bolezni, ki prizadenejo kri, kostni mozeg, limfne žleze ali kožo, in se lahko razširijo po telesu. Te bolezni vključujejo dlakastocelično levkemijo, kronično mieloično levkemijo, multipli mielom, folikularni limfom, karcinoidni tumor in maligni melanom.

Zdravilo IntronA se pri odraslih bolnikih uporablja tudi za zdravljenje kroničnega hepatitisa B ali C, ki sta virusni okužbi jeter.

Zdravilo IntronA se uporablja v kombinaciji z ribavirinom pri otrocih, starih 3 leta ali več, in mladostnikih, ki imajo predhodno nezdravljeni kronični hepatitis C.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo IntronA**

##### **Ne uporabljajte zdravila IntronA**

- če ste alergični na interferon ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate hudo srčno bolezen.
- če vam ledvice ali jetra slabo delujejo.
- če imate napredovano dekompenzirano (nenadzorovano) jetrno bolezen.
- če imate hepatitis in ste se nedavno zdravili z zdravili, ki zavirajo imunski sistem (razen kratkotrajnega zdravljenja z zdravili, kot je kortizon).
- če ste imeli kdaj v preteklosti epileptične napade (konvulzije).
- če ste imeli kdaj v preteklosti avtoimuno bolezen ali ste prejemnik presajenega organa in jemljete zdravila, ki zavirajo imunski sistem (imunski sistem pomaga ščititi telo pred okužbami).
- če imate bolezen ščitnice, ki ni dobro nadzorovana.
- če se zdravite s telbivudinom (glejte poglavje "Druga zdravila in zdravilo IntronA").

Otroci in mladostniki:

- če ste kdaj imeli resno bolezen živčevja ali duševne težave, kot so huda depresija ali samomorilne misli.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila IntronA se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro

- če ste noseči ali načrtujete nosečnost (glejte poglavje "Nosečnost in dojenje").
- če se zdravite zaradi duševne bolezni ali ste se v preteklosti zdravili zaradi katere koli bolezni živčevja ali duševne motnje, vključno z depresijo (kot je občutek žalosti, potrnosti) ali s samomorilnim ali morilskim vedenjem (glejte poglavje 4. "Možni neželeni učinki"). Uporaba interferona alfa-2b je kontraindicirana pri otrocih in mladostnikih, ki imajo oziroma so imeli v preteklosti hude psihiatrične motnje (glejte poglavje "Ne uporabljajte zdravila IntronA").
- če imate cirozo ali druge težave z jetri (razen hepatitisa B ali C).
- če imate luskavico, saj se ta lahko poslabša med zdravljenjem z zdravilom IntronA.
- med prejetjem zdravila IntronA ste lahko začasno bolj nagnjeni k okužbam. Če mislite, da ste se okužili, se posvetujte z zdravnikom.
- če se pri vas pojavijo simptomi, povezani s prehladom ali drugimi okužbami dihal, kot so zvišana telesna temperatura, kašelj ali kakršne koli težave z dihanjem, obvestite zdravnika.
- če opazite nenavadne krvavitve ali podplutbe, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.
- če se med jemanjem tega zdravila pojavijo simptomi hude alergijske reakcije (npr. težave z dihanjem, piskanje v pljučih ali koprivnica), nemudoma poiščite zdravniško pomoč.
- če se zdravite tudi zaradi okužbe s HIV (glejte poglavje "Druga zdravila in zdravilo IntronA").
- če imate ali ste imeli okužbo z virusom hepatitisa B, ker vas bo zdravnik morda želel bolj skrbno spremljati.
- če ste prejemnik presajenega organa, bodisi ledvice ali jeter, lahko zdravljenje z interferonom poveča tveganje za njegovo zavrnitev. O tem se morate pogovoriti z zdravnikom.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo IntronA in ribavirin v kombinirani terapiji, so poročali o težavah z zobmi in dlesnimi, ki lahko vodijo do izgube zob. Poleg tega bi lahko med dolgotrajnim zdravljenjem s kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina imela škodljiv vpliv na zobe in ustno sluznico tudi suha usta. Temeljito si morate ščetkati zobe dvakrat na dan in redno hoditi na pregled k zobozdravniku. Nekateri bolniki lahko tudi bruhamo. Če pride do te reakcije, si potem zagotovo temeljito sperite usta.

Zdravniku povejte, če ste kdaj imeli srčni napad ali težave s srcem, ali če ste imeli v preteklosti kdaj motnje dihanja ali pljučnico, težave s strjevanjem krvi, jetrno bolezen, težave s ščitnico, sladkorno bolezen ali visok ali nizek krvni tlak.

Zdravniku povejte, če ste se kdaj zdravili zaradi depresije ali katere koli druge duševne motnje, zmedenosti, nezavesti, samomorilnih misli ali poskusa samomora ali ste v preteklosti zlorabljali opojne substance (npr. alkohol ali droge).

Zdravniku morate povedati tudi, če jemljete kitajski zeliščni pripravek shosaikoto.

### **Druga zdravila in zdravilo IntronA**

Zdravilo IntronA okrepi učinke drugih snovi, ki upočasnijo živčni sistem in lahko povzročijo zaspanost, zato se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom glede pitja alkoholnih pijač ali jemanja uspaval, pomirjeval ali močnih analgetikov.

Zdravniku povejte, če jemljete teofilin ali aminofilin za astmo, pa tudi za vsa druga zdravila, ki jih jemljete ali ste jih jemali nedavno, tudi za tista, ki ste jih dobili brez recepta, saj je lahko med zdravljenjem z zdravilom IntronA potrebna prilagoditev odmerka nekaterih zdravil.

Bolniki, okuženi s HIV: Neželena učinka, povezana z visoko aktivnim protiretrovirusnim zdravljenjem (HAART, vrsta zdravljenja okužbe s HIV), sta laktoacidoza in slabšanje delovanja jeter. Če prejemate HAART, lahko dodatek zdravila IntronA in ribavirina tej terapiji poveča tveganje za nastanek

laktoacidoze in jetrne odpovedi. Zdravnik vas bo spremljal, da ugotovi morebitne znake in simptome teh motenj (Preberite si tudi Navodilo za uporabo za ribavirin). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom IntronA v kombinaciji z ribavirinom in zidovudinom, se lahko poveča tveganje za pojav anemije (majhno število rdečih krvnih celic).

Če jemljete telbivudin s pegiliranim interferonom alfa-2a ali katerim koli interferonskim zdravilom za injiciranje, imate povečano tveganje za nastanek periferne nevropatije (odrevenelost, mravljinca in/ali pekoč občutek v rokah in/ali nogah). Ti učinki so lahko tudi resnejši, zato je uporaba kombinacije zdravila IntronA in telbivudina kontraindicirana.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

### **Zdravilo IntronA skupaj s hrano, pijačo in alkoholom**

Medtem, ko prejimate zdravilo IntronA, vam bo zdravnik lahko naročil, da pijte več tekočine, da bi preprečili nizek krvni tlak.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete uporabljati to zdravilo. V študijah na brejih živalih so interferoni včasih povzročili splav. Učinek na nosečnost pri človeku ni znan.

Če vam zdravnik predpiše IntronA v kombinaciji z ribavirinom, je ribavirin lahko zelo škodljiv za nerojenega otroka, zato morajo tako bolnice kot bolniki upoštevati posebne previdnostne ukrepe glede spolnih odnosov, če obstaja kakršna koli možnost za zanositev:

- če ste **dekle** ali **ženska** v rodni dobi, mora biti nosečnostni test pri vas negativen pred zdravljenjem, vsak mesec med zdravljenjem in še 4 mesece po zaključku zdravljenja. V času jemanja ribavirina in še 4 mesece po zaključku zdravljenja morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. O tem se lahko pogovorite z zdravnikom.

- če ste **moški** in jemljete ribavirin, ne smete imeti spolnih odnosov z nosečo žensko brez uporabe kondoma. Tako boste zmanjšali možnost za prehajanje ribavirina v telo ženske. Če vaša partnerka trenutno ni noseča, a je v rodni dobi, mora opraviti nosečnostni test vsak mesec med vašim zdravljenjem in še 7 mesecev po koncu zdravljenja. O tem se lahko pogovorite z zdravnikom. Če ste moški, morate vi ali vaša partnerka uporabljati učinkovito kontracepcijo v času jemanja ribavirina in še 7 mesecev po zaključku zdravljenja. O tem se lahko pogovorite z zdravnikom.

Ni znano, ali to zdravilo lahko prehaja v materino mleko, zato ne smete dojiti svojega otroka, če jemljete zdravilo IntronA. V primeru kombiniranega zdravljenja z ribavirinom morate upoštevati tudi ustrezne informacije o zdravilu, ki vsebuje ribavirin.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Če postanete zaradi tega zdravila zaspani, utrujeni ali zmedeni, ne vozite in ne upravljajte strojev.

**Zdravilo IntronA** vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 2,5 ml, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

## **3. Kako uporabljati zdravilo IntronA**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravnik je zdravilo IntronA predpisal prav vam in za vaše trenutne zdravstvene težave, zato ga ne smete dati drugim.

Odmerek zdravila IntronA je zdravnik določil natančno glede na vaše individualne potrebe. Odmerki zdravila IntronA se razlikujejo glede na bolezen, ki jo zdravimo.

Če si zdravilo IntronA injicirate sami, se prepričajte, da je predpisani odmerek jasno napisan na pakiranju zdravila, ki ga prejmete. Pri odmerjanju zdravila 3-krat na teden je najbolje, da ga jemljete vsak drugi dan.

Običajni začetni odmerki za posamezne bolezni ali motnje so navedeni v nadaljevanju, vendar pa posamezni odmerki lahko odstopajo in zdravnik lahko spremeni vaš odmerek glede na vaše specifične potrebe:

Kronični hepatitis B: 5 do 10 milijonov i.e. 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Kronični hepatitis C: *Odrasli* - 3 milijoni i.e. 3 krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo v kombinaciji z ribavirinom ali sam. *Otroci, stari 3 leta ali več, in mladostniki* - 3 milijoni i.e./m<sup>2</sup> 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo v kombinaciji z ribavirinom. (Prosim glejte tudi Navodilo za uporabo ribavirina).

Dlakastocelična levkemija: 2 milijona i.e./m<sup>2</sup>, 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Kronična mieloična levkemija: 4 do 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> na dan s subkutano (podkožno) injekcijo.

Multipli mielom: 3 milijoni i.e./m<sup>2</sup> 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Folikularni limfom: dodatno ob kemoterapiji, 5 milijonov i.e. 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Karcinoidni tumor: 5 milijonov i.e. 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Maligni melanom, začetno zdravljenje: 20 milijonov i.e./m<sup>2</sup>, intravensko vsak dan, 5 dni na teden v času 4 tednov. Vzdrževalno zdravljenje: 10 milijonov i.e./m<sup>2</sup> 3-krat na teden (vsak drugi dan) s subkutano (podkožno) injekcijo.

Zdravnik vam lahko predpiše tudi drugačen odmerek zdravila IntronA, samega ali skupaj z drugimi zdravili (npr. s citarabinom, ribavirinom). Če vam predpiše zdravilo IntronA v kombinaciji z drugim zdravilom, prosimo, preberite tudi Navodilo za uporabo za drugo zdravilo. Natančen odmerek in režim odmerjanja zdravil bo določil zdravnik glede na vaše potrebe. Če menite, da je učinek zdravila IntronA premočan ali prešibak, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### Subkutana uporaba:

Zdravilo IntronA je običajno namenjeno subkutani uporabi. To pomeni, da se injicira s kratko iglo v maščobno tkivo tik pod kožo. Če si zdravilo injicirate sami, vas bo zdravstveno osebje poučilo o pripravi in dajanju injekcij. Podrobna navodila za podkožno injiciranje so priložena temu navodilu (glejte poglavje "KAKO SI LAHKO SAMI INJICIRATE ZDRAVILO INTRONA" - na koncu navodil).

#### Intravensko infundiranje:

Infuzijo je treba pripraviti tik pred uporabo. Za odmerjanje potrebnega odmerka se lahko uporabi katerakoli velikost vial, vendar končna koncentracija interferona v raztopini natrijevega klorida ne sme biti manjša od 0,3 milijona i.e./ml. Ustrezni odmerek zdravila IntronA posesajte iz vial (vial), ga dodajte 50 ml natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) raztopine za injekcije v PVC vrečki ali steklenički za intravenske infuzije in ga dajte v 20 minutah.

#### **Sočasno z zdravilom IntronA ne smete infundirati nobenih drugih zdravil.**

Vsak načrtovani dan dajte en odmerek zdravila IntronA. Zdravilo IntronA se daje bodisi vsak dan (5 ali 7-krat na teden), ali 3-krat na teden vsak drugi dan, na primer v ponedeljek, sredo in petek. Interferoni lahko povzročijo neobičajno utrujenost. Če si to zdravilo injicirate sami ali ga dajete otroku, to storite zvečer pred spanjem.

Pri uporabi zdravila IntronA natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Ne prekoračite priporočenega odmerka in zdravilo jemljite tako dolgo, kot je bilo predpisano.

**Če ste uporabili večji odmerek zdravila IntronA, kot bi smeli**  
Čim prej pokličite zdravnika ali drugega zdravstvenega delavca.

#### **Če ste pozabili uporabiti zdravilo IntronA**

Če si sami injicirate zdravilo IntronA ali ga dajete otroku v kombinaciji z ribavirinom, injicirajte priporočeni odmerek takoj, ko se spomnite, in nadaljujte z zdravljenjem kot običajno. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Če si zdravilo injicirate vsak dan in ste nehote pozabili celodnevni odmerek, naslednji dan nadaljujte zdravljenje z običajnim odmerkom. Po potrebi se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Ni nujno, da se bodo pojavili vsi navedeni neželeni učinki, če pa se, bo zaradi njih lahko potreben obisk pri zdravniku.

##### **Psihiatrične motnje in centralni živčni sistem:**

Nekateri bolniki postanejo med jemanjem zdravila IntronA samega ali v okviru kombiniranega zdravljenja z ribavirinom depresivni. V nekaterih primerih so se pri bolnikih pojavile misli, kako ogroziti življenje drugih, samomorilne misli ali agresivno obnašanje (včasih usmerjeno proti drugim), nekaj bolnikov pa je dejansko naredilo samomor. Če opazite, da postajate depresivni ali imate samomorilne misli oz. se je vaše obnašanje spremenilo, morate poiskati nujno medicinsko pomoč. Po potrebi prosite družinskega člana ali dobrega prijatelja, naj vam pomaga biti pozoren na znake depresije ali spremembe obnašanja.

Otroci in mladostniki so še bolj nagnjeni k depresiji, kadar se zdravijo z zdravilom IntronA in ribavirinom. Takoj pokličite zdravnika ali poiščite nujno medicinsko pomoč, če otrok kaže kakršne koli neobičajne vedenjske znake, se počuti depresivno ali če otrok želi škodovati sebi ali drugim.

##### **Rast in razvoj (otroci in mladostniki):**

V času enoletnega zdravljenja z zdravilom IntronA v kombinaciji z ribavirinom nekateri otroci in mladostniki niso zrastle in niso pridobili na telesni masi v tolikšni meri, kot bi pričakovali. Nekateri otroci tudi niso dosegli pričakovane telesne višine v obdobju 10 do 12 let po zaključku zdravljenja.

Če se pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov, prenehajte uporabljati zdravilo IntronA in o tem takoj obvestite zdravnika ali pa pojdite na urgentni oddelek najbližje bolnišnice:

- otekanje dlani, stopal, gležnjev, obraza, ustnic, ust ali žrela, ki lahko povzroči težave s požiranjem ali dihanjem, koprivnica, izguba zavesti.

Vsi ti neželeni učinki so zelo resni. Če jih imate, je možno, da imate resno alergijsko reakcijo na zdravilo IntronA. Morda potrebujete urgentno zdravniško pomoč ali sprejem v bolnišnico. Ti zelo resni neželeni učinki so zelo redki.

Če se pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom:

- bolečina v prsih ali trdovraten in hud kašelj; neredno ali hitro bitje srca; kratka sapa, zmedenost, težava ostati buden, odrevenelost ali mravljinčenje ali bolečina v dlaneh ali stopalih; epileptični napadi (konvulzije); težave s spanjem, razmišljanjem ali zbranostjo; spremenjeno duševno stanje; samomorilne misli, poskus samomora, spremenjeno obnašanje ali agresivno obnašanje (včasih usmerjeno proti drugim), halucinacije; hude želodčne bolečine; črno ali smolnato blato; kri v blatu ali urinu, huda krvavitev iz nosu; voskasta bledica, visoka raven sladkorja v krvi, zvišana telesna temperatura ali mrzlica, ki nastopi po nekaj tednih zdravljenja, bolečina v spodnjem delu hrbta ali ob strani, težave z uriniranjem, težave z očmi ali vidom ali sluhom, izguba sluha, huda ali boleča pordelost ali ranice na koži ali sluznicah.

To so lahko znaki resnih neželenih učinkov, pri katerih je lahko potrebna nujna zdravniška pomoč. Zdravnik bo opravil preiskave krvi, da zagotovi, da so število levkocitov (celice, ki se bojujejo proti

okužbi), število eritrocitov (celice, ki prenašajo železo in kisik), število trombocitov (celice za strjevanje krvi) pa tudi drugi vaši laboratorijski izvidi sprejemljivi. Poročali so o zmernem in ponavadi reverzibilnem zmanjšanju števila vseh treh vrst krvnih celic- belih krvnih celic, rdečih krvnih celic in celic za strjevanje krvi.

Na začetku zdravljenja z zdravilom IntronA boste lahko imeli gripi podobno reakcijo z zvišano telesno temperaturo, utrujenostjo, glavobolom, mišičnimi bolečinami, bolečinami v sklepih in mrzlico ali tresenjem. Če se pojavijo ti simptomi, vam bo zdravnik lahko priporočil jemanje paracetamola.

Spodaj navedeni možni neželeni učinki so razporejeni po pogostosti pojavljanja:

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Zelo pogosti</b> | (pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov)              |
| <b>Pogosti</b>      | (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 100 bolnikov)      |
| <b>Občasni</b>      | (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 1.000 bolnikov)    |
| <b>Redki</b>        | (pojavijo se pri 1 do 10 bolnikih od 10.000 bolnikov)   |
| <b>Zelo redki</b>   | (pojavijo se pri manj kot 1 bolniku od 10.000 bolnikov) |
| <b>Neznana</b>      | (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)          |

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih:

*Zelo pogosto poročani neželeni učinki:*

bolečina, otekanje in pordelost ali poškodbe kože na mestu injiciranja, izpadanje las, omotica, sprememba apetita, želodčne ali trebušne bolečine, driska, slabost (siljenje na bruhanje), virusna okužba, depresija, čustvena nestabilnost, nespečnost, tesnoba, vnetje žrela in bolečine pri požiranju, utrujenost, mrzlica/tresavica, zvišana telesna temperatura, gripi podobna reakcija, občutek splošnega neugodja, glavoboli, hujšanje, bruhanje, razdražljivost, šibkost, nihanje razpoloženja, kašelj (včasih hud), kratka sapa, srbenje, suha koža, izpuščaj, nenadne in hude mišične bolečine, sklepne bolečine, mišičnoskeletne bolečine, spremembe izvidov laboratorijskih krvnih preiskav vključno z zmanjšanim številom belih krvnih celic. Pri nekaterih otrocih se je upočasnila rast (telesna višina in masa).

*Pogosto poročani neželeni učinki:*

žeja, dehidracija, zvišan krvni tlak, migrene, otekline bezgavke, zardevanje, težave z menstruacijo, zmanjšana spolna slaba, vaginalne težave, bolečine v dojkah, bolečine v modih, težave z žlezo ščitnico, pordele dlesni, suha usta, pordela ali vnetja usta ali jezik, zobobol ali zobne bolezni, herpes simpleks (vročinske razjede), sprememba okusa, želodčne težave, dispepsija (zgaga), zaprtje, povečanje jeter (jetrne težave, včasih hude), vodeno blato, močenje postelje pri otrocih, vnetje sinusov, bronhitis, očne bolečine, težave s solznimi kanalčki, konjunktivitis ("rdeče oko"), vznemirjenost, zaspanost, hoja v spanju, vedenjske težave, živčnost, zamašen nos ali izcedek iz nosu, kihanje, hitro dihanje, blede ali pordela koža, podplutbe, težave s kožo ali nohti, luskavica (novonastala ali poslabšanje obstoječe), povečano potenje, večja potreba po odvajanju urina, drobni tresoči gibi, zmanjšana občutljivost za dotik, artritis.

*Občasno poročani neželeni učinki:*

bakterijska okužba, mravljinčenje in perikarditis (vnetje srčne ovojnice).

*Redko poročani neželeni učinki:*

pljučnica.

*Zelo redko poročani neželeni učinki:*

nizek krvni tlak, zabuhel obraz, sladkorna bolezen, krči v nogah, bolečine v hrbtu, težave z ledvicami, poškodbe živcev, krvavitev iz dlesni, aplastična anemija. Poročali so o aplaziji rdečih krvnih celic, stanju, pri katerem telo preneha izdelovati rdeče krvne celice oziroma se njihovo nastajanje zmanjša. Ta motnja povzroči hudo anemijo, med njene simptome pa sodijo neobičajna utrujenost in pomanjkanje energije.

Zelo redko so poročali o sarkoidozi (bolezn, za katero je značilna trdovratna zvišana temperatura, hujšanje, bolečine v sklepih in otekanje sklepov, kožne lezije in oteklost žlez). Izguba zavesti je nastopila zelo redko, večinoma pri starejših bolnikih, zdravljenih z velikimi odmerki. Poročali so o

primerih možganske kapi (cerebrovaskularni dogodki). Če imate katerega od teh simptomov, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.

#### *Neželeni učinki z neznano pogostnostjo:*

Poročali so tudi o paradontalni bolezni (prizadetost dlesni), zobnih boleznih, spremembi barve jezika, spremenjenem duševnem stanju, izgubi zavesti ter akutnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z urtikarijo (koprivnico), angioedemom (otekanjem dlani, stopal, gležnjev, obraza, ustnic, ust ali žrela, ki lahko povzroči težave pri požiranju ali dihanju), bronhokonstrikcijo in anafilaksijo (huda alergijska reakcija po vsem telesu), vendar njihova pogostnost ni znana.

Poleg tega so pri uporabi zdravila IntronA poročali tudi o pojavu sindroma Vogt-Koyanagi-Harada (avtoimuna vnetna bolezen, ki prizadene oči, kožo in ušesne membrane ter možganske ovojnice in ovojnice hrbtenjače), o pojavu misli, kako ogroziti življenje drugih, maniji (čezmerno ali nesmiselno navdušenje), bipolarnih motnjah (motnje razpoloženja, za katere je značilno izmenjevanje obdobji žalostnega razpoloženja z obdobji navdušenosti), kongestivnem srčnem popuščanju, perikardnem izlivu (nabiranje tekočine med perikardom (srčno ovojnico) in samim srcem), pljučni fibrozi (brazgotinjenje pljuč) in reaktivaciji hepatitisa B pri bolnikih, sočasno okuženih s HCV/HBV (ponovni pojav bolezni hepatitisa B).

Pljučna arterijska hipertenzija – bolezen, ki povzroči hudo zoženje krvnih žil v pljučih, katerega posledica je visok krvni tlak v žilah, po katerih kri teče iz srca v pljuča. Pojavi se lahko zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot so okužba z virusom HIV ali hude težave z jetri (ciroza). Neželeni učinek se lahko pojavi ob različnih časovnih točkah zdravljenja, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z zdravilom IntronA.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila IntronA**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojninu. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Za kratkotrajen prevoz lahko raztopino shranjujete zunaj hladilnika pri temperaturi do vključno 25 °C, do 7 dni pred uporabo. Zdravilo IntronA lahko kadar koli v tem 7 dnevnom obdobju vrnete nazaj v hladilnik. Če zdravila v teh 7 dneh ne uporabite, ga morate zavreči.

Po odpiranju lahko zdravilo shranjujete največ 28 dni pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite spremembe videza zdravila IntronA.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo IntronA**

- Učinkovina je rekombinantni interferon alfa-2b. Ena viala vsebuje 25 milijonov i.e. v 2,5 ml raztopine.

- Pomožne snovi so brezvodni natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogen fosfat monohidrat, dinatrijev edetat, natrijev klorid, meta-krezol, polisorbitat 80 in voda za injekcije.
- En ml raztopine vsebuje 10 milijonov i.e. interferona alfa-2b.

### **Izgled zdravila IntronA in vsebina pakiranja**

Zdravilo IntronA je na voljo kot raztopina za injiciranje ali infundiranje.  
Bistra in brezbarvna raztopina je v stekleni viali.

Zdravilo IntronA je na voljo v dvanajstih različnih pakiranjih:

- 1 viala,
- 1 viala, 6 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 6 injekcijskih igel in 12 čistilnih tamponov
- 1 viala, 6 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo ter pripomočkom za zaščito igle in 12 čistilnih tamponov
- 1 viala, 6 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo in 12 čistilnih tamponov
- 2 viali
- 2 viali, 12 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 12 injekcijskih igel in 24 čistilnih tamponov
- 2 viali, 12 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo ter pripomočkom za zaščito igle in 24 čistilnih tamponov
- 2 viali, 12 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo in 24 čistilnih tamponov
- 12 vial
- 12 vial, 72 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg, 72 injekcijskih igel in 144 čistilnih tamponov
- 12 vial, 72 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo ter pripomočkom za zaščito igle in 144 čistilnih tamponov
- 12 vial, 72 (1-mililitrskih) injekcijskih brizg s pritrjeno iglo in 144 čistilnih tamponov

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:**

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

#### **Proizvajalec:**

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

#### **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.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp &amp; Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp &amp; Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

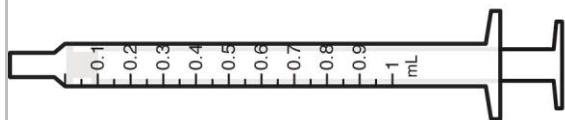
To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.



Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## KAKO SI LAHKO SAMI INJICIRATE ZDRAVILO INTRONA

### Brizga z nepritrjeno iglo



V spodnjih navodilih je opisano, kako si lahko sami injicirate zdravilo IntronA. Natančno jih preberite in sledite vsakemu koraku posebej. Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta poučila, kako si sami injicirate zdravilo IntronA. Zdravila pa si ne skušajte injicirati, če niste prepričani, da razumete postopek in zahteve za samoinjiciranje.

### Priprava

Preden začnete, si pripravite vse potrebne pripomočke:

- vialo zdravila IntronA raztopina za injiciranje,
- brizgo (npr. 1-mililitrsko),
- iglo za subkutano injiciranje (npr. 0,4 × 13 mm),
- čistilni tampon.

Temeljito si umijte roke.

### Merjenje odmerka zdravila IntronA

Z vialo snemite zaščitno kapico. Če gre za vialo z več odmerki, je treba kapico sneti le pri pripravi prvega odmerka. S čistilnim tamponom očistite gumijasti zamašek na vrhu vialo z raztopino zdravila IntronA.

Brizgo vzemite iz ovoja. Ne dotikajte se vrha brizge. Vzemite iglo in jo trdno pričvrstite na vrh brizge. Z igle snemite zaščitni pokrovček, ne da bi se je dotaknili, in brizgo napolnite z zrakom tako, da bat potegnete nazaj do črte, ki predstavlja odmerek zdravila, ki vam ga je predpisal zdravnik.

Vialo zdravila IntronA držite pokončno, ne da bi se pri tem z rokami dotaknili očiščenega vrha vialo.

Vstavite iglo v vialo z raztopino zdravila IntronA in injicirajte zrak v vialo.

Vialo in brizgo obrnite tako, da je viala zgoraj, in jo držite v eni roki. Pazite, da bo konica igle potopljena v raztopino zdravila IntronA. Z drugo roko boste premikali bat brizge. Počasi povlecite bat nazaj, da v brizgo izvlečete ustrezen odmerek zdravila, kot ga je predpisal zdravnik.

Iglo izvlecite iz vialo in preverite, ali so v brizgi morda zračni mehurčki. Če opazite kakšne mehurčke, potegnite bat nekoliko nazaj in nežno potrkaite po brizgi, pri čemer naj bo igla usmerjena navzgor, dokler ne bodo mehurčki izginili. Bat počasi potisnite nazaj do pravilnega odmerka.

Volumen, ki ga je potrebno odvzeti za predpisan odmerek:

| Volumen (ml) | Ustrezen odmerek (milijoni i.e.) uporabljenega zdravila IntronA 25 milijonov i.e./2,5 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,25         | 2,5                                                                                                                                |
| 0,5          | 5                                                                                                                                  |
| 1            | 10                                                                                                                                 |
| 1,5          | 15                                                                                                                                 |
| 2            | 20                                                                                                                                 |
| 2,5          | 25                                                                                                                                 |

Na iglo ponovno namestite zaščitni pokrovček ter brizgo z iglo odložite na ravno površino.

Raztopina mora biti na sobni temperaturi do 25 °C. Če je raztopina hladna, brizgo ogrejte v dlaneh. Pred uporabo raztopino preglejte: biti mora bistra in brezbarvna. Ne smete je uporabiti, če opazite obarvanje ali delce v njej. Zdaj ste pripravljeni za injiciranje odmerka.

#### Injiciranje raztopine

Izberite si mesto, kamor boste injicirali zdravilo. Najboljša mesta za injiciranje so tkiva s plastjo maščevja med kožo in mišicami: stegno, zunanja površina nadlakti (tu boste morda potrebovali pomoč druge osebe), trebuh (razen popka ali pasu). Če ste izjemno suhi, za mesto injiciranja izberite le stegno ali zunanjo površino roke.

Pri vsakem injiciranju zamenjajte mesto injiciranja.

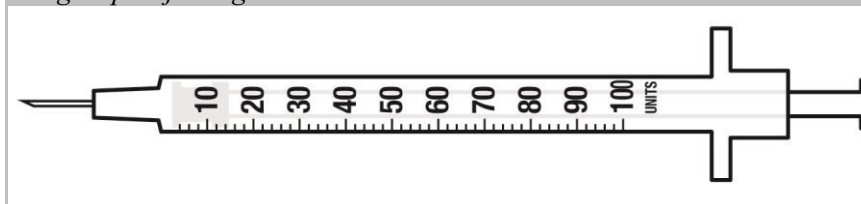
Očistite in dezinficirajte si kožo na mestu, kjer boste injicirali zdravilo. Počakajte, da se koža posuši. Z igle snemite zaščitni pokrovček. Z eno roko oblikujte kožno gubo. Z drugo držite brizgo kot svinčnik. Iglo vbodite v kožno gubo pod kotom 45° do 90°. Raztopino injicirajte tako, da bat nežno potisnete do konca. Iglo potegnite naravnost iz kože. Po potrebi za nekaj sekund pritisnite na mesto injiciranja z majhno obvezo ali sterilno gazo. Mesta injiciranja ne smete masirati. Če pride do krvavitve, mesto pokrijte s samolepilnim obližem.

Vialo in pripomočke za injiciranje, ki so namenjeni za enkratno uporabo, morate zavreči. Brizgo in iglo zavržite varno, v zaprti posodi. Pri uporabi vial z več odmerki ne pozabite vialo po uporabi vrniti nazaj v hladilnik.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## KAKO SI LAHKO SAMI INJICIRATE ZDRAVILO INTRONA

Brizga s pritrjeno iglo



V spodnjih navodilih je opisano, kako si lahko sami injicirate zdravilo IntronA. Natančno jih preberite in sledite vsakemu koraku posebej. Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta poučila, kako si sami injicirate zdravilo IntronA. Zdravila pa si ne skušajte injicirati, če niste prepričani, da razumete postopek in zahteve za samoinjiciranje.

### Priprava

Preden začnete, si pripravite vse potrebne pripomočke:

- vialo zdravila IntronA raztopina za injiciranje,
- brizgo za subkutano injiciranje s pritrjeno iglo,
- čistilni tampon.

Temeljito si umijte roke.

### Merjenje odmerka zdravila IntronA

Z vialo snemite zaščitno kapico. Če gre za vialo z več odmerki, je treba kapico sneti le pri pripravi prvega odmerka. S čistilnim tamponom očistite gumijasti zamašek na vrhu vialo z raztopino zdravila IntronA.

Brizgo vzemite iz ovoja. Prepričajte se, da je igla z zaščitnim pokrovčkom trdno pritrjena na brizgo. To storite tako, da medtem ko vrtite zaščitni pokrovček, brizgo pritisnete proti zaščitnemu pokrovčku. Z igle snemite zaščitni pokrovček, ne da bi se je dotaknili, in brizgo napolnite z zrakom tako, da bat potegnete nazaj do črte, ki predstavlja odmerek zdravila, ki vam ga je predpisal zdravnik.

Vialo zdravila IntronA držite pokončno, ne da bi se pri tem z rokami dotaknili očiščenega vrha vialo. Vstavite iglo v vialo z raztopino zdravila IntronA in injicirajte zrak v vialo.

Vialo in brizgo obrnite tako, da je viala zgoraj, in ju držite v eni roki. Pazite, da bo konica igle potopljena v raztopino zdravila IntronA. Z drugo roko boste premikali bat brizge. Počasi povlecite bat nazaj, da v brizgo izvlečete ustrezen odmerek zdravila, kot ga je predpisal zdravnik.

Iglo izvlecite iz vialo in preverite, ali so v brizgi morda zračni mehurčki. Če opazite kakšne mehurčke, potegnite bat nekoliko nazaj in nežno potrkajte po brizgi, pri čemer naj bo igla usmerjena navzgor, dokler ne bodo mehurčki izginili. Bat počasi potisnite nazaj do pravilnega odmerka.

Volumen, ki ga je potrebno odvzeti za predpisan odmerek:

| Volumen (ml) | Ustrezen odmerek (milijoni i.e.) uporabljenega zdravila IntronA 25 milijonov i.e./2,5 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,25         | 2,5                                                                                                                                |
| 0,5          | 5                                                                                                                                  |
| 1            | 10                                                                                                                                 |
| 1,5          | 15                                                                                                                                 |
| 2            | 20                                                                                                                                 |
| 2,5          | 25                                                                                                                                 |

Na iglo ponovno namestite zaščitni pokrovček ter brizgo z iglo odložite na ravno površino.

Raztopina mora biti na sobni temperaturi do 25 °C. Če je raztopina hladna, brizgo ogrejte v dlaneh. Pred uporabo raztopino preglejte: biti mora bistra in brezbarvna. Ne smete je uporabiti, če opazite obarvanje ali delce v njej. Zdaj ste pripravljeni za injiciranje odmerka.

#### Injiciranje raztopine

Izberite si mesto, kamor boste injicirali zdravilo. Najboljša mesta za injiciranje so tkiva s plastjo maščevja med kožo in mišicami: stegno, zunanja površina nadlakti (tu boste morda potrebovali pomoč druge osebe), trebuh (razen popka ali pasu). Če ste izjemno suhi, za mesto injiciranja izberite le stegno ali zunanjo površino roke.

Pri vsakem injiciranju zamenjajte mesto injiciranja.

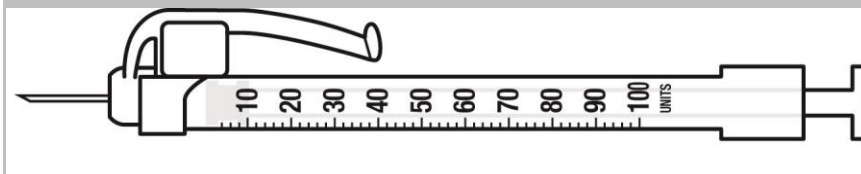
Očistite in dezinficirajte si kožo na mestu, kjer boste injicirali zdravilo. Počakajte, da se koža posuši. Z igle snemite zaščitni pokrovček. Z eno roko oblikujte kožno gubo. Z drugo držite brizgo kot svinčnik. Iglo vbodite v kožno gubo pod kotom 45° do 90°. Raztopino injicirajte tako, da bat nežno potisnete do konca. Iglo potegnite naravnost iz kože. Po potrebi za nekaj sekund pritisnite na mesto injiciranja z majhno obvezo ali sterilno gazo. Mesta injiciranja ne smete masirati. Če pride do krvavitve, mesto pokrijte s samolepilnim obližem.

Vialo in pripomočke za injiciranje, ki so namenjeni za enkratno uporabo, morate zavreči. Brizgo s pritrjeno iglo zavržite varno, v zaprti posodi. Pri uporabi vial z več odmerki ne pozabite vial po uporabi vrniti nazaj v hladilnik.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## KAKO SI LAHKO SAMI INJICIRATE ZDRAVILO INTRONA

*Brizga s pritrjeno iglo in pripomočkom za zaščito igle*



V spodnjih navodilih je opisano, kako si lahko sami injicirate zdravilo IntronA. Natančno jih preberite in sledite vsakemu koraku posebej. Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta poučila, kako si sami injicirate zdravilo IntronA. Zdravila pa si ne skušajte injicirati, če niste prepričani, da razumete postopek in zahteve za samoinjiciranje.

### Priprava

Preden začnete, si pripravite vse potrebne pripomočke:

- vialo zdravila IntronA raztopina za injiciranje,
- 1-mililitrsko brizgo s pritrjeno iglo in pripomočkom za zaščito igle (BD SafetyGlide brizga),
- čistilni tampon.

Temeljito si umijte roke.

### Merjenje odmerka zdravila IntronA

Z vialo snemite zaščitno kapico. Če gre za vialo z več odmerki, je treba kapico sneti le pri pripravi prvega odmerka. S čistilnim tamponom očistite gumijasti zamašek na vrhu vialo z raztopino zdravila IntronA.

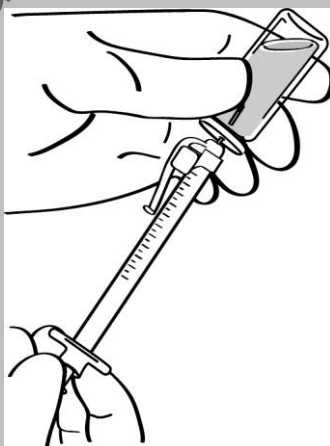
Brizgo vzemite iz ovoja. Pripomoček za zaščito igle obrnite v poševen položaj oziroma tako, da lahko vidite merilno skalo.

Z igle snemite zaščitni pokrovček, ne da bi se je dotaknili, in brizgo napolnite z zrakom tako, da bat potegnete nazaj do črte, ki predstavlja odmerek zdravila, ki vam ga je predpisal zdravnik.

Vialo zdravila IntronA držite pokončno, ne da bi se pri tem z rokami dotaknili očiščenega vrha vialo.

Vstavite iglo v vialo z raztopino zdravila IntronA in injicirajte zrak v vialo.

Vialo in brizgo obrnite tako, da je viala zgoraj, in ju držite v eni roki. Pazite, da bo konica igle potopljena v raztopino zdravila IntronA. Z drugo roko boste premikali bat brizge. Počasi povlecite bat nazaj, da v brizgo izvlečete ustrezen odmerek zdravila, kot ga je predpisal zdravnik (slika A).



Slika A

Iglo izvlecite iz vialo in preverite, ali so v brizgi morda zračni mehurčki. Če opazite kakšne mehurčke, potegnite bat nekoliko nazaj in nežno potrkajte po brizgi, pri čemer naj bo igla usmerjena navzgor, dokler ne bodo mehurčki izginili. Bat počasi potisnite nazaj do pravilnega odmerka.

Volumen, ki ga je potrebno odvzeti za predpisan odmerek:

| Volumen (ml) | Ustrezen odmerek (milijoni i.e.) uporabljenega zdravila IntronA 25 milijonov i.e./2,5 ml raztopina za injiciranje ali infundiranje |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,25         | 2,5                                                                                                                                |
| 0,5          | 5                                                                                                                                  |
| 1            | 10                                                                                                                                 |
| 1,5          | 15                                                                                                                                 |
| 2            | 20                                                                                                                                 |
| 2,5          | 25                                                                                                                                 |

Na iglo ponovno namestite zaščitni pokrovček ter brizgo z iglo odložite na ravno površino.

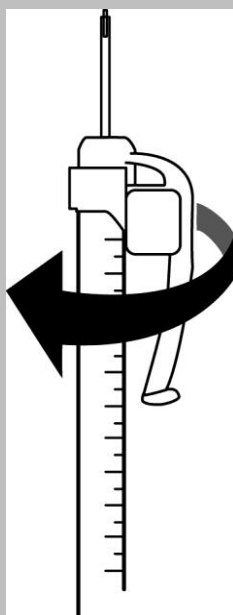
Raztopina mora biti na sobni temperaturi do 25 °C. Če je raztopina hladna, brizgo ogrejte v dlaneh. Pred uporabo raztopino preglejte: biti mora bistra in brezbarvna. Ne smete je uporabiti, če opazite obarvanje ali delce v njej. Zdaj ste pripravljeni za injiciranje odmerka.

#### Injiciranje raztopine

Izberite si mesto, kamor boste injicirali zdravilo. Najboljša mesta za injiciranje so tkiva s plastjo maščevja med kožo in mišicami: stegno, zunanja površina nadlakti (tu boste morda potrebovali pomoč druge osebe), trebuh (razen popka ali pasu). Če ste izjemno suhi, za mesto injiciranja izberite le stegno ali zunanjo površino roke.

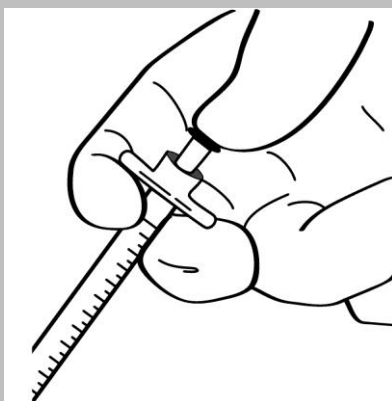
Pri vsakem injiciranju zamenjajte mesto injiciranja.

Očistite in dezinficirajte si kožo na mestu, kjer boste injicirali zdravilo. Počakajte, da se koža posuši. Z igle snemite zaščitni pokrovček. Za lažje injiciranje lahko pripomoček za zaščito igle obrnete (slika B).



Slika B

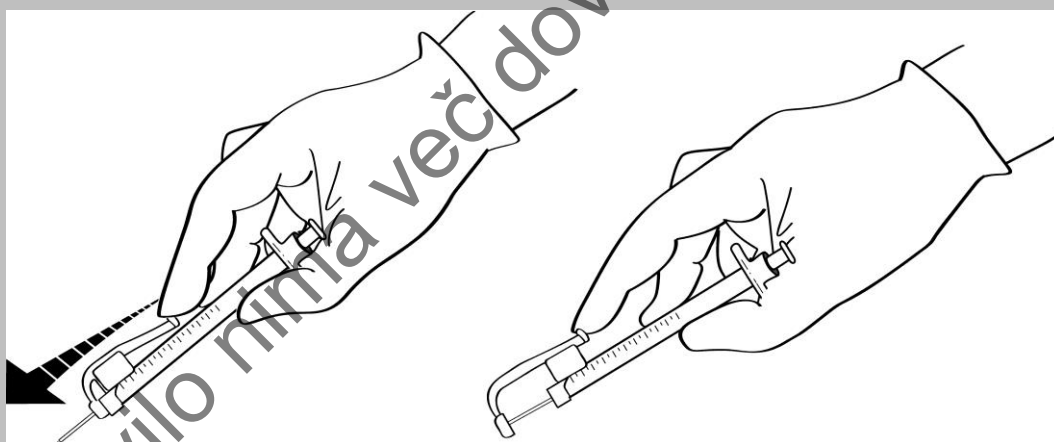
Z eno roko oblikujete kožno gubo. Z drugo držite brizgo kot svinčnik. Iglo vbodite v kožno gubo pod kotom 45° do 90°. Raztopino injicirajte tako, da bat nežno potisnete do konca (slika C).



Slika C

Iglo potegnite naravnost iz kože. Po potrebi za nekaj sekund pritisnite na mesto injiciranja z majhno obvezo ali sterilno gazo. Mesta injiciranja ne smete masirati. Če pride do krvavitve, mesto pokrijte s samolepilnim obližem.

Vialo in pripomočke za injiciranje, ki so namenjeni za enkratno uporabo, morate zavreči. Po odstranitvi z mesta injiciranja aktivirajte varnostni mehanizem brizge tako, da potisnete pripomoček za zaščito igle naprej, dokler popolnoma ne prekrije igle (slika D). Dobro pogledajte in se prepričajte, da je konica igle pokrita. Če pripomočka za zaščito igle ne morete aktivirati, brizgo z iglo takoj zavržite v primeren zbiralnik za ostre predmete. Brizgo s pritrjeno iglo zavržite varno, v zaprti posodi. Pri uporabi vial z več odmerki ne pozabite vialo po uporabi vrniti nazaj v hladilnik.



Slika D

Pooblaščen predstavnik:  
BD, Laagstraat 57, B-9140  
Temse, Belgija