

## 1. IME ZDRAVILA

IntronA 18 milijonov i.e., raztopina za injiciranje, večodmerni peresnik

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En peresnik vsebuje 18 milijonov i.e. rekombinantnega interferona alfa-2b pridobljenega iz *E. coli* s tehnikami rekombinantne DNA tehnologije v 1,2 ml raztopine.

En ml vsebuje 15 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 bezbarvna raztopina

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Kronični hepatitis B

Zdravljenje odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom B, ki imajo znake replikacije 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 in/ali fibrozo jeter.

#### Kronični hepatitis C

Preden začnete zdravljenje z zdravilom IntronA upoštevajte rezultate kliničnih preskušanj primerjave zdravila IntronA s pegiliranim interferonom (glejte poglavje 5.1).

#### *Odrasli bolniki*

IntronA je indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki imajo povečane vrednosti transaminaz brez dekompenzacije jeter in pozitivne izvide za RNA virus 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 za kombinirano terapijo 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 na HCV RNA.

Ko se odločate, ali boste pri posameznem bolniku uvedli ali odložili zdravljenje do odrasle dobe, je pomembno upoštevati, da kombinirana terapija povzroči zastoj rasti. Ni gotovo, da bo omenjena zavora rasti reverzibilna.

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 kromosomom Philadelphia ali kronično mieloično levkemijo s pozitivnim izvidom na translokacijo bcr/abl.

Klinične izkušnje kažejo, da je možno pri večini zdravljenih bolnikov doseči večji ali manjši hematološki in citološki odziv. Večji citološki 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 kombiniranje interferona alfa-2b in citarabina (Ara-C), danega v prvih 12 mesecih zdravljenja, bistveno poveča pogostnost večjega citološkega odziva in bistveno podaljša skupno dolžino preživetja po 3 letih v primerjavi z monoterapijo z interferonom alfa-2b.

#### Multipli mielom

Zdravilo se pri tej indikaciji uporablja za vzdrževalno zdravljenje pri bolnikih, pri katerih je bila dosežena objektivna remisija (več kot 50 % zmanjšanje količine mielomskega proteina) po uvedbi začetne kemoterapije.

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

#### Folikularni limfom

Zdravljenje folikularnega limfoma z veliko tumorsko obremenitvijo kot adjuvantna terapija ob ustrezni kombinirani začetni kemoterapiji, npr. podobno shemi CHOP. Velika tumorska obremenitev je opredeljena s tem, da ima bolnik najmanj enega od naslednjih znakov: obsežno tumorsko maso (> 7 cm), prizadetost treh ali več skupin bezgavk (vsaka > 3 cm), sistemski simptomi (hujšanje > 10 %, zvišana telesna temperatura > 38°C več kot 8 dni, nočno znojenje), splenomegalija, ki sega pod popek, sindrom obstrukcije ali kompresije pomembnih organov, prizadetost orbite ali epiduralnih struktur, serozni izliv ali levkemija.

#### Karcinoidni tumor

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

#### Maligni melanom

Za adjuvantno terapijo pri bolnikih, ki po kirurškem posegu nimajo več boleznih, vendar obstaja pri njih še vedno veliko tveganje za sistemsko ponovitev boleznih, 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 obvladovanju boleznih.

Večodmerna pakiranja so namenjena le za posamezne bolnike.

Presnikje oblikovan tako, da njegovo vsebino 18 milijonov i.e., lahko odmerjamo v razponu od 1,5 do 6 milijonov i.e. S peresnikom lahko dajemo največ 12 odmerkov po 1,5 milijon i.e., v časovnem obdobju, ki ni daljše kot 4 tedne.

Vse farmacevtske oblike in koncentracije niso primerne za vse indikacije. Pozorno morate izbrati primerno obliko in koncentracijo.

Če se v teku zdravljenja z zdravilom IntronA za katerokoli od indikacij pojavijo neželeni dogodki, prilagodite odmerjanje ali ga začasno ukinite zdravljenje, dokler se neželeni dogodki ne ublažijo. Če po ustrezni prilagoditvi odmerka ugotavljate trdovratno ali ponavljajočo intoleranco za zdravilo ali če bolezen napreduje, ukinite terapijo z zdravilom IntronA. Zdravnika lahko po lastni presoji bolniku dovolijo, 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 času 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 ugotavljate nobenega izboljšanja serumske vrednosti HBV-DNA (ob največjem odmerku, ki ga bolnik še prenaša), morate terapijo z zdravilom IntronA ukiniti.

### Kronični hepatitis C

#### *Odrasli*

Zdravilo IntronA dajemo subkutano v odmerku 3 milijoni i.e. trikrat na teden (vsak drugi dan), za odrasle bolnike ne glede na to, ali zdravilo uporabljate v monoterapiji ali v kombinirani terapiji z ribavirinom.

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

IntronA 3 milijoni i.e. / $\text{m}^2$  dajemo subkutano trikrat na teden (vsak drugi dan), v kombinaciji s kapsulami ali peroralno raztopino (zjutraj in zvečer).

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

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

IntronA se uporablja v kombinaciji z ribavirinom.

Na podlagi poročil iz kliničnih raziskav, v katerih so navedeni podatki za 6-mesečno zdravljenje, priporočamo, da te bolnike zdravite 6 mesecev z zdravilom IntronA v kombinaciji z ribavirinom.

#### *Bolniki, ki še niso bili zdravljeni s tem zdravilom (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.

- IntronA v kombinaciji z ribavirinom

Na podlagi poročil iz kliničnih raziskav, v katerih so navedeni podatki za 12-mesečno zdravljenje, priporočamo, da te bolnike zdravite najmanj 6 mesecev z zdravilom IntronA v kombinaciji z ribavirinom.

Pri bolnikih z negativnim izvidom HCV-RNA po 6 mesecih, virusnim genotipom 1 (kar se določi na vzorcu, odvzetem pred terapijo) ter veliko virusno obremenitvijo pred začetkom zdravljenja tega podaljšajte še za 6 mesecev (t.j. skupaj 12 mesecev).

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

V kliničnih raziskavah tisti bolniki, ki po 6 mesecih zdravljenja niso pokazali virološkega odziva (HCV-RNA pod spodnjo mejo detekcije), tudi kasneje niso postali virološko odzivni (HCV-RNA pod spodnjo mejo detekcije 6 mesecev po prenehanju zdravljenja).

- IntronA v monoterapiji

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

Priporočamo, da bolnike zdravite z zdravilom IntronA v monoterapiji najmanj 3 do 4 mesece, potem pa opravite preiskave na HCV-RNA. Pri tistih bolnikih, ki imajo negativen izvid na HCV-RNA, nadaljujte z zdravljenjem.

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

Varnost in učinkovitost zdravljenja s kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina so ocenjevali pri otrocih in mladostnikih, ki jih predhodno še niso zdravili za hepatitis C.

Trajanje zdravljenja za otroke in mladostnike

- Genotip 1: Priporočeno trajanje zdravljenja je 1 leto. Pri bolnikih, ki niso dosegli virološkega odziva do 12. tedna, je zelo majhna verjetnost, da bodo postali stalno virološko odzivni (negativna napovedna vrednost 96 %). Zato je priporočljivo, da otrokom in mladostnikom, ki prejemajo zdravila IntronA in ribavirina, ukinete terapijo, če jim vrednost HCV-RNA v 12. tednu upade za  $< 2 \log_{10}$  v primerjavi s stanjem pred zdravljenjem oziroma če imajo v krvi merljivo količino HCV-RNA v 24. tednu zdravljenja.
- Genotip 2 or 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 večih hematoloških vrednosti po 1 do 2 mesecih terapije z zdravilom IntronA. Za izboljšanje vseh treh hematoloških vrednosti (število granulocitov, število trombocitov in vrednost hemoglobina) pa je lahko potrebnih 6 mesecev ali več. Ta režim zdravljenja vzdržujte, razen če bolezen hitro napreduje ali če bolnik zelo slabo prenaša zdravilo.

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 so ugotavljali koristi pri subkutanem odmerku 5 milijonov i.e./m<sup>2</sup> zdravila IntronA dnevno, danem skupaj s citarabinom (Ara-C) v subkutanem odmerku 20 mg/m<sup>2</sup> dnevno, 10 dni na mesec (do največjega dnevnega odmerka 40 mg). Ko bo 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 prekiniti po 8 do 12 tednih, 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) lahko po začetni indukcijski kemoterapiji dajete interferon alfa-2b subkutano kot monoterapijo v odmerku 3 milijoni 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) v času 18 mesecev. Svetujemo uporabo sheme, podobne shemi CHOP, 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 še odziva na interferon alfa-2b.

### Maligni melanom

Za uvedbo terapije dajte bolniku interferon alfa-2b intravensko v odmerku 20 milijonov i.e./m<sup>2</sup> na dan 5 dni na teden v času 4 tednov. 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>, dan subkutano 3 dni na teden (vsak drugi dan) v času 48 tednov.

Če se med zdravljenjem z interferonom alfa-2b pojavijo hudi neželeni dogodki, še posebej če število granulocitov pade na < 500/mm<sup>3</sup> ali če vrednost alanin-aminotransferaze/aspartat-aminotransferaze (ALT/AST) naraste na > 5-kratno zgornjo mejo normale, začasno prekinite zdravljenje, dokler se neželeni dogodek ne ublaži. Zdravljenje z interferonom alfa-2b ponovno uvedite z le 50 % prejšnjega odmerka. Če je intoleranca trdovratna tudi po prilagoditvi odmerka ali če število granulocitov upade na < 250/mm<sup>3</sup> ali se vrednost ALT/AST zviša na > 10-kratno zgornjo mejo normale, prekinite terapijo z interferonom alfa-2b.

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

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov,
- Anamneza hude obstoječe srčne bolezni, npr. nekontrolirano kongestivno srčno popuščanje, nedavni miokardni infarkt, hude aritmije,
- Huda ledvična ali jetrna insuficienca, vključno z insuficienco, 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 kratkotrajne ukinitve kortikosteroidov,
- Avtoimunski hepatitis ali avtoimunska bolezen v pretekli anamnezi, imunosuprimirani bolniki po transplantaciji,
- 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*

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

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

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

Med terapijo z zdravilom IntronA so pri nekaterih bolnikih opazili hude učinke na CŽS, še posebej depresijo, samomorilne misli in tudi poskus samomora, celo po ukinitvi zdravljenja, predvsem v 6-mesečnem obdobju spremljanja. Pri otrocih in mladostnikih so pogosteje poročali o samomorilnih mislih ali poskusu samomora 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 tudi pri otroci in mladostniki opazili druge psihiatrične neželene dogodke (npr. depresijo, čustveno labilnost in zaspanost). Opažali so tudi druge učinke interferona alfa na CŽS, vključno z agresivnostjo (ki je včasih usmerjena proti drugim, kot je ideja o umoru), bipolarno motnjo, manijo, zmedenostjo in spremembami duševnega statusa. Bolnike skrbno spremljajte, da ugotovite morebitne znake ali simptome psihiatričnih motenj. Če se pojavijo takšni simptomi, mora zdravnik, ki predpiše zdravilo, upoštevati potencialno resnost teh neželenih učinkov in mora po potrebi uvesti ustrezno terapijo. Če psihiatrični simptomi ne prenehajo ali se celo poslabšajo ali če ugotovite, da ima bolnik samomorilne misli, je priporočljivo, da prekinete zdravljenje z zdravilom IntronA in bolnika spremljate, po potrebi tudi s psihiatrično intervencijo.

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

Če ocenite, da je potrebno zdravljenje z interferonom alfa-2b 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 psihiatrične motnje.

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:*

Bolniki, okuženi s HCV, ki sočasno uživajo tudi opojne substance (alkohol, marihuano, itd.), imajo med zdravljenjem z interferonom alfa povečano tveganje za nov pojav psihiatričnih motenj ali za poslabšanje že obstoječih psihiatričnih motenj. Če ocenite, da je pri takšnih bolnikih potrebno zdravljenje z interferonom alfa, morate pri njih skrbno preveriti, ali imajo morda kakšno sočasno psihiatrično motnjo in če obstaja nevarnost uživanja opojnih substanc. V tem primeru jih je treba skrbno obravnavati in ustrezno zdraviti še pred uvedbo zdravila. Če je potrebno, uporabite interdisciplinarni pristop, skupaj 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 traja do 48 tednov, sta bila pri bolnikih, starih od 3 do 17 let, hujšanje in zavora rasti pogosta (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Dolgoročnejši podatki, ki so na voljo pri otrocih, zdravljenih s kombinirano terapijo s standardnim interferonom in ribavirinom, so tudi pokazali znatno zaostajanje v rasti (zmanjšanje telesne višine za > 15 percentilov v primerjavi z osnovno vrednostjo) pri 21 % otrok, kljub temu, da se ti že več kot 5 let niso zdravili s tem zdravilom.

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

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

- Pomembno je upoštevati, da kombinirana terapija povzroči zastoj rasti, za katerega ne moremo zagotovo reči, ali je reverzibilen.
- 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).

Kadarkoli je mogoče, je treba zdravljenje pri otroku uvesti po obdobju intenzivne rasti v puberteti, da bi zmanjšali tveganje za zavoro 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 razvije, 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.

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom, pri katerih ugotavljate 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.

#### *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 boleznimi in motnjami*

Zdravilo IntronA morate uporabljati previdno pri bolnikih z izčrpavajočimi boleznimi in motnjami, npr. pri tistih s pljučno boleznijo v anamnezi (npr. kronična obstruktivna pljučna bolezen) ali sladkorna bolezen z nagnjenostjo h ketoacidozi. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih z motnjami koagulacije (npr. tromboflebitisom, pljučno embolijo) ali hudo mielosupresijo.

#### *Pljučne bolezni in motnje*

Pri bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa, vključno s tistimi, ki so zdravljeni z zdravilom IntronA, so redko opažali pljučne infiltrate, pnevmonitis in pljučnico, ki so občasno vodili celi 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 4.5). Pri vseh bolnikih, ki dobijo zvišano telesno temperaturo, kašelj, dispnejo ali kakšne druge simptome dihal, morate opraviti rentgensko slikanje prsnega koša. Če rentgenogram pokaže pljučne infiltrate ali znake motenosti 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 ga opažali tudi pri tistih z malignimi boleznimi, zdravljenimi z interferonom alfa. Videti je, da pljučni neželeni učinki minejo ob takojšnji ukinitvi interferona alfa in zdravljenju s kortikosteroidi.

#### *Očesni neželeni dogodki*

V redkih primerih so po zdravljenju z alfa interferoni poročali o očesnih neželenih dogodkih (glejte poglavje 4.8), npr. krvavitvah v mrežnico, bombažu podobnih lisah 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 tistih z boleznimi, ki so lahko povezane z retinopatijo, npr. 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 nastopile konvulzije.

#### *Bolniki z 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 obstoječimi srčnimi motnjami in/ali tistih, ki so v napredovalih stadijih maligne bolezni, posnamete EKG 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. Ni podatkov otrocih in mladostnikih s srčno boleznijo v anamnezi.

#### *Hipertrigliceridemija*

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

#### *Bolniki s psoriazom in sarkoidozo*

Zaradi poročil, da je interferon alfa poslabšal obstoječo psoriazom in sarkoidozo, priporočamo, da pri bolnikih s psoriazom in sarkoidozo 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.

#### *Avtoprotiteles in avtoimunske bolezni*

Poročali so o pojavu avtoprotiteles in avtoimunskih bolezni med zdravljenjem z alfa interferoni. Bolniki, ki so nagnjeni k nastanku avtoimunskih bolezni, so lahko bolj ogroženi zaradi tega. Vse bolnike z znaki ali simptomi, ki bi lahko kazali na avtoimunsko bolezen, morate skrbno pregledati in preiskati ter pri njih ponovno oceniti razmerje med koristmi in tveganji nadaljnje terapije z interferonom (glejte tudi poglavji 4.4 Kronični hepatitis C, monoterapija (ščitnične motnje) 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 vpliva na oči, ušesa, 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. citarabinom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, tenipozidom) lahko poveča tveganje toksičnosti (tako jakost kot trajanje), ki je lahko smrtno nevarna ali povzroči celo smrt zaradi sočasno danega zdravila. Najpogosteje opaženi neželeni dogodki, ki so lahko smrtno nevarni ali smrtni, so npr. mukozitis, driska, nevtropenija, ledvična okvara ter motnje elektrolitnega ravnovesja. Zaradi nevarnosti povečane toksičnosti je potrebno skrbno prilagajanje odmerka zdravila IntronA in sočasno uporabljenih kemoterapevtikov (glejte poglavje 4.5). Pri uporabi zdravila IntronA skupaj s hidrokisečnino se lahko poveča pogostnost in izraženost kožnega vaskulitisa.

#### Kronični hepatitis C

##### *Kombinirana terapija z ribavirinom*

Če boste IntronA uporabljali skupaj z ribavirinom pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C, 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 (npr. pri bolnikih z genotipoma 2 in 3),

zdravljenje možno tudi brez histološke potrditve. Pri odločanju, ali je pred začetkom zdravljenja potrebna biopsija jeter, pogledajte v tekoče smernice za zdravljenje.

#### *Monoterapija*

V redkih primerih so se pri odraslih bolnikih, zdravljenih z zdravilom IntronA zaradi kroničnega hepatitisa C, pojavile ščitnične motnje, bodisi hipotiroza ali hipertiroza. V kliničnih raziskavah terapije z zdravilom IntronA so se pri 2,8 % vseh bolnikov pojavile ščitnične motnje. Te so lahko nadzorovali s konvencionalno terapijo motenj delovanja ščitnice. Mehanizem, prek katerega lahko IntronA vpliva na ščitnico, ni znan. Pred uvedbo terapije z zdravilom IntronA za zdravljenje kroničnega hepatitisa C določite serumsko koncentracijo tirotropnega hormona (TSH). Vse ščitnične motnje, 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 lahko z zdravili ohranjali koncentracijo TSH v normalnem razponu vrednosti. Motnje delovanja žleze ščitnice, ki so se pojavile med terapijo z zdravilom IntronA, niso minile ob prekinitvi terapije (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 tiroidee stimulirajočega 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 ohranjali v normalnem razponu samo z zdravili. Opazili so motnje delovanja žleze ščitnice med zdravljenjem z interferonom alfa-2b in ribavirinom. Če ugotovite motnje delovanja ščitnice, je treba pri bolniku pregledati to žlezo 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 okuženost s HCV/HIV*

Pri bolnikih, ki so okuženi tudi z virusom HIV in prejemajo visokoaktivno 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 z zdravilom IntronA v kombinaciji z ribavirinom in zidovudinom, se lahko poveča verjetnost za razvoj anemije.

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

#### *Zobne bolezni in bolezni parodonticija*

Pri bolnikih, ki so prejemali zdravilo IntronA z ribavirinom v kombinirani terapiji, so poročali o zobnih boleznih in boleznih parodonticija, 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 enkrat na teden spremljati delovanje jeter in število levkocitov ter diferencialno krvno sliko ob uvedbi terapije, med vzdrževalnim zdravljenjem 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 1,2 ml, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

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

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

Interakcij med zdravilom IntronA in drugimi zdravili še niso v celoti ovrednotili. Pri sočasni uporabi zdravila IntronA in drugih potencialno mielosupresivnih snovi priporočamo 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 snovmi morate spremljati serumsko koncentracijo teofilina in po potrebi prilagoditi odmerek 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 z interferonom alfa (glejte poglavje 4.4).

Uporaba zdravila IntronA skupaj z drugimi kemoterapevtiki (npr. citarabinom, ciklofosfamidom, doksorubicinom, tenipozidom) lahko poveča tveganje toksičnosti zdravila (tako jakost kot trajanje) (glejte poglavje 4.4).

Če boste zdravilo IntronA uporabljali v kombinaciji z ribavirinom pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C, 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 v tem primeru 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 uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem. 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 plodu, če se uporablja med nosečnostjo, zato je potrebna posebna previdnost v izogib nosečnosti pri bolnicah ter tudi pri partnerkah bolnikov, ki jemljejo zdravilo IntronA v kombinaciji z ribavirinom. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 4 mesece po zaključku zdravljenja. Bolniki ali njihove partnerke morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo 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 s stroji**

Bolnike poučite, da bodo lahko med zdravljenjem z zdravilom IntronA utrujeni, zaspani ali zmedeni, zato je priporočljivo, da se izogibajo vožnji ali delu s stroji.

#### **4.8 Neželeni učinki**

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

V kliničnih raziskavah, opravljenih pri širokem razponu indikacij in širokem razponu odmerkov (od 6 mio. i.e./m<sup>2</sup> na teden pri dlakastocelični levkemiji do največ 100 mio. i.e./m<sup>2</sup> na teden pri

melanomu), so bili najpogosteje opaženi neželeni zvišana telesna temperatura, utrujenost, glavobol in mialgija. Zvišana telesna temperatura in utrujenost sta pogosto izginila v roku 72 ur po prekinitvi ali ustavitvi zdravljenja.

#### Odrasli

V kliničnih preskušanjih pri skupini bolnikov s hepatitisom C so bolnike eno leto zdravili z zdravilom IntronA samostojno 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 predhodno nezdravljeni bolniki 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 postmarketinških izkušenj. V okviru razvrstitve po organskih sistemih so neželeni učinki dodatno navedeni po pogostnosti v naslednje kategorije: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) oziroma pogostnost ni znana. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<b>Preglednica 1</b> Neželeni učinki, o katerih so poročali med kliničnimi preskušnji ali v okviru postmarketinških izkušenj z uporabo zdravila IntronA, samostojno ali v kombinaciji z ribavirinom	
<b>Razporeditev po organskih sistemih</b>	<b>Neželeni učinki</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b> Zelo pogosti: Pogosti: Občasni: Redki:	faringitis*, virusna okužba* bronhitis, sinusitis, herpes simpleks (rezistenca), rinitis bakterijska okužba pljučnica <sup>§</sup> , sepsa
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b> Zelo pogosti: Pogosti: Zelo redki: Neznana pogostnost:	levkopenija trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija aplastična anemija popolna aplazija eritrocitov, idiopatska trombocitopenična purpura, trombotična trombocitopenična purpura
<b>Bolezni imunskega sistema<sup>§</sup></b> Zelo redki: Neznana pogostnost:	sarkoidoza, poslabšanje sarkoidoze sistemski lupus eritematosus, 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> Pogosti: Zelo redki:	hipotiroidizem <sup>§</sup> , hipertiroidizem <sup>§</sup> sladkorna bolezen, poslabšanje sladkorne bolezni
<b>Presnovne in prehranske motnje</b> Zelo pogosti: Pogosti: Zelo redki:	anoreksija hipokalcemija, dehidracija, hiperurikemija, žeja hiperglikemija, hipertrigliceridemija <sup>§</sup> , povečan tek

<p><b>Psihiatrične motnje<sup>§</sup></b>  Zelo pogosti:  Pogosti:  Redki:  Zelo redki:  Neznana pogostnost:</p>	<p>depresija, nespečnost, tesnoba, čustvena labilnost*, vznemirjenost, živčnost  zmedenost, motnje spanja, zmanjšana spolna sla samomorilne misli  samomor, poskusi samomora, agresivno obnašanje (včasih je agresija usmerjena proti drugim), psihoza, vključno s halucinacijami  misel na samomor, spremembe duševnega stanja<sup>§</sup>, manija, bipolarna motnja</p>
<p><b>Bolezni živčevja<sup>§</sup></b>  Zelo pogosti:  Pogosti:  Občasni:  Zelo redki:  Neznana pogostnost:</p>	<p>omotica, glavobol, zmanjšana koncentracija, suha usta tremor, parestezije, hipoestezija, migrena, pordelost, somnolenca, motnje okusa  periferna nevropatija  možganskožilne krvavitve, možganskožilna ishemija, epileptični napad, motnje zavesti, encefalopatija mononevropatije, koma<sup>§</sup></p>
<p><b>Očesne bolezni</b>  Zelo pogosti:  Pogosti:  Redki:</p>	<p>zamegljen vid  konjunktivitis, motnje vida, motnje solznih žlez, očesne bolečine  mrežnične krvavitve<sup>§</sup>, retinopatija (vključno z edemom makule), zamašitev mrežnične arterije ali vene<sup>§</sup>, nevritis vidnega živca, papiloedem, zmanjšanje ostrine vida ali vidnega polja, belkaste lise na očesnem ozadju<sup>§</sup></p>
<p><b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>  Pogosti:  Zelo redki:</p>	<p>vrtočlavlava, tinitus  izguba sluha, motnje sluha</p>
<p><b>Srčne bolezni</b>  Pogosti:  Redki:  Zelo redki:  Neznana pogostnost:</p>	<p>palpitacije, tahikardija  kardiomiopatija  miokardni infarkt, ishemija srca  kongestivno srčno popuščanje, perikardni izliv, aritmije</p>
<p><b>Žilne bolezni</b>  Pogosti:  Zelo redki:</p>	<p>hipertenzija  periferna ishemija, hipotenzija<sup>§</sup></p>
<p><b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>  Zelo pogosti:  Pogosti:  Zelo redki:</p>	<p>dispneja*, kašelj*  epistaksa, bolezni dihal, zamašen nos, rinoreja, neproduktiven kašelj  pljučni infiltrati<sup>§</sup>, pnevmonitis<sup>§</sup></p>
<p><b>Bolezni prebavil</b>  Zelo pogosti:  Pogosti:  Zelo redki:</p>	<p>navzea oz. bruhanje, trebušne bolečine, driska, stomatitis, dispepsija  ulcerozni stomatitis, bolečine v zgornjem desnem kvadrantu trebuha, glositis, gingivitis, zaprtje, vodeno blato  pankreatitis, ishemični kolitis, ulcerozni kolitis, krvavitve iz</p>

Neznana pogostnost:	dlesni periodontalna bolezen NOS, zobna bolezen NOS <sup>§</sup>
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b> Pogosti: Zelo redki:	hepatomegalija hepatotoksičnost (vključno s smrtnimi primeri)
<b>Bolezni kože in podkožja</b> Zelo pogosti: Pogosti: Zelo redki:	alopecija, pruritus*, suha koža*, izpuščaj*, povečano potenje psoriza (nov pojav ali poslabšanje obstoječe) <sup>§</sup> , makulopapulozni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, ekcem, eritem, kožna bolezen Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b> Zelo pogosti: Pogosti: Zelo redki:	mialgija, artralgiya, mišičnoskeletne bolečine artritis rabdmioliza, miozitis, krči v nogah, bolečine v hrbtu
<b>Bolezni sečil</b> Pogosti: Zelo redki:	pogosto uriniranje ledvična odpoved, ledvična insuficienca, nefrotski sindrom
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b> Pogosti:	amenoreja, bolečine v dojkah, dismenoreja, menoragija, motnje menstruacije, bolezni nožnice
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b> Zelo pogosti: Pogosti: 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 prsih, splošno slabo počutje bolečina na mestu injiciranja nekroza na mestu injiciranja, obrazni edem
<b>Preiskave</b> Zelo pogosti:	hujšanje

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

<sup>§</sup>Glejte poglavje 4.4.

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

Neželeni učinki, ki so jih opažali pri hepatitisu C, so v skladu s tistimi, o katerih so poročali pri uporabi zdravila IntronA za druge indikacije, z nekaterimi pričakovanimi povečanjem incidence v odvisnosti od odmerka zdravila. Na primer, v raziskavi visokodozne adjuvantne terapije z zdravilom IntronA pri bolnikih z melanomom so bile incidence utrujenosti, zvišana telesna temperatura, 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 povečala pri visokodozni terapiji (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 zdravili s prilagajanjem odmerka.

Videti je bilo, da kardiovaskularni (KVS) neželeni pojavi, še posebej aritmija, statistično korelirajo predvsem z obstoječo KVS boleznijo in predhodno terapijo s kardiotoksičnimi snovmi (glejte poglavje 4.4). V redkih primerih so poročali po ukinitvi interferona alfa o prehodni reverzibilni kardiomiopatiji pri bolnikih, ki niso imeli nikakršnih znakov srčne bolezni (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi alfa interferonov so poročali o širokem razponu avtoimunskih in imunsko odvisnih motenj, npr. motnjah delovanja žleze ščitnice, sistemski lupus eritematosus, reumatoidni artritis (novonastali ali že poslabšan), 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 dušičnih retentov iz sečnine v serumu. Poročali so o resni in navadno reverzibilni pancitopeniji. Povečanje serumske vrednosti ALT/AST (SGPT/SGOT) so opazili kot motnjo pri nekaterih bolnikih brez hepatitisa in tudi pri nekaterih bolnikih s kroničnim hepatitisom B, in je sovpadalo 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 pri pediatričnih bolnikih 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 telesna višina zmanjšala za > 15 percentilov, pri 10 od teh 20 otrok pa se je telesna višina zmanjšala za > 30 percentilov od začetka zdravljenja do konca dolgoročnega spremljanja bolnikov (do 5 let). V času kombinirane terapije z zdravilom IntronA in ribavirinom, ki je trajala do 48 tednov, so opazili zavoro rasti, katere reverzibilnost ni gotova. 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 pogosteje poročali o samomorilnih mislih ali poskusih samomora kot pri odraslih bolnikih (2,4 % v primerjavi z 1 %) med zdravljenjem in v 6-mesečnem obdobju spremljanja bolnikov po zdravljenju. Kot odrasli bolniki so imeli tudi otroci in mladostniki še druge psihiatrične neželene dogodke (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 za otroke in mladostnike.

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

<b>Preglednica 2</b> Neželeni učinki, o katerih so v kliničnih preskušanjih poročali pri otrocih in mladostnikih zdravljenih s kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina	
<b>Razporeditev po organskih sistemih</b>	<b>Neželeni učinki</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b> Zelo pogosti: Pogosti:	virusna okužba, faringitis glivična okužba, bakterijska okužba, pljučna okužba, vnetje srednjega ušesa, zobni absces, herpes simpleks, okužba sečil, vaginitis, gastroenteritis
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b> Pogosti:	neoplazme (nedoločene)
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b> Zelo pogosti: Pogosti:	anemija, nevtropenija trombocitopenija, limfadenopatija
<b>Bolezni endokrinega sistema</b> Zelo pogosti: Pogosti:	hipotiroidizem <sup>§</sup> hipertiroidizem <sup>§</sup> , virilizem
<b>Presnovne in prehranske motnje</b> Zelo pogosti: Pogosti:	anoreksija hipertrigliceridemija <sup>§</sup> , hiperurikemija, povečan tek
<b>Psihiatrične motnje<sup>§</sup></b> Zelo pogosti: Pogosti:	depresija, čustvena nestabilnost, nespečnost samomorilne misli, agresivne reakcije, zmedenost, vedenjske motnje, vznemirjenost, somnambulizem, tesnoba, živčnost, motnje spanja, nenormalne sanje, apatija
<b>Bolezni živčevja<sup>§</sup></b> Zelo pogosti: Pogosti:	glavobol, omotica hiperkinezija, tremor, disfonija, parestezije, hipoestezija, hiperestezija, zmanjšana koncentracija, somnolenca
<b>Očesne bolezni</b> Pogosti:	konjunktivitis, očne bolečine, motnje vida, bolezni solzne žleze
<b>Žilne bolezni</b> Pogosti:	Zardevanje, bledica
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b> Pogosti:	dispneja, tahipneja, epistaksa, kašelj, zamašen nos, draženje nosne sluznice, rinoreja, kihanje
<b>Bolezni prebavil</b> Zelo pogosti: Pogosti:	driska, bruhanje, navzea, trebušne bolečine razjede v ustih, ulcerozni stomatitis, stomatitis, bolečine v desnem zgornjem kvadrantu trebuha, dispepsija, glositis, gastroezofagealni refluks, bolezni rektuma, bolezen prebavil,

	zaprtje, vodeno blato, zobobol, zobne bolezni
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b> Pogosti:	motnje delovanja jeter
<b>Bolezni kože in podkožja</b> Zelo pogosti: Pogosti:	alopecija, izpuščaj preobčutljivostne reakcije na svetlobo, makulopapulozni izpuščaj, ekcem, akne, kožne bolezni, bolezni nohtov, obarvanje kože, pruritus, suha koža, eritem, podplutbe, povečano potenje
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b> Zelo pogosti:	artralgija, mialgija, mišičnoskeletne bolečine
<b>Bolezni sečil</b> Pogosti:	enureza, motnje uriniranja, urinska inkontinenca
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b> Pogosti:	<u>ženske</u> : amenoreja, menoragija, motnje menstruacije, bolezni vagine <u>moški</u> : bolečine v modih
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b> Zelo pogosti: 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 prsih, astenija, edem, bolečine na mestu injiciranja
<b>Preiskave</b> Zelo pogosti:	zmanjšana rast (premajhna telesna višina in/ali masa glede na starost) <sup>§</sup>
<b>Poškodbe in zastrupitve</b> Pogosti:	laceracije na koži

<sup>§</sup>glejte poglavje 4.4

#### 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

IntronA je sterilna, stabilna oblika visokoprečiščenega interferona alfa-2b, ki ga izdelujemo 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 telesne celice v odziv na virusno okužbo 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 mišje interferone, kar kaže na vrstno specifičnost. Tudi raziskave na drugih interferonih 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 sproži interferon po vezavi na celično membrano zapleteno kaskado znotrajceličnih procesov, med drugim indukcijo nekaterih 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 različnimi oblikami imunomodulacijskega delovanja, kot je npr. okrepitev fagocitne aktivnosti makrofagov in povečanje specifične citotoksičnosti limfocitov za tarčne celice. Katerikoli 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 imunomodulacijsko delovanje.

Rekombinantni interferon alfa-2b tudi zavira replikacijo virusov *in vitro* in *in vivo*. Četudi natančen mehanizem delovanja rekombinantnega interferona alfa-2b proti virusom 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 interferonom alfa-2b, opažali zmanjšano hitrost rasti in v nekaterih primerih depresijo.

#### Kronični hepatitis C pri odraslih bolnikih

Pri odraslih bolnikih, ki so prejeli interferon v kombinaciji z ribavirinom je bil trajen virološki odziv 47 %. Boljša učinkovitost pa se je pokazala pri uporabi pegiliranega interferona z

ribavirinom (v študiji, opravljeni pri bolnikih, ki še niso prejeli tega zdravila, je bil z uporabo ribavirina v odmerku > 10,6 mg/kg,  $p < 0,01$  61 % dosežen trajen virološki odziv na zdravljenje).

Zdravilo IntronA v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom so raziskovali 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 ohranjen 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 polimerazne verižne reakcije 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 ohranjen virološki odziv. Pogostnosti ohranjenega virološkega odziva za terapevtske skupine, zdravljene eno leto z zdravilom IntronA v monoterapiji ali v kombinaciji z ribavirinom (iz dveh raziskav) so podane 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 prognostične dejavnika, ki vplivata na pogostnost odziva. Povečana pogostnost odziva na kombinacijo zdravila IntronA in ribavirina, v primerjavi s samim zdravilom IntronA, se ohrani v vseh podskupinah. Relativna koristnost 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**).

Pogostnosti odziva v teh raziskavah so se povečevale z zdravljenjem po predpisih. Ne glede na genotip so imeli bolniki, ki so prejeli IntronA skupaj z ribavirinom in so prejeli  $\geq 80$  % terapije, večji ohranjen 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> Pogostnosti ohranjenega virološkega odziva pri uporabi zdravila IntronA in ribavirina (enoletno zdravljenje) glede na genotip in virusno obremenitev			
<b>HCV Genotip</b>	<b>I N=503 C95-132/I95-143</b>	<b>I/R N=505 C95-132/I95-143</b>	<b>I/R N=505 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 $\leq 2$ milijona kopij/ml	25 %	33 %	45 %

Genotip 1 > 2 milijona 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 z virusoma HCV in 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 opravljenih 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 času 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						
	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 testa hi-kvadrat

b: vrednost p na podlagi testa hi-kvadrat

c: preiskovanci s telesno maso < 75 kg so prejeli odmerek 100 µg/teden pegiliranega interferona alfa-2b in preiskovanci s telesno maso ≥ 75 kg so prejeli 150 µg/teden pegiliranega interferona alfa-2b.

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 interferon alfa relapsom 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 samega 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 stalnega 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 stalnim virološkim odzivom od skupaj 492 je prišlo do ponovitve bolezni v času te študije.

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

Stalni virološki odziv po zdravljenju kronične okužbe z virusom hepatitisa C z nepegiliranim interferonom alfa-2b (z ali brez ribavirina) vodi dodolgotrajnega očistkavirusa 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

Opravljeni 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 in 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 15 mg/kg na dan v času enega leta, čemur je sledilo 6-mesečno spremljanje po zdravljenju. V študijo je bilo vključenih 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 študijah je bil delež trajenega virološkega odziva pri otrocih in mladostnikih podoben tistemu pri odraslih. Zaradi pomanjkanja podatkov v teh

dveh multičentričnih študijah 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 + 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 ohranjanja trajnega virološkega odziva (SVR - sustained virologic response) in oceniti vpliv nadaljnjega negativnega izvida o 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 enega se je ohranil trajni virološki odziv med dolgoročnim spremljanjem po zaključku zdravljenja z interferonom alfa-2b in ribavirinom. Kaplan-Meierjeva ocena ohranitve trajnega virološkega odziva v času 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.

#### *Izledki 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, in sicer enkrat na teden v času 24 ali 48 tednov, glede na njihov genotip HCV in virusno breme na začetku preskušanja. Vse bolnike so spremljali še 24 tednov po zdravljenju. Zdravljenje je prejelo skupaj 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. Skupina bolnikov, vključenih 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 peginterferona alfa-2b in ribavirina, poglavje 4.4). Povzetek izsledkov študije je podan v **Preglednici 6**.

<b>Preglednica 6</b> Pogostnosti trajnega virološkega odziva ( $n^{a,b}$ (%)) pri predhodno nezdravljenih otrocih in mladostnikih po genotipu in dolžini zdravljenja - vsi preizkušanci 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 preizkušancev, ki so se odzvali na zdravljenje, in število preizkušancev z danim genotipom virusa ter določena dolžina 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 subkutanem injiciranju je bila podobna tisti po intravenskem 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 več niso bile merljive. Razpolovna doba eliminacije je bila približno 2 uri.

Koncentracija interferona v seču 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 kakršnimkoli drugim avtoimunskim pojavom. Pri bolnikih s hepatitisom niso opažali prenehanja odzivnosti, kar naj bi bilo posledica 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 otrokom ali mladostnikom s kroničnim hepatitisom C		
<b>Parameter</b>	<b>Ribavirin</b> 15 mg/kg na dan v obliki 2 deljenih odmerkov (n = 17)	<b>IntronA</b> 3 mio i.e./m <sup>2</sup> 3-krat na teden (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 zdravljениm bolnikom, je bila ta še vedno zelo majhna v primerjavi s terapevtskimi plazemskimi koncentracijami ribavirina.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Četudi interferon na splošno šteje 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 izrazitejšje 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 teratogen za podgane in kunce in da ne vpliva negativno na nosečnost, 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 dogodkov.

### 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 odmerek ribavirina pri podganah (če boste zdravilo IntronA uporabljali v kombinaciji z ribavirinom, glejte poglavje 5.3 SPC za zdravilo Rebetol).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

brezvodni natrijev hidrogenfosfat  
natrijev dihidrogen fosfat monohidrat  
dinatrijev edetat  
natrijev klorid  
meta-krezol  
polisorbat 80  
voda za injekcije q.s.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

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

### **6.3 Rok uporabnosti**

15 mesecev.

Med uporabo je zdravilo kemično in fizikalno stabilno 27 dni pri temperaturi med 2 in 8 °C. Z mikrobiološkega stališča lahko zdravilo po odpiranju shranjujete največ 27 dni pri temperaturi med 2 in 8 °C. Za čas shranjevanja in druge pogoje shranjevanja med uporabo je odgovoren uporabnik.

### **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**

1,2 ml raztopine (kar ustreza 18 milijonom i.e.) v peresniku, ki sestoji iz vložka (iz stekla tipa I), zaprtega na enem koncu z zaporko (iz aluminija) z obrobo (iz bromobutilne gume) in na drugem z batom (iz bromobutilne gume).  
Pakiranje vsebuje tudi 12 injekcijskih igel in 12 čistilnih tamponov.  
Velikosti pakiranj: 1, 2 ali 8 kompletov.  
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Vse farmacevtske oblike in koncentracije niso primerne za vse indikacije. Prosimo pozorno izberite primerno obliko in koncentracijo.

IntronA, raztopina za injiciranje v večodmernem peresniku, se injicira subkutano po postavitvi injekcijske igle in nastavitvi predpisanega odmerka.

Peresnik vzemite iz hladilnika približno 30 minut pred uporabo, da se bo raztopina za injiciranje lahko segrela na sobno temperaturo (na največ 25 C).

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

Vsak peresnik je namenjen uporabi za največ 4 tedne in ga morate po tem času zavreči. Za vsak odmerek morate uporabiti novo injekcijsko iglo. Po vsaki uporabi morate injekcijsko iglo zavreči na varen način in peresnik takoj vrniti v hladilnik. V 4 tednih je peresnik lahko izpostavljen temperaturi 25 C skupaj največ 48 ur (dva dni), če ste ga nenamerno pozabili takoj vrniti v hladilnik.

V pakiranju je dovolj igel in tamponov, da si lahko z uporabo peresnika IntronA bolnik da tudi najmanjše še merljive odmerke. Bolnika poučite, da mora vse odvečne igle in tampone, ki mu preostanejo po dajanju končnega odmerka s peresnikom, zavreči na ustrezen in varen način.

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

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite skladno z lokalnimi predpisi.

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

Merck Sharp & Dohme Ltd  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Velika Britanija

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

EU/1/99/127/031  
EU/1/99/127/032  
EU/1/99/127/033

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

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 9. marec 2000  
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 9. marec 2010

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

24.10.2011

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