ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IntronA 3 miliony j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka z roztworem do wstrzykiwań lub infuzji, zawiera 3 miliony j.m. rekombinowanego interferonu alfa-2b wytwarzanego przez szczep *E. coli* z zastosowaniem techniki rekombinowanego DNA w 0,5 ml roztworu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji.
Przejrzysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B
Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z potwierdzoną replikacją wirusa zapalenia wątroby typu B [wykrycie DNA wirusa HBV (HBV-DNA) i antygenu wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBeAg)], ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz z histologicznie potwierdzonym czynnym zapaleniem wątroby i (lub) zwłóknieniem.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Przed rozpoczęciem leczenia preparatem IntronA, należy uwzględnić wyniki badań klinicznych, w których porównywano leczenie preparatem IntronA z pegylowanym interferonem (patrz punkt 5.1).

Dorośli
IntronA jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz bez dekompensacji czynności wątroby, u których stwierdza się RNA wirusa HCV (HCV-RNA) (patrz punkt 4.4).

Najlepszym sposobem stosowania produktu IntronA w tym wskazaniu jest skojarzone podawanie z rybawiryną.

Dzieci w wieku 3 lat i starsze oraz młodzież
IntronA jest wskazany, w schemacie leczenia skojarzonego z rybawiryną, w leczeniu dzieci w wieku 3 lat lub powyżej i młodzieży, chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C wcześniej nieleczonych, bez cech dekompensacji czynności wątroby i ze stwierdzonym HCV-RNA.

Podejmując decyzję o nieodraczaniu leczenia do chwili osiągnięcia wieku dorosłego, należy wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone powodowało zahamowanie wzrostu. Nie ma pewności, czy zahamowanie wzrostu jest przemijające.
Decyzję o rozpoczęciu leczenia należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie (patrz punkt 4.4).

Białaczka włochatokomórkowa
Leczenie pacjentów z białaczką włochatokomórkową.

Przewlekła białaczka szpikowa
Monoterapia
Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia lub translokacją bcr/abl.

Doświadczenie kliniczne wskazuje, że duża lub mała odpowiedź hematologiczna i cytogenetyczna uzyskiwana jest u większości leczonych pacjentów. Duża odpowiedź cytogenetyczna definiowana jest jako < 34% Ph+ komórek białaczkowych w szpiku kostnym, natomiast mała odpowiedź definiowana jest jako ≥ 34%, ale < 90% Ph+ komórek białaczkowych w szpiku.

Leczenie skojarzone
Skojarzone stosowanie interferonu alfa-2b i cytarabiny (Ara-C), podawanej w okresie pierwszych 12 miesięcy leczenia, istotnie zwiększało wskaźnik dużych odpowiedzi cytogenetycznych oraz znacząco zwiększało ogólną przeżywalność po trzech latach w porównaniu do stosowania interferonu alfa-2b w monoterapii.

Szpiczak mnogi
Jako leczenie podtrzymujące u pacjentów, którzy uzyskali obiektywną remisję (ponad 50% zmniejszenie stężenia białka szpiczaka) w wyniku chemioterapii indukcyjnej.

Obecne doświadczenie kliniczne wskazuje, że leczenie podtrzymujące interferonem alfa-2b wydłuża czas trwania fazy plateau; jednakże wpływ na ogólne przeżycie nie został ostatecznie wykazany.

Chłoniak grudkowy
Leczenie chłoniaka grudkowego o dużej masie nowotworu jako uzupełnienie właściwej, skojarzonej, chemioterapii indukcyjnej, takiej jak w schematach podobnych do CHOP. Duża masa nowotworu jest określana przez stwierdzenie co najmniej jednego z następujących objawów: jedno ognisko nowotworu o dużej masie (> 7 cm), zajęcie trzech lub więcej grup węzłów chłonnych (każdy > 3 cm), objawy ogólne (zmniejszenie masy ciała > 10%, gorączka > 38°C przez okres dłuższy niż 8 dni lub poty nocne), powiększenie śledziony poniżej pępka, niedrożność dużych narządów lub zespół ucisku, zajęcie oczodołu lub przestrzeni nadtwardówkowej, wysięk surowiczy lub białaczka.

Rakowiak
Leczenie rakowiaków z przerzutami do węzłów chłonnych lub do wątroby oraz z „zespołem rakowiaka".

Czerniak złośliwy
Jako leczenie pomocnicze u pacjentów, którym usunięto nowotwór operacyjnie, ale którzy mają duże ryzyko uogólnionego nawrotu, np. pacjenci z pierwotnym lub nawrotowym (stwierdzonym klinicznie lub histologicznie) zajęciem węzłów chłonnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w leczeniu danej choroby.

Nie wszystkie postaci farmaceutyczne i moce są właściwe dla pewnych wskazań. Należy wybrać właściwą postać farmaceutyczną i moc.

Jeżeli w czasie stosowania produktu IntronA w którymkolwiek ze wskazań wystąpią działania niepożądane, należy zmodyfikować dawkę leku lub przerwać leczenie do czasu ustąpienia działań niepożądanych. Jeżeli wystąpi stała lub nawracająca nietolerancja leku pomimo dostosowania dawki lub dojdzie do postępu choroby, leczenie produktem IntronA należy przerwać. Lekarz decyduje, czy pacjent może samodzielnie stosować lek podskórnie w ramach schematów leczenia podtrzymującego.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B
Zalecana dawka mieści się w zakresie od 5 do 10 milionów j.m. podawanych podskórnie trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) przez okres 4 do 6 miesięcy.

Podawaną dawkę należy zmniejszyć o 50% w przypadku wystąpienia zaburzeń hematologicznych (liczba białych krwinek < 1500/mm^3, granulocytów < 1000/mm^3, płytek krwi < 100 000/mm^3). Leczenie należy przerwać w przypadku ciężkiej leukopenii (< 1200/mm^3), ciężkiej neutropenii (< 750/mm^3) lub ciężkiej małopłytkowości (< 70 000/mm^3).

Jeśli u pacjenta po 3-4 miesiącach leczenia (maksymalną tolerowaną dawką leku) nie ma poprawy dotyczącej HBV-DNA w surowicy, leczenie produktem IntronA należy przerwać.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C
Dorośli
IntronA podawany jest dorosłym pacjentom podskórnie w dawce 3 milionów j.m. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień), zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z rybawiryną.

Dzieci w wieku 3 lat lub starsze i młodzież
IntronA podawany jest podskórnie w dawce 3 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) w skojarzeniu z rybawiryną w postaci kapsułek lub roztworu doustnego w dwóch dawkach podzielonych podawanych z posiłkiem (rano i wieczorem).

(Aby uzyskać informacje o dawkowaniu rybawiryny w kapsułkach oraz zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania w przypadku leczenia skojarzonego, patrz ChPL rybawiryny. Dzieci i młodzież, o masie ciała < 47 kg lub nie mogący połknąć kapsułek, patrz ChPL rybawiryny w postaci roztworu doustnego.)

Pacjenci z nawrotem choroby (dorośli)
IntronA jest podawany w leczeniu skojarzonym z rybawiryną.

Na podstawie wyników badań klinicznych, z których dostępne dane dotyczą leczenia przez 6 miesięcy, zaleca się, aby pacjenci byli leczeni produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną przez 6 miesięcy.

Pacjenci dotychczas nie leczeni (dorośli)
Skuteczność produktu IntronA jest zwiększona, gdy stosuje się go w skojarzeniu z rybawiryną. IntronA należy podawać w monoterapii głównie w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania rybawiryny.

- IntronA w leczeniu skojarzonym z rybawiryną
Na podstawie wyników badań klinicznych, z których dostępne dane dotyczą leczenia przez 12 miesięcy, zaleca się, aby pacjenci byli leczeni produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną przez co najmniej 6 miesięcy.

Leczenie należy kontynuować przez kolejne 6 miesięcy (tj. łącznie 12 miesięcy) u pacjentów, u których nie stwierdza się HCV-RNA w 6. miesiącu leczenia i u których przed leczeniem występowało duże miano wirusa o genotypie 1 (co określono w próbce pobranej przed leczeniem).

Aby wydłużyć leczenie do 12 miesięcy, należy brać pod uwagę inne negatywne czynniki prognostyczne (wiek > 40 lat, płeć męska, włóknienie wątroby z powstawaniem mostków).

W czasie badań klinicznych u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi wirusologicznej po 6 miesiącach leczenia (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności), nie wystąpiła trwała odpowiedź wirusologiczna (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności w 6 miesięcy po zakończeniu badania).

- IntronA w monoterapii
Optymalny okres leczenia produktem IntronA w monoterapii nie jest jeszcze w pełni określony. Zaleca się stosowanie przez okres od 12 do 18 miesięcy.

Zaleca się, aby stosować IntronA w monoterapii przez co najmniej 3-4 miesiące, a następnie oznaczyć HCV-RNA. Leczenie należy kontynuować u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV-RNA.

Pacjenci dotychczas nie leczeni (dzieci i młodzież)
Skuteczność i bezpieczeństwo produktu IntronA w skojarzeniu z rybawiryną badano u dzieci i młodzieży, wcześniej nieleczonych z powodu przewlekłego zapalenia wątroby typu C.

Czas trwania leczenia u dzieci i młodzieży

- Genotyp 1: Zalecany czas leczenia wynosi jeden rok. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi wirusologicznej po upływie 12 tygodni leczenia jest bardzo małe prawdopodobieństwo uzyskania stałej odpowiedzi wirusologicznej (negatywna wartość prognostyczna 96%). Zaleca się, aby u dzieci i młodzieży otrzymujących leczenie skojarzone produktem IntronA i rybawiryną przerwać terapię, jeżeli w 12. tygodniu wartość HCV-RNA spadnie < 2 $\log_{10}$ w porównaniu z wartością przed leczeniem, bądź w przypadku wykrycia HCV-RNA w 24. tygodniu leczenia.
- Genotyp 2/3: Zalecany czas leczenia wynosi 24 tygodnie.

Białaczka włochatokomórkowa
Zalecaną dawką są 2 miliony j.m./m^2 pc., podawane podskórnie trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) zarówno u pacjentów po splenektomii, jak i u tych, u których nie wykonywano splenektomii. U większości pacjentów z białaczką włochatokomórkową normalizacja jednej lub więcej zmiennych hematologicznych występuje w ciągu jednego do dwóch miesięcy leczenia produktem IntronA. Poprawa w zakresie wszystkich trzech parametrów hematologicznych (liczba granulocytów, liczba płytek krwi i stężenie hemoglobiny) może wymagać sześciu lub więcej miesięcy. Schemat ten należy utrzymywać, chyba że choroba wykazuje szybki postęp lub pojawią się objawy ciężkiej nietolerancji.

Przewlekła białaczka szpikowa
Zalecaną dawką produktu IntronA jest 4 do 5 milionów j.m./m^2 pc., podawane podskórnie codziennie. U niektórych pacjentów nastąpiła poprawa po stosowaniu produktu IntronA w dawce 5 milionów j.m./m^2 pc., podawanym podskórnie codziennie, w leczeniu skojarzonym z cytarybiną (Ara-C) w dawce 20 mg/m^2 pc., podawaną podskórnie codziennie, przez 10 dni w miesiącu (do maksymalnej dawki dobowej 40 mg). Po uzyskaniu kontroli nad liczbą krwinek białych należy podawać maksymalną tolerowaną dawkę produktu IntronA (4 do 5 milionów j.m./m^2 pc. codziennie), aby utrzymać remisję hematologiczną.

Stosowanie produktu IntronA należy przerwać po 8 do 12 tygodniach, jeżeli nie uzyska się co najmniej częściowej remisji hematologicznej lub klinicznie istotnego zmniejszenia liczby komórek białaczkowych.

Szpiczak mnogi
Leczenie podtrzymujące
u pacjentów w fazie plateau (ponad 50% zmniejszenie stężenia białka monoklonalnego) po wstępnej chemioterapii indukcyjnej, interferon alfa-2b można podawać w monoterapii, podskórnie, w dawce 3 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień).

Chłoniak grudkowy
Dodatkowo z chemioterapią można podawać interferon alfa-2b podskórnie w dawce 5 milionów j.m. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) przez okres 18 miesięcy. Zaleca się stosowanie schematów podobnych do CHOP, ale kliniczne doświadczenie dotyczy tylko schematu CHVP (cyklofosfamid, doksorubicyna, tenipozyd i prednizolon).

Rakowiak
Zwykle stosowaną dawką jest 5 milionów j.m. (3 do 9 milionów j.m.), podawane podskórnie trzy razy w tygodniu (co drugi dzień). Pacjenci z zaawansowaną chorobą mogą wymagać dawki dobowej 5 milionów j.m. Podawanie leku należy przerwać na czas operacji i okres pooperacyjny. Leczenie można kontynuować tak długo, jak długo pacjent reaguje na leczenie interferonem alfa-2b.

Czerniak złośliwy
Jako leczenie indukcyjne, interferon alfa-2b podawany jest dożylnie w dawce 20 milionów j.m./m^2 pc. codziennie przez 5 dni w tygodniu przez okres 4 tygodni; obliczona dawka interferonu alfa-2b jest dodawana do 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań i podawana w 20-minutowym wlewie (patrz punkt 6.6). W leczeniu podtrzymującym zaleca się dawkę 10 milionów j.m./m^2 pc. podawaną podskórnie przez 3 dni w tygodniu (co drugi dzień), przez 48 tygodni.

Jeżeli w czasie leczenia interferonem alfa-2b wystąpią ciężkie działania niepożądane, zwłaszcza jeśli liczba granulocytów zmniejszy się < 500/mm^3 lub stosunek aktywności aminotransferazy alaninowej do aktywności aminotransferazy asparaginowej (AlAT/AspAT) zwiększy się > 5 razy powyżej górnej granicy normy, należy odstawić lek do czasu aż ustąpią działania niepożądane. Podawanie interferonu alfa-2b można ponownie rozpocząć, stosując 50% poprzedniej dawki. Jeśli po zmianie dawki utrzymuje się nietolerancja lub jeśli liczba granulocytów zmniejszy się < 250/mm^3, lub stosunek AlAT/AspAT wzrośnie > 10 razy powyżej górnej granicy normy, leczenie interferonem alfa-2b należy przerwać.

Pomimo iż optymalna (minimalna) dawka konieczna do uzyskania pełnej poprawy klinicznej jest nieznana, należy podawać pacjentom zalecane dawki, a w przypadku wystąpienia toksyczności zmniejszać je jak opisano wyżej.

IntronA może być podawany zarówno za pomocą strzykawek szklanych, jak i jednorazowych plastikowych.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Wcześniej ujawniona ciężka choroba serca w wywiadzie, np. nieleczona zastoinowa niewydolność serca, przebyty niedawno zawał mięśnia serca, ciężkie zaburzenia rytmu serca.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby, w tym wywołane przerzutami.
- Padaczka i (lub) zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (patrz punkt 4.4).
- Przewlekłe zapalenie wątroby ze zdekompensowaną marskością wątroby.
- Przewlekłe zapalenie wątroby u pacjentów leczonych obecnie lub niedawno lekami immunosupresyjnymi, z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia kortykosteroidami.
- Autoimmunologiczne zapalenie wątroby; choroba autoimmunologiczna w wywiadzie; pacjenci po przeszczepach narządów, poddawani terapii immunosupresyjnej.
- Wcześniej ujawniona choroba tarczycy, chyba że może być opanowana konwencjonalnym leczeniem.
- Skojarzone stosowanie produktu leczniczego IntronA z telbiwudyną.

Dzieci i młodzież
- Występujące obecnie lub w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne, szczególnie ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze.

Leczenie skojarzone z rybawiryną
Patrz również ChPL rybawiryny, jeśli IntronA stosuje się w leczeniu skojarzonym z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

<u>Zaburzenia psychiczne oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN)</u>
U niektórych pacjentów w czasie leczenia produktem IntronA, a nawet po jego zakończeniu, przede wszystkim w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia, obserwowano ciężkie objawy ze strony OUN, w szczególności depresję, myśli samobójcze i próby samobójcze. Podczas leczenia produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną i 6 miesięcy po jego zakończeniu myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano inne psychiczne zdarzenia niepożądane (np. depresja, labilność emocjonalna i senność). Podczas leczenia interferonami alfa obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym agresywne zachowanie (czasami skierowane wobec innych, takie jak wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi), zaburzenia afektywne dwubiegunowe, mania, splątanie i zaburzenia stanu psychicznego. Zaleca się uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiekolwiek objawy podmiotowe lub przedmiotowe zaburzeń psychicznych. Jeżeli wystąpią takie objawy niepożądane, lekarz prowadzący musi wziąć pod uwagę zagrożenie, jakie mogą one stanowić i rozważyć konieczność odpowiedniego postępowania leczniczego. Jeżeli objawy zaburzeń psychicznych utrzymują się lub nasilają lub stwierdzi się myśli samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia produktem IntronA. Pacjenta należy poddać leczeniu psychiatrycznemu, jeśli jest to konieczne.

Pacjenci z ciężkimi stanami psychicznymi występującymi aktualnie lub w wywiadzie:
Jeśli stwierdzono konieczność leczenia interferonem alfa-2b u dorosłych pacjentów z ciężkimi stanami psychicznymi, występującymi aktualnie lub w wywiadzie, leczenie należy rozpocząć tylko po upewnieniu się, że wykonano właściwą indywidualną diagnostykę i wdrożono odpowiednie postępowanie medyczne tego stanu psychicznego.
- Stosowanie interferonu alfa-2b u dzieci i młodzieży z występującymi aktualnie lub w wywiadzie ciężkimi stanami psychicznymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci używający lub nadużywający substancji psychoaktywnych
U pacjentów zakażonych HCV, u których występują zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych (alkoholu, pochodnych konopi indyjskich itp.), jest podwyższone ryzyko rozwoju nowych lub zaostrzenie już istniejących zaburzeń psychicznych podczas leczenia interferonem alfa. Jeśli u tych pacjentów zastosowanie interferonu alfa uzna się za konieczne, przed rozpoczęciem terapii należy określić, czy u pacjenta nie występują choroby psychiczne i uważnie ocenić możliwość używania innych substancji psychoaktywnych oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie. W razie konieczności należy rozważyć wielodyscyplinarne podejście do problemu, uwzględniając w procesie oceny, leczenia i dalszej obserwacji pacjenta udział specjalisty z dziedziny zdrowia psychicznego lub specjalisty od uzależnień. W trakcie leczenia, a nawet po jego zakończeniu, pacjenta należy ściśle kontrolować. Jeśli wystąpią lub powrócą zaburzenia psychiczne lub związane z używaniem substancji psychoaktywnych, zaleca się wczesną interwencję.

<u>Populacja dzieci i młodzieży: wzrost i rozwój (przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C)</u>
W trakcie leczenia skojarzonego interferonem (standardowym i pegylowanym) z rybawiryną, trwającego do 48 tygodni u pacjentów w wieku od 3 do 17 lat, często stwierdzano zmniejszenie masy ciała i zahamowanie wzrostu (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dostępne dane z dłuższego okresu, dotyczące dzieci otrzymujących leczenie skojarzone standardowym interferonem z rybawiryną, także wskazują na znaczne spowolnienie wzrostu (zmniejszenie wzrostu > 15 percentyli, w porównaniu do wartości początkowych) u 21% dzieci, pomimo niestosowania leczenia od ponad 5 lat.

Indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka u dzieci
Należy dokładnie rozważyć spodziewane korzyści z leczenia w świetle wyników dotyczących bezpieczeństwa, zaobserwowanych w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.8 i 5.1).
- Ważne jest, aby wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone indukowało zahamowanie wzrostu, nie jest pewne, czy przemijające.

- Zagrożenie to należy rozważyć w świetle cech choroby występującej u dziecka, takich jak objawy progresji choroby (szczególnie włóknienie), choroby współistniejące, które mogą mieć niekorzystny wpływ na postęp choroby (takie jak równoczesne zakażenie wirusem HIV), a także czynniki prognostyczne odpowiedzi (genotyp HCV i miano wirusa).

Jeśli jest to tylko możliwe, dziecko należy leczyć po zakończeniu okresu pokwitania, aby zmniejszyć ryzyko zahamowania wzrostu. Brak danych na temat długotrwałego wpływu na dojrzewanie płciowe.

Reakcje nadwrażliwości
W czasie leczenia produktem IntronA rzadko obserwowano ostre reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksję). Jeżeli reakcje takie wystąpią, podawanie leku należy przerwać i zastosować odpowiednie leczenie. Przemijająca wysypka nie wymaga przerwania leczenia.

Działania niepożądane, w tym wydłużenie wskaźników krzepnięcia i zaburzenia czynności wątroby
Jeśli wystąpią umiarkowane lub ciężkie działania niepożądane, może być konieczna modyfikacja schematu dawkowania, a w niektórych przypadkach przerwanie leczenia produktem IntronA.
Należy przerwać leczenie produktem IntronA u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby, u których stwierdzi się wydłużenie czasów będących wskaźnikami krzepnięcia, co może wskazywać na dekompensację czynności wątroby.
Każdego pacjenta, u którego wystąpią nieprawidłowości w czynności wątroby w czasie leczenia produktem IntronA, należy ściśle monitorować, a leczenie należy przerwać w przypadku nasilenia się objawów.

Obniżone ciśnienie krwi
W czasie leczenia produktem IntronA lub do dwóch dni po zakończeniu leczenia może wystąpić obniżenie ciśnienia krwi, które może wymagać leczenia wspomagającego.

Odpowiednie nawodnienie
U pacjentów leczonych produktem IntronA należy utrzymać odpowiednie nawodnienie, ponieważ u niektórych chorych obserwowano spadki ciśnienia krwi związane ze zmniejszeniem objętości płynów. Uzupełnienie płynów może być niezbędne.

Gorączka
Gorączka może być związana z zespołem grypopodobnym, często obserwowanym w czasie leczenia interferonem. Należy wykluczyć inne przyczyny utrzymywania się gorączki.

Pacjenci ze schorzeniami prowadzącymi do wyniszczenia
IntronA należy ostrożnie stosować u pacjentów w ciężkim stanie ogólnym, np. z chorobą płuc w wywiadzie (np. przewlekłą obturacyjną chorobą płuc) lub cukrzycą, w której występuje skłonność do kwasicy ketonowej. Ostrożność należy również zachować u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia (np. z zakrzepowym zapaleniem żył, zatorowością płucną) oraz z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Choroby płuc
Nacieki w płucach, śródmiąższowe zapalenie płuc oraz zapalenie płuc, czasami prowadzące do zgonu pacjenta, obserwowano rzadko u pacjentów leczonych interferonem alfa, w tym u leczonych produktem IntronA. Etiologia nie została określona. Objawy te były zgłaszane częściej, gdy jednocześnie z interferonem alfa stosowano shosaikoto, chiński lek ziołowy (patrz punkt 4.5).
Każdemu pacjentowi, u którego stwierdza się gorączkę, kaszel, duszność czy inne zaburzenia czynności układu oddechowego należy wykonać badanie radiologiczne klatki piersiowej. Jeżeli na zdjęciu klatki piersiowej uwidocznią się nacieki płucne lub wystąpią objawy zaburzenia czynności układu oddechowego, pacjenta należy ściśle monitorować i, jeśli konieczne, przerwać leczenie interferonem alfa. Chociaż powikłanie to częściej obserwowano u leczonych interferonem alfa pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, notowano je również u pacjentów z chorobami nowotworowymi leczonych interferonem alfa. Szybkie zaprzestanie podawania interferonu

alfa i leczenie kortykosteroidami wydaje się powodować ustąpienie działań niepożądanych ze strony układu oddechowego.

Działania niepożądane ze strony narządu wzroku
Działania niepożądane ze strony narządu wzroku (patrz punkt 4.8), w tym krwotoki do siatkówki, kłębki waty i zamknięcie tętnicy lub żyły środkowej siatkówki rzadko obserwowano po leczeniu interferonami alfa. Każdemu pacjentowi należy wykonać wstępne badanie okulistyczne. Każdy pacjent, skarżący się na zmiany ostrości wzroku lub pola widzenia lub zgłaszający inne objawy okulistyczne w czasie leczenia produktem IntronA, musi być szybko poddany pełnemu badaniu okulistycznemu. Okresowe badania wzroku w czasie leczenia produktem IntronA zaleca się szczególnie u pacjentów z chorobami związanymi z retinopatią, takimi jak cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze. Przerwanie leczenia produktem IntronA należy rozważyć u pacjentów, u których rozwinie się nowa lub nastąpi pogorszenie istniejącej choroby oczu.

Zaburzenia świadomości, śpiączka i encefalopatia
Dosyć istotne otępienie i śpiączkę, w tym przypadki encefalopatii, obserwowano u niektórych pacjentów, zazwyczaj w podeszłym wieku, otrzymujących duże dawki. Chociaż te objawy są zwykle przemijające, u niektórych pacjentów pełne ich ustąpienie nastąpiło w okresie do trzech tygodni. Bardzo rzadko, po podaniu dużych dawek produktu IntronA, występowały napady padaczkowe.

Pacjenci z chorobą serca w wywiadzie
Należy ściśle monitorować dorosłych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, po przebytym zawale mięśnia serca i (lub) z występującymi wcześniej lub obecnie zaburzeniami rytmu serca, wymagających leczenia produktem IntronA. Zaleca się, aby u pacjentów z chorobą serca i (lub) z zaawansowanym stadium nowotworu wykonywać badanie EKG przed rozpoczęciem oraz w czasie leczenia. Zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe) zwykle reagują na konwencjonalne metody leczenia, ale mogą wymagać przerwania leczenia produktem IntronA. Brak danych o dzieciach i młodzieży z chorobą serca w wywiadzie.

Hipertrójglicerydemia
Obserwowano wystąpienie lub zwiększenie hipertrójglicerydemii, czasami ciężkie. Z tego względu zaleca się monitorowanie stężenia lipidów we krwi.

Pacjenci z łuszczycą i sarkoidozą
Z powodu doniesień, że interferon alfa nasila łuszczycę i sarkoidozę, stosowanie produktu IntronA u pacjentów z łuszczycą lub sarkoidozą zaleca się tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.

Odrzucenie przeszczepu nerki i wątroby
Wstępne dane wskazują, że leczenie interferonem alfa może być związane ze wzrostem częstości odrzucania przeszczepu nerki. Notowano także odrzucanie przeszczepu wątroby.

Autoprzeciwciała i choroby autoimmunologiczne
Donoszono o powstawaniu autoprzeciwciał i rozwoju chorób autoimmunologicznych w czasie leczenia interferonami alfa. Zwiększone ryzyko może występować u pacjentów predysponowanych do rozwoju chorób autoimmunologicznych. Pacjentów z objawami odpowiadającymi chorobom autoimmunologicznym należy poddać dokładnej ocenie i ponownie określić stosunek ryzyka do potencjalnych korzyści wynikających z dalszego leczenia interferonem alfa (patrz również punkt 4.4 Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, Monoterapia (zaburzenia czynności tarczycy) i punkt 4.8).
U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem donoszono o wystąpieniu przypadków zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Zespół ten jest ziarniniakową chorobą o podłożu zapalnym, z objawami dotyczącymi oczu, słuchu, opon mózgowych i skóry. Jeśli istnieje podejrzenie wystąpienia zespołu VKH, należy odstawić leczenie przeciwwirusowe i rozważyć dalszą terapię kortykosteroidami (patrz punkt 4.8).

Równoczesna chemioterapia
Podawanie produktu IntronA w skojarzeniu z chemioterapeutykami (np. z Ara-C, cyklofosfamidem, doksorubicyną, tenipozydem) może prowadzić do zwiększenia ryzyka toksyczności (nasilenie i czas trwania), która może zagrażać życiu lub spowodować śmierć. Do najczęściej zgłaszanych, potencjalnie zagrażających życiu lub powodujących zgon działań niepożądanych należą: zapalenie błon śluzowych, biegunka, neutropenia, uszkodzenie nerek i zaburzenia elektrolitowe. Ze względu na ryzyko zwiększenia toksyczności, konieczne jest dokładne dostosowanie dawek, zarówno produktu IntronA, jak i jednocześnie podawanych chemioterapeutyków (patrz punkt 4.5). Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego IntronA i hydroksymocznika, częstość i nasilenie objawów związanych z podskórnym guzkowatym zapaleniem naczyń może wzrastać.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C
Leczenie skojarzone z rybawiryną
Patrz również ChPL rybawiryny, jeśli IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Wszyscy pacjenci podczas diagnozowania przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C mieli wykonaną biopsję wątroby przed zakwalifikowaniem do leczenia, ale w pewnych przypadkach (np. pacjenci z genotypem 2 i 3) rozpoczęcie leczenia może być możliwe bez potwierdzenia histologicznego. W aktualnych wytycznych dotyczących leczenia należy uściślić, czy przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykonanie biopsji wątroby.

Monoterapia
Niezbyt często u dorosłych pacjentów leczonych produktem IntronA z powodu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C rozwijają się zaburzenia czynności tarczycy, albo nadczynność, albo niedoczynność. W badaniach klinicznych, z zastosowaniem leczenia produktem IntronA, zaburzenia czynności tarczycy występowały u 2,8% pacjentów. Zaburzenia opanowywano konwencjonalnymi metodami leczenia zaburzeń tarczycy. Mechanizm zaburzania czynności tarczycy przez IntronA jest nieznany. Przed rozpoczęciem podawania produktu IntronA w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C należy oznaczyć stężenie TSH w surowicy. Jakiekolwiek zaburzenia czynności tarczycy wykryte w tym okresie należy leczyć konwencjonalnymi metodami. Leczenie produktem IntronA można rozpocząć, jeśli stężenie TSH udaje się utrzymać w zakresie normy za pomocą leków. Stężenie TSH należy oznaczyć, jeśli w czasie leczenia produktem IntronA u pacjenta wystąpią objawy świadczące o zaburzeniach czynności tarczycy. W przypadku wystąpienia zaburzeń czynności tarczycy leczenie produktem IntronA można kontynuować, jeśli stężenia TSH udaje się utrzymać w zakresie normy za pomocą leków. Przerwanie podawania produktu IntronA nie powodowało ustąpienia zaburzeń czynności tarczycy powstałych w czasie leczenia (patrz także Dodatkowe monitorowanie czynności tarczycy właściwe u dzieci i młodzieży).

Dodatkowe monitorowanie czynności tarczycy właściwe u dzieci i młodzieży
U około 12% dzieci, którym podawano interferon alfa-2b i rybawirynę w leczeniu skojarzonym, stwierdzono zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę – tyreotropiny (TSH, ang. thyroid stimulating hormone). U kolejnych 4% stwierdzono przemijające zmniejszenie wartości stężenia poniżej dolnej granicy normy. Stężenie TSH należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia produktem IntronA i każdą wykrytą w tym czasie nieprawidłowość czynności tarczycy należy poddać standardowemu leczeniu. Podawanie produktu IntronA można rozpocząć, jeśli możliwe jest utrzymanie stężenia TSH w granicach normy za pomocą stosowanego leczenia. Obserwowano zaburzenia czynności tarczycy w czasie leczenia interferonem alfa 2-b i rybawiryną. Jeśli stwierdzi się zaburzenie czynności tarczycy, należy oceniać stan tarczycy pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie. Dzieci i młodzież należy badać co 3 miesiące w celu wykrycia zaburzeń czynności tarczycy (np. TSH).

Współistniejące zakażenie HCV i HIV
U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV i poddawanych intensywnej terapii przeciwretrowirusowej (HAART, ang. Highly Active Anti-Retroviral Therapy) występuje zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej. Należy zachować szczególną ostrożność dołączając IntronA i rybawirynę do terapii HAART (patrz ChPL rybawiryny). U pacjentów leczonych produktem IntronA i

rybawiryną w skojarzeniu z zydowudyną może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości.
U pacjentów zakażonych jednocześnie HCV i HIV, z zaawansowaną marskością wątroby, poddawanych terapii HAART może występować zwiększone ryzyko dekompensacji czynności wątroby i zgonu. Dołączenie samego interferonu alfa lub w skojarzeniu z rybawiryną może zwiększać to ryzyko w tej podgrupie pacjentów.

Zaburzenia zębów i przyzębia
U pacjentów otrzymujących produkt IntronA w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i przyzębia. Mogą one prowadzić do utraty zębów. Ponadto, suchość w jamie ustnej może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej jamy ustnej w czasie długotrwałego leczenia produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą wystąpić wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy zalecić pacjentowi dokładne wypłukanie jamy ustnej po wymiotach.

Badania laboratoryjne
Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo podczas leczenia produktem IntronA należy u każdego pacjenta wykonać standardowe badania hematologiczne i biochemiczne (morfologia z rozmazem, liczba płytek, elektrolity, enzymy wątrobowe, białko w surowicy, bilirubina i kreatynina w surowicy).

Podczas leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C zalecany jest następujący schemat wykonywania badań: w 1., 2., 4., 8., 12., 16. tygodniu i następnie co drugi miesiąc do zakończenia leczenia. Jeśli w trakcie leczenia produktem IntronA aktywność AlAT zwiększy się co najmniej dwukrotnie w stosunku do wartości początkowej, leczenie produktem IntronA można kontynuować dopóki nie wystąpią podmiotowe i przedmiotowe objawy niewydolności wątroby. W okresie występowania zwiększonej aktywności AlAT, co dwa tygodnie należy wykonywać następujące badania, oceniające czynność wątroby: AlAT, czas protrombinowy, fosfataza zasadowa, albuminy i bilirubina.

U pacjentów leczonych z powodu czerniaka złośliwego, ocena czynności wątroby oraz leukocytoza z rozmazem musi być wykonana co tydzień w fazie indukcyjnej leczenia i co miesiąc w fazie podtrzymującej.

Wpływ na płodność
Interferon może zmniejszać płodność (patrz punkty 4.6 i 5.3).

Ważne informacje dotyczące niektórych składników produktu IntronA
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 0,5 ml, to znaczy jest zasadniczo wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Musi być zachowana ostrożność podczas stosowania leków narkotycznych, nasennych i uspokajających równocześnie z produktem IntronA.

Interakcje między produktem IntronA i innymi produktami leczniczymi nie zostały w pełni ocenione. Stosując produkt IntronA w skojarzeniu z innymi lekami o potencjalnym działaniu mielosupresyjnym należy zachować ostrożność.

Interferony mogą wpływać na metaboliczne procesy utleniania. Należy o tym pamiętać w czasie jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które są metabolizowane tą drogą, jak pochodne ksantyny - teofilina lub aminofilina. W czasie jednoczesnego stosowania pochodnych ksantynowych, należy monitorować poziom teofiliny w osoczu i w razie konieczności zmodyfikować dawki leków.

Nacieki w płucach, śródmiąższowe zapalenie płuc oraz zapalenie płuc, czasami prowadzące do zgonu, obserwowano rzadko u pacjentów leczonych interferon alfa, w tym leczonych produktem IntronA. Etiologia nie została określona. Objawy te były zgłaszane częściej, gdy jednocześnie z interferonem alfa stosowano shosaikoto, chiński lek ziołowy (patrz punkt 4.4).

Podawanie produktu IntronA jednocześnie z chemioterapeutykami (np. z Ara-C, cyklofosfamidem, doksorubicyną, tenipozydem) może prowadzić do zwiększenia ryzyka toksyczności (nasilenie i czas trwania) (patrz punkt 4.4).

Patrz również ChPL rybawiryny, jeśli IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Wyniki badania klinicznego, w którym oceniano leczenie skojarzone telbiwudyną w dawce wynoszącej 600 mg na dobę i pegylowanym interferonem alfa-2a, podawanym raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych, w dawce wynoszącej 180 mikrogramów, wskazują na to, że takie leczenie skojarzone wiąże się ze zwiększeniem ryzyka rozwoju neuropatii obwodowej. Mechanizm leżący u podłoża tego zjawiska jest nieznany (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego telbiwudyny). Ponadto nie wykazano bezpieczeństwa ani skuteczności skojarzonego leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B telbiwudyną i interferonami. Z tego względu stosowanie produktu leczniczego IntronA w skojarzeniu z telbiwudyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym, antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia. U kobiet leczonych ludzkim interferonem leukocytarnym stwierdzano zmniejszenie stężenia estradiolu i progesteronu.

IntronA należy ostrożnie stosować u płodnych mężczyzn.

Leczenie skojarzone z rybawiryną
Rybawiryna stosowana w okresie ciąży wywołuje ciężkie wady wrodzone. Pacjentki oraz partnerki pacjentów leczonych produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną powinny zachować szczególne środki ostrożności, aby uniknąć zajścia w ciążę. Pacjentki w wieku rozrodczym powinnystosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci lub ich partnerki powinni stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu (patrz ChPL rybawiryny).

Ciąża
Brak wystarczających danych dotyczących stosowania interferonu alfa-2b u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. IntronA można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Leczenie skojarzone z rybawiryną
U kobiet w ciąży leczenie rybawiryną jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią
Nie wiadomo czy składniki produktu przenikają do mleka u ludzi. Z uwagi na możliwość wystąpienia objawów niepożądanych u karmionych niemowląt, należy zaprzestać karmienia piersią przed rozpoczęciem leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Należy pacjenta poinformować, że w czasie leczenia produktem IntronA może odczuwać zmęczenie, senność lub splątanie. Dlatego zaleca się, aby nie prowadził samochodu ani nie obsługiwał maszyn w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane rybawiryny - patrz ChPL rybawiryny, jeśli IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

W badaniach klinicznych wykonanych w szerokim zakresie wskazań i w szerokim zakresie dawek (od 6 milionów j.m./m^2 pc./tydzień w przypadku białaczki włochatokomórkowej do 100 milionów j.m./m^2 pc./tydzień w przypadku czerniaka), do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: gorączka, zmęczenie, bóle głowy i bóle mięśni. Gorączka i zmęczenie często przemijały w ciągu 72 godzin po przerwaniu lub zaprzestaniu podawania leku.

Dorośli
W badaniach klinicznych prowadzonych wśród populacji chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu C, pacjenci otrzymywali produkt IntronA w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną przez 1 rok. Wszyscy pacjenci, uczestniczący w tych badaniach otrzymywali 3 miliony j.m. produktu IntronA trzy razy w tygodniu. W **Tabeli 1** przedstawiona jest częstość zgłaszanych działań niepożądanych (związanych z leczeniem) wśród biorących udział w badaniach klinicznych, nieleczonych wcześniej pacjentów, którym podawano produkt przez 1 rok. Nasilenie objawów było z reguły lekkie do umiarkowanego. Działania niepożądane przedstawione w **Tabeli 1** są oparte na doświadczeniu zdobytym w badaniach klinicznych lub badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu na rynek. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i uporządkowano wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do 1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działań niepożądanych jest wymieniona zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Zapalenie gardła*, zakażenia wirusowe*
Często:	Zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, opryszczka pospolita (oporna), zapalenie błony śluzowej nosa
Niezbyt często:	Zakażenia bakteryjne
Rzadko:	Zapalenie płuc[§], posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Leukopenia
Często:	Trombocytopenia, limfadenopatia, limfopenia
Bardzo rzadko:	Anemia aplastyczna
Nieznana:	Aplazja czerwonokrwinkowa, idiopatyczna plamica małopłytkowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa
Zaburzenia układu immunologicznego[§]	
Bardzo rzadko:	Sarkoidoza, zaostrzenie sarkoidozy
Nieznana:	Toczeń trzewny układowy, zapalenie naczyń, reumatoidalne zapalenie stawów (nowo zdiagnozowane lub nasilenie objawów), zespół Vogt-Koyanagi-Harada, ostre reakcje nadwrażliwości obejmujące pokrzywkę, obrzęk naczyniowy, skurcz oskrzeli, anafilaksję[§]

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną	
Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Niedoczynność tarczycy [§], nadczynność [§]
Bardzo rzadko:	Cukrzyca, nasilenie cukrzycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Hipokalcemia, odwodnienie, hiperurykemia, pragnienie
Bardzo rzadko:	Hiperglikemia, hipertriglicerydemia[§], nasilenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne[§]	
Bardzo często:	Depresja, bezsenność, niepokój, chwiejność emocjonalna*, pobudzenie, nerwowość
Często:	Splątanie, zaburzenia snu, osłabienie popędu seksualnego
Rzadko:	Myśli samobójcze
Bardzo rzadko:	Samobójstwo, próby samobójcze, agresywne zachowanie (czasami skierowane przeciwko innym), psychoza, również z omamami
Nieznana:	Wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi, zmiany stanu psychicznego[§], mania, zaburzenia afektywne dwubiegunowe
Zaburzenia układu nerwowego[§]	
Bardzo często:	Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia koncentracji, suchość w ustach
Często:	Drżenia, parestezje, hipoestezja, migrena, uderzenia gorąca, senność, wypaczone odczuwanie smaku
Niezbyt często	Neuropatia obwodowa
Bardzo rzadko:	Krwotok mózgowo- naczyniowy, niedokrwienie mózgowo-naczyniowe, drgawki, upośledzenie świadomości, encefalopatia,
Nieznana:	Mononeuropatie, śpiączka[§]
Zaburzenia oka	
Bardzo często:	Niewyraźne widzenie
Często:	Zapalenie spojówek, nieprawidłowe widzenie, zaburzenie gruczołu łzowego, ból oka
Rzadko:	Wylewy do siatkówki[§], retinopatie (również obrzęk plamki), niedrożność tętnicy lub żyły siatkówkowej[§], zapalenie nerwu wzrokowego, tarcza zastoinowa, utrata ostrości widzenia lub pola widzenia, objaw „ognisk waty”[§]
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	Zawroty głowy, szumy uszne
Bardzo rzadko:	Głuchota, zaburzenia słyszenia
Zaburzenia serca	
Często:	Kołatanie serca, tachykardia
Rzadko:	Kardiomiopatia
Bardzo rzadko:	Zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego
Nieznana:	Zastoinowa niewydolność serca, wysięk osierdziowy, arytmia
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Nadciśnienie tętnicze
Bardzo rzadko:	Niedokrwienie obwodowe, niedociśnienie tętnicze[§]

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną	
Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często:	Duszność*, kaszel*
Często:	Krwawienie z nosa, zaburzenia oddychania, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, suchy kaszel
Bardzo rzadko:	Nacieki płucne[§], zapalenie płuc[§]
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zapalenie jamy ustnej, dyspepsja
Często:	Wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, ból w prawym nadbrzuszu, zapalenie języka, zapalenie dziąseł, zaparcie, luźne stolce
Bardzo rzadko:	Zapalenie trzustki, niedokrwienne zapalenie jelita grubego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, krwawienie z dziąseł
Nieznana:	Zaburzenia przyzębia, zaburzenia zębów[§]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Hepatomegalia
Bardzo rzadko:	Toksyczne uszkodzenie wątroby (również śmiertelne)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Łysienie, świąd*, suchość skóry*, wysypka*, zwiększona potliwość
Często:	Łuszczyca (nowo zdiagnozowana lub nasilenie objawów)[§], wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka toczniowa, wyprysk, rumień, zaburzenia skóry
Bardzo rzadko:	Zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Ból mięśni, ból stawów, ból mięśniowo-szkieletowy
Często:	Zapalenie stawów
Bardzo rzadko:	Rabdomioliza, zapalenie mięśni, kurcze nóg, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Częstomocz
Bardzo rzadko:	Zaburzenie czynności nerek, niewydolność nerek, zespół nerczycowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często:	Brak miesiączki, ból piersi, nieprawidłowe miesiączkowanie, krwawienie z dróg rodnych, zaburzenie cyklu miesiączkowego, zaburzenia pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, zmęczenie, sztywność, gorączka[§], objawy grypopodobne[§], astenia, drażliwość, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie
Często:	Ból w miejscu wstrzyknięcia
Bardzo rzadko:	Martwica w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk twarzy
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Spadek masy ciała

* Te działania niepożądane były wyłącznie związane ze stosowaniem samego produktu IntronA

§ Patrz punkt 4.4

Powyższe działania niepożądane były także zgłaszane w czasie stosowania produktu IntronA w monoterapii.

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C są reprezentatywne dla całej grupy działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem produktu IntronA również w innych wskazaniach, przy czym częstość ich występowania niekiedy zależy od zastosowanej dawki leku. Na przykład w badaniu, w którym stosowano leczenie pomocnicze produktem IntronA w dużych dawkach u pacjentów z czerniakiem, częstość występowania zmęczenia, gorączki, bólów mięśniowych, neutropenii lub niedokrwistości, jadłowstrętu, nudności i wymiotów, biegunki, dreszczy, objawów grypopodobnych, depresji, łysienia, zmian odczuwania smaku oraz zawrotów głowy była większa niż w badaniu dotyczącym zapalenia wątroby typu C. Stopień nasilenia działań niepożądanych także zwiększał się wraz ze zwiększeniem dawki (wg WHO stopień III i IV, odpowiednio u 66% i 14% pacjentów), podczas gdy działania o nasileniu lekkim do średniego związane były zwykle z małymi dawkami. Dzięki modyfikacji dawki zwykle następowało złagodzenie działań niepożądanych.

Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza arytmia, wydają się być związane z aktualną chorobą serca lub wcześniejszym leczeniem produktami o działaniu kardiotoksycznym (patrz punkt 4.4). Kardiomiopatię, która może przemijać po zaprzestaniu podawania interferonu, obserwowano rzadko u pacjentów, u których wcześniej nie stwierdzano choroby serca (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych interferonami alfa donoszono o występowaniu różnych chorób autoimmunologicznych, w tym chorób tarczycy, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów (ujawnienie lub nasilenie istniejącej choroby), idiopatycznej i zakrzepowej plamicy małopłytkowej, zapalenia naczyń, neuropatii, w tym mononeuropatii (patrz również punkt 4.4).

Do istotnych klinicznie nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, występujących najczęściej po podaniu dawek większych niż 10 milionów j.m. na dobę, należały zmniejszenie liczby granulocytów i leukocytów; zmniejszenie stężenia hemoglobiny i liczby płytek krwi; zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej i LDH oraz stężenia kreatyniny i azotu mocznikowego w surowicy. Obserwowano niedokrwistość aplastyczną o umiarkowanym nasileniu i zwykle przemijającą. Zwiększenie aktywności w surowicy AlAT/AspAT (SGPT/SGOT) obserwowano u niektórych pacjentów, którzy nie chorowali na zapalenie wątroby oraz u chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B, co może wiązać się z eliminacją wirusowego DNAp.

Populacja dzieci i młodzieży

Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby typu C - leczenie skojarzone z rybawiryną

W badaniach klinicznych z udziałem 118 dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 16 lat), u 6% przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych. Chociaż w czasie leczenia występuje specyficzne dla dzieci i młodzieży niebezpieczeństwo zahamowania rozwoju fizycznego, wyrażane jako zmniejszenie percentyla wzrostu (średnie zmniejszenie o 9 percentyli) i masy ciała (średnie zmniejszenie o 13 percentyli), profil działań niepożądanych w badanej, ograniczonej populacji dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego u dorosłych. W 5-letnim okresie obserwacji po zakończeniu leczenia średni wzrost dzieci pozostawał na 44. percentylu, czyli poniżej mediany dla reprezentatywnej populacji i poniżej średniego wzrostu początkowego (48. percentyl). U 20 (21%) z 97 dzieci wystąpiło zmniejszenie percentyla wzrostu o > 15 percentyli, w tym u 10 z tych 20 dzieci nastąpiło zmniejszenie percentyla wzrostu o > 30 percentyli od rozpoczęcia leczenia do zakończenia okresu długotrwałej obserwacji (do 5 lat). Podczas trwającego do 48 tygodni leczenia skojarzonego z zastosowaniem produktu IntronA i rybawiryny zaobserwowano zahamowanie wzrostu, nie jest pewne, czy przemijające. W szczególności zmniejszenie średniego percentyla wzrostu od rozpoczęcia do zakończenia okresu długotrwałej obserwacji był najbardziej wyraźny u dzieci w wieku przedpokwitaniowym (patrz punkt 4.4).

Ponadto w czasie leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano także inne psychiczne działania niepożądane (np.

depresja, labilność emocjonalna i senność) (patrz punkt 4.4). Dodatkowo odczyn w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, jadłowstręt, wymioty i labilność emocjonalna występowały częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. U 30% pacjentów była konieczna modyfikacja dawki, najczęściej z powodu niedokrwistości i neutropenii.

Działania niepożądane przedstawione w **Tabeli 2** są oparte na doświadczeniu zdobytym w dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych wśród dzieci i młodzieży. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i uporządkowano wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do 1/10). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2 Działania niepożądane bardzo częste i częste zgłaszane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną
Bardzo często (≥1/10) - Często (≥1/100 do <1/10)

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Bardzo często: Często:	 Zakażenia wirusowe, zapalenie gardła Zakażenia grzybicze, zakażenia bakteryjne, zakażenia płuc, zapalenie ucha środkowego, ropień okołozębowy, opryszczka pospolita, zakażenia układu moczowego, zapalenie pochwy, zapalenie żołądka i jelit
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) Często:	 Nowotwór (nieokreślone)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego Bardzo często: Często:	 Niedokrwistość, neutropenia Trombocytopenia, limfadenopatia
Zaburzenia endokrynologiczne Bardzo często: Często:	 Niedoczynność tarczycy[§] Nadczynność tarczycy[§], wirylizm
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo często: Często:	 Anoreksja Hipertriglicerydemia[§], hiperurykemia, wzmożone łaknienie
Zaburzenia psychiczne[§] Bardzo często: Często:	 Depresja, chwiejność emocjonalna, bezsenność Myśli samobójcze, reakcje agresywne, splątanie, zaburzenia zachowania, pobudzenie, somnambulizm, niepokój, nerwowość, zaburzenia snu, niezwykłe sny, apatia
Zaburzenia układu nerwowego[§] Bardzo często: Często:	 Bóle głowy, zawroty głowy Hyperkinezja, drżenia, dysfonia, parestezje, hipoestezja, hiperestezja, zaburzenia koncentracji, senność
Zaburzenia oka Często:	 Zapalenie spojówek, ból oka, nieprawidłowe widzenie, nieprawidłowości gruczołu łzowego
Zaburzenia naczyniowe Często:	 Uderzenia gorąca, bladość

Tabela 2 Działania niepożądane bardzo częste i częste zgłaszane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną Bardzo często (≥1/10) - Często (≥1/100 do <1/10)	
Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Często:	Duszność, szybkie oddychanie, krwawienie z nosa, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, podrażnienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, kichanie
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często: Często:	Biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha Owrzodzenie ust, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, ból z prawej strony nadbrzusza, dyspepsja, zapalenie języka, refluks żołądkowo-przełykowy, zaburzenia odbytnicy, zaparcia, luźne stolce, ból zębów, zaburzenia zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Często:	Zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Bardzo często: Często:	Łysienie, wysypka Reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, wyprysk, trądzik, zaburzenia skóry, zaburzenia paznokci, przebarwienia skóry, świąd, suchość skóry, rumień, siniaki, nasilona potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Bardzo często:	Ból stawów, ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Często:	Mimowolne oddawanie moczu, zaburzenia w oddawaniu moczu, nietrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Często:	Kobiety: brak miesiączki, krwawienie z dróg rodnych, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia pochwy Mężczyźni: ból jąder
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często: Często:	Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, sztywność, gorączka[§], objawy grypopodobne[§], złe samopoczucie, drażliwość Ból w klatce piersiowej, astenia, obrzęk, ból w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne Bardzo często:	Zmniejszenie wskaźnika wzrostu [zmniejszenie wzrostu i (lub) masy ciała w stosunku do wieku][§]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach Często:	Uszkodzenie skóry

[§] Patrz punkt 4.4

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania, który by powodował ostre objawy kliniczne. Jednakże, podobnie jak w przypadku jakiegokolwiek farmakologicznie czynnego związku, zaleca się leczenie objawowe z częstym monitorowaniem czynności życiowych oraz ścisłą obserwację pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: interferon alfa-2b, kod ATC: L03A B05

IntronA jest jałową, stabilną postacią wysoko oczyszczonego interferonu alfa-2b otrzymanego metodą rekombinacji DNA. Rekombinowany interferon alfa-2b jest rozpuszczalnym w wodzie białkiem o masie cząsteczkowej wynoszącej około 19 300 daltonów. Uzyskiwany jest ze szczepu *E. coli*, w który wbudowano zmieniony genetycznie plazmid zawierający gen interferonu alfa-2b pochodzący z ludzkich leukocytów.

Aktywność produktu IntronA jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.), przy czym 1 mg rekombinowanego białka interferonu alfa-2b odpowiada 2,6 x 10^8 j.m. Jednostki międzynarodowe określa się przez porównanie aktywności rekombinowanego interferonu alfa-2b z aktywnością międzynarodowego produktu referencyjnego ludzkiego interferonu leukocytarnego, określoną przez Światową Organizację Zdrowia.

Interferony są rodziną niskocząsteczkowych białek o masie cząsteczkowej wynoszącej około 15 000 do 21 000 daltonów. Są one wytwarzane i wydzielane przez komórki w odpowiedzi na zakażenia wirusem lub różne induktory syntetyczne i biologiczne. Zidentyfikowano trzy główne klasy interferonów: alfa, beta i gamma. Te trzy główne klasy nie są jednorodne i mogą zawierać kilka różniących się masą cząsteczkową rodzajów interferonów. Zidentyfikowano ponad 14 genetycznie różnych ludzkich interferonów alfa. IntronA został sklasyfikowany jako rekombinowany interferon alfa-2b.

Interferony oddziałują na komórkę przez wiązanie się ze swoistymi receptorami na powierzchni komórki. Ludzkie receptory interferonów, jakie wyizolowano z ludzkich komórek limfoblastoidalnych (komórek Daudiego), są białkami o bardzo asymetrycznej budowie. Są one selektywne dla interferonów ludzkich, ale nie mysich, co sugeruje swoistość gatunkową. Również badania z innymi interferonami wykazują, że związki te są swoiste gatunkowo. Mimo to, niektóre gatunki małp, np. rezusy, są wrażliwe na farmakodynamiczną stymulację w wyniku kontaktu z ludzkim interferonem typu 1.

Na podstawie wyników kilku badań sugeruje się, że po związaniu z błoną komórkową, interferon inicjuje sekwencję zdarzeń wewnątrzkomórkowych, w tym indukcję określonych enzymów. Uważa się, że ten proces, przynajmniej częściowo warunkuje różne odpowiedzi komórkowe na interferon, w tym hamowanie replikacji wirusów w zakażonych komórkach, zahamowanie proliferacji komórek i takie działania immunomodulujące, jak pobudzenie aktywności fagocytarnej makrofagów oraz pobudzenie aktywności cytotoksycznej limfocytów w stosunku do komórek docelowych. Każdy z tych mechanizmów może składać się na działanie terapeutyczne interferonu.

Rekombinowany interferon alfa-2b wykazywał aktywność antyproliferacyjną w badaniach wykonanych zarówno na hodowlach komórek zwierzęcych i ludzkich, jak i na przeszczepach nowotworów ludzkich u zwierząt. W warunkach *in vitro* wykazano dużą aktywność immunomodulującą.

Rekombinowany interferon alfa-2b hamuje również replikację wirusów tak w warunkach *in vitro*, jak *in vivo*. Chociaż dokładny mechanizm działania rekombinowanego interferonu alfa-2b jest nieznany, wydaje się, że lek zmienia metabolizm komórek gospodarza. Prowadzi to do zahamowania replikacji

wirusów, a jeżeli już do niej dojdzie, potomne wiriony są niezdolne do opuszczenia komórki gospodarza.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B
Obecne doświadczenia kliniczne u pacjentów leczonych interferonem alfa-2b przez 4 do 6 miesięcy wskazują, że terapia ta może powodować eliminację HBV-DNA z surowicy. Obserwuje się poprawę w badaniu histologicznym wątroby. U dorosłych pacjentów, u których nie stwierdza się HBeAg ani HBV-DNA, obserwuje się istotne zmniejszenie chorobowości i umieralności.

Interferon alfa-2b (6 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu przez 6 miesięcy) podawany był dzieciom z przewlekłym, czynnym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Z powodu nieprawidłowości metodologicznych nie można było wykazać skuteczności tego leczenia. Ponadto u dzieci leczonych interferonem alfa-2b obserwowano niższy wskaźnik wzrostu ciała oraz przypadki depresji.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u dorosłych pacjentów
Trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskano u 47% dorosłych pacjentów otrzymujących interferon w skojarzeniu z rybawiryną. Większą skuteczność stwierdzono stosując pegylowany interferon w skojarzeniu z rybawiryną (w badaniu u wcześniej nieleczonych pacjentów, którym podawano rybawirynę w dawce > 10,6 mg/kg mc., $p < 0,01$, osiągnięto wskaźnik trwałej odpowiedzi wirusologicznej wynoszący 61%).

Skuteczność produktu IntronA stosowanego w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną oceniano w 4 randomizowanych badaniach klinicznych III fazy, w których uczestniczyło 2552 pacjentów dotychczas nieleczonych interferonem, z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. W badaniach tych porównywano skuteczność stosowania produktu IntronA w monoterapii i leczeniu skojarzonym z rybawiryną. Skuteczność definiowana była jako uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. U pacjentów uczestniczących w tych badaniach przewlekłe zapalenie wątroby typu C było potwierdzone dodatnim wynikiem badania HCV-RNA metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) (> 100 kopii/ml), potwierdzonym histologicznie w materiale z biopsji przewlekłym zapaleniem wątroby, przy braku innych przyczyn przewlekłego zapalenia wątroby, oraz zwiększoną aktywnością AlAT w surowicy.

IntronA podawano w dawce 3 milionów j.m. trzy razy w tygodniu w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną. Większość pacjentów w opisywanych badaniach klinicznych była leczona przez jeden rok. Wszyscy pacjenci byli kontrolowani przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia w celu oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Wyniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej w grupach leczonych produktem IntronA w monoterapii lub w ramach leczenia skojarzonego z rybawiryną (w dwóch różnych badaniach) przedstawiono w **Tabeli 3**.

Jednoczesne stosowanie produktu IntronA z rybawiryną u dotychczas nieleczonych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, zwiększało skuteczność produktu IntronA co najmniej dwukrotnie. Genotyp HCV oraz początkowe miano wirusa są znanymi czynnikami prognostycznymi wpływającymi na odpowiedź na leczenie. Większy wskaźnik odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu leczenia skojarzonego produktem IntronA i rybawiryną w porównaniu do monoterapii produktem IntronA, utrzymuje się we wszystkich podgrupach pacjentów. Korzyść z leczenia skojarzonego produktem IntronA + rybawiryna jest szczególnie znacząca w najtrudniejszej do leczenia grupie pacjentów (genotyp 1 i duże miano wirusa) (**Tabela 3**).

Wskaźniki odpowiedzi w tych badaniach zwiększały się wraz z lepszym stosowaniem się pacjentów do zaleceń lekarskich. Niezależnie od genotypu, u pacjentów, którym podawano produkt IntronA w skojarzeniu z rybawiryną i którzy otrzymali ≥ 80% przewidzianego dla nich leczenia, stwierdzono wyższe wskaźniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 6 miesięcy po zakończeniu rocznego leczenia, w porównaniu do tych, którzy przyjęli < 80% leczenia (56% vs. 32% w badaniu C/I98-580).

Tabela 3 Trwała odpowiedź wirusologiczna po zastosowaniu produktu IntronA + rybawiryna (jeden rok leczenia) w zależności od genotypu i miana wirusa			
Genotyp HCV	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Wszystkie genotypy	**16%**	**41%**	**47%**
Genotyp 1	9%	29%	33%
Genotyp 1 ≤ 2 miliony kopii/ml	25%	33%	45%
Genotyp 1 > 2 miliony kopii/ml	3%	27%	29%
Genotyp 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu)
I/R IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu) + rybawiryna (1000/1200 mg/dobę)

Pacjenci zakażeni jednocześnie wirusem HCV i HIV
Przeprowadzono dwa badania kliniczne u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem wirusem HCV i HIV. Podsumowując wyniki uzyskane z obydwu badań, u pacjentów, którzy przyjmowali produkt IntronA w skojarzeniu z rybawiryną, mniej prawdopodobne było uzyskanie odpowiedzi na leczenie, niż u pacjentów przyjmujących pegylowany interferon alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną. Odpowiedź na leczenie uzyskana w tych dwóch badaniach przedstawiona jest w **Tabeli 4**. Badanie 1 (RIBAVIC; P01017) było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano 412 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. Pacjenci zostali przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej pegylowany interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/tydzień) w skojarzeniu z rybawiryną (800 mg na dobę) lub produkt IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu) w skojarzeniu z rybawiryną (800 mg na dobę) przez 48 tygodni z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu leczenia. Badanie 2 (P02080) było randomizowanym, jednoośrodkowym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano 95 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. Pacjenci zostali przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej pegylowany interferon alfa-2b (100 lub 150 µg/tydzień w zależności od masy ciała) w skojarzeniu z rybawiryną (800-1200 mg/dobę w zależności od masy ciała) lub produkt IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu) w skojarzeniu z rybawiryną (800-1200 mg/dobę w zależności od masy ciała). Czas trwania leczenia wynosił 48 tygodni z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu terapii, z wyjątkiem pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 2 lub 3 oraz z mianem wirusa < 800 000 j.m./ml (Amplicor), u których czas trwania leczenia wynosił 24 tygodnie z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu terapii.

Tabela 4 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od genotypu uzyskana po leczeniu produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną, w porównaniu z odpowiedzią uzyskaną po leczeniu pegylowanym interferonem alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem wirusem HCV i HIV						
	Badanie 1[1]			**Badanie 2**[2]		
	pegylowany interferon alfa-2b (1,5 µg/kg mc./ tydzień) + rybawiryna (800 mg)	IntronA (3 M j.m. TIW) + rybawiryna (800 mg)	wartość p[a]	pegylowany interferon alfa-2b (100 lub 150[c] µg/tydzień) + rybawiryna (800-1200 mg)[d]	IntronA (3 M j.m. TIW) + rybawiryna (800-1200 mg)[d]	wartość p[b]
Wszyscy	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

M j.m. = milion jednostek międzynarodowych; TIW = trzy razy w tygodniu.
a: poziom istotności dla testu Cochran-Mantel Heanszel Chi-kwadrat.
b: poziom istotności dla testu chi-kwadrat.
c: pacjenci o masie ciała < 75 kg otrzymywali 100 µg/tydzień pegylowanego interferonu alfa-2b, natomiast pacjenci o masie ciała ≥ 75 kg otrzymywali 150 µg/tydzień pegylowanego interferonu alfa-2b.
d: stosowano następujące dawki rybawiryny: 800 mg u pacjentów o masie ciała < 60 kg, 1000 mg u pacjentów o masie ciała 60-75 kg, 1200 mg u pacjentów o masie ciała > 75 kg.

[1]Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Pacjenci z nawrotem choroby
W dwóch badaniach klinicznych stosowano IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną łącznie u 345 pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby po zastosowaniu interferonu alfa. U pacjentów tych dodanie rybawiryny do produktu IntronA zwiększyło 10-krotnie skuteczność w stosunku do monoterapii produktem IntronA w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C (48,6% vs. 4,7%). Wzrost skuteczności obejmował zanik HCV w surowicy (< 100 kopii/ml, określone metodą PCR), poprawę w postaci zmniejszenia stanu zapalnego wątroby oraz normalizację aktywności AlAT i utrzymywał się po 6 miesiącach od zakończenia leczenia.

Skuteczność długoterminowa
Do dużego badania zakwalifikowano 1071 pacjentów, leczonych we wcześniejszym badaniu niepegylowanym interferonem alfa-2b lub niepegylowanym interferonem alfa-2b i rybawiryną, aby ocenić czas utrzymywania się trwałej odpowiedzi wirusologicznej i wpływ trwałej eliminacji wirusa na wynik kliniczny. 462 pacjentów obserwowano długotrwale przez okres co najmniej 5 lat. Tylko u 12 z 492 pacjentów z trwałą odpowiedzią nastąpił nawrót w czasie trwania tego badania. Według Kaplana-Meiera, czas utrzymywania się trwałej odpowiedzi powyżej 5 lat wynosi u wszystkich pacjentów 97%, z 95% poziomem ufności [95%, 99%].
Trwała odpowiedź wirusologiczna występująca po leczeniu przewlekłego zakażenia HCV niepegylowanym interferonem alfa-2b (w skojarzeniu z rybawiryną lub bez) polega na długotrwałym usunięciu wirusa i prowadzi do ustąpienia zakażenia wątroby oraz do klinicznego „wyleczenia" przewlekłego zakażenia HCV. Jednakże nie wyklucza to możliwości występowania schorzeń wątroby (w tym raka wątroby) u pacjentów z marskością wątroby.

<u>Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby typu C w populacji dzieci i młodzieży</u>
Przeprowadzono trzy badania kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży; dwa z nich prowadzono z interferonem i rybawiryną, a jedno z pegylowanym interferonem i rybawiryną. Mniej prawdopodobne

było uzyskanie odpowiedzi u pacjentów otrzymujących IntronA i rybawirynę, niż u pacjentów otrzymujących pegylowany interferon alfa-2b i rybawirynę.

Dzieci i młodzież w wieku od 3 do 16 lat ze skompensowanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i dającym się oznaczyć stężeniem HCV RNA (oznaczanym w wybranym labortorium z zastosowaniem doświadczalnej metody RT-PCR) zostały zakwalifikowane do dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych. Pacjenci otrzymywali produkt IntronA w dawce 3 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu w skojarzeniu z rybawiryną w dawce 15 mg/kg mc./dobę przez 1 rok i byli obserwowani przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Do badań zakwalifikowano 118 pacjentów: 57% płci męskiej, 80% rasy kaukaskiej, i 78% zakażonych wirusem o genotypie 1, 64% w wieku ≤ 12 lat. W tej populacji przeważały dzieci z lekkim do średnio nasilonego wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Stopień trwałej odpowiedzi wirusologicznej u dzieci i młodzieży w dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych był podobny do obserwowanego u dorosłych. Z powodu braku danych pochodzących z tych dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych u dzieci z szybkim rozwojem choroby oraz możliwości wystąpienia działań niepożądanych, należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka skojarzonego stosowania rybawiryny i interferonu alfa-2b w tej populacji (patrz punkty 4.1, 4.4 i 4.8).

Wyniki badań zebrano w **Tabeli 5**.

Tabela 5 Trwały stopień odpowiedzi wirusologicznej: dzieci i młodzież wcześniej nieleczeni	
	IntronA 3 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu + **rybawiryna 15 mg/kg mc./dobę**
Odpowiedź całkowita[a] (n=118)	54 (46%)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36%)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

* Liczba (%) pacjentów

[a] Definiowana jako HCV RNA poniżej limitu wykrywalności doświadczalnej metody RT-PCR pod koniec okresu leczenia i w czasie obserwacji po zakończeniu leczenia

Skuteczność długoterminowa

W pięcioletnim, długoterminowym, obserwacyjnym badaniu kontrolnym uczestniczyło 97 pacjentów pediatrycznych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C po leczeniu standardowym interferonem prowadzonym w ramach badań wieloośrodkowych. Badanie to ukończyło 70% (68/97) spośród wszystkich zakwalifikowanych do niego pacjentów, przy czym u 75% (42/56) stwierdzono trwałą odpowiedź. Celem badania była coroczna ocena trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) oraz ocena wpływu ciągłych ujemnych wyników wirusologicznych na wyniki kliniczne u pacjentów z trwałą odpowiedzią 24 tygodnie po leczeniu prowadzonym przez 48 tygodni z zastosowaniem interferonu alfa-2b i rybawiryny. U wszystkich pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, poza jednym, utrzymywała się trwała odpowiedź wirusologiczna w długotrwałym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia interferonem alfa-2b z rybawiryną. Trwała odpowiedź w okresie 5 lat oszacowana metodą Kaplana-Meiera wynosi 98% [95% CI: 95%, 100%] dla pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, leczonych interferonem alfa-2b i rybawiryną. Ponadto u 98% (51/52) osób z prawidłową aktywnością AlAT podczas kontroli w tygodniu 24. utrzymywała się prawidłowa aktywność AlAT podczas ostatniej wizyty.

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) po leczeniu przewlekłego zakażenia HCV z zastosowaniem niepegylowanego interferonu alfa-2b i rybawiryny prowadzi do długoterminowej eliminacji wirusa, co jest związane z ustąpieniem zapalenia wątroby i klinicznym „wyleczeniem" przewlekłego zakażenia HCV. Jednak nie wyklucza to wystąpienia zaburzeń czynności wątroby u pacjentów z marskością (w tym z rakiem wątrobowokomórkowym).

Wyniki badania klinicznego z użyciem pegylowanego interferonu alfa-2b i rybawiryny
W wieloośrodkowym badaniu klinicznym, dzieci i młodzież w wieku od 3 do 17 lat z wyrównanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i dającym się oznaczyć stężeniem HCV-RNA, leczono peginterferonem alfa-2b w dawce 60 μg/m^2 pc. i rybawiryną w dawce 15 mg/kg mc. na dobę raz w tygodniu, w zależności od genotypu HCV i początkowego miana wirusa. Wszystkich pacjentów obserwowano przez 24 tygodnie po leczeniu. Leczeniu poddawano w sumie 107 pacjentów, z czego 52% było płci żeńskiej, 89% było rasy białej, 67% było zakażonych wirusem HCV o genotypie 1, a 63% było w wieku < 12 lat. W tej populacji przeważały dzieci z lekkim lub średnio nasilonym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Ze względu na brak danych dotyczących dzieci z ostrą progresją choroby oraz możliwość wystąpienia działań niepożądanych, należy dokładnie rozważyć w tej populacji stosunek korzyści do ryzyka skojarzonego stosowania pegylowanego interferonu alfa-2b i rybawiryny (patrz ChPL peginterferonu alfa-2b i rybawiryny punkt 4.4). Wyniki badania są przedstawione w **Tabeli 6**.

Tabela 6 Wskaźniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej [n[a, b] (%)] u dzieci i młodzieży, wcześniej nieleczonych, według genotypu i czasu trwania leczenia – wszyscy pacjenci

n = 107

	24 tygodnie	**48 tygodni**
Wszystkie genotypy	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotyp 1	-	38/72 (53%)
Genotyp 2	14/15 (93%)	-
Genotyp 3[c]	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotyp 4	-	4/5 (80%)

a: Odpowiedź na leczenie była zdefiniowana jako niewykrywalny HCV-RNA 24 tygodnie po leczeniu, z dolną granicą wykrywalności = 125 j.m./ml.

b: n = liczba osób z odpowiedzią/liczba pacjentów z danym genotypem oraz takim samym przydzielonym czasem trwania leczenia.

c: Pacjenci z genotypem 3 i niskim mianem wirusa (< 600 000 j.m./ml) mieli być leczeni przez 24 tygodnie, natomiast pacjenci z genotypem 3 i wysokim mianem wirusa (≥ 600 000 j.m./ml) mieli być leczeni przez 48 tygodni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktu IntronA badane były u zdrowych ochotników po podaniu pojedynczej dawki 5 milionów j.m./m^2 pc. oraz 10 milionów j.m. podskórnie, po podaniu 5 milionów j.m./m^2 pc. domięśniowo oraz po podaniu leku w 30-minutowym wlewie dożylnym. Średnie stężenia interferonu w surowicy po podaniu podskórnym i domięśniowym były porównywalne. Stężenie maksymalne C_{max} wystąpiło po 3-12 godzinach od podania najmniejszej dawki i po 6-8 godzinach po podaniu największej dawki leku. Okres półtrwania interferonu w fazie eliminacji wynosił odpowiednio około 2 do 3 godzin i 6 do 7 godzin. Stężenie w surowicy poniżej granicy wykrywalności stwierdzono odpowiednio po 16 i 24 godzinach po wstrzyknięciu. Zarówno po podaniu podskórnym, jak i domięśniowym, biodostępność była wyższa niż 100%.

Po podaniu dożylnym maksymalne stężenie w surowicy (135 do 273 j.m./ml) występowało pod koniec wlewu, następnie stężenie to zmniejszało się nieco szybciej niż po podaniu podskórnym lub domięśniowym, aż stawało się nieoznaczalne w 4 godziny po ukończeniu wlewu. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił około 2 godzin.

Stężenie interferonu w moczu było poniżej poziomu wykrywalności po podaniu którąkolwiek z trzech dróg.

W badaniach klinicznych monitorowanych przez Schering-Plough, u pacjentów otrzymujących IntronA wykonywano testy w celu wykrycia czynników neutralizujących interferon w próbkach krwi. Czynniki neutralizujące interferon są przeciwciałami, które neutralizują aktywność przeciwwirusową interferonu. Częstość występowania czynników neutralizujących u pacjentów z chorobą

nowotworową, leczonych systemowo wynosi 2,9%, a u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby 6,2%. Oznaczane miana są małe prawie we wszystkich przypadkach i nie są zwykle związane z zanikiem odpowiedzi ani z żadnym innym zjawiskiem immunologicznym. U pacjentów z zapaleniem wątroby nie stwierdzono zaniku odpowiedzi, co może być związane z niskimi mianami.

Populacja dzieci i młodzieży
Właściwości farmakokinetyczne produktu IntronA w postaci wstrzyknięć i rybawiryny w postaci kapsułek po podaniu wielokrotnym u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 16 lat z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C zebrano w **Tabeli 7**. Farmakokinetyka produktu IntronA i rybawiryny (dawka znormalizowana) jest podobna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży.

Tabela 7 Średnie wartości (% CV) parametrów farmakokinetycznych dla produktu IntronA i rybawiryny w kapsułkach u dzieci oraz młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C po podaniu wielokrotnym

Parametr	**Rybawiryna** 15 mg/kg mc./dobę w 2 dawkach podzielonych (n = 17)	**IntronA** 3 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (n = 54)
T_{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Klirens l/h/kg	0,27 (27)	Nie oznaczany

*AUC_{12} (ng.h/ml) dla rybawiryny; AUC_{0-24} (j.m.h/ml) dla produktu IntronA

Przenikanie do płynu nasiennego
Badano przenikanie rybawiryny do płynu nasiennego. Jej stężenie w płynie nasiennym jest w przybliżeniu dwukrotnie większe niż w surowicy. Oszacowano jednak ogólny wpływ rybawiryny na organizm partnerki po współżyciu płciowym z leczonym pacjentem i okazało się, że pozostaje on znikomy w porównaniu z terapeutycznym stężeniem rybawiryny w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mimo że interferon jest na ogół uważany za substancję swoistą gatunkowo, to jednak badania dotyczące szkodliwego działania leku wykonano na zwierzętach. Wstrzykiwanie ludzkiego rekombinowanego interferonu alfa-2b przez okres do 3 miesięcy nie spowodowało działania toksycznego u myszy, szczurów i królików. Codzienne podawanie leku małpom cynomolgus w dawce 20 x 10^6 j.m./kg mc./dobę przez 3 miesiące nie spowodowało znaczącej toksyczności. Toksyczność wykazano u małp otrzymujących 100 x 10^6 j.m./kg mc./dobę przez 3 miesiące.

W badaniach z zastosowaniem interferonu u ssaków naczelnych, z wyjątkiem ludzi, stwierdzano zaburzenia cyklu miesiączkowego (patrz punkt 4.4).

Wyniki badań wykonane na zwierzętach, dotyczące wpływu na rozmnażanie, wskazują, że rekombinowany interferon alfa-2b nie działał teratogennie u szczurów ani u królików, ani nie wpływał szkodliwie na ciążę, rozwój płodu lub zdolność rozmnażania u potomstwa narażonych szczurów. Wykazano, że interferon alfa-2b ma działanie poronne u *Macaca mulatta* (makak rezus) po podaniu dawki 90 i 180 razy większej od zalecanej dawki 2 milionów j.m./m^2 pc. podawanej domięśniowo lub podskórnie. Poronienia obserwowano we wszystkich poziomach dawkowania (7,5 miliona, 15 milionów oraz 30 milionów j.m./kg mc.). Po podaniu pośredniej i największej dawki (co odpowiada 90 i 180 razy większej dawce niż zalecana dawka domięśniowa lub podskórna wynosząca 2 miliony j.m./m^2 pc.) liczba poronień była statystycznie istotna w porównaniu do grupy kontrolnej. Wiadomo, że duże dawki innych postaci interferonów alfa i beta powodują brak owulacji oraz mają działanie poronne u rezusów.

W badaniach mutagenności interferonu alfa-2b nie wykazano takiego działania.

IntronA z rybawiryną
Nie badano wpływu leczenia z interferonem alfa-2b na wzrost, rozwój, dojrzałość płciową i zachowanie u młodocianych zwierząt. Wyniki badań przedklinicznych dotyczacych toksyksyczności u młodocianych osobników wykazały niewielkie, zależne od dawki zmniejszenie ogólnego wzrostu szczurzych noworodków, którym podawano lek w skojarzeniu z rybawiryną (patrz punkt 5.3 Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebetol, jeśli produkt leczniczy IntronA jest podawany w skojarzeniu z rybawiryną).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorofosforan bezwodny
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Wersenian sodu
Sodu chlorek
M-krezol
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.
W okresie ważności, do celów transportu roztwór można przechowywać przez okres do 7 dni przed użyciem w temperaturze 25°C lub poniżej. IntronA można ponownie włożyć do lodówki w każdym momencie tego 7 dniowego okresu. Jeśli produkt nie zostanie zużyty w ciągu tego 7 dniowego okresu, nie można go ponownie włożyć do lodówki w celu dalszego przechowywania. Lek taki należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).
Nie zamrażać.
Warunki przechowywania produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml roztworu (ilość odpowiadająca 3 milionom j.m.) w jednodawkowej fiolce (szkło typu I) z korkiem (guma halobutylowa) w zdejmowanej osłonce (aluminium) z nasadką (polipropylen).
Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Lub

0,5 ml roztworu (ilość odpowiadająca 3 milionom j.m.) w jednodawkowej fiolce (szkło typu I) z korkiem (guma halobutylowa) w zdejmowanej osłonce (aluminium) z nasadką (polipropylen).
Opakowanie zawiera również 1 strzykawkę, 1 igłę do wstrzykiwań i 1 wacik.
Opakowanie zawiera 1, 6 lub 12 zestawów.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie wszystkie postaci farmaceutyczne i moce są właściwe dla pewnych wskazań. Należy się upewnić, że wybrano właściwą postać farmaceutyczną i moc.

IntronA, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, można podawać za pomocą sterylnej strzykawki bezpośrednio po pobraniu odpowiedniej dawki z fiolki.

Szczegółowa instrukcja jak podawać produkt podskórnie znajduje się w ulotce dla pacjenta (patrz „Jak samodzielnie wstrzykiwać IntronA").

Przygotowanie produktu IntronA do podania dożylnego: Wlew musi być przygotowany tuż przed podaniem pacjentowi. Można użyć każdą wielkość fiolki do odmierzenia wymaganej dawki. Jednakże ostateczne stężenie interferonu w roztworze chlorku sodu nie może być mniejsze niż 0,3 miliona j.m./ml. Odpowiednią dawkę produktu IntronA pobiera się z fiolki (fiolek), dodaje do 50 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w pojemniku z PCW lub szklanej butelce i podaje w co najmniej 20-minutowym wlewie.

Żaden inny lek nie może być podawany jednocześnie z produktem IntronA.

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych do podawania pozajelitowego, przed podaniem produktu IntronA, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji należy obejrzeć, czy nie zawiera nierozpuszczonych cząsteczek lub nie ma zmienionego koloru. Roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny.

Każda niezużyta ilość produktu musi być wyrzucona po pobraniu dawki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 9 marzec 2000
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 marzec 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IntronA 5 milionów j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka z roztworem do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 5 milionów j.m. rekombinowanego interferonu alfa-2b wytwarzanego przez szczep *E. coli* z zastosowaniem techniki rekombinowanego DNA w 0,5 ml roztworu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji.
Przejrzysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B
Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z potwierdzoną replikacją wirusa zapalenia wątroby typu B [wykrycie DNA wirusa HBV (HBV-DNA) i antygenu wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBeAg)], ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz z histologicznie potwierdzonym czynnym zapaleniem wątroby i (lub) zwłóknieniem.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Przed rozpoczęciem leczenia preparatem IntronA, należy uwzględnić wyniki badań klinicznych, w których porównywano leczenie preparatem IntronA z pegylowanym interferonem (patrz punkt 5.1).

Dorośli
IntronA jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz bez dekompensacji czynności wątroby, u których stwierdza się RNA wirusa HCV (HCV-RNA) (patrz punkt 4.4).

Najlepszym sposobem stosowania produktu IntronA w tym wskazaniu jest skojarzone podawanie z rybawiryną.

Dzieci w wieku 3 lat i starsze oraz młodzież
IntronA jest wskazany, w schemacie leczenia skojarzonego z rybawiryną, w leczeniu dzieci w wieku 3 lat lub powyżej i młodzieży, chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C wcześniej nieleczonych, bez cech dekompensacji czynności wątroby i ze stwierdzonym HCV-RNA.

Podejmując decyzję o nieodraczaniu leczenia do chwili osiągnięcia wieku dorosłego, należy wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone powodowało zahamowanie wzrostu. Nie ma pewności, czy zahamowanie wzrostu jest przemijające.
Decyzję o rozpoczęciu leczenia należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie (patrz punkt 4.4).

Białaczka włochatokomórkowa
Leczenie pacjentów z białaczką włochatokomórkową.

Przewlekła białaczka szpikowa
Monoterapia
Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia lub translokacją bcr/abl.

Doświadczenie kliniczne wskazuje, że duża lub mała odpowiedź hematologiczna i cytogenetyczna uzyskiwana jest u większości leczonych pacjentów. Duża odpowiedź cytogenetyczna definiowana jest jako < 34% Ph+ komórek białaczkowych w szpiku kostnym, natomiast mała odpowiedź definiowana jest jako ≥ 34%, ale < 90% Ph+ komórek białaczkowych w szpiku.

Leczenie skojarzone
Skojarzone stosowanie interferonu alfa-2b i cytarabiny (Ara-C), podawanej w okresie pierwszych 12 miesięcy leczenia, istotnie zwiększało wskaźnik dużych odpowiedzi cytogenetycznych oraz znacząco zwiększało ogólną przeżywalność po trzech latach w porównaniu do stosowania interferonu alfa-2b w monoterapii.

Szpiczak mnogi
Jako leczenie podtrzymujące u pacjentów, którzy uzyskali obiektywną remisję (ponad 50% zmniejszenie stężenia białka szpiczaka) w wyniku chemioterapii indukcyjnej.

Obecne doświadczenie kliniczne wskazuje, że leczenie podtrzymujące interferonem alfa-2b wydłuża czas trwania fazy plateau; jednakże wpływ na ogólne przeżycie nie został ostatecznie wykazany.

Chłoniak grudkowy
Leczenie chłoniaka grudkowego o dużej masie nowotworu jako uzupełnienie właściwej, skojarzonej, chemioterapii indukcyjnej, takiej jak w schematach podobnych do CHOP. Duża masa nowotworu jest określana przez stwierdzenie co najmniej jednego z następujących objawów: jedno ognisko nowotworu o dużej masie (> 7 cm), zajęcie trzech lub więcej grup węzłów chłonnych (każdy > 3 cm), objawy ogólne (zmniejszenie masy ciała > 10%, gorączka > 38°C przez okres dłuższy niż 8 dni lub poty nocne), powiększenie śledziony poniżej pępka, niedrożność dużych narządów lub zespół ucisku, zajęcie oczodołu lub przestrzeni nadtwardówkowej, wysięk surowiczy lub białaczka.

Rakowiak
Leczenie rakowiaków z przerzutami do węzłów chłonnych lub do wątroby oraz z „zespołem rakowiaka".

Czerniak złośliwy
Jako leczenie pomocnicze u pacjentów, którym usunięto nowotwór operacyjnie, ale którzy mają duże ryzyko uogólnionego nawrotu, np. pacjenci z pierwotnym lub nawrotowym (stwierdzonym klinicznie lub histologicznie) zajęciem węzłów chłonnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w leczeniu danej choroby.

Nie wszystkie postaci farmaceutyczne i moce są właściwe dla pewnych wskazań. Należy wybrać właściwą postać farmaceutyczną i moc.

Jeżeli w czasie stosowania produktu IntronA w którymkolwiek ze wskazań wystąpią działania niepożądane, należy zmodyfikować dawkę leku lub przerwać leczenie do czasu ustąpienia działań niepożądanych. Jeżeli wystąpi stała lub nawracająca nietolerancja leku pomimo dostosowania dawki lub dojdzie do postępu choroby, leczenie produktem IntronA należy przerwać. Lekarz decyduje, czy pacjent może samodzielnie stosować lek podskórnie w ramach schematów leczenia podtrzymującego.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B
Zalecana dawka mieści się w zakresie od 5 do 10 milionów j.m. podawanych podskórnie trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) przez okres 4 do 6 miesięcy.

Podawaną dawkę należy zmniejszyć o 50% w przypadku wystąpienia zaburzeń hematologicznych (liczba białych krwinek < 1500/mm^3, granulocytów < 1000/mm^3, płytek krwi < 100 000/mm^3). Leczenie należy przerwać w przypadku ciężkiej leukopenii (< 1200/mm^3), ciężkiej neutropenii (< 750/mm^3) lub ciężkiej małopłytkowości (< 70 000/mm^3).

Jeśli u pacjenta po 3-4 miesiącach leczenia (maksymalną tolerowaną dawką leku) nie ma poprawy dotyczącej HBV-DNA w surowicy, leczenie produktem IntronA należy przerwać.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C
Dorośli
IntronA podawany jest dorosłym pacjentom podskórnie w dawce 3 milionów j.m. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień), zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z rybawiryną.

Dzieci w wieku 3 lat lub starsze i młodzież
IntronA podawany jest podskórnie w dawce 3 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) w skojarzeniu z rybawiryną w postaci kapsułek lub roztworu doustnego w dwóch dawkach podzielonych podawanych z posiłkiem (rano i wieczorem).

(Aby uzyskać informacje o dawkowaniu rybawiryny w kapsułkach oraz zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania w przypadku leczenia skojarzonego, patrz ChPL rybawiryny. Dzieci i młodzież, o masie ciała < 47 kg lub nie mogący połknąć kapsułek, patrz ChPL rybawiryny w postaci roztworu doustnego.)

Pacjenci z nawrotem choroby (dorośli)
IntronA jest podawany w leczeniu skojarzonym z rybawiryną.

Na podstawie wyników badań klinicznych, z których dostępne dane dotyczą leczenia przez 6 miesięcy, zaleca się, aby pacjenci byli leczeni produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną przez 6 miesięcy.

Pacjenci dotychczas nie leczeni (dorośli)
Skuteczność produktu IntronA jest zwiększona, gdy stosuje się go w skojarzeniu z rybawiryną. IntronA należy podawać w monoterapii głównie w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania rybawiryny.

- IntronA w leczeniu skojarzonym z rybawiryną
Na podstawie wyników badań klinicznych, z których dostępne dane dotyczą leczenia przez 12 miesięcy, zaleca się, aby pacjenci byli leczeni produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną przez co najmniej 6 miesięcy.

Leczenie należy kontynuować przez kolejne 6 miesięcy (tj. łącznie 12 miesięcy) u pacjentów, u których nie stwierdza się HCV-RNA w 6. miesiącu leczenia i u których przed leczeniem występowało duże miano wirusa o genotypie 1 (co określono w próbce pobranej przed leczeniem).

Aby wydłużyć leczenie do 12 miesięcy, należy brać pod uwagę inne negatywne czynniki prognostyczne (wiek > 40 lat, płeć męska, włóknienie wątroby z powstawaniem mostków).

W czasie badań klinicznych u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi wirusologicznej po 6 miesiącach leczenia (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności), nie wystąpiła trwała odpowiedź wirusologiczna (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności w 6 miesięcy po zakończeniu badania).

- IntronA w monoterapii
Optymalny okres leczenia produktem IntronA w monoterapii nie jest jeszcze w pełni określony. Zaleca się stosowanie przez okres od 12 do 18 miesięcy.

Zaleca się, aby stosować IntronA w monoterapii przez co najmniej 3-4 miesiące, a następnie oznaczyć HCV-RNA. Leczenie należy kontynuować u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV-RNA.

Pacjenci dotychczas nie leczeni (dzieci i młodzież)
Skuteczność i bezpieczeństwo produktu IntronA w skojarzeniu z rybawiryną badano u dzieci i młodzieży, wcześniej nieleczonych z powodu przewlekłego zapalenia wątroby typu C.

Czas trwania leczenia u dzieci i młodzieży

- Genotyp 1: Zalecany czas leczenia wynosi jeden rok. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi wirusologicznej po upływie 12 tygodni leczenia jest bardzo małe prawdopodobieństwo uzyskania stałej odpowiedzi wirusologicznej (negatywna wartość prognostyczna 96%). Zaleca się, aby u dzieci i młodzieży otrzymujących leczenie skojarzone produktem IntronA i rybawiryną przerwać terapię, jeżeli w 12. tygodniu wartość HCV-RNA spadnie < 2 $\log_{10}$ w porównaniu z wartością przed leczeniem, bądź w przypadku wykrycia HCV-RNA w 24. tygodniu leczenia.
- Genotyp 2/3: Zalecany czas leczenia wynosi 24 tygodnie.

Białaczka włochatokomórkowa
Zalecaną dawką są 2 miliony j.m./m^2 pc., podawane podskórnie trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) zarówno u pacjentów po splenektomii, jak i u tych, u których nie wykonywano splenektomii. U większości pacjentów z białaczką włochatokomórkową normalizacja jednej lub więcej zmiennych hematologicznych występuje w ciągu jednego do dwóch miesięcy leczenia produktem IntronA. Poprawa w zakresie wszystkich trzech parametrów hematologicznych (liczba granulocytów, liczba płytek krwi i stężenie hemoglobiny) może wymagać sześciu lub więcej miesięcy. Schemat ten należy utrzymywać, chyba że choroba wykazuje szybki postęp lub pojawią się objawy ciężkiej nietolerancji.

Przewlekła białaczka szpikowa
Zalecaną dawką produktu IntronA jest 4 do 5 milionów j.m./m^2 pc., podawane podskórnie codziennie. U niektórych pacjentów nastąpiła poprawa po stosowaniu produktu IntronA w dawce 5 milionów j.m./m^2 pc., podawanym podskórnie codziennie, w leczeniu skojarzonym z cytarybiną (Ara-C) w dawce 20 mg/m^2 pc., podawaną podskórnie codziennie, przez 10 dni w miesiącu (do maksymalnej dawki dobowej 40 mg). Po uzyskaniu kontroli nad liczbą krwinek białych należy podawać maksymalną tolerowaną dawkę produktu IntronA (4 do 5 milionów j.m./m^2 pc. codziennie), aby utrzymać remisję hematologiczną.

Stosowanie produktu IntronA należy przerwać po 8 do 12 tygodniach, jeżeli nie uzyska się co najmniej częściowej remisji hematologicznej lub klinicznie istotnego zmniejszenia liczby komórek białaczkowych.

Szpiczak mnogi
Leczenie podtrzymujące
u pacjentów w fazie plateau (ponad 50% zmniejszenie stężenia białka monoklonalnego) po wstępnej chemioterapii indukcyjnej, interferon alfa-2b można podawać w monoterapii, podskórnie, w dawce 3 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień).

Chłoniak grudkowy
Dodatkowo z chemioterapią można podawać interferon alfa-2b podskórnie w dawce 5 milionów j.m. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) przez okres 18 miesięcy. Zaleca się stosowanie schematów podobnych do CHOP, ale kliniczne doświadczenie dotyczy tylko schematu CHVP (cyklofosfamid, doksorubicyna, tenipozyd i prednizolon).

Rakowiak
Zwykle stosowaną dawką jest 5 milionów j.m. (3 do 9 milionów j.m.), podawane podskórnie trzy razy w tygodniu (co drugi dzień). Pacjenci z zaawansowaną chorobą mogą wymagać dawki dobowej 5 milionów j.m. Podawanie leku należy przerwać na czas operacji i okres pooperacyjny. Leczenie można kontynuować tak długo, jak długo pacjent reaguje na leczenie interferonem alfa-2b.

Czerniak złośliwy
Jako leczenie indukcyjne, interferon alfa-2b podawany jest dożylnie w dawce 20 milionów j.m./m^2 pc. codziennie przez 5 dni w tygodniu przez okres 4 tygodni; obliczona dawka interferonu alfa-2b jest dodawana do 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań i podawana w 20-minutowym wlewie (patrz punkt 6.6). W leczeniu podtrzymującym zaleca się dawkę 10 milionów j.m./m^2 pc. podawaną podskórnie przez 3 dni w tygodniu (co drugi dzień), przez 48 tygodni.

Jeżeli w czasie leczenia interferonem alfa-2b wystąpią ciężkie działania niepożądane, zwłaszcza jeśli liczba granulocytów zmniejszy się < 500/mm^3 lub stosunek aktywności aminotransferazy alaninowej do aktywności aminotransferazy asparaginowej (AlAT/AspAT) zwiększy się > 5 razy powyżej górnej granicy normy, należy odstawić lek do czasu aż ustąpią działania niepożądane. Podawanie interferonu alfa-2b można ponownie rozpocząć, stosując 50% poprzedniej dawki. Jeśli po zmianie dawki utrzymuje się nietolerancja lub jeśli liczba granulocytów zmniejszy się < 250/mm^3, lub stosunek AlAT/AspAT wzrośnie > 10 razy powyżej górnej granicy normy, leczenie interferonem alfa-2b należy przerwać.

Pomimo iż optymalna (minimalna) dawka konieczna do uzyskania pełnej poprawy klinicznej jest nieznana, należy podawać pacjentom zalecane dawki, a w przypadku wystąpienia toksyczności zmniejszać je jak opisano wyżej.

IntronA może być podawany zarówno za pomocą strzykawek szklanych, jak i jednorazowych plastikowych.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Wcześniej ujawniona ciężka choroba serca w wywiadzie, np. nieleczona zastoinowa niewydolność serca, przebyty niedawno zawał mięśnia serca, ciężkie zaburzenia rytmu serca.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby, w tym wywołane przerzutami.
- Padaczka i (lub) zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (patrz punkt 4.4).
- Przewlekłe zapalenie wątroby ze zdekompensowaną marskością wątroby.
- Przewlekłe zapalenie wątroby u pacjentów leczonych obecnie lub niedawno lekami immunosupresyjnymi, z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia kortykosteroidami.
- Autoimmunologiczne zapalenie wątroby; choroba autoimmunologiczna w wywiadzie; pacjenci po przeszczepach narządów, poddawani terapii immunosupresyjnej.
- Wcześniej ujawniona choroba tarczycy, chyba że może być opanowana konwencjonalnym leczeniem.
- Skojarzone stosowanie produktu leczniczego IntronA z telbiwudyną.

Dzieci i młodzież
- Występujące obecnie lub w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne, szczególnie ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze.

Leczenie skojarzone z rybawiryną
Patrz również ChPL rybawiryny, jeśli IntronA stosuje się w leczeniu skojarzonym z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

<u>Zaburzenia psychiczne oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN)</u>
U niektórych pacjentów w czasie leczenia produktem IntronA, a nawet po jego zakończeniu, przede wszystkim w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia, obserwowano ciężkie objawy ze strony OUN, w szczególności depresję, myśli samobójcze i próby samobójcze. Podczas leczenia produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną i 6 miesięcy po jego zakończeniu myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano inne psychiczne zdarzenia niepożądane (np. depresja, labilność emocjonalna i senność). Podczas leczenia interferonami alfa obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym agresywne zachowanie (czasami skierowane wobec innych, takie jak wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi), zaburzenia afektywne dwubiegunowe, mania, splątanie i zaburzenia stanu psychicznego. Zaleca się uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiekolwiek objawy podmiotowe lub przedmiotowe zaburzeń psychicznych. Jeżeli wystąpią takie objawy niepożądane, lekarz prowadzący musi wziąć pod uwagę zagrożenie, jakie mogą one stanowić i rozważyć konieczność odpowiedniego postępowania leczniczego. Jeżeli objawy zaburzeń psychicznych utrzymują się lub nasilają lub stwierdzi się myśli samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia produktem IntronA. Pacjenta należy poddać leczeniu psychiatrycznemu, jeśli jest to konieczne.

Pacjenci z ciężkimi stanami psychicznymi występującymi aktualnie lub w wywiadzie:
Jeśli stwierdzono konieczność leczenia interferonem alfa-2b u dorosłych pacjentów z ciężkimi stanami psychicznymi, występującymi aktualnie lub w wywiadzie, leczenie należy rozpocząć tylko po upewnieniu się, że wykonano właściwą indywidualną diagnostykę i wdrożono odpowiednie postępowanie medyczne tego stanu psychicznego.
- Stosowanie interferonu alfa-2b u dzieci i młodzieży z występującymi aktualnie lub w wywiadzie ciężkimi stanami psychicznymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci używający lub nadużywający substancji psychoaktywnych
U pacjentów zakażonych HCV, u których występują zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych (alkoholu, pochodnych konopi indyjskich itp.), jest podwyższone ryzyko rozwoju nowych lub zaostrzenie już istniejących zaburzeń psychicznych podczas leczenia interferonem alfa. Jeśli u tych pacjentów zastosowanie interferonu alfa uzna się za konieczne, przed rozpoczęciem terapii należy określić, czy u pacjenta nie występują choroby psychiczne i uważnie ocenić możliwość używania innych substancji psychoaktywnych oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie. W razie konieczności należy rozważyć wielodyscyplinarne podejście do problemu, uwzględniając w procesie oceny, leczenia i dalszej obserwacji pacjenta udział specjalisty z dziedziny zdrowia psychicznego lub specjalisty od uzależnień. W trakcie leczenia, a nawet po jego zakończeniu, pacjenta należy ściśle kontrolować. Jeśli wystąpią lub powrócą zaburzenia psychiczne lub związane z używaniem substancji psychoaktywnych, zaleca się wczesną interwencję.

<u>Populacja dzieci i młodzieży: wzrost i rozwój (przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C)</u>
W trakcie leczenia skojarzonego interferonem (standardowym i pegylowanym) z rybawiryną, trwającego do 48 tygodni u pacjentów w wieku od 3 do 17 lat, często stwierdzano zmniejszenie masy ciała i zahamowanie wzrostu (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dostępne dane z dłuższego okresu, dotyczące dzieci otrzymujących leczenie skojarzone standardowym interferonem z rybawiryną, także wskazują na znaczne spowolnienie wzrostu (zmniejszenie wzrostu > 15 percentyli, w porównaniu do wartości początkowych) u 21% dzieci, pomimo niestosowania leczenia od ponad 5 lat.

Indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka u dzieci
Należy dokładnie rozważyć spodziewane korzyści z leczenia w świetle wyników dotyczących bezpieczeństwa, zaobserwowanych w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.8 i 5.1).
- Ważne jest, aby wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone indukowało zahamowanie wzrostu, nie jest pewne, czy przemijające.

- Zagrożenie to należy rozważyć w świetle cech choroby występującej u dziecka, takich jak objawy progresji choroby (szczególnie włóknienie), choroby współistniejące, które mogą mieć niekorzystny wpływ na postęp choroby (takie jak równoczesne zakażenie wirusem HIV), a także czynniki prognostyczne odpowiedzi (genotyp HCV i miano wirusa).

Jeśli jest to tylko możliwe, dziecko należy leczyć po zakończeniu okresu pokwitania, aby zmniejszyć ryzyko zahamowania wzrostu. Brak danych na temat długotrwałego wpływu na dojrzewanie płciowe.

Reakcje nadwrażliwości
W czasie leczenia produktem IntronA rzadko obserwowano ostre reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksję). Jeżeli reakcje takie wystąpią, podawanie leku należy przerwać i zastosować odpowiednie leczenie. Przemijająca wysypka nie wymaga przerwania leczenia.

Działania niepożądane, w tym wydłużenie wskaźników krzepnięcia i zaburzenia czynności wątroby
Jeśli wystąpią umiarkowane lub ciężkie działania niepożądane, może być konieczna modyfikacja schematu dawkowania, a w niektórych przypadkach przerwanie leczenia produktem IntronA.
Należy przerwać leczenie produktem IntronA u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby, u których stwierdzi się wydłużenie czasów będących wskaźnikami krzepnięcia, co może wskazywać na dekompensację czynności wątroby.
Każdego pacjenta, u którego wystąpią nieprawidłowości w czynności wątroby w czasie leczenia produktem IntronA, należy ściśle monitorować, a leczenie należy przerwać w przypadku nasilenia się objawów.

Obniżone ciśnienie krwi
W czasie leczenia produktem IntronA lub do dwóch dni po zakończeniu leczenia może wystąpić obniżenie ciśnienia krwi, które może wymagać leczenia wspomagającego.

Odpowiednie nawodnienie
U pacjentów leczonych produktem IntronA należy utrzymać odpowiednie nawodnienie, ponieważ u niektórych chorych obserwowano spadki ciśnienia krwi związane ze zmniejszeniem objętości płynów. Uzupełnienie płynów może być niezbędne.

Gorączka
Gorączka może być związana z zespołem grypopodobnym, często obserwowanym w czasie leczenia interferonem. Należy wykluczyć inne przyczyny utrzymywania się gorączki.

Pacjenci ze schorzeniami prowadzącymi do wyniszczenia
IntronA należy ostrożnie stosować u pacjentów w ciężkim stanie ogólnym, np. z chorobą płuc w wywiadzie (np. przewlekłą obturacyjną chorobą płuc) lub cukrzycą, w której występuje skłonność do kwasicy ketonowej. Ostrożność należy również zachować u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia (np. z zakrzepowym zapaleniem żył, zatorowością płucną) oraz z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Choroby płuc
Nacieki w płucach, śródmiąższowe zapalenie płuc oraz zapalenie płuc, czasami prowadzące do zgonu pacjenta, obserwowano rzadko u pacjentów leczonych interferonem alfa, w tym u leczonych produktem IntronA. Etiologia nie została określona. Objawy te były zgłaszane częściej, gdy jednocześnie z interferonem alfa stosowano shosaikoto, chiński lek ziołowy (patrz punkt 4.5).
Każdemu pacjentowi, u którego stwierdza się gorączkę, kaszel, duszność czy inne zaburzenia czynności układu oddechowego należy wykonać badanie radiologiczne klatki piersiowej. Jeżeli na zdjęciu klatki piersiowej uwidocznią się nacieki płucne lub wystąpią objawy zaburzenia czynności układu oddechowego, pacjenta należy ściśle monitorować i, jeśli konieczne, przerwać leczenie interferonem alfa. Chociaż powikłanie to częściej obserwowano u leczonych interferonem alfa pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, notowano je również u pacjentów z chorobami nowotworowymi leczonych interferonem alfa. Szybkie zaprzestanie podawania interferonu

alfa i leczenie kortykosteroidami wydaje się powodować ustąpienie działań niepożądanych ze strony układu oddechowego.

Działania niepożądane ze strony narządu wzroku
Działania niepożądane ze strony narządu wzroku (patrz punkt 4.8), w tym krwotoki do siatkówki, kłębki waty i zamknięcie tętnicy lub żyły środkowej siatkówki rzadko obserwowano po leczeniu interferonami alfa. Każdemu pacjentowi należy wykonać wstępne badanie okulistyczne. Każdy pacjent, skarżący się na zmiany ostrości wzroku lub pola widzenia lub zgłaszający inne objawy okulistyczne w czasie leczenia produktem IntronA, musi być szybko poddany pełnemu badaniu okulistycznemu. Okresowe badania wzroku w czasie leczenia produktem IntronA zaleca się szczególnie u pacjentów z chorobami związanymi z retinopatią, takimi jak cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze. Przerwanie leczenia produktem IntronA należy rozważyć u pacjentów, u których rozwinie się nowa lub nastąpi pogorszenie istniejącej choroby oczu.

Zaburzenia świadomości, śpiączka i encefalopatia
Dosyć istotne otępienie i śpiączkę, w tym przypadki encefalopatii, obserwowano u niektórych pacjentów, zazwyczaj w podeszłym wieku, otrzymujących duże dawki. Chociaż te objawy są zwykle przemijające, u niektórych pacjentów pełne ich ustąpienie nastąpiło w okresie do trzech tygodni. Bardzo rzadko, po podaniu dużych dawek produktu IntronA, występowały napady padaczkowe.

Pacjenci z chorobą serca w wywiadzie
Należy ściśle monitorować dorosłych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, po przebytym zawale mięśnia serca i (lub) z występującymi wcześniej lub obecnie zaburzeniami rytmu serca, wymagających leczenia produktem IntronA. Zaleca się, aby u pacjentów z chorobą serca i (lub) z zaawansowanym stadium nowotworu wykonywać badanie EKG przed rozpoczęciem oraz w czasie leczenia. Zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe) zwykle reagują na konwencjonalne metody leczenia, ale mogą wymagać przerwania leczenia produktem IntronA. Brak danych o dzieciach i młodzieży z chorobą serca w wywiadzie.

Hipertrójglicerydemia
Obserwowano wystąpienie lub zwiększenie hipertrójglicerydemii, czasami ciężkie. Z tego względu zaleca się monitorowanie stężenia lipidów we krwi.

Pacjenci z łuszczycą i sarkoidozą
Z powodu doniesień, że interferon alfa nasila łuszczycę i sarkoidozę, stosowanie produktu IntronA u pacjentów z łuszczycą lub sarkoidozą zaleca się tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.

Odrzucenie przeszczepu nerki i wątroby
Wstępne dane wskazują, że leczenie interferonem alfa może być związane ze wzrostem częstości odrzucania przeszczepu nerki. Notowano także odrzucanie przeszczepu wątroby.

Autoprzeciwciała i choroby autoimmunologiczne
Donoszono o powstawaniu autoprzeciwciał i rozwoju chorób autoimmunologicznych w czasie leczenia interferonami alfa. Zwiększone ryzyko może występować u pacjentów predysponowanych do rozwoju chorób autoimmunologicznych. Pacjentów z objawami odpowiadającymi chorobom autoimmunologicznym należy poddać dokładnej ocenie i ponownie określić stosunek ryzyka do potencjalnych korzyści wynikających z dalszego leczenia interferonem alfa (patrz również punkt 4.4 Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, Monoterapia (zaburzenia czynności tarczycy) i punkt 4.8).
U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem donoszono o wystąpieniu przypadków zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Zespół ten jest ziarniniakową chorobą o podłożu zapalnym, z objawami dotyczącymi oczu, słuchu, opon mózgowych i skóry. Jeśli istnieje podejrzenie wystąpienia zespołu VKH, należy odstawić leczenie przeciwwirusowe i rozważyć dalszą terapię kortykosteroidami (patrz punkt 4.8).

Równoczesna chemioterapia
Podawanie produktu IntronA w skojarzeniu z chemioterapeutykami (np. Ara-C, cyklofosfamidem, doksorubicyną, tenipozydem) może prowadzić do zwiększenia ryzyka toksyczności (nasilenie i czas trwania), która może zagrażać życiu lub spowodować śmierć. Do najczęściej zgłaszanych, potencjalnie zagrażających życiu lub powodujących zgon działań niepożądanych należą: zapalenie błon śluzowych, biegunka, neutropenia, uszkodzenie nerek i zaburzenia elektrolitowe. Ze względu na ryzyko zwiększenia toksyczności, konieczne jest dokładne dostosowanie dawek, zarówno produktu IntronA, jak i jednocześnie podawanych chemioterapeutyków (patrz punkt 4.5). Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego IntronA i hydroksymocznika, częstość i nasilenie objawów związanych z podskórnym guzkowatym zapaleniem naczyń może wzrastać.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C
Leczenie skojarzone z rybawiryną
Patrz również ChPL rybawiryny, jeśli IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Wszyscy pacjenci podczas diagnozowania przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C mieli wykonaną biopsję wątroby przed zakwalifikowaniem do leczenia, ale w pewnych przypadkach (np. pacjenci z genotypem 2 i 3) rozpoczęcie leczenia może być możliwe bez potwierdzenia histologicznego. W aktualnych wytycznych dotyczących leczenia należy uściślić, czy przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykonanie biopsji wątroby.

Monoterapia
Niezbyt często u dorosłych pacjentów leczonych produktem IntronA z powodu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C rozwijają się zaburzenia czynności tarczycy, albo nadczynność, albo niedoczynność. W badaniach klinicznych, z zastosowaniem leczenia produktem IntronA, zaburzenia czynności tarczycy występowały u 2,8% pacjentów. Zaburzenia opanowywano konwencjonalnymi metodami leczenia zaburzeń tarczycy. Mechanizm zaburzania czynności tarczycy przez IntronA jest nieznany. Przed rozpoczęciem podawania produktu IntronA w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C należy oznaczyć stężenie TSH w surowicy. Jakiekolwiek zaburzenia czynności tarczycy wykryte w tym okresie należy leczyć konwencjonalnymi metodami. Leczenie produktem IntronA można rozpocząć, jeśli stężenie TSH udaje się utrzymać w zakresie normy za pomocą leków. Stężenie TSH należy oznaczyć, jeśli w czasie leczenia produktem IntronA u pacjenta wystąpią objawy świadczące o zaburzeniach czynności tarczycy. W przypadku wystąpienia zaburzeń czynności tarczycy leczenie produktem IntronA można kontynuować, jeśli stężenia TSH udaje się utrzymać w zakresie normy za pomocą leków. Przerwanie podawania produktu IntronA nie powodowało ustąpienia zaburzeń czynności tarczycy powstałych w czasie leczenia (patrz także Dodatkowe monitorowanie czynności tarczycy właściwe u dzieci i młodzieży).

Dodatkowe monitorowanie czynności tarczycy właściwe u dzieci i młodzieży
U około 12% dzieci, którym podawano interferon alfa-2b i rybawirynę w leczeniu skojarzonym, stwierdzono zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę – tyreotropiny (TSH, ang. thyroid stimulating hormone). U kolejnych 4% stwierdzono przemijające zmniejszenie wartości stężenia poniżej dolnej granicy normy. Stężenie TSH należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia produktem IntronA i każdą wykrytą w tym czasie nieprawidłowość czynności tarczycy należy poddać standardowemu leczeniu. Podawanie produktu IntronA można rozpocząć, jeśli możliwe jest utrzymanie stężenia TSH w granicach normy za pomocą stosowanego leczenia. Obserwowano zaburzenia czynności tarczycy w czasie leczenia interferonem alfa 2-b i rybawiryną. Jeśli stwierdzi się zaburzenie czynności tarczycy, należy oceniać stan tarczycy pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie. Dzieci i młodzież należy badać co 3 miesiące w celu wykrycia zaburzeń czynności tarczycy (np. TSH).

Współistniejące zakażenie HCV i HIV
U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV i poddawanych intensywnej terapii przeciwretrowirusowej (HAART, ang. Highly Active Anti-Retroviral Therapy) występuje zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej. Należy zachować szczególną ostrożność dołączając IntronA i rybawirynę do terapii HAART (patrz ChPL rybawiryny). U pacjentów leczonych produktem IntronA i

rybawiryną w skojarzeniu z zydowudyną może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości.
U pacjentów zakażonych jednocześnie HCV i HIV, z zaawansowaną marskością wątroby, poddawanych terapii HAART może występować zwiększone ryzyko dekompensacji czynności wątroby i zgonu. Dołączenie samego interferonu alfa lub w skojarzeniu z rybawiryną może zwiększać to ryzyko w tej podgrupie pacjentów.

Zaburzenia zębów i przyzębia
U pacjentów otrzymujących produkt IntronA w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i przyzębia. Mogą one prowadzić do utraty zębów. Ponadto, suchość w jamie ustnej może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej jamy ustnej w czasie długotrwałego leczenia produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą wystąpić wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy zalecić pacjentowi dokładne wypłukanie jamy ustnej po wymiotach.

Badania laboratoryjne
Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo podczas leczenia produktem IntronA należy u każdego pacjenta wykonać standardowe badania hematologiczne i biochemiczne (morfologia z rozmazem, liczba płytek, elektrolity, enzymy wątrobowe, białko w surowicy, bilirubina i kreatynina w surowicy).

Podczas leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C zalecany jest następujący schemat wykonywania badań: w 1., 2., 4., 8., 12., 16. tygodniu i następnie co drugi miesiąc do zakończenia leczenia. Jeśli w trakcie leczenia produktem IntronA aktywność AlAT zwiększy się co najmniej dwukrotnie w stosunku do wartości początkowej, leczenie produktem IntronA można kontynuować dopóki nie wystąpią podmiotowe i przedmiotowe objawy niewydolności wątroby. W okresie występowania zwiększonej aktywności AlAT, co dwa tygodnie należy wykonywać następujące badania, oceniające czynność wątroby: AlAT, czas protrombinowy, fosfataza zasadowa, albuminy i bilirubina.

U pacjentów leczonych z powodu czerniaka złośliwego, ocena czynności wątroby oraz leukocytoza z rozmazem musi być wykonana co tydzień w fazie indukcyjnej leczenia i co miesiąc w fazie podtrzymującej.

Wpływ na płodność
Interferon może zmniejszać płodność (patrz punkty 4.6 i 5.3).

Ważne informacje dotyczące niektórych składników produktu IntronA
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 0,5 ml, to znaczy jest zasadniczo wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Musi być zachowana ostrożność podczas stosowania leków narkotycznych, nasennych i uspokajających równocześnie z produktem IntronA.

Interakcje między produktem IntronA i innymi produktami leczniczymi nie zostały w pełni ocenione. Stosując produkt IntronA w skojarzeniu z innymi lekami o potencjalnym działaniu mielosupresyjnym należy zachować ostrożność.

Interferony mogą wpływać na metaboliczne procesy utleniania. Należy o tym pamiętać w czasie jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które są metabolizowane tą drogą, jak pochodne ksantyny - teofilina lub aminofilina. W czasie jednoczesnego stosowania pochodnych ksantynowych, należy monitorować poziom teofiliny w osoczu i w razie konieczności zmodyfikować dawki leków.

Nacieki w płucach, śródmiąższowe zapalenie płuc oraz zapalenie płuc, czasami prowadzące do zgonu, obserwowano rzadko u pacjentów leczonych interferon alfa, w tym leczonych produktem IntronA. Etiologia nie została określona. Objawy te były zgłaszane częściej, gdy jednocześnie z interferonem alfa stosowano shosaikoto, chiński lek ziołowy (patrz punkt 4.4).

Podawanie produktu IntronA jednocześnie z chemioterapeutykami (np. z Ara-C, cyklofosfamidem, doksorubicyną, tenipozydem) może prowadzić do zwiększenia ryzyka toksyczności (nasilenie i czas trwania) (patrz punkt 4.4).

Patrz również ChPL rybawiryny, jeśli IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Wyniki badania klinicznego, w którym oceniano leczenie skojarzone telbiwudyną w dawce wynoszącej 600 mg na dobę i pegylowanym interferonem alfa-2a, podawanym raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych, w dawce wynoszącej 180 mikrogramów, wskazują na to, że takie leczenie skojarzone wiąże się ze zwiększeniem ryzyka rozwoju neuropatii obwodowej. Mechanizm leżący u podłoża tego zjawiska jest nieznany (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego telbiwudyny). Ponadto nie wykazano bezpieczeństwa ani skuteczności skojarzonego leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B telbiwudyną i interferonami. Z tego względu stosowanie produktu leczniczego IntronA w skojarzeniu z telbiwudyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia. U kobiet leczonych ludzkim interferonem leukocytarnym stwierdzano zmniejszenie stężenia estradiolu i progesteronu.

IntronA należy ostrożnie stosować u płodnych mężczyzn.

Leczenie skojarzone z rybawiryną
Rybawiryna stosowana w okresie ciąży wywołuje ciężkie wady wrodzone. Pacjentki oraz partnerki pacjentów leczonych produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną powinny zachować szczególne środki ostrożności, aby uniknąć zajścia w ciążę. Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci lub ich partnerki powinni stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu (patrz ChPL rybawiryny).

Ciąża
Brak wystarczających danych dotyczących stosowania interferonu alfa-2b u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. IntronA można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Leczenie skojarzone z rybawiryną
U kobiet ciężarnych leczenie rybawiryną jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią
Nie wiadomo czy składniki produktu przenikają do mleka u ludzi. Z uwagi na możliwość wystąpienia objawów niepożądanych u karmionych niemowląt, należy zaprzestać karmienia piersią przed rozpoczęciem leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Należy pacjenta poinformować, że w czasie leczenia produktem IntronA może odczuwać zmęczenie, senność lub splątanie. Dlatego zaleca się, aby nie prowadził samochodu ani nie obsługiwał maszyn w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane rybawiryny - patrz ChPL rybawiryny, jeśli IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

W badaniach klinicznych wykonanych w szerokim zakresie wskazań i w szerokim zakresie dawek (od 6 milionów j.m./m^2 pc./tydzień w przypadku białaczki włochatokomórkowej do 100 milionów j.m./m^2 pc./tydzień w przypadku czerniaka), do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: gorączka, zmęczenie, bóle głowy i bóle mięśni. Gorączka i zmęczenie często przemijały w ciągu 72 godzin po przerwaniu lub zaprzestaniu podawania leku.

Dorośli
W badaniach klinicznych prowadzonych wśród populacji chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu C, pacjenci otrzymywali produkt IntronA w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną przez 1 rok. Wszyscy pacjenci, uczestniczący w tych badaniach otrzymywali 3 miliony j.m. produktu IntronA trzy razy w tygodniu. W **Tabeli 1** przedstawiona jest częstość zgłaszanych działań niepożądanych (związanych z leczeniem) wśród biorących udział w badaniach klinicznych, nieleczonych wcześniej pacjentów, którym podawano produkt przez 1 rok. Nasilenie objawów było z reguły lekkie do umiarkowanego. Działania niepożądane przedstawione w **Tabeli 1** są oparte na doświadczeniu zdobytym w badaniach klinicznych lub badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu na rynek. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i uporządkowano wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do 1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działań niepożądanych jest wymieniona zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Zapalenie gardła*, zakażenia wirusowe*
Często:	Zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, opryszczka pospolita (oporna), zapalenie błony śluzowej nosa
Niezbyt często:	Zakażenia bakteryjne
Rzadko:	Zapalenie płuc[§], posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Leukopenia
Często:	Trombocytopenia, limfadenopatia, limfopenia
Bardzo rzadko:	Anemia aplastyczna
Nieznana:	Aplazja czerwonokrwinkowa, idiopatyczna plamica małopłytkowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa
Zaburzenia układu immunologicznego[§]	
Bardzo rzadko:	Sarkoidoza, zaostrzenie sarkoidozy
Nieznana:	Toczeń trzewny układowy, zapalenie naczyń, reumatoidalne zapalenie stawów (nowo zdiagnozowane lub nasilenie objawów), zespół Vogt-Koyanagi-Harada, ostre reakcje nadwrażliwości obejmujące pokrzywkę, obrzęk naczyniowy, skurcz oskrzeli, anafilaksję[§]

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną	
Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Niedoczynność tarczycy [§], nadczynność [§]
Bardzo rzadko:	Cukrzyca, nasilenie cukrzycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Hipokalcemia, odwodnienie, hiperurykemia, pragnienie
Bardzo rzadko:	Hiperglikemia, hipertriglicerydemia[§], nasilenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne[§]	
Bardzo często:	Depresja, bezsenność, niepokój, chwiejność emocjonalna*, pobudzenie, nerwowość
Często:	Splątanie, zaburzenia snu, osłabienie popędu seksualnego
Rzadko:	Myśli samobójcze
Bardzo rzadko:	Samobójstwo, próby samobójcze, agresywne zachowanie (czasami skierowane przeciwko innym), psychoza, również z omamami
Nieznana:	Wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi, zmiany stanu psychicznego[§], mania, zaburzenia afektywne dwubiegunowe
Zaburzenia układu nerwowego[§]	
Bardzo często:	Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia koncentracji, suchość w ustach
Często:	Drżenia, parestezje, hipoestezja, migrena, uderzenia gorąca, senność, wypaczone odczuwanie smaku
Niezbyt często:	Neuropatia obwodowa
Bardzo rzadko:	Krwotok mózgowo- naczyniowy, niedokrwienie mózgowo-naczyniowe, drgawki, upośledzenie świadomości, encefalopatia
Nieznana:	Mononeuropatie, śpiączka[§]
Zaburzenia oka	
Bardzo często:	Niewyraźne widzenie
Często:	Zapalenie spojówek, nieprawidłowe widzenie, zaburzenie gruczołu łzowego, ból oka
Rzadko:	Wylewy do siatkówki[§], retinopatie (również obrzęk plamki), niedrożność tętnicy lub żyły siatkówkowej[§], zapalenie nerwu wzrokowego, tarcza zastoinowa, utrata ostrości widzenia lub pola widzenia, objaw „ognisk waty”[§]
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	Zawroty głowy, szumy uszne
Bardzo rzadko:	Głuchota, zaburzenia słyszenia
Zaburzenia serca	
Często:	Kołatanie serca, tachykardia
Rzadko:	Kardiomiopatia
Bardzo rzadko:	Zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego
Nieznana:	Zastoinowa niewydolność serca, wysięk osierdziowy, arytmia
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Nadciśnienie tętnicze
Bardzo rzadko:	Niedokrwienie obwodowe, niedociśnienie tętnicze[§]

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną	
Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często:	Duszność*, kaszel*
Często:	Krwawienie z nosa, zaburzenia oddychania, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, suchy kaszel
Bardzo rzadko:	Nacieki płucne[§], zapalenie płuc[§]
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zapalenie jamy ustnej, dyspepsja
Często:	Wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, ból w prawym nadbrzuszu, zapalenie języka, zapalenie dziąseł, zaparcie, luźne stolce
Bardzo rzadko:	Zapalenie trzustki, niedokrwienne zapalenie jelita grubego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, krwawienie z dziąseł
Nieznana:	Zaburzenia przyzębia, zaburzenia zębów[§]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Hepatomegalia
Bardzo rzadko:	Toksyczne uszkodzenie wątroby (również śmiertelne)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Łysienie, świąd*, suchość skóry*, wysypka*, zwiększona potliwość
Często:	Łuszczyca (nowo zdiagnozowana lub nasilenie objawów)[§], wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka toczniowa, wyprysk, rumień, zaburzenia skóry
Bardzo rzadko:	Zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Ból mięśni, ból stawów, ból mięśniowo-szkieletowy
Często:	Zapalenie stawów
Bardzo rzadko:	Rabdomioliza, zapalenie mięśni, kurcze nóg, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Częstomocz
Bardzo rzadko:	Zaburzenie czynności nerek, niewydolność nerek, zespół nerczycowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często:	Brak miesiączki, ból piersi, nieprawidłowe miesiączkowanie, krwawienie z dróg rodnych, zaburzenie cyklu miesiączkowego, zaburzenia pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, zmęczenie, sztywność, gorączka[§], objawy grypopodobne[§], astenia, drażliwość, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie
Często:	Ból w miejscu wstrzyknięcia
Bardzo rzadko:	Martwica w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk twarzy
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Spadek masy ciała

* Te działania niepożądane były wyłącznie związane ze stosowaniem samego produktu IntronA

[§] Patrz punkt 4.4

Powyższe działania niepożądane były także zgłaszane w czasie stosowania produktu IntronA w monoterapii.

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C są reprezentatywne dla całej grupy działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem produktu IntronA również w innych wskazaniach, przy czym częstość ich występowania niekiedy zależy od zastosowanej dawki leku. Na przykład w badaniu, w którym stosowano leczenie pomocnicze produktem IntronA w dużych dawkach u pacjentów z czerniakiem, częstość występowania zmęczenia, gorączki, bólów mięśniowych, neutropenii lub niedokrwistości, jadłowstrętu, nudności i wymiotów, biegunki, dreszczy, objawów grypopodobnych, depresji, łysienia, zmian odczuwania smaku oraz zawrotów głowy była większa niż w badaniu dotyczącym zapalenia wątroby typu C. Stopień nasilenia działań niepożądanych także zwiększał się wraz ze zwiększeniem dawki (wg WHO stopień III i IV, odpowiednio u 66% i 14% pacjentów), podczas gdy działania o nasileniu lekkim do średniego związane były zwykle z małymi dawkami. Dzięki modyfikacji dawki zwykle następowało złagodzenie działań niepożądanych.

Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza arytmia, wydają się być związane z aktualną chorobą serca lub wcześniejszym leczeniem produktami o działaniu kardiotoksycznym (patrz punkt 4.4). Kardiomiopatię, która może przemijać po zaprzestaniu podawania interferonu, obserwowano rzadko u pacjentów, u których wcześniej nie stwierdzano choroby serca (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych interferonami alfa donoszono o występowaniu różnych chorób autoimmunologicznych, w tym chorób tarczycy, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów (ujawnienie lub nasilenie istniejącej choroby), idiopatycznej i zakrzepowej plamicy małopłytkowej, zapalenia naczyń, neuropatii, w tym mononeuropatii (patrz również punkt 4.4).

Do istotnych klinicznie nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, występujących najczęściej po podaniu dawek większych niż 10 milionów j.m. na dobę, należały zmniejszenie liczby granulocytów i leukocytów; zmniejszenie stężenia hemoglobiny i liczby płytek krwi; zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej i LDH oraz stężenia kreatyniny i azotu mocznikowego w surowicy. Obserwowano niedokrwistość aplastyczną o umiarkowanym nasileniu i zwykle przemijającą. Zwiększenie aktywności w surowicy AlAT/AspAT (SGPT/SGOT) obserwowano u niektórych pacjentów, którzy nie chorowali na zapalenie wątroby oraz u chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B, co może wiązać się z eliminacją wirusowego DNAp.

Populacja dzieci i młodzieży

Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby typu C - leczenie skojarzone z rybawiryną

W badaniach klinicznych z udziałem 118 dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 16 lat), u 6% przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych. Chociaż w czasie leczenia występuje specyficzne dla dzieci i młodzieży niebezpieczeństwo zahamowania rozwoju fizycznego, wyrażane jako zmniejszenie percentyla wzrostu (średnie zmniejszenie o 9 percentyli) i masy ciała (średnie zmniejszenie o 13 percentyli), profil działań niepożądanych w badanej, ograniczonej populacji dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego u dorosłych. W 5-letnim okresie obserwacji po zakończeniu leczenia średni wzrost dzieci pozostawał na 44. percentylu, czyli poniżej mediany dla reprezentatywnej populacji i poniżej średniego wzrostu początkowego (48. percentyl). U 20 (21%) z 97 dzieci wystąpiło zmniejszenie percentyla wzrostu o > 15 percentyli, w tym u 10 z tych 20 dzieci nastąpiło zmniejszenie percentyla wzrostu o > 30 percentyli od rozpoczęcia leczenia do zakończenia okresu długotrwałej obserwacji (do 5 lat). Podczas trwającego do 48 tygodni leczenia skojarzonego z zastosowaniem produktu IntronA i rybawiryny zaobserwowano zahamowanie wzrostu, nie jest pewne, czy przemijające. W szczególności zmniejszenie średniego percentyla wzrostu od rozpoczęcia do zakończenia okresu długotrwałej obserwacji był najbardziej wyraźny u dzieci w wieku przedpokwitaniowym (patrz punkt 4.4).

Ponadto w czasie leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano także inne psychiczne działania niepożądane (np.

depresja, labilność emocjonalna i senność) (patrz punkt 4.4). Dodatkowo odczyn w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, jadłowstręt, wymioty i labilność emocjonalna występowały częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. U 30% pacjentów była konieczna modyfikacja dawki, najczęściej z powodu niedokrwistości i neutropenii.

Działania niepożądane przedstawione w **Tabeli 2** są oparte na doświadczeniu zdobytym w dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych wśród dzieci i młodzieży. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i uporządkowano wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do 1/10). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2 Działania niepożądane bardzo częste i częste zgłaszane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną
Bardzo często (≥1/10) - Często (≥1/100 do <1/10)

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Bardzo często: Często:	 Zakażenia wirusowe, zapalenie gardła Zakażenia grzybicze, zakażenia bakteryjne, zakażenia płuc, zapalenie ucha środkowego, ropień okołozębowy, opryszczka pospolita, zakażenia układu moczowego, zapalenie pochwy, zapalenie żołądka i jelit
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) Często:	 Nowotwór (nieokreślone)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego Bardzo często: Często:	 Niedokrwistość, neutropenia Trombocytopenia, limfadenopatia
Zaburzenia endokrynologiczne Bardzo często: Często:	 Niedoczynność tarczycy[§] Nadczynność tarczycy[§], wirylizm
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo często: Często:	 Anoreksja Hipertriglicerydemia[§], hiperurykemia, wzmożone łaknienie
Zaburzenia psychiczne[§] Bardzo często: Często:	 Depresja, chwiejność emocjonalna, bezsenność Myśli samobójcze, reakcje agresywne, splątanie, zaburzenia zachowania, pobudzenie, somnambulizm, niepokój, nerwowość, zaburzenia snu, niezwykłe sny, apatia
Zaburzenia układu nerwowego[§] Bardzo często: Często:	 Bóle głowy, zawroty głowy Hyperkinezja, drżenia, dysfonia, parestezje, hipoestezja, hiperestezja, zaburzenia koncentracji, senność
Zaburzenia oka Często:	 Zapalenie spojówek, ból oka, nieprawidłowe widzenie, nieprawidłowości gruczołu łzowego
Zaburzenia naczyniowe Często:	 Uderzenia gorąca, bladość

Tabela 2 Działania niepożądane bardzo częste i częste zgłaszane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną Bardzo często (≥1/10) - Często (≥1/100 do <1/10)	
Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Często:	Duszność, szybkie oddychanie, krwawienie z nosa, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, podrażnienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, kichanie
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często: Często:	Biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha Owrzodzenie ust, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, ból z prawej strony nadbrzusza, dyspepsja, zapalenie języka, refluks żołądkowo-przełykowy, zaburzenia odbytnicy, zaparcia, luźne stolce, ból zębów, zaburzenia zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Często:	Zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Bardzo często: Często:	Łysienie, wysypka Reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, wyprysk, trądzik, zaburzenia skóry, zaburzenia paznokci, przebarwienia skóry, świąd, suchość skóry, rumień, siniaki, nasilona potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Bardzo często:	Ból stawów, ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Często:	Mimowolne oddawanie moczu, zaburzenia w oddawaniu moczu, nietrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Często:	Kobiety: brak miesiączki, krwawienie z dróg rodnych, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia pochwy Mężczyźni: ból jąder
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często: Często:	Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, sztywność, gorączka[§], objawy grypopodobne[§], złe samopoczucie, drażliwość Ból w klatce piersiowej, astenia, obrzęk, ból w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne Bardzo często:	Zmniejszenie wskaźnika wzrostu [zmniejszenie wzrostu i (lub) masy ciała w stosunku do wieku][§]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach Często:	Uszkodzenie skóry

[§] Patrz punkt 4.4

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania, który by powodował ostre objawy kliniczne. Jednakże, podobnie jak w przypadku jakiegokolwiek farmakologicznie czynnego związku, zaleca się leczenie objawowe z częstym monitorowaniem czynności życiowych oraz ścisłą obserwację pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: interferon alfa-2b, kod ATC: L03A B05

IntronA jest jałową, stabilną postacią wysoko oczyszczonego interferonu alfa-2b otrzymanego metodą rekombinacji DNA. Rekombinowany interferon alfa-2b jest rozpuszczalnym w wodzie białkiem o masie cząsteczkowej wynoszącej około 19 300 daltonów. Uzyskiwany jest ze szczepu *E. coli*, w który wbudowano zmieniony genetycznie plazmid zawierający gen interferonu alfa-2b pochodzący z ludzkich leukocytów.

Aktywność produktu IntronA jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.), przy czym 1 mg rekombinowanego białka interferonu alfa-2b odpowiada 2,6 x 10^8 j.m. Jednostki międzynarodowe określa się przez porównanie aktywności rekombinowanego interferonu alfa-2b z aktywnością międzynarodowego produktu referencyjnego ludzkiego interferonu leukocytarnego, określoną przez Światową Organizację Zdrowia.

Interferony są rodziną niskocząsteczkowych białek o masie cząsteczkowej wynoszącej około 15 000 do 21 000 daltonów. Są one wytwarzane i wydzielane przez komórki w odpowiedzi na zakażenia wirusem lub różne induktory syntetyczne i biologiczne. Zidentyfikowano trzy główne klasy interferonów: alfa, beta i gamma. Te trzy główne klasy nie są jednorodne i mogą zawierać kilka różniących się masą cząsteczkową rodzajów interferonów. Zidentyfikowano ponad 14 genetycznie różnych ludzkich interferonów alfa. IntronA został sklasyfikowany jako rekombinowany interferon alfa-2b.

Interferony oddziałują na komórkę przez wiązanie się ze swoistymi receptorami na powierzchni komórki. Ludzkie receptory interferonów, jakie wyizolowano z ludzkich komórek limfoblastoidalnych (komórek Daudiego), są białkami o bardzo asymetrycznej budowie. Są one selektywne dla interferonów ludzkich, ale nie mysich, co sugeruje swoistość gatunkową. Również badania z innymi interferonami wykazują, że związki te są swoiste gatunkowo. Mimo to, niektóre gatunki małp, np. rezusy, są wrażliwe na farmakodynamiczną stymulację w wyniku kontaktu z ludzkim interferonem typu 1.

Na podstawie wyników kilku badań sugeruje się, że po związaniu z błoną komórkową, interferon inicjuje sekwencję zdarzeń wewnątrzkomórkowych, w tym indukcję określonych enzymów. Uważa się, że ten proces, przynajmniej częściowo warunkuje różne odpowiedzi komórkowe na interferon, w tym hamowanie replikacji wirusów w zakażonych komórkach, zahamowanie proliferacji komórek i takie działania immunomodulujące, jak pobudzenie aktywności fagocytarnej makrofagów oraz pobudzenie aktywności cytotoksycznej limfocytów w stosunku do komórek docelowych. Każdy z tych mechanizmów może składać się na działanie terapeutyczne interferonu.

Rekombinowany interferon alfa-2b wykazywał aktywność antyproliferacyjną w badaniach wykonanych zarówno na hodowlach komórek zwierzęcych i ludzkich, jak i na przeszczepach nowotworów ludzkich u zwierząt. W warunkach *in vitro* wykazano dużą aktywność immunomodulującą.

Rekombinowany interferon alfa-2b hamuje również replikację wirusów tak w warunkach *in vitro*, jak *in vivo*. Chociaż dokładny mechanizm działania rekombinowanego interferonu alfa-2b jest nieznany, wydaje się, że lek zmienia metabolizm komórek gospodarza. Prowadzi to do zahamowania replikacji

wirusów, a jeżeli już do niej dojdzie, potomne wiriony są niezdolne do opuszczenia komórki gospodarza.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B
Obecne doświadczenia kliniczne u pacjentów leczonych interferonem alfa-2b przez 4 do 6 miesięcy wskazują, że terapia ta może powodować eliminację HBV-DNA z surowicy. Obserwuje się poprawę w badaniu histologicznym wątroby. U dorosłych pacjentów, u których nie stwierdza się HBeAg ani HBV-DNA, obserwuje się istotne zmniejszenie chorobowości i umieralności.

Interferon alfa-2b (6 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu przez 6 miesięcy) podawany był dzieciom z przewlekłym, czynnym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Z powodu nieprawidłowości metodologicznych nie można było wykazać skuteczności tego leczenia. Ponadto u dzieci leczonych interferonem alfa-2b obserwowano niższy wskaźnik wzrostu ciała oraz przypadki depresji.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u dorosłych pacjentów
Trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskano u 47% dorosłych pacjentów otrzymujących interferon w skojarzeniu z rybawiryną. Większą skuteczność stwierdzono stosując pegylowany interferon w skojarzeniu z rybawiryną (w badaniu u wcześniej nieleczonych pacjentów, którym podawano rybawirynę w dawce > 10,6 mg/kg mc., $p < 0,01$, osiągnięto wskaźnik trwałej odpowiedzi wirusologicznej wynoszący 61%).

Skuteczność produktu IntronA stosowanego w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną oceniano w 4 randomizowanych badaniach klinicznych III fazy, w których uczestniczyło 2552 pacjentów dotychczas nieleczonych interferonem, z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. W badaniach tych porównywano skuteczność stosowania produktu IntronA w monoterapii i leczeniu skojarzonym z rybawiryną. Skuteczność definiowana była jako uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. U pacjentów uczestniczących w tych badaniach przewlekłe zapalenie wątroby typu C było potwierdzone dodatnim wynikiem badania HCV-RNA metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) (> 100 kopii/ml), potwierdzonym histologicznie w materiale z biopsji przewlekłym zapaleniem wątroby, przy braku innych przyczyn przewlekłego zapalenia wątroby, oraz zwiększoną aktywnością AlAT w surowicy.

IntronA podawano w dawce 3 milionów j.m. trzy razy w tygodniu w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną. Większość pacjentów w opisywanych badaniach klinicznych była leczona przez jeden rok. Wszyscy pacjenci byli kontrolowani przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia w celu oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Wyniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej w grupach leczonych produktem IntronA w monoterapii lub w ramach leczenia skojarzonego z rybawiryną (w dwóch różnych badaniach) przedstawiono w **Tabeli 3**.

Jednoczesne stosowanie produktu IntronA z rybawiryną u dotychczas nieleczonych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, zwiększało skuteczność produktu IntronA co najmniej dwukrotnie. Genotyp HCV oraz początkowe miano wirusa są znanymi czynnikami prognostycznymi wpływającymi na odpowiedź na leczenie. Większy wskaźnik odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu leczenia skojarzonego produktem IntronA i rybawiryną w porównaniu do monoterapii produktem IntronA, utrzymuje się we wszystkich podgrupach pacjentów. Korzyść z leczenia skojarzonego produktem IntronA + rybawiryna jest szczególnie znacząca w najtrudniejszej do leczenia grupie pacjentów (genotyp 1 i duże miano wirusa) (**Tabela 3**).

Wskaźniki odpowiedzi w tych badaniach zwiększały się wraz z lepszym stosowaniem się pacjentów do zaleceń lekarskich. Niezależnie od genotypu, u pacjentów, którym podawano produkt IntronA w skojarzeniu z rybawiryną i którzy otrzymali ≥ 80% przewidzianego dla nich leczenia, stwierdzono wyższe wskaźniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 6 miesięcy po zakończeniu rocznego leczenia, w porównaniu do tych, którzy przyjęli < 80% leczenia (56% vs. 32% w badaniu C/I98-580).

Tabela 3 Trwała odpowiedź wirusologiczna po zastosowaniu produktu IntronA + rybawiryna (jeden rok leczenia) w zależności od genotypu i miana wirusa			
Genotyp HCV	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Wszystkie genotypy	**16%**	**41%**	**47%**
Genotyp 1	9%	29%	33%
Genotyp 1 ≤ 2 miliony kopii/ml	25%	33%	45%
Genotyp 1 > 2 miliony kopii/ml	3%	27%	29%
Genotyp 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu)
I/R IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu) + rybawiryna (1000/1200 mg/dobę)

Pacjenci zakażeni jednocześnie wirusem HCV i HIV
Przeprowadzono dwa badania kliniczne u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem wirusem HCV i HIV. Podsumowując wyniki uzyskane z obydwu badań, u pacjentów, którzy przyjmowali produkt IntronA w skojarzeniu z rybawiryną, mniej prawdopodobne było uzyskanie odpowiedzi na leczenie, niż u pacjentów przyjmujących pegylowany interferon alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną. Odpowiedź na leczenie uzyskana w tych dwóch badaniach przedstawiona jest w **Tabeli 4**. Badanie 1 (RIBAVIC; P01017) było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano 412 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. Pacjenci zostali przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej pegylowany interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/tydzień) w skojarzeniu z rybawiryną (800 mg na dobę) lub produkt IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu) w skojarzeniu z rybawiryną (800 mg na dobę) przez 48 tygodni z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu leczenia. Badanie 2 (P02080) było randomizowanym, jednoośrodkowym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano 95 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. Pacjenci zostali przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej pegylowany interferon alfa-2b (100 lub 150 µg/tydzień w zależności od masy ciała) w skojarzeniu z rybawiryną (800-1200 mg/dobę w zależności od masy ciała) lub produkt IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu) w skojarzeniu z rybawiryną (800-1200 mg/dobę w zależności od masy ciała). Czas trwania leczenia wynosił 48 tygodni z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu terapii, z wyjątkiem pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 2 lub 3 oraz z mianem wirusa < 800 000 j.m./ml (Amplicor), u których czas trwania leczenia wynosił 24 tygodnie z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu terapii.

Tabela 4 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od genotypu uzyskana po leczeniu produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną, w porównaniu z odpowiedzią uzyskaną po leczeniu pegylowanym interferonem alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem wirusem HCV i HIV

	Badanie 1[1]			**Badanie 2**[2]		
	pegylowany interferon alfa-2b (1,5 µg/kg mc./ tydzień) + rybawiryna (800 mg)	IntronA (3 M j.m. TIW) + rybawiryna (800 mg)	wartość p[a]	pegylowany interferon alfa-2b (100 lub 150[c] µg/tydzień) + rybawiryna (800-1200 mg)[d]	IntronA (3 M j.m. TIW) + rybawiryna (800-1200 mg)[d]	wartość p[b]
Wszyscy	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

M j.m. = milion jednostek międzynarodowych; TIW = trzy razy w tygodniu.
a: poziom istotności dla testu Cochran-Mantel Heanszel Chi-kwadrat.
b: poziom istotności dla testu chi-kwadrat.
c: pacjenci o masie ciała < 75 kg otrzymywali 100 µg/tydzień pegylowanego interferonu alfa-2b, natomiast pacjenci o masie ciała ≥ 75 kg otrzymywali 150 µg/tydzień pegylowanego interferonu alfa-2b.
d: stosowano następujące dawki rybawiryny: 800 mg u pacjentów o masie ciała < 60 kg, 1000 mg u pacjentów o masie ciała 60-75 kg, 1200 mg u pacjentów o masie ciała > 75 kg.

[1]Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Pacjenci z nawrotem choroby
W dwóch badaniach klinicznych stosowano IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną łącznie u 345 pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby po zastosowaniu interferonu alfa. U pacjentów tych dodanie rybawiryny do produktu IntronA zwiększyło 10-krotnie skuteczność w stosunku do monoterapii produktem IntronA w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C (48,6% vs. 4,7%). Wzrost skuteczności obejmował zanik HCV w surowicy (< 100 kopii/ml, określone metodą PCR), poprawę w postaci zmniejszenia stanu zapalnego wątroby oraz normalizację aktywności AlAT i utrzymywał się po 6 miesiącach od zakończenia leczenia.

Skuteczność długoterminowa
Do dużego badania zakwalifikowano 1071 pacjentów, leczonych we wcześniejszym badaniu niepegylowanym interferonem alfa-2b lub niepegylowanym interferonem alfa-2b i rybawiryną, aby ocenić czas utrzymywania się trwałej odpowiedzi wirusologicznej i wpływ trwałej eliminacji wirusa na wynik kliniczny. 462 pacjentów obserwowano długotrwale przez okres co najmniej 5 lat. Tylko u 12 z 492 pacjentów z trwałą odpowiedzią nastąpił nawrót w czasie trwania tego badania. Według Kaplana-Meiera, czas utrzymywania się trwałej odpowiedzi powyżej 5 lat wynosi u wszystkich pacjentów 97%, z 95% poziomem ufności [95%, 99%].
Trwała odpowiedź wirusologiczna występująca po leczeniu przewlekłego zakażenia HCV niepegylowanym interferonem alfa-2b (w skojarzeniu z rybawiryną lub bez) polega na długotrwałym usunięciu wirusa i prowadzi do ustąpienia zakażenia wątroby oraz do klinicznego „wyleczenia" przewlekłego zakażenia HCV. Jednakże nie wyklucza to możliwości występowania schorzeń wątroby (w tym raka wątroby) u pacjentów z marskością wątroby.

Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby typu C w populacji dzieci i młodzieży
Przeprowadzono trzy badania kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży; dwa z nich prowadzono z interferonem i rybawiryną, a jedno z pegylowanym interferonem i rybawiryną. Mniej prawdopodobne

było uzyskanie odpowiedzi u pacjentów otrzymujących IntronA i rybawirynę, niż u pacjentów otrzymujących pegylowany interferon alfa-2b i rybawirynę.

Dzieci i młodzież w wieku od 3 do 16 lat ze skompensowanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i dającym się oznaczyć stężeniem HCV RNA (oznaczanym w wybranym labortorium z zastosowaniem doświadczalnej metody RT-PCR) zostały zakwalifikowane do dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych. Pacjenci otrzymywali produkt IntronA w dawce 3 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu w skojarzeniu z rybawiryną w dawce 15 mg/kg mc./dobę przez 1 rok i byli obserwowani przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Do badań zakwalifikowano 118 pacjentów: 57% płci męskiej, 80% rasy kaukaskiej, i 78% zakażonych wirusem o genotypie 1, 64% w wieku ≤ 12 lat. W tej populacji przeważały dzieci z lekkim do średnio nasilonego wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Stopień trwałej odpowiedzi wirusologicznej u dzieci i młodzieży w dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych był podobny do obserwowanego u dorosłych. Z powodu braku danych pochodzących z tych dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych u dzieci z szybkim rozwojem choroby oraz możliwości wystąpienia działań niepożądanych, należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka skojarzonego stosowania rybawiryny i interferonu alfa-2b w tej populacji (patrz punkty 4.1, 4.4 i 4.8).

Wyniki badań zebrano w **Tabeli 5**.

Tabela 5 Trwały stopień odpowiedzi wirusologicznej: dzieci i młodzież wcześniej nieleczeni	
	IntronA 3 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu + **rybawiryna 15 mg/kg mc./dobę**
Odpowiedź całkowita[a] (n=118)	54 (46%)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36%)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

* Liczba (%) pacjentów

[a] Definiowana jako HCV RNA poniżej limitu wykrywalności doświadczalnej metody RT-PCR pod koniec okresu leczenia i w czasie obserwacji po zakończeniu leczenia

Skuteczność długoterminowa

W pięcioletnim, długoterminowym, obserwacyjnym badaniu kontrolnym uczestniczyło 97 pacjentów pediatrycznych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C po leczeniu standardowym interferonem prowadzonym w ramach badań wieloośrodkowych. Badanie to ukończyło 70% (68/97) spośród wszystkich zakwalifikowanych do niego pacjentów, przy czym u 75% (42/56) stwierdzono trwałą odpowiedź. Celem badania była coroczna ocena trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) oraz ocena wpływu ciągłych ujemnych wyników wirusologicznych na wyniki kliniczne u pacjentów z trwałą odpowiedzią 24 tygodnie po leczeniu prowadzonym przez 48 tygodni z zastosowaniem interferonu alfa-2b i rybawiryny. U wszystkich pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, poza jednym, utrzymywała się trwała odpowiedź wirusologiczna w długotrwałym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia interferonem alfa-2b z rybawiryną. Trwała odpowiedź w okresie 5 lat oszacowana metodą Kaplana-Meiera wynosi 98% [95% CI: 95%, 100%] dla pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, leczonych interferonem alfa-2b i rybawiryną. Ponadto u 98% (51/52) osób z prawidłową aktywnością AlAT podczas kontroli w tygodniu 24. utrzymywała się prawidłowa aktywność AlAT podczas ostatniej wizyty.

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) po leczeniu przewlekłego zakażenia HCV z zastosowaniem niepegylowanego interferonu alfa-2b i rybawiryny prowadzi do długoterminowej eliminacji wirusa, co jest związane z ustąpieniem zapalenia wątroby i klinicznym „wyleczeniem" przewlekłego zakażenia HCV. Jednak nie wyklucza to wystąpienia zaburzeń czynności wątroby u pacjentów z marskością (w tym z rakiem wątrobowokomórkowym).

Wyniki badania klinicznego z użyciem pegylowanego interferonu alfa-2b i rybawiryny
W wieloośrodkowym badaniu klinicznym, dzieci i młodzież w wieku od 3 do 17 lat z wyrównanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i dającym się oznaczyć stężeniem HCV-RNA, leczono peginterferonem alfa-2b w dawce 60 μg/m^2 pc. i rybawiryną w dawce 15 mg/kg mc. na dobę raz w tygodniu, w zależności od genotypu HCV i początkowego miana wirusa. Wszystkich pacjentów obserwowano przez 24 tygodnie po leczeniu. Leczeniu poddawano w sumie 107 pacjentów, z czego 52% było płci żeńskiej, 89% było rasy białej, 67% było zakażonych wirusem HCV o genotypie 1, a 63% było w wieku < 12 lat. W tej populacji przeważały dzieci z lekkim lub średnio nasilonym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Ze względu na brak danych dotyczących dzieci z ostrą progresją choroby oraz możliwość wystąpienia działań niepożądanych, należy dokładnie rozważyć w tej populacji stosunek korzyści do ryzyka skojarzonego stosowania pegylowanego interferonu alfa-2b i rybawiryny (patrz ChPL peginterferonu alfa-2b i rybawiryny punkt 4.4). Wyniki badania są przedstawione w **Tabeli 6**.

Tabela 6 Wskaźniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej [n[a, b] (%)] u dzieci i młodzieży, wcześniej nieleczonych, według genotypu i czasu trwania leczenia – wszyscy pacjenci

n = 107

	24 tygodnie	**48 tygodni**
Wszystkie genotypy	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotyp 1	-	38/72 (53%)
Genotyp 2	14/15 (93%)	-
Genotyp 3[c]	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotyp 4	-	4/5 (80%)

a: Odpowiedź na leczenie była zdefiniowana jako niewykrywalny HCV-RNA 24 tygodnie po leczeniu, z dolną granicą wykrywalności = 125 j.m./ml.

b: n = liczba osób z odpowiedzią/liczba pacjentów z danym genotypem oraz takim samym przydzielonym czasem trwania leczenia.

c: Pacjenci z genotypem 3 i niskim mianem wirusa (< 600 000 j.m./ml) mieli być leczeni przez 24 tygodnie, natomiast pacjenci z genotypem 3 i wysokim mianem wirusa (≥ 600 000 j.m./ml) mieli być leczeni przez 48 tygodni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktu IntronA badane były u zdrowych ochotników po podaniu pojedynczej dawki 5 milionów j.m./m^2 pc. oraz 10 milionów j.m. podskórnie, po podaniu 5 milionów j.m./m^2 pc. domięśniowo oraz po podaniu leku w 30-minutowym wlewie dożylnym. Średnie stężenia interferonu w surowicy po podaniu podskórnym i domięśniowym były porównywalne. Stężenie maksymalne C_{max} wystąpiło po 3-12 godzinach od podania najmniejszej dawki i po 6-8 godzinach po podaniu największej dawki leku. Okres półtrwania interferonu w fazie eliminacji wynosił odpowiednio około 2 do 3 godzin i 6 do 7 godzin. Stężenie w surowicy poniżej granicy wykrywalności stwierdzono odpowiednio po 16 i 24 godzinach po wstrzyknięciu. Zarówno po podaniu podskórnym, jak i domięśniowym, biodostępność była wyższa niż 100%.

Po podaniu dożylnym maksymalne stężenie w surowicy (135 do 273 j.m./ml) występowało pod koniec wlewu, następnie stężenie to zmniejszało się nieco szybciej niż po podaniu podskórnym lub domięśniowym, aż stawało się nieoznaczalne w 4 godziny po ukończeniu wlewu. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił około 2 godzin.

Stężenie interferonu w moczu było poniżej poziomu wykrywalności po podaniu którąkolwiek z trzech dróg.

W badaniach klinicznych monitorowanych przez Schering-Plough, u pacjentów otrzymujących IntronA wykonywano testy w celu wykrycia czynników neutralizujących interferon w próbkach krwi. Czynniki neutralizujące interferon są przeciwciałami, które neutralizują aktywność przeciwwirusową interferonu. Częstość występowania czynników neutralizujących u pacjentów z chorobą nowotworową

leczonych systemowo wynosi 2,9%, a u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby 6,2%. Oznaczane miana są małe prawie we wszystkich przypadkach i nie są zwykle związane z zanikiem odpowiedzi ani z żadnym innym zjawiskiem immunologicznym. U pacjentów z zapaleniem wątroby nie stwierdzono zaniku odpowiedzi, co może być związane z niskimi mianami.

Populacja dzieci i młodzieży
Właściwości farmakokinetyczne produktu IntronA w postaci wstrzyknięć i rybawiryny w postaci kapsułek po podaniu wielokrotnym u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 16 lat z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C zebrano w **Tabeli 7**. Farmakokinetyka produktu IntronA i rybawiryny (dawka znormalizowana) jest podobna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży.

Tabela 7 Średnie wartości (% CV) parametrów farmakokinetycznych dla produktu IntronA i rybawiryny w kapsułkach u dzieci oraz młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C po podaniu wielokrotnym

Parametr	**Rybawiryna** 15 mg/kg mc./dobę w 2 dawkach podzielonych (n = 17)	**IntronA** 3 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (n = 54)
T_{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Klirens l/h/kg	0,27 (27)	Nie oznaczany

*AUC_{12} (ng.h/ml) dla rybawiryny; AUC_{0-24} (j.m.h/ml) dla produktu IntronA

Przenikanie do płynu nasiennego
Badano przenikanie rybawiryny do płynu nasiennego. Jej stężenie w płynie nasiennym jest w przybliżeniu dwukrotnie większe niż w surowicy. Oszacowano jednak ogólny wpływ rybawiryny na organizm partnerki po współżyciu płciowym z leczonym pacjentem i okazało się, że pozostaje on znikomy w porównaniu z terapeutycznym stężeniem rybawiryny w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mimo że interferon jest na ogół uważany za substancję swoistą gatunkowo, to jednak badania dotyczące szkodliwego działania leku wykonano na zwierzętach. Wstrzykiwanie ludzkiego rekombinowanego interferonu alfa-2b przez okres do 3 miesięcy nie spowodowało działania toksycznego u myszy, szczurów i królików. Codzienne podawanie leku małpom cynomolgus w dawce 20 x 10^6 j.m./kg mc./dobę przez 3 miesiące nie spowodowało znaczącej toksyczności. Toksyczność wykazano u małp otrzymujących 100 x 10^6 j.m./kg mc./dobę przez 3 miesiące.

W badaniach z zastosowaniem interferonu u ssaków naczelnych, z wyjątkiem ludzi, stwierdzano zaburzenia cyklu miesiączkowego (patrz punkt 4.4).

Wyniki badań wykonane na zwierzętach, dotyczące wpływu na rozmnażanie, wskazują, że rekombinowany interferon alfa-2b nie działał teratogennie u szczurów ani u królików, ani nie wpływał szkodliwie na ciążę, rozwój płodu lub zdolność rozmnażania u potomstwa narażonych szczurów. Wykazano, że interferon alfa-2b ma działanie poronne u *Macaca mulatta* (makak rezus) po podaniu dawki 90 i 180 razy większej od zalecanej dawki 2 milionów j.m./m^2 pc. podawanej domięśniowo lub podskórnie. Poronienia obserwowano we wszystkich poziomach dawkowania (7,5 miliona, 15 milionów oraz 30 milionów j.m./kg mc.). Po podaniu pośredniej i największej dawki (co odpowiada 90 i 180 razy większej dawce niż zalecana dawka domięśniowa lub podskórna wynosząca 2 miliony j.m./m^2 pc.) liczba poronień była statystycznie istotna w porównaniu do grupy kontrolnej. Wiadomo, że duże dawki innych postaci interferonów alfa i beta powodują brak owulacji oraz mają działanie poronne u rezusów.

W badaniach mutagenności interferonu alfa-2b nie wykazano takiego działania.

IntronA z rybawiryną
Nie badano wpływu leczenia z interferonem alfa-2b na wzrost, rozwój, dojrzałość płciową i zachowanie u młodocianych zwierząt. Wyniki badań przedklinicznych dotyczacych toksyksyczności u młodocianych osobników wykazały niewielkie, zależne od dawki zmniejszenie ogólnego wzrostu szczurzych noworodków, którym podawano lek w skojarzeniu z rybawiryną (patrz punkt 5.3 Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebetol, jeśli produkt leczniczy IntronA jest podawany w skojarzeniu z rybawiryną).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorofosforan bezwodny
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Wersenian sodu
Sodu chlorek
M-krezol
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.
W okresie ważności, do celów transportu roztwór można przechowywać przez okres do 7 dni przed użyciem w temperaturze 25°C lub poniżej. IntronA można ponownie włożyć do lodówki w każdym momencie tego 7 dniowego okresu. Jeśli produkt nie zostanie zużyty w ciągu tego 7 dniowego okresu, nie można go ponownie włożyć do lodówki w celu dalszego przechowywania. Lek taki należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
Warunki przechowywania produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0.5 ml roztworu (ilość odpowiadająca 5 milionom j.m.) w jednodawkowej fiolce (szkło typu I) z korkiem (guma halobutylowa) w zdejmowanej osłonce (aluminium) z nasadką (polipropylen). Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Lub

0.5 ml roztworu (ilość odpowiadająca 5 milionom j.m.) w jednodawkowej fiolce (szkło typu I) z korkiem (guma halobutylowa) w zdejmowanej osłonce (aluminium) z nasadką (polipropylen). Opakowanie zawiera również 1 strzykawkę, 1 igłę do wstrzykiwań i 1 wacik.
Opakowanie zawiera 1, 6 lub 12 zestawów.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie wszystkie postaci farmaceutyczne i moce są właściwe dla pewnych wskazań. Należy się upewnić, że wybrano właściwą postać farmaceutyczną i moc.

IntronA, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, można podawać za pomocą sterylnej strzykawki bezpośrednio po pobraniu odpowiedniej dawki z fiolki.

Szczegółowa instrukcja jak podawać produkt podskórnie znajduje się w ulotce dla pacjenta (patrz „Jak samodzielnie wstrzykiwać IntronA").

Przygotowanie produktu IntronA do podania dożylnego: Wlew musi być przygotowany tuż przed podaniem pacjentowi. Można użyć każdą wielkość fiolki do odmierzenia wymaganej dawki. Jednakże ostateczne stężenie interferonu w roztworze chlorku sodu nie może być mniejsze niż 0,3 miliona j.m./ml. Odpowiednią dawkę produktu IntronA pobiera się z fiolki (fiolek), dodaje do 50 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w pojemniku z PCW lub szklanej butelce i podaje w co najmniej 20-minutowym wlewie.

Żaden inny lek nie może być podawany jednocześnie z produktem IntronA.

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych do podawania pozajelitowego, przed podaniem produktu IntronA, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji należy obejrzeć, czy nie zawiera nierozpuszczonych cząsteczek lub nie ma zmienionego koloru. Roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny.

Każda niezużyta ilość produktu musi być wyrzucona po pobraniu dawki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 9 marzec 2000
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 marzec 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IntronA 10 milionów j.m./ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka z roztworem do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 10 milionów j.m. rekombinowanego interferonu alfa-2b wytwarzanego przez szczep *E. coli* z zastosowaniem techniki rekombinowanego DNA w 1 ml roztworu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji.
Przejrzysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B
Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z potwierdzoną replikacją wirusa zapalenia wątroby typu B [wykrycie DNA wirusa HBV (HBV-DNA) i antygenu wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBeAg)], ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz z histologicznie potwierdzonym czynnym zapaleniem wątroby i (lub) zwłóknieniem.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Przed rozpoczęciem leczenia preparatem IntronA, należy uwzględnić wyniki badań klinicznych, w których porównywano leczenie preparatem IntronA z pegylowanym interferonem (patrz punkt 5.1).

Dorośli
IntronA jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz bez dekompensacji czynności wątroby, u których stwierdza się RNA wirusa HCV (HCV-RNA) (patrz punkt 4.4).

Najlepszym sposobem stosowania produktu IntronA w tym wskazaniu jest skojarzone podawanie z rybawiryną.

Dzieci w wieku 3 lat i starsze oraz młodzież
IntronA jest wskazany, w schemacie leczenia skojarzonego z rybawiryną, w leczeniu dzieci w wieku 3 lat lub powyżej i młodzieży, chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C wcześniej nieleczonych, bez cech dekompensacji czynności wątroby i ze stwierdzonym HCV-RNA.

Podejmując decyzję o nieodraczaniu leczenia do chwili osiągnięcia wieku dorosłego, należy wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone powodowało zahamowanie wzrostu. Nie ma pewności, czy zahamowanie wzrostu jest przemijające.
Decyzję o rozpoczęciu leczenia należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie (patrz punkt 4.4).

Białaczka włochatokomórkowa
Leczenie pacjentów z białaczką włochatokomórkową.

Przewlekła białaczka szpikowa
Monoterapia
Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia lub translokacją bcr/abl.

Doświadczenie kliniczne wskazuje, że duża lub mała odpowiedź hematologiczna i cytogenetyczna uzyskiwana jest u większości leczonych pacjentów. Duża odpowiedź cytogenetyczna definiowana jest jako < 34% Ph+ komórek białaczkowych w szpiku kostnym, natomiast mała odpowiedź definiowana jest jako ≥ 34%, ale < 90% Ph+ komórek białaczkowych w szpiku.

Leczenie skojarzone
Skojarzone stosowanie interferonu alfa-2b i cytarabiny (Ara-C), podawanej w okresie pierwszych 12 miesięcy leczenia, istotnie zwiększało wskaźnik dużych odpowiedzi cytogenetycznych oraz znacząco zwiększało ogólną przeżywalność po trzech latach w porównaniu do stosowania interferonu alfa-2b w monoterapii.

Szpiczak mnogi
Jako leczenie podtrzymujące u pacjentów, którzy uzyskali obiektywną remisję (ponad 50% zmniejszenie stężenia białka szpiczaka) w wyniku chemioterapii indukcyjnej.

Obecne doświadczenie kliniczne wskazuje, że leczenie podtrzymujące interferonem alfa-2b wydłuża czas trwania fazy plateau; jednakże wpływ na ogólne przeżycie nie został ostatecznie wykazany.

Chłoniak grudkowy
Leczenie chłoniaka grudkowego o dużej masie nowotworu jako uzupełnienie właściwej, skojarzonej, chemioterapii indukcyjnej, takiej jak w schematach podobnych do CHOP. Duża masa nowotworu jest określana przez stwierdzenie co najmniej jednego z następujących objawów: jedno ognisko nowotworu o dużej masie (> 7 cm), zajęcie trzech lub więcej grup węzłów chłonnych (każdy > 3 cm), objawy ogólne (zmniejszenie masy ciała > 10%, gorączka > 38°C przez okres dłuższy niż 8 dni lub poty nocne), powiększenie śledziony poniżej pępka, niedrożność dużych narządów lub zespół ucisku, zajęcie oczodołu lub przestrzeni nadtwardówkowej, wysięk surowiczy lub białaczka.

Rakowiak
Leczenie rakowiaków z przerzutami do węzłów chłonnych lub do wątroby oraz z „zespołem rakowiaka".

Czerniak złośliwy
Jako leczenie pomocnicze u pacjentów, którym usunięto nowotwór operacyjnie, ale którzy mają duże ryzyko uogólnionego nawrotu, np. pacjenci z pierwotnym lub nawrotowym (stwierdzonym klinicznie lub histologicznie) zajęciem węzłów chłonnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w leczeniu danej choroby.

Nie wszystkie postaci farmaceutyczne i moce są właściwe dla pewnych wskazań. Należy wybrać właściwą postać farmaceutyczną i moc.

Jeżeli w czasie stosowania produktu IntronA w którymkolwiek ze wskazań wystąpią działania niepożądane, należy zmodyfikować dawkę leku lub przerwać leczenie do czasu ustąpienia działań niepożądanych. Jeżeli wystąpi stała lub nawracająca nietolerancja leku pomimo dostosowania dawki lub dojdzie do postępu choroby, leczenie produktem IntronA należy przerwać. Lekarz decyduje, czy pacjent może samodzielnie stosować lek podskórnie w ramach schematów leczenia podtrzymującego.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B
Zalecana dawka mieści się w zakresie od 5 do 10 milionów j.m. podawanych podskórnie trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) przez okres 4 do 6 miesięcy.

Podawaną dawkę należy zmniejszyć o 50% w przypadku wystąpienia zaburzeń hematologicznych (liczba białych krwinek < 1500/mm^3, granulocytów < 1000/mm^3, płytek krwi < 100 000/mm^3). Leczenie należy przerwać w przypadku ciężkiej leukopenii (< 1200/mm^3), ciężkiej neutropenii (< 750/mm^3) lub ciężkiej małopłytkowości (< 70 000/mm^3).

Jeśli u pacjenta po 3-4 miesiącach leczenia (maksymalną tolerowaną dawką leku) nie ma poprawy dotyczącej HBV-DNA w surowicy, leczenie produktem IntronA należy przerwać.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C
Dorośli
IntronA podawany jest dorosłym pacjentom podskórnie w dawce 3 milionów j.m. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień), zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z rybawiryną.

Dzieci w wieku 3 lat lub starsze i młodzież
IntronA podawany jest podskórnie w dawce 3 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) w skojarzeniu z rybawiryną w postaci kapsułek lub roztworu doustnego w dwóch dawkach podzielonych podawanych z posiłkiem (rano i wieczorem).

(Aby uzyskać informacje o dawkowaniu rybawiryny w kapsułkach oraz zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania w przypadku leczenia skojarzonego, patrz ChPL rybawiryny. Dzieci i młodzież, o masie ciała < 47 kg lub nie mogący połknąć kapsułek, patrz ChPL rybawiryny w postaci roztworu doustnego.)

Pacjenci z nawrotem choroby (dorośli)
IntronA jest podawany w leczeniu skojarzonym z rybawiryną.

Na podstawie wyników badań klinicznych, z których dostępne dane dotyczą leczenia przez 6 miesięcy, zaleca się, aby pacjenci byli leczeni produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną przez 6 miesięcy.

Pacjenci dotychczas nie leczeni (dorośli)
Skuteczność produktu IntronA jest zwiększona, gdy stosuje się go w skojarzeniu z rybawiryną. IntronA należy podawać w monoterapii głównie w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania rybawiryny.

- IntronA w leczeniu skojarzonym z rybawiryną
Na podstawie wyników badań klinicznych, z których dostępne dane dotyczą leczenia przez 12 miesięcy, zaleca się, aby pacjenci byli leczeni produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną przez co najmniej 6 miesięcy.

Leczenie należy kontynuować przez kolejne 6 miesięcy (tj. łącznie 12 miesięcy) u pacjentów, u których nie stwierdza się HCV-RNA w 6. miesiącu leczenia i u których przed leczeniem występowało duże miano wirusa o genotypie 1 (co określono w próbce pobranej przed leczeniem).

Aby wydłużyć leczenie do 12 miesięcy, należy brać pod uwagę inne negatywne czynniki prognostyczne (wiek > 40 lat, płeć męska, włóknienie wątroby z powstawaniem mostków).

W czasie badań klinicznych u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi wirusologicznej po 6 miesiącach leczenia (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności), nie wystąpiła trwała odpowiedź wirusologiczna (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności w 6 miesięcy po zakończeniu badania).

- IntronA w monoterapii
Optymalny okres leczenia produktem IntronA w monoterapii nie jest jeszcze w pełni określony. Zaleca się stosowanie przez okres od 12 do 18 miesięcy.

Zaleca się, aby stosować IntronA w monoterapii przez co najmniej 3-4 miesiące, a następnie oznaczyć HCV-RNA. Leczenie należy kontynuować u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV-RNA.

Pacjenci dotychczas nie leczeni (dzieci i młodzież)
Skuteczność i bezpieczeństwo produktu IntronA w skojarzeniu z rybawiryną badano u dzieci i młodzieży, wcześniej nieleczonych z powodu przewlekłego zapalenia wątroby typu C.

Czas trwania leczenia u dzieci i młodzieży

- Genotyp 1: Zalecany czas leczenia wynosi jeden rok. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi wirusologicznej po upływie 12 tygodni leczenia jest bardzo małe prawdopodobieństwo uzyskania stałej odpowiedzi wirusologicznej (negatywna wartość prognostyczna 96%). Zaleca się, aby u dzieci i młodzieży otrzymujących leczenie skojarzone produktem IntronA i rybawiryną przerwać terapię, jeżeli w 12. tygodniu wartość HCV-RNA spadnie < 2 $\log_{10}$ w porównaniu z wartością przed leczeniem, bądź w przypadku wykrycia HCV-RNA w 24. tygodniu leczenia.
- Genotyp 2/3: Zalecany czas leczenia wynosi 24 tygodnie.

Białaczka włochatokomórkowa
Zalecaną dawką są 2 miliony j.m./m^2 pc., podawane podskórnie trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) zarówno u pacjentów po splenektomii, jak i u tych, u których nie wykonywano splenektomii. U większości pacjentów z białaczką włochatokomórkową normalizacja jednej lub więcej zmiennych hematologicznych występuje w ciągu jednego do dwóch miesięcy leczenia produktem IntronA. Poprawa w zakresie wszystkich trzech parametrów hematologicznych (liczba granulocytów, liczba płytek krwi i stężenie hemoglobiny) może wymagać sześciu lub więcej miesięcy. Schemat ten należy utrzymywać, chyba że choroba wykazuje szybki postęp lub pojawią się objawy ciężkiej nietolerancji.

Przewlekła białaczka szpikowa
Zalecaną dawką produktu IntronA jest 4 do 5 milionów j.m./m^2 pc., podawane podskórnie codziennie. U niektórych pacjentów nastąpiła poprawa po stosowaniu produktu IntronA w dawce 5 milionów j.m./m^2 pc., podawanym podskórnie codziennie, w leczeniu skojarzonym z cytarybiną (Ara-C) w dawce 20 mg/m^2 pc., podawaną podskórnie codziennie, przez 10 dni w miesiącu (do maksymalnej dawki dobowej 40 mg). Po uzyskaniu kontroli nad liczbą krwinek białych należy podawać maksymalną tolerowaną dawkę produktu IntronA (4 do 5 milionów j.m./m^2 pc. codziennie), aby utrzymać remisję hematologiczną.

Stosowanie produktu IntronA należy przerwać po 8 do 12 tygodniach, jeżeli nie uzyska się co najmniej częściowej remisji hematologicznej lub klinicznie istotnego zmniejszenia liczby komórek białaczkowych.

Szpiczak mnogi
Leczenie podtrzymujące
u pacjentów w fazie plateau (ponad 50% zmniejszenie stężenia białka monoklonalnego) po wstępnej chemioterapii indukcyjnej, interferon alfa-2b można podawać w monoterapii, podskórnie, w dawce 3 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień).

Chłoniak grudkowy
Dodatkowo z chemioterapią można podawać interferon alfa-2b podskórnie w dawce 5 milionów j.m. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) przez okres 18 miesięcy. Zaleca się stosowanie schematów podobnych do CHOP, ale kliniczne doświadczenie dotyczy tylko schematu CHVP (cyklofosfamid, doksorubicyna, tenipozyd i prednizolon).

Rakowiak
Zwykle stosowaną dawką jest 5 milionów j.m. (3 do 9 milionów j.m.), podawane podskórnie trzy razy w tygodniu (co drugi dzień). Pacjenci z zaawansowaną chorobą mogą wymagać dawki dobowej 5 milionów j.m. Podawanie leku należy przerwać na czas operacji i okres pooperacyjny. Leczenie można kontynuować tak długo, jak długo pacjent reaguje na leczenie interferonem alfa-2b.

Czerniak złośliwy
Jako leczenie indukcyjne, interferon alfa-2b podawany jest dożylnie w dawce 20 milionów j.m./m^2 pc. codziennie przez 5 dni w tygodniu przez okres 4 tygodni; obliczona dawka interferonu alfa-2b jest dodawana do 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań i podawana w 20-minutowym wlewie (patrz punkt 6.6). W leczeniu podtrzymującym zaleca się dawkę 10 milionów j.m./m^2 pc. podawaną podskórnie przez 3 dni w tygodniu (co drugi dzień), przez 48 tygodni.

Jeżeli w czasie leczenia interferonem alfa-2b wystąpią ciężkie działania niepożądane, zwłaszcza jeśli liczba granulocytów zmniejszy się < 500/mm^3 lub stosunek aktywności aminotransferazy alaninowej do aktywności aminotransferazy asparaginowej (AlAT/AspAT) zwiększy się > 5 razy powyżej górnej granicy normy, należy odstawić lek do czasu aż ustąpią działania niepożądane. Podawanie interferonu alfa-2b można ponownie rozpocząć, stosując 50% poprzedniej dawki. Jeśli po zmianie dawki utrzymuje się nietolerancja lub jeśli liczba granulocytów zmniejszy się < 250/mm^3, lub stosunek AlAT/AspAT wzrośnie > 10 razy powyżej górnej granicy normy, leczenie interferonem alfa-2b należy przerwać.

Pomimo iż optymalna (minimalna) dawka konieczna do uzyskania pełnej poprawy klinicznej jest nieznana, należy podawać pacjentom zalecane dawki, a w przypadku wystąpienia toksyczności zmniejszać je jak opisano wyżej.

IntronA może być podawany zarówno za pomocą strzykawek szklanych, jak i jednorazowych plastikowych.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Wcześniej ujawniona ciężka choroba serca w wywiadzie, np. nieleczona zastoinowa niewydolność serca, przebyty niedawno zawał mięśnia serca, ciężkie zaburzenia rytmu serca.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby, w tym wywołane przerzutami.
- Padaczka i (lub) zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (patrz punkt 4.4).
- Przewlekłe zapalenie wątroby ze zdekompensowaną marskością wątroby.
- Przewlekłe zapalenie wątroby u pacjentów leczonych obecnie lub niedawno lekami immunosupresyjnymi, z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia kortykosteroidami.
- Autoimmunologiczne zapalenie wątroby; choroba autoimmunologiczna w wywiadzie; pacjenci po przeszczepach narządów, poddawani terapii immunosupresyjnej.
- Wcześniej ujawniona choroba tarczycy, chyba że może być opanowana konwencjonalnym leczeniem.
- Skojarzone stosowanie produktu leczniczego IntronA z telbiwudyną.

Dzieci i młodzież
- Występujące obecnie lub w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne, szczególnie ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze.

Leczenie skojarzone z rybawiryną
Patrz również ChPL rybawiryny, jeśli IntronA stosuje się w leczeniu skojarzonym z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia psychiczne oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN)
U niektórych pacjentów w czasie leczenia produktem IntronA, a nawet po jego zakończeniu, przede wszystkim w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia, obserwowano ciężkie objawy ze strony OUN, w szczególności depresję, myśli samobójcze i próby samobójcze. Podczas leczenia produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną i 6 miesięcy po jego zakończeniu myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano inne psychiczne zdarzenia niepożądane (np. depresja, labilność emocjonalna i senność). Podczas leczenia interferonami alfa obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym agresywne zachowanie (czasami skierowane wobec innych, takie jak wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi), zaburzenia afektywne dwubiegunowe, mania, splątanie i zaburzenia stanu psychicznego. Zaleca się uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiekolwiek objawy podmiotowe lub przedmiotowe zaburzeń psychicznych. Jeżeli wystąpią takie objawy niepożądane, lekarz prowadzący musi wziąć pod uwagę zagrożenie, jakie mogą one stanowić i rozważyć konieczność odpowiedniego postępowania leczniczego. Jeżeli objawy zaburzeń psychicznych utrzymują się lub nasilają lub stwierdzi się myśli samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia produktem IntronA. Pacjenta należy poddać leczeniu psychiatrycznemu, jeśli jest to konieczne.

Pacjenci z ciężkimi stanami psychicznymi występującymi aktualnie lub w wywiadzie:
Jeśli stwierdzono konieczność leczenia interferonem alfa-2b u dorosłych pacjentów z ciężkimi stanami psychicznymi, występującymi aktualnie lub w wywiadzie, leczenie należy rozpocząć tylko po upewnieniu się, że wykonano właściwą indywidualną diagnostykę i wdrożono odpowiednie postępowanie medyczne tego stanu psychicznego.
- Stosowanie interferonu alfa-2b u dzieci i młodzieży z występującymi aktualnie lub w wywiadzie ciężkimi stanami psychicznymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci używający lub nadużywający substancji psychoaktywnych
U pacjentów zakażonych HCV, u których występują zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych (alkoholu, pochodnych konopi indyjskich itp.), jest podwyższone ryzyko rozwoju nowych lub zaostrzenie już istniejących zaburzeń psychicznych podczas leczenia interferonem alfa. Jeśli u tych pacjentów zastosowanie interferonu alfa uzna się za konieczne, przed rozpoczęciem terapii należy określić, czy u pacjenta nie występują choroby psychiczne i uważnie ocenić możliwość używania innych substancji psychoaktywnych oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie. W razie konieczności należy rozważyć wielodyscyplinarne podejście do problemu, uwzględniając w procesie oceny, leczenia i dalszej obserwacji pacjenta udział specjalisty z dziedziny zdrowia psychicznego lub specjalisty od uzależnień. W trakcie leczenia, a nawet po jego zakończeniu, pacjenta należy ściśle kontrolować. Jeśli wystąpią lub powrócą zaburzenia psychiczne lub związane z używaniem substancji psychoaktywnych, zaleca się wczesną interwencję.

Populacja dzieci i młodzieży: wzrost i rozwój (przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C)
W trakcie leczenia skojarzonego interferonem (standardowym i pegylowanym) z rybawiryną, trwającego do 48 tygodni u pacjentów w wieku od 3 do 17 lat, często stwierdzano zmniejszenie masy ciała i zahamowanie wzrostu (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dostępne dane z dłuższego okresu, dotyczące dzieci otrzymujących leczenie skojarzone standardowym interferonem z rybawiryną, także wskazują na znaczne spowolnienie wzrostu (zmniejszenie wzrostu > 15 percentyli, w porównaniu do wartości początkowych) u 21% dzieci, pomimo niestosowania leczenia od ponad 5 lat.

Indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka u dzieci
Należy dokładnie rozważyć spodziewane korzyści z leczenia w świetle wyników dotyczących bezpieczeństwa, zaobserwowanych w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.8 i 5.1).
- Ważne jest, aby wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone indukowało zahamowanie wzrostu, nie jest pewne, czy przemijające.

- Zagrożenie to należy rozważyć w świetle cech choroby występującej u dziecka, takich jak objawy progresji choroby (szczególnie włóknienie), choroby współistniejące, które mogą mieć niekorzystny wpływ na postęp choroby (takie jak równoczesne zakażenie wirusem HIV), a także czynniki prognostyczne odpowiedzi (genotyp HCV i miano wirusa).

Jeśli jest to tylko możliwe, dziecko należy leczyć po zakończeniu okresu pokwitania, aby zmniejszyć ryzyko zahamowania wzrostu. Brak danych na temat długotrwałego wpływu na dojrzewanie płciowe.

Reakcje nadwrażliwości
W czasie leczenia produktem IntronA rzadko obserwowano ostre reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksję). Jeżeli reakcje takie wystąpią, podawanie leku należy przerwać i zastosować odpowiednie leczenie. Przemijająca wysypka nie wymaga przerwania leczenia.

Działania niepożądane, w tym wydłużenie wskaźników krzepnięcia i zaburzenia czynności wątroby
Jeśli wystąpią umiarkowane lub ciężkie działania niepożądane, może być konieczna modyfikacja schematu dawkowania, a w niektórych przypadkach przerwanie leczenia produktem IntronA.
Należy przerwać leczenie produktem IntronA u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby, u których stwierdzi się wydłużenie czasów będących wskaźnikami krzepnięcia, co może wskazywać na dekompensację czynności wątroby.
Każdego pacjenta, u którego wystąpią nieprawidłowości w czynności wątroby w czasie leczenia produktem IntronA, należy ściśle monitorować, a leczenie należy przerwać w przypadku nasilenia się objawów.

Obniżone ciśnienie krwi
W czasie leczenia produktem IntronA lub do dwóch dni po zakończeniu leczenia może wystąpić obniżenie ciśnienia krwi, które może wymagać leczenia wspomagającego.

Odpowiednie nawodnienie
U pacjentów leczonych produktem IntronA należy utrzymać odpowiednie nawodnienie, ponieważ u niektórych chorych obserwowano spadki ciśnienia krwi związane ze zmniejszeniem objętości płynów. Uzupełnienie płynów może być niezbędne.

Gorączka
Gorączka może być związana z zespołem grypopodobnym, często obserwowanym w czasie leczenia interferonem. Należy wykluczyć inne przyczyny utrzymywania się gorączki.

Pacjenci ze schorzeniami prowadzącymi do wyniszczenia
IntronA należy ostrożnie stosować u pacjentów w ciężkim stanie ogólnym, np. z chorobą płuc w wywiadzie (np. przewlekłą obturacyjną chorobą płuc) lub cukrzycą, w której występuje skłonność do kwasicy ketonowej. Ostrożność należy również zachować u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia (np. z zakrzepowym zapaleniem żył, zatorowością płucną) oraz z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Choroby płuc
Nacieki w płucach, śródmiąższowe zapalenie płuc oraz zapalenie płuc, czasami prowadzące do zgonu pacjenta, obserwowano rzadko u pacjentów leczonych interferonem alfa, w tym u leczonych produktem IntronA. Etiologia nie została określona. Objawy te były zgłaszane częściej, gdy jednocześnie z interferonem alfa stosowano shosaikoto, chiński lek ziołowy (patrz punkt 4.5).
Każdemu pacjentowi, u którego stwierdza się gorączkę, kaszel, duszność czy inne zaburzenia czynności układu oddechowego należy wykonać badanie radiologiczne klatki piersiowej. Jeżeli na zdjęciu klatki piersiowej uwidocznią się nacieki płucne lub wystąpią objawy zaburzenia czynności układu oddechowego, pacjenta należy ściśle monitorować i, jeśli konieczne, przerwać leczenie interferonem alfa. Chociaż powikłanie to częściej obserwowano u leczonych interferonem alfa pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, notowano je również u pacjentów z chorobami nowotworowymi leczonych interferonem alfa. Szybkie zaprzestanie podawania interferonu

alfa i leczenie kortykosteroidami wydaje się powodować ustąpienie działań niepożądanych ze strony układu oddechowego.

Działania niepożądane ze strony narządu wzroku
Działania niepożądane ze strony narządu wzroku (patrz punkt 4.8), w tym krwotoki do siatkówki, kłębki waty i zamknięcie tętnicy lub żyły środkowej siatkówki rzadko obserwowano po leczeniu interferonami alfa. Każdemu pacjentowi należy wykonać wstępne badanie okulistyczne. Każdy pacjent, skarżący się na zmiany ostrości wzroku lub pola widzenia lub zgłaszający inne objawy okulistyczne w czasie leczenia produktem IntronA, musi być szybko poddany pełnemu badaniu okulistycznemu. Okresowe badania wzroku w czasie leczenia produktem IntronA zaleca się szczególnie u pacjentów z chorobami związanymi z retinopatią, takimi jak cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze. Przerwanie leczenia produktem IntronA należy rozważyć u pacjentów, u których rozwinie się nowa lub nastąpi pogorszenie istniejącej choroby oczu.

Zaburzenia świadomości, śpiączka i encefalopatia
Dosyć istotne otępienie i śpiączkę, w tym przypadki encefalopatii, obserwowano u niektórych pacjentów, zazwyczaj w podeszłym wieku, otrzymujących duże dawki. Chociaż te objawy są zwykle przemijające, u niektórych pacjentów pełne ich ustąpienie nastąpiło w okresie do trzech tygodni. Bardzo rzadko, po podaniu dużych dawek produktu IntronA, występowały napady padaczkowe.

Pacjenci z chorobą serca w wywiadzie
Należy ściśle monitorować dorosłych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, po przebytym zawale mięśnia serca i (lub) z występującymi wcześniej lub obecnie zaburzeniami rytmu serca, wymagających leczenia produktem IntronA. Zaleca się, aby u pacjentów z chorobą serca i (lub) z zaawansowanym stadium nowotworu wykonywać badanie EKG przed rozpoczęciem oraz w czasie leczenia. Zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe) zwykle reagują na konwencjonalne metody leczenia, ale mogą wymagać przerwania leczenia produktem IntronA. Brak danych o dzieciach i młodzieży z chorobą serca w wywiadzie.

Hipertrójglicerydemia
Obserwowano wystąpienie lub zwiększenie hipertrójglicerydemii, czasami ciężkie. Z tego względu zaleca się monitorowanie stężenia lipidów we krwi.

Pacjenci z łuszczycą i sarkoidozą
Z powodu doniesień, że interferon alfa nasila łuszczycę i sarkoidozę, stosowanie produktu IntronA u pacjentów z łuszczycą lub sarkoidozą zaleca się tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.

Odrzucenie przeszczepu nerki i wątroby
Wstępne dane wskazują, że leczenie interferonem alfa może być związane ze wzrostem częstości odrzucania przeszczepu nerki. Notowano także odrzucanie przeszczepu wątroby.

Autoprzeciwciała i choroby autoimmunologiczne
Donoszono o powstawaniu autoprzeciwciał i rozwoju chorób autoimmunologicznych w czasie leczenia interferonami alfa. Zwiększone ryzyko może występować u pacjentów predysponowanych do rozwoju chorób autoimmunologicznych. Pacjentów z objawami odpowiadającymi chorobom autoimmunologicznym należy poddać dokładnej ocenie i ponownie określić stosunek ryzyka do potencjalnych korzyści wynikających z dalszego leczenia interferonem alfa (patrz również punkt 4.4 Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, Monoterapia (zaburzenia czynności tarczycy) i punkt 4.8).
U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem donoszono o wystąpieniu przypadków zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Zespół ten jest ziarniniakową chorobą o podłożu zapalnym, z objawami dotyczącymi oczu, słuchu, opon mózgowych i skóry. Jeśli istnieje podejrzenie wystąpienia zespołu VKH, należy odstawić leczenie przeciwwirusowe i rozważyć dalszą terapię kortykosteroidami (patrz punkt 4.8).

Równoczesna chemioterapia
Podawanie produktu IntronA w skojarzeniu z chemioterapeutykami (np. Ara-C, cyklofosfamidem, doksorubicyną, tenipozydem) może prowadzić do zwiększenia ryzyka toksyczności (nasilenie i czas trwania), która może zagrażać życiu lub spowodować śmierć. Do najczęściej zgłaszanych, potencjalnie zagrażających życiu lub powodujących zgon działań niepożądanych należą: zapalenie błon śluzowych, biegunka, neutropenia, uszkodzenie nerek i zaburzenia elektrolitowe. Ze względu na ryzyko zwiększenia toksyczności, konieczne jest dokładne dostosowanie dawek, zarówno produktu IntronA, jak i jednocześnie podawanych chemioterapeutyków (patrz punkt 4.5). Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego IntronA i hydroksymocznika, częstość i nasilenie objawów związanych z podskórnym guzkowatym zapaleniem naczyń może wzrastać.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C
Leczenie skojarzone z rybawiryną
Patrz również ChPL rybawiryny, jeśli IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Wszyscy pacjenci podczas diagnozowania przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C mieli wykonaną biopsję wątroby przed zakwalifikowaniem do leczenia, ale w pewnych przypadkach (np. pacjenci z genotypem 2 i 3) rozpoczęcie leczenia może być możliwe bez potwierdzenia histologicznego. W aktualnych wytycznych dotyczących leczenia należy uściślić, czy przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykonanie biopsji wątroby.

Monoterapia
Niezbyt często u dorosłych pacjentów leczonych produktem IntronA z powodu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C rozwijają się zaburzenia czynności tarczycy, albo nadczynność, albo niedoczynność. W badaniach klinicznych, z zastosowaniem leczenia produktem IntronA, zaburzenia czynności tarczycy występowały u 2,8% pacjentów. Zaburzenia opanowywano konwencjonalnymi metodami leczenia zaburzeń tarczycy. Mechanizm zaburzania czynności tarczycy przez IntronA jest nieznany. Przed rozpoczęciem podawania produktu IntronA w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C należy oznaczyć stężenie TSH w surowicy. Jakiekolwiek zaburzenia czynności tarczycy wykryte w tym okresie należy leczyć konwencjonalnymi metodami. Leczenie produktem IntronA można rozpocząć, jeśli stężenie TSH udaje się utrzymać w zakresie normy za pomocą leków. Stężenie TSH należy oznaczyć, jeśli w czasie leczenia produktem IntronA u pacjenta wystąpią objawy świadczące o zaburzeniach czynności tarczycy. W przypadku wystąpienia zaburzeń czynności tarczycy leczenie produktem IntronA można kontynuować, jeśli stężenia TSH udaje się utrzymać w zakresie normy za pomocą leków. Przerwanie podawania produktu IntronA nie powodowało ustąpienia zaburzeń czynności tarczycy powstałych w czasie leczenia (patrz także Dodatkowe monitorowanie czynności tarczycy właściwe u dzieci i młodzieży).

Dodatkowe monitorowanie czynności tarczycy właściwe u dzieci i młodzieży
U około 12% dzieci, którym podawano interferon alfa-2b i rybawirynę w leczeniu skojarzonym, stwierdzono zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę – tyreotropiny (TSH, ang. thyroid stimulating hormone). U kolejnych 4% stwierdzono przemijające zmniejszenie wartości stężenia poniżej dolnej granicy normy. Stężenie TSH należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia produktem IntronA i każdą wykrytą w tym czasie nieprawidłowość czynności tarczycy należy poddać standardowemu leczeniu. Podawanie produktu IntronA można rozpocząć, jeśli możliwe jest utrzymanie stężenia TSH w granicach normy za pomocą stosowanego leczenia. Obserwowano zaburzenia czynności tarczycy w czasie leczenia interferonem alfa 2-b i rybawiryną. Jeśli stwierdzi się zaburzenie czynności tarczycy, należy oceniać stan tarczycy pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie. Dzieci i młodzież należy badać co 3 miesiące w celu wykrycia zaburzeń czynności tarczycy (np. TSH).

Współistniejące zakażenie HCV i HIV
U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV i poddawanych intensywnej terapii przeciwretrowirusowej (HAART, ang. Highly Active Anti-Retroviral Therapy) występuje zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej. Należy zachować szczególną ostrożność dołączając IntronA i rybawirynę do terapii HAART (patrz ChPL rybawiryny). U pacjentów leczonych produktem IntronA i

rybawiryną w skojarzeniu z zydowudyną może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości.
U pacjentów zakażonych jednocześnie HCV i HIV, z zaawansowaną marskością wątroby, poddawanych terapii HAART może występować zwiększone ryzyko dekompensacji czynności wątroby i zgonu. Dołączenie samego interferonu alfa lub w skojarzeniu z rybawiryną może zwiększać to ryzyko w tej podgrupie pacjentów.

Zaburzenia zębów i przyzębia
U pacjentów otrzymujących produkt IntronA w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i przyzębia. Mogą one prowadzić do utraty zębów. Ponadto, suchość w jamie ustnej może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej jamy ustnej w czasie długotrwałego leczenia produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą wystąpić wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy zalecić pacjentowi dokładne wypłukanie jamy ustnej po wymiotach.

Badania laboratoryjne
Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo podczas leczenia produktem IntronA należy u każdego pacjenta wykonać standardowe badania hematologiczne i biochemiczne (morfologia z rozmazem, liczba płytek, elektrolity, enzymy wątrobowe, białko w surowicy, bilirubina i kreatynina w surowicy).

Podczas leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C zalecany jest następujący schemat wykonywania badań: w 1., 2., 4., 8., 12., 16. tygodniu i następnie co drugi miesiąc do zakończenia leczenia. Jeśli w trakcie leczenia produktem IntronA aktywność AlAT zwiększy się co najmniej dwukrotnie w stosunku do wartości początkowej, leczenie produktem IntronA można kontynuować dopóki nie wystąpią podmiotowe i przedmiotowe objawy niewydolności wątroby. W okresie występowania zwiększonej aktywności AlAT, co dwa tygodnie należy wykonywać następujące badania, oceniające czynność wątroby: AlAT, czas protrombinowy, fosfataza zasadowa, albuminy i bilirubina.

U pacjentów leczonych z powodu czerniaka złośliwego, ocena czynności wątroby oraz leukocytoza z rozmazem musi być wykonana co tydzień w fazie indukcyjnej leczenia i co miesiąc w fazie podtrzymującej.

Wpływ na płodność
Interferon może zmniejszać płodność (patrz punkty 4.6 i 5.3).

Ważne informacje dotyczące niektórych składników produktu IntronA
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 1 ml, to znaczy jest zasadniczo wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Musi być zachowana ostrożność podczas stosowania leków narkotycznych, nasennych i uspokajających równocześnie z produktem IntronA.

Interakcje między produktem IntronA i innymi produktami leczniczymi nie zostały w pełni ocenione. Stosując produkt IntronA w skojarzeniu z innymi lekami o potencjalnym działaniu mielosupresyjnym należy zachować ostrożność.

Interferony mogą wpływać na metaboliczne procesy utleniania. Należy o tym pamiętać w czasie jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które są metabolizowane tą drogą, jak pochodne ksantyny - teofilina lub aminofilina. W czasie jednoczesnego stosowania pochodnych ksantynowych, należy monitorować poziom teofiliny w osoczu i w razie konieczności zmodyfikować dawki leków.

Nacieki w płucach, śródmiąższowe zapalenie płuc oraz zapalenie płuc, czasami prowadzące do zgonu, obserwowano rzadko u pacjentów leczonych interferon alfa, w tym leczonych produktem IntronA. Etiologia nie została określona. Objawy te były zgłaszane częściej, gdy jednocześnie z interferonem alfa stosowano shosaikoto, chiński lek ziołowy (patrz punkt 4.4).

Podawanie produktu IntronA jednocześnie z chemioterapeutykami (np. z Ara-C, cyklofosfamidem, doksorubicyną, tenipozydem) może prowadzić do zwiększenia ryzyka toksyczności (nasilenie i czas trwania) (patrz punkt 4.4).

Patrz również ChPL rybawiryny, jeśli IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Wyniki badania klinicznego, w którym oceniano leczenie skojarzone telbiwudyną w dawce wynoszącej 600 mg na dobę i pegylowanym interferonem alfa-2a, podawanym raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych, w dawce wynoszącej 180 mikrogramów, wskazują na to, że takie leczenie skojarzone wiąże się ze zwiększeniem ryzyka rozwoju neuropatii obwodowej. Mechanizm leżący u podłoża tego zjawiska jest nieznany (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego telbiwudyny). Ponadto nie wykazano bezpieczeństwa ani skuteczności skojarzonego leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B telbiwudyną i interferonami. Z tego względu stosowanie produktu leczniczego IntronA w skojarzeniu z telbiwudyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia. U kobiet leczonych ludzkim interferonem leukocytarnym stwierdzano zmniejszenie stężenia estradiolu i progesteronu.

IntronA należy ostrożnie stosować u płodnych mężczyzn.

Leczenie skojarzone z rybawiryną
Rybawiryna stosowana w okresie ciąży wywołuje ciężkie wady wrodzone. Pacjentki oraz partnerki pacjentów leczonych produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną powinny zachować szczególne środki ostrożności, aby uniknąć zajścia w ciążę. Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci lub ich partnerki powinni stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu (patrz ChPL rybawiryny).

Ciąża
Brak wystarczających danych dotyczących stosowania interferonu alfa-2b u kobiet w ciąży.
Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. IntronA można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Leczenie skojarzone z rybawiryną
U kobiet ciężarnych leczenie rybawiryną jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią
Nie wiadomo czy składniki produktu przenikają do mleka u ludzi. Z uwagi na możliwość wystąpienia objawów niepożądanych u karmionych niemowląt, należy zaprzestać karmienia piersią przed rozpoczęciem leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Należy pacjenta poinformować, że w czasie leczenia produktem IntronA może odczuwać zmęczenie, senność lub splątanie. Dlatego zaleca się, aby nie prowadził samochodu ani nie obsługiwał maszyn w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane rybawiryny - patrz ChPL rybawiryny, jeśli IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

W badaniach klinicznych wykonanych w szerokim zakresie wskazań i w szerokim zakresie dawek (od 6 milionów j.m./m^2 pc./tydzień w przypadku białaczki włochatokomórkowej do 100 milionów j.m./m^2 pc./tydzień w przypadku czerniaka), do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: gorączka, zmęczenie, bóle głowy i bóle mięśni. Gorączka i zmęczenie często przemijały w ciągu 72 godzin po przerwaniu lub zaprzestaniu podawania leku.

Dorośli
W badaniach klinicznych prowadzonych wśród populacji chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu C, pacjenci otrzymywali produkt IntronA w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną przez 1 rok. Wszyscy pacjenci, uczestniczący w tych badaniach otrzymywali 3 miliony j.m. produktu IntronA trzy razy w tygodniu. W **Tabeli 1** przedstawiona jest częstość zgłaszanych działań niepożądanych (związanych z leczeniem) wśród biorących udział w badaniach klinicznych, nieleczonych wcześniej pacjentów, którym podawano produkt przez 1 rok. Nasilenie objawów było z reguły lekkie do umiarkowanego. Działania niepożądane przedstawione w **Tabeli 1** są oparte na doświadczeniu zdobytym w badaniach klinicznych lub badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu na rynek. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i uporządkowano wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do 1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działań niepożądanych jest wymieniona zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Zapalenie gardła*, zakażenia wirusowe*
Często:	Zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, opryszczka pospolita (oporna), zapalenie błony śluzowej nosa
Niezbyt często:	Zakażenia bakteryjne
Rzadko:	Zapalenie płuc[§], posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Leukopenia
Często:	Trombocytopenia, limfadenopatia, limfopenia
Bardzo rzadko:	Anemia aplastyczna
Nieznana:	Aplazja czerwonokrwinkowa, idiopatyczna plamica małopłytkowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa
Zaburzenia układu immunologicznego[§]	
Bardzo rzadko:	Sarkoidoza, zaostrzenie sarkoidozy
Nieznana:	Toczeń trzewny układowy, zapalenie naczyń, reumatoidalne zapalenie stawów (nowo zdiagnozowane lub nasilenie objawów), zespół Vogt-Koyanagi-Harada, ostre reakcje nadwrażliwości obejmujące pokrzywkę, obrzęk naczyniowy, skurcz oskrzeli, anafilaksję[§]

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną	
Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Niedoczynność tarczycy [§], nadczynność [§]
Bardzo rzadko:	Cukrzyca, nasilenie cukrzycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Hipokalcemia, odwodnienie, hiperurykemia, pragnienie
Bardzo rzadko:	Hiperglikemia, hipertriglicerydemia[§], nasilenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne[§]	
Bardzo często:	Depresja, bezsenność, niepokój, chwiejność emocjonalna*, pobudzenie, nerwowość
Często:	Splątanie, zaburzenia snu, osłabienie popędu seksualnego
Rzadko:	Myśli samobójcze
Bardzo rzadko:	Samobójstwo, próby samobójcze, agresywne zachowanie (czasami skierowane przeciwko innym), psychoza, również z omamami
Nieznana:	Wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi, zmiany stanu psychicznego[§], mania, zaburzenia afektywne dwubiegunowe
Zaburzenia układu nerwowego[§]	
Bardzo często:	Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia koncentracji, suchość w ustach
Często:	Drżenia, parestezje, hipoestezja, migrena, uderzenia gorąca, senność, wypaczone odczuwanie smaku
Niezbyt często	Neuropatia obwodowa
Bardzo rzadko:	Krwotok mózgowo- naczyniowy, niedokrwienie mózgowo-naczyniowe, drgawki, upośledzenie świadomości, encefalopatia
Nieznana:	Mononeuropatie, śpiączka[§]
Zaburzenia oka	
Bardzo często:	Niewyraźne widzenie
Często:	Zapalenie spojówek, nieprawidłowe widzenie, zaburzenie gruczołu łzowego, ból oka
Rzadko:	Wylewy do siatkówki[§], retinopatie (również obrzęk plamki), niedrożność tętnicy lub żyły siatkówkowej[§], zapalenie nerwu wzrokowego, tarcza zastoinowa, utrata ostrości widzenia lub pola widzenia, objaw „ognisk waty”[§]
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	Zawroty głowy, szumy uszne
Bardzo rzadko:	Głuchota, zaburzenia słyszenia
Zaburzenia serca	
Często:	Kołatanie serca, tachykardia
Rzadko:	Kardiomiopatia
Bardzo rzadko:	Zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego
Nieznana:	Zastoinowa niewydolność serca, wysięk osierdziowy, arytmia
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Nadciśnienie tętnicze
Bardzo rzadko:	Niedokrwienie obwodowe, niedociśnienie tętnicze[§]

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną	
Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często:	Duszność*, kaszel*
Często:	Krwawienie z nosa, zaburzenia oddychania, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, suchy kaszel
Bardzo rzadko:	Nacieki płucne[§], zapalenie płuc[§]
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zapalenie jamy ustnej, dyspepsja
Często:	Wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, ból w prawym nadbrzuszu, zapalenie języka, zapalenie dziąseł, zaparcie, luźne stolce
Bardzo rzadko:	Zapalenie trzustki, niedokrwienne zapalenie jelita grubego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, krwawienie z dziąseł
Nieznana:	Zaburzenia przyzębia, zaburzenia zębów[§]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Hepatomegalia
Bardzo rzadko:	Toksyczne uszkodzenie wątroby (również śmiertelne)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Łysienie, świąd*, suchość skóry*, wysypka*, zwiększona potliwość
Często:	Łuszczyca (nowo zdiagnozowana lub nasilenie objawów)[§], wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka toczniowa, wyprysk, rumień, zaburzenia skóry
Bardzo rzadko:	Zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Ból mięśni, ból stawów, ból mięśniowo-szkieletowy
Często:	Zapalenie stawów
Bardzo rzadko:	Rabdomioliza, zapalenie mięśni, kurcze nóg, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Częstomocz
Bardzo rzadko:	Zaburzenie czynności nerek, niewydolność nerek, zespół nerczycowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często:	Brak miesiączki, ból piersi, nieprawidłowe miesiączkowanie, krwawienie z dróg rodnych, zaburzenie cyklu miesiączkowego, zaburzenia pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, zmęczenie, sztywność, gorączka[§], objawy grypopodobne[§], astenia, drażliwość, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie
Często:	Ból w miejscu wstrzyknięcia
Bardzo rzadko:	Martwica w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk twarzy
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Spadek masy ciała

* Te działania niepożądane były wyłącznie związane ze stosowaniem samego produktu IntronA

[§] Patrz punkt 4.4

Powyższe działania niepożądane były także zgłaszane w czasie stosowania produktu IntronA w monoterapii.

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C są reprezentatywne dla całej grupy działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem produktu IntronA również w innych wskazaniach, przy czym częstość ich występowania niekiedy zależy od zastosowanej dawki leku. Na przykład w badaniu, w którym stosowano leczenie pomocnicze produktem IntronA w dużych dawkach u pacjentów z czerniakiem, częstość występowania zmęczenia, gorączki, bólów mięśniowych, neutropenii lub niedokrwistości, jadłowstrętu, nudności i wymiotów, biegunki, dreszczy, objawów grypopodobnych, depresji, łysienia, zmian odczuwania smaku oraz zawrotów głowy była większa niż w badaniu dotyczącym zapalenia wątroby typu C. Stopień nasilenia działań niepożądanych także zwiększał się wraz ze zwiększeniem dawki (wg WHO stopień III i IV, odpowiednio u 66% i 14% pacjentów), podczas gdy działania o nasileniu lekkim do średniego związane były zwykle z małymi dawkami. Dzięki modyfikacji dawki zwykle następowało złagodzenie działań niepożądanych.

Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza arytmia, wydają się być związane z aktualną chorobą serca lub wcześniejszym leczeniem produktami o działaniu kardiotoksycznym (patrz punkt 4.4). Kardiomiopatię, która może przemijać po zaprzestaniu podawania interferonu, obserwowano rzadko u pacjentów, u których wcześniej nie stwierdzano choroby serca (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych interferonami alfa donoszono o występowaniu różnych chorób autoimmunologicznych, w tym chorób tarczycy, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów (ujawnienie lub nasilenie istniejącej choroby), idiopatycznej i zakrzepowej plamicy małopłytkowej, zapalenia naczyń, neuropatii, w tym mononeuropatii (patrz również punkt 4.4).

Do istotnych klinicznie nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, występujących najczęściej po podaniu dawek większych niż 10 milionów j.m. na dobę, należały zmniejszenie liczby granulocytów i leukocytów; zmniejszenie stężenia hemoglobiny i liczby płytek krwi; zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej i LDH oraz stężenia kreatyniny i azotu mocznikowego w surowicy. Obserwowano niedokrwistość aplastyczną o umiarkowanym nasileniu i zwykle przemijającą. Zwiększenie aktywności w surowicy AlAT/AspAT (SGPT/SGOT) obserwowano u niektórych pacjentów, którzy nie chorowali na zapalenie wątroby oraz u chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B, co może wiązać się z eliminacją wirusowego DNAp.

Populacja dzieci i młodzież
Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby typu C - leczenie skojarzone z rybawiryną
W badaniach klinicznych z udziałem 118 dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 16 lat), u 6% przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych. Chociaż w czasie leczenia występuje specyficzne dla dzieci i młodzieży niebezpieczeństwo zahamowania rozwoju fizycznego, wyrażane jako zmniejszenie percentyla wzrostu (średnie zmniejszenie o 9 percentyli) i masy ciała (średnie zmniejszenie o 13 percentyli), profil działań niepożądanych w badanej, ograniczonej populacji dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego u dorosłych. W 5-letnim okresie obserwacji po zakończeniu leczenia średni wzrost dzieci pozostawał na 44. percentylu, czyli poniżej mediany dla reprezentatywnej populacji i poniżej średniego wzrostu początkowego (48. percentyl). U 20 (21%) z 97 dzieci wystąpiło zmniejszenie percentyla wzrostu o > 15 percentyli, w tym u 10 z tych 20 dzieci nastąpiło zmniejszenie percentyla wzrostu o > 30 percentyli od rozpoczęcia leczenia do zakończenia okresu długotrwałej obserwacji (do 5 lat). Podczas trwającego do 48 tygodni leczenia skojarzonego z zastosowaniem produktu IntronA i rybawiryny zaobserwowano zahamowanie wzrostu, nie jest pewne, czy przemijające. W szczególności zmniejszenie średniego percentyla wzrostu od rozpoczęcia do zakończenia okresu długotrwałej obserwacji był najbardziej wyraźny u dzieci w wieku przedpokwitaniowym (patrz punkt 4.4).

Ponadto w czasie leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano także inne psychiczne działania niepożądane (np.

depresja, labilność emocjonalna i senność) (patrz punkt 4.4). Dodatkowo odczyn w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, jadłowstręt, wymioty i labilność emocjonalna występowały częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. U 30% pacjentów była konieczna modyfikacja dawki, najczęściej z powodu niedokrwistości i neutropenii.

Działania niepożądane przedstawione w **Tabeli 2** są oparte na doświadczeniu zdobytym w dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych wśród dzieci i młodzieży. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i uporządkowano wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do 1/10). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2 Działania niepożądane bardzo częste i częste zgłaszane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną
Bardzo często (≥1/10) - Często (≥1/100 do <1/10)

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Zakażenia wirusowe, zapalenie gardła
Często:	Zakażenia grzybicze, zakażenia bakteryjne, zakażenia płuc, zapalenie ucha środkowego, ropień okołozębowy, opryszczka pospolita, zakażenia układu moczowego, zapalenie pochwy, zapalenie żołądka i jelit
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Często:	Nowotwór (nieokreślone)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Niedokrwistość, neutropenia
Często:	Trombocytopenia, limfadenopatia
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często:	Niedoczynność tarczycy[§]
Często:	Nadczynność tarczycy[§], wirylizm
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Anoreksja
Często:	Hipertriglicerydemia[§], hiperurykemia, wzmożone łaknienie
Zaburzenia psychiczne[§]	
Bardzo często:	Depresja, chwiejność emocjonalna, bezsenność
Często:	Myśli samobójcze, reakcje agresywne, splątanie, zaburzenia zachowania, pobudzenie, somnambulizm, niepokój, nerwowość, zaburzenia snu, niezwykłe sny, apatia
Zaburzenia układu nerwowego[§]	
Bardzo często:	Bóle głowy, zawroty głowy
Często:	Hyperkinezja, drżenia, dysfonia, parestezje, hipoestezja, hiperestezja, zaburzenia koncentracji, senność
Zaburzenia oka	
Często:	Zapalenie spojówek, ból oka, nieprawidłowe widzenie, nieprawidłowości gruczołu łzowego
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Uderzenia gorąca, bladość

Tabela 2 Działania niepożądane bardzo częste i częste zgłaszane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną Bardzo często (≥1/10) - Często (≥1/100 do <1/10)	
Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Często:	Duszność, szybkie oddychanie, krwawienie z nosa, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, podrażnienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, kichanie
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często: Często:	Biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha Owrzodzenie ust, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, ból z prawej strony nadbrzusza, dyspepsja, zapalenie języka, refluks żołądkowo-przełykowy, zaburzenia odbytnicy, zaparcia, luźne stolce, ból zębów, zaburzenia zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Często:	Zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Bardzo często: Często:	Łysienie, wysypka Reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, wyprysk, trądzik, zaburzenia skóry, zaburzenia paznokci, przebarwienia skóry, świąd, suchość skóry, rumień, siniaki, nasilona potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Bardzo często:	Ból stawów, ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Często:	Mimowolne oddawanie moczu, zaburzenia w oddawaniu moczu, nietrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Często:	Kobiety: brak miesiączki, krwawienie z dróg rodnych, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia pochwy Mężczyźni: ból jąder
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często: Często:	Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, sztywność, gorączka[§], objawy grypopodobne[§], złe samopoczucie, drażliwość Ból w klatce piersiowej, astenia, obrzęk, ból w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne Bardzo często:	Zmniejszenie wskaźnika wzrostu [zmniejszenie wzrostu i (lub) masy ciała w stosunku do wieku][§]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach Często:	Uszkodzenie skóry

[§] Patrz punkt 4.4

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania, który by powodował ostre objawy kliniczne. Jednakże, podobnie jak w przypadku jakiegokolwiek farmakologicznie czynnego związku, zaleca się leczenie objawowe z częstym monitorowaniem czynności życiowych oraz ścisłą obserwację pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: interferon alfa-2b, kod ATC: L03A B05

IntronA jest jałową, stabilną postacią wysoko oczyszczonego interferonu alfa-2b otrzymanego metodą rekombinacji DNA. Rekombinowany interferon alfa-2b jest rozpuszczalnym w wodzie białkiem o masie cząsteczkowej wynoszącej około 19 300 daltonów. Uzyskiwany jest ze szczepu *E. coli*, w który wbudowano zmieniony genetycznie plazmid zawierający gen interferonu alfa-2b pochodzący z ludzkich leukocytów.

Aktywność produktu IntronA jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.), przy czym 1 mg rekombinowanego białka interferonu alfa-2b odpowiada 2,6 x 10^8 j.m. Jednostki międzynarodowe określa się przez porównanie aktywności rekombinowanego interferonu alfa-2b z aktywnością międzynarodowego produktu referencyjnego ludzkiego interferonu leukocytarnego, określoną przez Światową Organizację Zdrowia.

Interferony są rodziną niskocząsteczkowych białek o masie cząsteczkowej wynoszącej około 15 000 do 21 000 daltonów. Są one wytwarzane i wydzielane przez komórki w odpowiedzi na zakażenia wirusem lub różne induktory syntetyczne i biologiczne. Zidentyfikowano trzy główne klasy interferonów: alfa, beta i gamma. Te trzy główne klasy nie są jednorodne i mogą zawierać kilka różniących się masą cząsteczkową rodzajów interferonów. Zidentyfikowano ponad 14 genetycznie różnych ludzkich interferonów alfa. IntronA został sklasyfikowany jako rekombinowany interferon alfa-2b.

Interferony oddziałują na komórkę przez wiązanie się ze swoistymi receptorami na powierzchni komórki. Ludzkie receptory interferonów, jakie wyizolowano z ludzkich komórek limfoblastoidalnych (komórek Daudiego), są białkami o bardzo asymetrycznej budowie. Są one selektywne dla interferonów ludzkich, ale nie mysich, co sugeruje swoistość gatunkową. Również badania z innymi interferonami wykazują, że związki te są swoiste gatunkowo. Mimo to, niektóre gatunki małp, np. rezusy, są wrażliwe na farmakodynamiczną stymulację w wyniku kontaktu z ludzkim interferonem typu 1.

Na podstawie wyników kilku badań sugeruje się, że po związaniu z błoną komórkową, interferon inicjuje sekwencję zdarzeń wewnątrzkomórkowych, w tym indukcję określonych enzymów. Uważa się, że ten proces, przynajmniej częściowo warunkuje różne odpowiedzi komórkowe na interferon, w tym hamowanie replikacji wirusów w zakażonych komórkach, zahamowanie proliferacji komórek i takie działania immunomodulujące, jak pobudzenie aktywności fagocytarnej makrofagów oraz pobudzenie aktywności cytotoksycznej limfocytów w stosunku do komórek docelowych. Każdy z tych mechanizmów może składać się na działanie terapeutyczne interferonu.

Rekombinowany interferon alfa-2b wykazywał aktywność antyproliferacyjną w badaniach wykonanych zarówno na hodowlach komórek zwierzęcych i ludzkich, jak i na przeszczepach nowotworów ludzkich u zwierząt. W warunkach *in vitro* wykazano dużą aktywność immunomodulującą.

Rekombinowany interferon alfa-2b hamuje również replikację wirusów tak w warunkach *in vitro*, jak *in vivo*. Chociaż dokładny mechanizm działania rekombinowanego interferonu alfa-2b jest nieznany, wydaje się, że lek zmienia metabolizm komórek gospodarza. Prowadzi to do zahamowania replikacji

wirusów, a jeżeli już do niej dojdzie, potomne wiriony są niezdolne do opuszczenia komórki gospodarza.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B
Obecne doświadczenia kliniczne u pacjentów leczonych interferonem alfa-2b przez 4 do 6 miesięcy wskazują, że terapia ta może powodować eliminację HBV-DNA z surowicy. Obserwuje się poprawę w badaniu histologicznym wątroby. U dorosłych pacjentów, u których nie stwierdza się HBeAg ani HBV-DNA, obserwuje się istotne zmniejszenie chorobowości i umieralności.

Interferon alfa-2b (6 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu przez 6 miesięcy) podawany był dzieciom z przewlekłym, czynnym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Z powodu nieprawidłowości metodologicznych nie można było wykazać skuteczności tego leczenia. Ponadto u dzieci leczonych interferonem alfa-2b obserwowano niższy wskaźnik wzrostu ciała oraz przypadki depresji.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u dorosłych pacjentów
Trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskano u 47% dorosłych pacjentów otrzymujących interferon w skojarzeniu z rybawiryną. Większą skuteczność stwierdzono stosując pegylowany interferon w skojarzeniu z rybawiryną (w badaniu u wcześniej nieleczonych pacjentów, którym podawano rybawirynę w dawce > 10,6 mg/kg mc., $p < 0,01$, osiągnięto wskaźnik trwałej odpowiedzi wirusologicznej wynoszący 61%).

Skuteczność produktu IntronA stosowanego w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną oceniano w 4 randomizowanych badaniach klinicznych III fazy, w których uczestniczyło 2552 pacjentów dotychczas nieleczonych interferonem, z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. W badaniach tych porównywano skuteczność stosowania produktu IntronA w monoterapii i leczeniu skojarzonym z rybawiryną. Skuteczność definiowana była jako uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. U pacjentów uczestniczących w tych badaniach przewlekłe zapalenie wątroby typu C było potwierdzone dodatnim wynikiem badania HCV-RNA metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) (> 100 kopii/ml), potwierdzonym histologicznie w materiale z biopsji przewlekłym zapaleniem wątroby, przy braku innych przyczyn przewlekłego zapalenia wątroby, oraz zwiększoną aktywnością AlAT w surowicy.

IntronA podawano w dawce 3 milionów j.m. trzy razy w tygodniu w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną. Większość pacjentów w opisywanych badaniach klinicznych była leczona przez jeden rok. Wszyscy pacjenci byli kontrolowani przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia w celu oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Wyniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej w grupach leczonych produktem IntronA w monoterapii lub w ramach leczenia skojarzonego z rybawiryną (w dwóch różnych badaniach) przedstawiono w **Tabeli 3**.

Jednoczesne stosowanie produktu IntronA z rybawiryną u dotychczas nieleczonych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, zwiększało skuteczność produktu IntronA co najmniej dwukrotnie. Genotyp HCV oraz początkowe miano wirusa są znanymi czynnikami prognostycznymi wpływającymi na odpowiedź na leczenie. Większy wskaźnik odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu leczenia skojarzonego produktem IntronA i rybawiryną w porównaniu do monoterapii produktem IntronA, utrzymuje się we wszystkich podgrupach pacjentów. Korzyść z leczenia skojarzonego produktem IntronA + rybawiryna jest szczególnie znacząca w najtrudniejszej do leczenia grupie pacjentów (genotyp 1 i duże miano wirusa) (**Tabela 3**).

Wskaźniki odpowiedzi w tych badaniach zwiększały się wraz z lepszym stosowaniem się pacjentów do zaleceń lekarskich. Niezależnie od genotypu, u pacjentów, którym podawano produkt IntronA w skojarzeniu z rybawiryną i którzy otrzymali ≥ 80% przewidzianego dla nich leczenia, stwierdzono wyższe wskaźniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 6 miesięcy po zakończeniu rocznego leczenia, w porównaniu do tych, którzy przyjęli < 80% leczenia (56% vs. 32% w badaniu C/I98-580).

Tabela 3 Trwała odpowiedź wirusologiczna po zastosowaniu produktu IntronA + rybawiryna (jeden rok leczenia) w zależności od genotypu i miana wirusa			
Genotyp HCV	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Wszystkie genotypy	**16%**	**41%**	**47%**
Genotyp 1	9%	29%	33%
Genotyp 1 ≤ 2 miliony kopii/ml	25%	33%	45%
Genotyp 1 > 2 miliony kopii/ml	3%	27%	29%
Genotyp 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu)
I/R IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu) + rybawiryna (1000/1200 mg/dobę)

Pacjenci zakażeni jednocześnie wirusem HCV i HIV
Przeprowadzono dwa badania kliniczne u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem wirusem HCV i HIV. Podsumowując wyniki uzyskane z obydwu badań, u pacjentów, którzy przyjmowali produkt IntronA w skojarzeniu z rybawiryną, mniej prawdopodobne było uzyskanie odpowiedzi na leczenie, niż u pacjentów przyjmujących pegylowany interferon alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną. Odpowiedź na leczenie uzyskana w tych dwóch badaniach przedstawiona jest w **Tabeli 4**. Badanie 1 (RIBAVIC; P01017) było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano 412 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. Pacjenci zostali przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej pegylowany interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/tydzień) w skojarzeniu z rybawiryną (800 mg na dobę) lub produkt IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu) w skojarzeniu z rybawiryną (800 mg na dobę) przez 48 tygodni z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu leczenia. Badanie 2 (P02080) było randomizowanym, jednoośrodkowym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano 95 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. Pacjenci zostali przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej pegylowany interferon alfa-2b (100 lub 150 µg/tydzień w zależności od masy ciała) w skojarzeniu z rybawiryną (800-1200 mg/dobę w zależności od masy ciała) lub produkt IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu) w skojarzeniu z rybawiryną (800-1200 mg/dobę w zależności od masy ciała). Czas trwania leczenia wynosił 48 tygodni z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu terapii, z wyjątkiem pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 2 lub 3 oraz z mianem wirusa < 800 000 j.m./ml (Amplicor), u których czas trwania leczenia wynosił 24 tygodnie z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu terapii.

Tabela 4 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od genotypu uzyskana po leczeniu produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną, w porównaniu z odpowiedzią uzyskaną po leczeniu pegylowanym interferonem alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem wirusem HCV i HIV						
	Badanie 1[1]			**Badanie 2**[2]		
	pegylowany interferon alfa-2b (1,5 µg/kg mc./ tydzień) + rybawiryna (800 mg)	IntronA (3 M j.m. TIW) + rybawiryna (800 mg)	wartość p[a]	pegylowany interferon alfa-2b (100 lub 150[c] µg/tydzień) + rybawiryna (800-1200 mg)[d]	IntronA (3 M j.m. TIW) + rybawiryna (800-1200 mg)[d]	wartość p[b]
Wszyscy	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

M j.m. = milion jednostek międzynarodowych; TIW = trzy razy w tygodniu.
a: poziom istotności dla testu Cochran-Mantel Heanszel Chi-kwadrat.
b: poziom istotności dla testu chi-kwadrat.
c: pacjenci o masie ciała < 75 kg otrzymywali 100 µg/tydzień pegylowanego interferonu alfa-2b, natomiast pacjenci o masie ciała ≥ 75 kg otrzymywali 150 µg/tydzień pegylowanego interferonu alfa-2b.
d: stosowano następujące dawki rybawiryny: 800 mg u pacjentów o masie ciała < 60 kg, 1000 mg u pacjentów o masie ciała 60-75 kg, 1200 mg u pacjentów o masie ciała > 75 kg.

[1]Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Pacjenci z nawrotem choroby
W dwóch badaniach klinicznych stosowano IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną łącznie u 345 pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby po zastosowaniu interferonu alfa. U pacjentów tych dodanie rybawiryny do produktu IntronA zwiększyło 10-krotnie skuteczność w stosunku do monoterapii produktem IntronA w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C (48,6% vs. 4,7%). Wzrost skuteczności obejmował zanik HCV w surowicy (< 100 kopii/ml, określone metodą PCR), poprawę w postaci zmniejszenia stanu zapalnego wątroby oraz normalizację aktywności AlAT i utrzymywał się po 6 miesiącach od zakończenia leczenia.

Skuteczność długoterminowa
Do dużego badania zakwalifikowano 1071 pacjentów, leczonych we wcześniejszym badaniu niepegylowanym interferonem alfa-2b lub niepegylowanym interferonem alfa-2b i rybawiryną, aby ocenić czas utrzymywania się trwałej odpowiedzi wirusologicznej i wpływ trwałej eliminacji wirusa na wynik kliniczny. 462 pacjentów obserwowano długotrwale przez okres co najmniej 5 lat. Tylko u 12 z 492 pacjentów z trwałą odpowiedzią nastąpił nawrót w czasie trwania tego badania. Według Kaplana-Meiera, czas utrzymywania się trwałej odpowiedzi powyżej 5 lat wynosi u wszystkich pacjentów 97%, z 95% poziomem ufności [95%, 99%].
Trwała odpowiedź wirusologiczna występująca po leczeniu przewlekłego zakażenia HCV niepegylowanym interferonem alfa-2b (w skojarzeniu z rybawiryną lub bez) polega na długotrwałym usunięciu wirusa i prowadzi do ustąpienia zakażenia wątroby oraz do klinicznego „wyleczenia" przewlekłego zakażenia HCV. Jednakże nie wyklucza to możliwości występowania schorzeń wątroby (w tym raka wątroby) u pacjentów z marskością wątroby.

Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby typu C w populacji dzieci i młodzieży
Przeprowadzono trzy badania kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży; dwa z nich prowadzono z interferonem i rybawiryną, a jedno z pegylowanym interferonem i rybawiryną. Mniej prawdopodobne

było uzyskanie odpowiedzi u pacjentów otrzymujących IntronA i rybawirynę, niż u pacjentów otrzymujących pegylowany interferon alfa-2b i rybawirynę.

Dzieci i młodzież w wieku od 3 do 16 lat ze skompensowanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i dającym się oznaczyć stężeniem HCV RNA (oznaczanym w wybranym labortorium z zastosowaniem doświadczalnej metody RT-PCR) zostały zakwalifikowane do dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych. Pacjenci otrzymywali produkt IntronA w dawce 3 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu w skojarzeniu z rybawiryną w dawce 15 mg/kg mc./dobę przez 1 rok i byli obserwowani przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Do badań zakwalifikowano 118 pacjentów: 57% płci męskiej, 80% rasy kaukaskiej, i 78% zakażonych wirusem o genotypie 1, 64% w wieku ≤ 12 lat. W tej populacji przeważały dzieci z lekkim do średnio nasilonego wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Stopień trwałej odpowiedzi wirusologicznej u dzieci i młodzieży w dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych był podobny do obserwowanego u dorosłych. Z powodu braku danych pochodzących z tych dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych u dzieci z szybkim rozwojem choroby oraz możliwości wystąpienia działań niepożądanych, należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka skojarzonego stosowania rybawiryny i interferonu alfa-2b w tej populacji (patrz punkty 4.1, 4.4 i 4.8).

Wyniki badań zebrano w **Tabeli 5**.

Tabela 5 Trwały stopień odpowiedzi wirusologicznej: dzieci i młodzież wcześniej nieleczeni	
	IntronA 3 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu + **rybawiryna 15 mg/kg mc./dobę**
Odpowiedź całkowita[a] (n=118)	54 (46%)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36%)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

* Liczba (%) pacjentów

[a] Definiowana jako HCV RNA poniżej limitu wykrywalności doświadczalnej metody RT-PCR pod koniec okresu leczenia i w czasie obserwacji po zakończeniu leczenia

Skuteczność długoterminowa

W pięcioletnim, długoterminowym, obserwacyjnym badaniu kontrolnym uczestniczyło 97 pacjentów pediatrycznych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C po leczeniu standardowym interferonem prowadzonym w ramach badań wieloośrodkowych. Badanie to ukończyło 70% (68/97) spośród wszystkich zakwalifikowanych do niego pacjentów, przy czym u 75% (42/56) stwierdzono trwałą odpowiedź. Celem badania była coroczna ocena trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) oraz ocena wpływu ciągłych ujemnych wyników wirusologicznych na wyniki kliniczne u pacjentów z trwałą odpowiedzią 24 tygodnie po leczeniu prowadzonym przez 48 tygodni z zastosowaniem interferonu alfa-2b i rybawiryny. U wszystkich pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, poza jednym, utrzymywała się trwała odpowiedź wirusologiczna w długotrwałym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia interferonem alfa-2b z rybawiryną. Trwała odpowiedź w okresie 5 lat oszacowana metodą Kaplana-Meiera wynosi 98% [95% CI: 95%, 100%] dla pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, leczonych interferonem alfa-2b i rybawiryną. Ponadto u 98% (51/52) osób z prawidłową aktywnością AlAT podczas kontroli w tygodniu 24. utrzymywała się prawidłowa aktywność AlAT podczas ostatniej wizyty.

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) po leczeniu przewlekłego zakażenia HCV z zastosowaniem niepegylowanego interferonu alfa-2b i rybawiryny prowadzi do długoterminowej eliminacji wirusa, co jest związane z ustąpieniem zapalenia wątroby i klinicznym „wyleczeniem" przewlekłego zakażenia HCV. Jednak nie wyklucza to wystąpienia zaburzeń czynności wątroby u pacjentów z marskością (w tym z rakiem wątrobowokomórkowym).

Wyniki badania klinicznego z użyciem pegylowanego interferonu alfa-2b i rybawiryny
W wieloośrodkowym badaniu klinicznym, dzieci i młodzież w wieku od 3 do 17 lat z wyrównanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i dającym się oznaczyć stężeniem HCV-RNA, leczono peginterferonem alfa-2b w dawce 60 μg/m^2 pc. i rybawiryną w dawce 15 mg/kg mc. na dobę raz w tygodniu, w zależności od genotypu HCV i początkowego miana wirusa. Wszystkich pacjentów obserwowano przez 24 tygodnie po leczeniu. Leczeniu poddawano w sumie 107 pacjentów, z czego 52% było płci żeńskiej, 89% było rasy białej, 67% było zakażonych wirusem HCV o genotypie 1, a 63% było w wieku < 12 lat. W tej populacji przeważały dzieci z lekkim lub średnio nasilonym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Ze względu na brak danych dotyczących dzieci z ostrą progresją choroby oraz możliwość wystąpienia działań niepożądanych, należy dokładnie rozważyć w tej populacji stosunek korzyści do ryzyka skojarzonego stosowania pegylowanego interferonu alfa-2b i rybawiryny (patrz ChPL peginterferonu alfa-2b i rybawiryny punkt 4.4). Wyniki badania są przedstawione w **Tabeli 6**.

Tabela 6 Wskaźniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej [n[a, b] (%)] u dzieci i młodzieży, wcześniej nieleczonych, według genotypu i czasu trwania leczenia – wszyscy pacjenci

n = 107

	24 tygodnie	**48 tygodni**
Wszystkie genotypy	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotyp 1	-	38/72 (53%)
Genotyp 2	14/15 (93%)	-
Genotyp 3[c]	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotyp 4	-	4/5 (80%)

a: Odpowiedź na leczenie była zdefiniowana jako niewykrywalny HCV-RNA 24 tygodnie po leczeniu, z dolną granicą wykrywalności = 125 j.m./ml.

b: n = liczba osób z odpowiedzią/liczba pacjentów z danym genotypem oraz takim samym przydzielonym czasem trwania leczenia.

c: Pacjenci z genotypem 3 i niskim mianem wirusa (< 600 000 j.m./ml) mieli być leczeni przez 24 tygodnie, natomiast pacjenci z genotypem 3 i wysokim mianem wirusa (≥ 600 000 j.m./ml) mieli być leczeni przez 48 tygodni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktu IntronA badane były u zdrowych ochotników po podaniu pojedynczej dawki 5 milionów j.m./m^2 pc. oraz 10 milionów j.m. podskórnie, po podaniu 5 milionów j.m./m^2 pc. domięśniowo oraz po podaniu leku w 30-minutowym wlewie dożylnym. Średnie stężenia interferonu w surowicy po podaniu podskórnym i domięśniowym były porównywalne. Stężenie maksymalne C_{max} wystąpiło po 3-12 godzinach od podania najmniejszej dawki i po 6-8 godzinach po podaniu największej dawki leku. Okres półtrwania interferonu w fazie eliminacji wynosił odpowiednio około 2 do 3 godzin i 6 do 7 godzin. Stężenie w surowicy poniżej granicy wykrywalności stwierdzono odpowiednio po 16 i 24 godzinach po wstrzyknięciu. Zarówno po podaniu podskórnym, jak i domięśniowym, biodostępność była wyższa niż 100%.

Po podaniu dożylnym maksymalne stężenie w surowicy (135 do 273 j.m./ml) występowało pod koniec wlewu, następnie stężenie to zmniejszało się nieco szybciej niż po podaniu podskórnym lub domięśniowym, aż stawało się nieoznaczalne w 4 godziny po ukończeniu wlewu. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił około 2 godzin.

Stężenie interferonu w moczu było poniżej poziomu wykrywalności po podaniu którąkolwiek z trzech dróg.

W badaniach klinicznych monitorowanych przez Schering-Plough, u pacjentów otrzymujących IntronA wykonywano testy w celu wykrycia czynników neutralizujących interferon w próbkach krwi. Czynniki neutralizujące interferon są przeciwciałami, które neutralizują aktywność przeciwwirusową interferonu. Częstość występowania czynników neutralizujących u pacjentów z chorobą nowotworową

leczonych systemowo wynosi 2,9%, a u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby 6,2%. Oznaczane miana są małe prawie we wszystkich przypadkach i nie są zwykle związane z zanikiem odpowiedzi ani z żadnym innym zjawiskiem immunologicznym. U pacjentów z zapaleniem wątroby nie stwierdzono zaniku odpowiedzi, co może być związane z niskimi mianami.

Populacja dzieci i młodzieży
Właściwości farmakokinetyczne produktu IntronA w postaci wstrzyknięć i rybawiryny w postaci kapsułek po podaniu wielokrotnym u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 16 lat z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C zebrano w **Tabeli 7**. Farmakokinetyka produktu IntronA i rybawiryny (dawka znormalizowana) jest podobna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży.

Tabela 7 Średnie wartości (% CV) parametrów farmakokinetycznych dla produktu IntronA i rybawiryny w kapsułkach u dzieci oraz młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C po podaniu wielokrotnym

Parametr	**Rybawiryna** 15 mg/kg mc./dobę w 2 dawkach podzielonych (n = 17)	**IntronA** 3 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (n = 54)
T_{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Klirens l/h/kg	0,27 (27)	Nie oznaczany

*AUC_{12} (ng.h/ml) dla rybawiryny; AUC_{0-24} (j.m.h/ml) dla produktu IntronA

Przenikanie do płynu nasiennego
Badano przenikanie rybawiryny do płynu nasiennego. Jej stężenie w płynie nasiennym jest w przybliżeniu dwukrotnie większe niż w surowicy. Oszacowano jednak ogólny wpływ rybawiryny na organizm partnerki po współżyciu płciowym z leczonym pacjentem i okazało się, że pozostaje on znikomy w porównaniu z terapeutycznym stężeniem rybawiryny w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mimo że interferon jest na ogół uważany za substancję swoistą gatunkowo, to jednak badania dotyczące szkodliwego działania leku wykonano na zwierzętach. Wstrzykiwanie ludzkiego rekombinowanego interferonu alfa-2b przez okres do 3 miesięcy nie spowodowało działania toksycznego u myszy, szczurów i królików. Codzienne podawanie leku małpom cynomolgus w dawce 20 x 10^6 j.m./kg mc./dobę przez 3 miesiące nie spowodowało znaczącej toksyczności. Toksyczność wykazano u małp otrzymujących 100 x 10^6 j.m./kg mc./dobę przez 3 miesiące.

W badaniach z zastosowaniem interferonu u ssaków naczelnych, z wyjątkiem ludzi, stwierdzano zaburzenia cyklu miesiączkowego (patrz punkt 4.4).

Wyniki badań wykonane na zwierzętach, dotyczące wpływu na rozmnażanie, wskazują, że rekombinowany interferon alfa-2b nie działał teratogennie u szczurów ani u królików, ani nie wpływał szkodliwie na ciążę, rozwój płodu lub zdolność rozmnażania u potomstwa narażonych szczurów. Wykazano, że interferon alfa-2b ma działanie poronne u *Macaca mulatta* (makak rezus) po podaniu dawki 90 i 180 razy większej od zalecanej dawki 2 milionów j.m./m^2 pc. podawanej domięśniowo lub podskórnie. Poronienia obserwowano we wszystkich poziomach dawkowania (7,5 miliona, 15 milionów oraz 30 milionów j.m./kg mc.). Po podaniu pośredniej i największej dawki (co odpowiada 90 i 180 razy większej dawce niż zalecana dawka domięśniowa lub podskórna wynosząca 2 miliony j.m./m^2 pc.) liczba poronień była statystycznie istotna w porównaniu do grupy kontrolnej. Wiadomo, że duże dawki innych postaci interferonów alfa i beta powodują brak owulacji oraz mają działanie poronne u rezusów.

W badaniach mutagenności interferonu alfa-2b nie wykazano takiego działania.

IntronA z rybawiryną
Nie badano wpływu leczenia z interferonem alfa-2b na wzrost, rozwój, dojrzałość płciową i zachowanie u młodocianych zwierząt. Wyniki badań przedklinicznych dotyczacych toksyksyczności u młodocianych osobników wykazały niewielkie, zależne od dawki zmniejszenie ogólnego wzrostu szczurzych noworodków, którym podawano lek w skojarzeniu z rybawiryną (patrz punkt 5.3 Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebetol, jeśli produkt leczniczy IntronA jest podawany w skojarzeniu z rybawiryną).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorofosforan bezwodny
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Wersenian sodu
Sodu chlorek
M-krezol
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.
W okresie ważności, do celów transportu roztwór można przechowywać przez okres do 7 dni przed użyciem w temperaturze 25°C lub poniżej. IntronA można ponownie włożyć do lodówki w każdym momencie tego 7 dniowego okresu. Jeśli produkt nie zostanie zużyty w ciągu tego 7 dniowego okresu, nie można go ponownie włożyć do lodówki w celu dalszego przechowywania. Lek taki należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
Warunki przechowywania produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 ml roztworu (ilość odpowiadająca 10 milionom j.m.) w jednodawkowej fiolce (szkło typu I) z korkiem (guma halobutylowa) w zdejmowanej osłonce (aluminium) z nasadką (polipropylen). Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Lub

1 ml roztworu (ilość odpowiadająca 10 milionom j.m.) w jednodawkowej fiolce (szkło typu I) z korkiem (guma halobutylowa) w zdejmowanej osłonce (aluminium) z nasadką (polipropylen). Opakowanie zawiera również 1 strzykawkę, 1 igłę 1 strzykawka, 1 igła do wstrzykiwań i 1 wacik. Opakowanie zawiera 1, 6 lub 12 zestawów.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie wszystkie postaci farmaceutyczne i moce są właściwe dla pewnych wskazań. Należy się upewnić, że wybrano właściwą postać farmaceutyczną i moc.

IntronA, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, można podawać za pomocą sterylnej strzykawki bezpośrednio po pobraniu odpowiedniej dawki z fiolki.

Szczegółowa instrukcja jak podawać produkt podskórnie znajduje się w ulotce dla pacjenta (patrz „Jak samodzielnie wstrzykiwać IntronA").

Przygotowanie produktu IntronA do podania dożylnego: Wlew musi być przygotowany tuż przed podaniem pacjentowi. Można użyć każdą wielkość fiolki do odmierzenia wymaganej dawki. Jednakże ostateczne stężenie interferonu w roztworze chlorku sodu nie może być mniejsze niż 0,3 miliona j.m./ml. Odpowiednią dawkę produktu IntronA pobiera się z fiolki (fiolek), dodaje do 50 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w pojemniku z PCW lub szklanej butelce i podaje w co najmniej 20-minutowym wlewie.

Żaden inny lek nie może być podawany jednocześnie z produktem IntronA.

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych do podawania pozajelitowego, przed podaniem produktu IntronA, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji należy obejrzeć, czy nie zawiera nierozpuszczonych cząsteczek lub nie ma zmienionego koloru. Roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny.

Każda niezużyta ilość produktu musi być wyrzucona po pobraniu dawki.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 9 marzec 2000
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 marzec 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IntronA 18 milionów j.m./3 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka z roztworem do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 18 milionów j.m. rekombinowanego interferonu alfa-2b wytwarzanego przez szczep *E. coli* z zastosowaniem techniki rekombinowanego DNA w 3 ml roztworu.

Jeden ml roztworu zawiera 6 milionów j.m. interferonu alfa-2b.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji.
Przejrzysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B
Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z potwierdzoną replikacją wirusa zapalenia wątroby typu B [wykrycie DNA wirusa HBV (HBV-DNA) i antygenu wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBeAg)], ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz z histologicznie potwierdzonym czynnym zapaleniem wątroby i (lub) zwłóknieniem.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Przed rozpoczęciem leczenia preparatem IntronA, należy uwzględnić wyniki badań klinicznych, w których porównywano leczenie preparatem IntronA z pegylowanym interferonem (patrz punkt 5.1).

Dorośli
IntronA jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz bez dekompensacji czynności wątroby, u których stwierdza się RNA wirusa HCV (HCV-RNA) (patrz punkt 4.4).

Najlepszym sposobem stosowania produktu IntronA w tym wskazaniu jest skojarzone podawanie z rybawiryną.

Dzieci w wieku 3 lat i starsze oraz młodzież
IntronA jest wskazany, w schemacie leczenia skojarzonego z rybawiryną, w leczeniu dzieci w wieku 3 lat lub powyżej i młodzieży, chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C wcześniej nieleczonych, bez cech dekompensacji czynności wątroby i ze stwierdzonym HCV-RNA.

Podejmując decyzję o nieodraczaniu leczenia do chwili osiągnięcia wieku dorosłego, należy wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone powodowało zahamowanie wzrostu. Nie ma pewności, czy zahamowanie wzrostu jest przemijające.
Decyzję o rozpoczęciu leczenia należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie (patrz punkt 4.4).

Białaczka włochatokomórkowa
Leczenie pacjentów z białaczką włochatokomórkową.

Przewlekła białaczka szpikowa
Monoterapia
Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia lub translokacją bcr/abl.

Doświadczenie kliniczne wskazuje, że duża lub mała odpowiedź hematologiczna i cytogenetyczna uzyskiwana jest u większości leczonych pacjentów. Duża odpowiedź cytogenetyczna definiowana jest jako < 34% Ph+ komórek białaczkowych w szpiku kostnym, natomiast mała odpowiedź definiowana jest jako ≥ 34%, ale < 90% Ph+ komórek białaczkowych w szpiku.

Leczenie skojarzone
Skojarzone stosowanie interferonu alfa-2b i cytarabiny (Ara-C), podawanej w okresie pierwszych 12 miesięcy leczenia, istotnie zwiększało wskaźnik dużych odpowiedzi cytogenetycznych oraz znacząco zwiększało ogólną przeżywalność po trzech latach w porównaniu do stosowania interferonu alfa-2b w monoterapii.

Szpiczak mnogi
Jako leczenie podtrzymujące u pacjentów, którzy uzyskali obiektywną remisję (ponad 50% zmniejszenie stężenia białka szpiczaka) w wyniku chemioterapii indukcyjnej.

Obecne doświadczenie kliniczne wskazuje, że leczenie podtrzymujące interferonem alfa-2b wydłuża czas trwania fazy plateau; jednakże wpływ na ogólne przeżycie nie został ostatecznie wykazany.

Chłoniak grudkowy
Leczenie chłoniaka grudkowego o dużej masie nowotworu jako uzupełnienie właściwej, skojarzonej, chemioterapii indukcyjnej, takiej jak w schematach podobnych do CHOP. Duża masa nowotworu jest określana przez stwierdzenie co najmniej jednego z następujących objawów: jedno ognisko nowotworu o dużej masie (> 7 cm), zajęcie trzech lub więcej grup węzłów chłonnych (każdy > 3 cm), objawy ogólne (zmniejszenie masy ciała > 10%, gorączka > 38°C przez okres dłuższy niż 8 dni lub poty nocne), powiększenie śledziony poniżej pępka, niedrożność dużych narządów lub zespół ucisku, zajęcie oczodołu lub przestrzeni nadtwardówkowej, wysięk surowiczy lub białaczka.

Rakowiak
Leczenie rakowiaków z przerzutami do węzłów chłonnych lub do wątroby oraz z „zespołem rakowiaka".

Czerniak złośliwy
Jako leczenie pomocnicze u pacjentów, którym usunięto nowotwór operacyjnie, ale którzy mają duże ryzyko uogólnionego nawrotu, np. pacjenci z pierwotnym lub nawrotowym (stwierdzonym klinicznie lub histologicznie) zajęciem węzłów chłonnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w leczeniu danej choroby.

Nie wszystkie postaci farmaceutyczne i moce są właściwe dla pewnych wskazań. Należy wybrać właściwą postać farmaceutyczną i moc.

Jeżeli w czasie stosowania produktu IntronA w którymkolwiek ze wskazań wystąpią działania niepożądane, należy zmodyfikować dawkę leku lub przerwać leczenie do czasu ustąpienia działań niepożądanych. Jeżeli wystąpi stała lub nawracająca nietolerancja leku pomimo dostosowania dawki lub dojdzie do postępu choroby, leczenie produktem IntronA należy przerwać. Lekarz decyduje, czy pacjent może samodzielnie stosować lek podskórnie w ramach schematów leczenia podtrzymującego.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B
Zalecana dawka mieści się w zakresie od 5 do 10 milionów j.m. podawanych podskórnie trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) przez okres 4 do 6 miesięcy.

Podawaną dawkę należy zmniejszyć o 50% w przypadku wystąpienia zaburzeń hematologicznych (liczba białych krwinek < 1500/mm^3, granulocytów < 1000/mm^3, płytek krwi < 100 000/mm^3). Leczenie należy przerwać w przypadku ciężkiej leukopenii (< 1200/mm^3), ciężkiej neutropenii (< 750/mm^3) lub ciężkiej małopłytkowości (< 70 000/mm^3).

Jeśli u pacjenta po 3-4 miesiącach leczenia (maksymalną tolerowaną dawką leku) nie ma poprawy dotyczącej HBV-DNA w surowicy, leczenie produktem IntronA należy przerwać.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C
Dorośli
IntronA podawany jest dorosłym pacjentom podskórnie w dawce 3 milionów j.m. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień), zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z rybawiryną.

Dzieci w wieku 3 lat lub starsze i młodzież
IntronA podawany jest podskórnie w dawce 3 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) w skojarzeniu z rybawiryną w postaci kapsułek lub roztworu doustnego w dwóch dawkach podzielonych podawanych z posiłkiem (rano i wieczorem).

(Aby uzyskać informacje o dawkowaniu rybawiryny w kapsułkach oraz zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania w przypadku leczenia skojarzonego, patrz ChPL rybawiryny. Dzieci i młodzież, o masie ciała < 47 kg lub nie mogący połknąć kapsułek, patrz ChPL rybawiryny w postaci roztworu doustnego.)

Pacjenci z nawrotem choroby (dorośli)
IntronA jest podawany w leczeniu skojarzonym z rybawiryną.

Na podstawie wyników badań klinicznych, z których dostępne dane dotyczą leczenia przez 6 miesięcy, zaleca się, aby pacjenci byli leczeni produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną przez 6 miesięcy.

Pacjenci dotychczas nie leczeni (dorośli)
Skuteczność produktu IntronA jest zwiększona, gdy stosuje się go w skojarzeniu z rybawiryną. IntronA należy podawać w monoterapii głównie w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania rybawiryny.

- IntronA w leczeniu skojarzonym z rybawiryną
Na podstawie wyników badań klinicznych, z których dostępne dane dotyczą leczenia przez 12 miesięcy, zaleca się, aby pacjenci byli leczeni produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną przez co najmniej 6 miesięcy.

Leczenie należy kontynuować przez kolejne 6 miesięcy (tj. łącznie 12 miesięcy) u pacjentów, u których nie stwierdza się HCV-RNA w 6. miesiącu leczenia i u których przed leczeniem występowało duże miano wirusa o genotypie 1 (co określono w próbce pobranej przed leczeniem).

Aby wydłużyć leczenie do 12 miesięcy, należy brać pod uwagę inne negatywne czynniki prognostyczne (wiek > 40 lat, płeć męska, włóknienie wątroby z powstawaniem mostków).

W czasie badań klinicznych u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi wirusologicznej po 6 miesiącach leczenia (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności), nie wystąpiła trwała odpowiedź wirusologiczna (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności w 6 miesięcy po zakończeniu badania).

- IntronA w monoterapii
Optymalny okres leczenia produktem IntronA w monoterapii nie jest jeszcze w pełni określony. Zaleca się stosowanie przez okres od 12 do 18 miesięcy.

Zaleca się, aby stosować IntronA w monoterapii przez co najmniej 3-4 miesiące, a następnie oznaczyć HCV-RNA. Leczenie należy kontynuować u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV-RNA.

Pacjenci dotychczas nie leczeni (dzieci i młodzież)
Skuteczność i bezpieczeństwo produktu IntronA w skojarzeniu z rybawiryną badano u dzieci i młodzieży, wcześniej nieleczonych z powodu przewlekłego zapalenia wątroby typu C.

Czas trwania leczenia u dzieci i młodzieży

- Genotyp 1: Zalecany czas leczenia wynosi jeden rok. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi wirusologicznej po upływie 12 tygodni leczenia jest bardzo małe prawdopodobieństwo uzyskania stałej odpowiedzi wirusologicznej (negatywna wartość prognostyczna 96%). Zaleca się, aby u dzieci i młodzieży otrzymujących leczenie skojarzone produktem IntronA i rybawiryną przerwać terapię, jeżeli w 12. tygodniu wartość HCV-RNA spadnie < 2 $\log_{10}$ w porównaniu z wartością przed leczeniem, bądź w przypadku wykrycia HCV-RNA w 24. tygodniu leczenia.
- Genotyp 2/3: Zalecany czas leczenia wynosi 24 tygodnie.

Białaczka włochatokomórkowa
Zalecaną dawką są 2 miliony j.m./m^2 pc., podawane podskórnie trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) zarówno u pacjentów po splenektomii, jak i u tych, u których nie wykonywano splenektomii. U większości pacjentów z białaczką włochatokomórkową normalizacja jednej lub więcej zmiennych hematologicznych występuje w ciągu jednego do dwóch miesięcy leczenia produktem IntronA. Poprawa w zakresie wszystkich trzech parametrów hematologicznych (liczba granulocytów, liczba płytek krwi i stężenie hemoglobiny) może wymagać sześciu lub więcej miesięcy. Schemat ten należy utrzymywać, chyba że choroba wykazuje szybki postęp lub pojawią się objawy ciężkiej nietolerancji.

Przewlekła białaczka szpikowa
Zalecaną dawką produktu IntronA jest 4 do 5 milionów j.m./m^2 pc., podawane podskórnie codziennie. U niektórych pacjentów nastąpiła poprawa po stosowaniu produktu IntronA w dawce 5 milionów j.m./m^2 pc., podawanym podskórnie codziennie, w leczeniu skojarzonym z cytarybiną (Ara-C) w dawce 20 mg/m^2 pc., podawaną podskórnie codziennie, przez 10 dni w miesiącu (do maksymalnej dawki dobowej 40 mg). Po uzyskaniu kontroli nad liczbą krwinek białych należy podawać maksymalną tolerowaną dawkę produktu IntronA (4 do 5 milionów j.m./m^2 pc. codziennie), aby utrzymać remisję hematologiczną.

Stosowanie produktu IntronA należy przerwać po 8 do 12 tygodniach, jeżeli nie uzyska się co najmniej częściowej remisji hematologicznej lub klinicznie istotnego zmniejszenia liczby komórek białaczkowych.

Szpiczak mnogi
Leczenie podtrzymujące
u pacjentów w fazie plateau (ponad 50% zmniejszenie stężenia białka monoklonalnego) po wstępnej chemioterapii indukcyjnej, interferon alfa-2b można podawać w monoterapii, podskórnie, w dawce 3 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień).

Chłoniak grudkowy
Dodatkowo z chemioterapią można podawać interferon alfa-2b podskórnie w dawce 5 milionów j.m. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) przez okres 18 miesięcy. Zaleca się stosowanie schematów podobnych do CHOP, ale kliniczne doświadczenie dotyczy tylko schematu CHVP (cyklofosfamid, doksorubicyna, tenipozyd i prednizolon).

Rakowiak
Zwykle stosowaną dawką jest 5 milionów j.m. (3 do 9 milionów j.m.), podawane podskórnie trzy razy w tygodniu (co drugi dzień). Pacjenci z zaawansowaną chorobą mogą wymagać dawki dobowej 5 milionów j.m. Podawanie leku należy przerwać na czas operacji i okres pooperacyjny. Leczenie można kontynuować tak długo, jak długo pacjent reaguje na leczenie interferonem alfa-2b.

Czerniak złośliwy
Jako leczenie indukcyjne, interferon alfa-2b podawany jest dożylnie w dawce 20 milionów j.m./m^2 pc. codziennie przez 5 dni w tygodniu przez okres 4 tygodni; obliczona dawka interferonu alfa-2b jest dodawana do 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań i podawana w 20-minutowym wlewie (patrz punkt 6.6). W leczeniu podtrzymującym zaleca się dawkę 10 milionów j.m./m^2 pc. podawaną podskórnie przez 3 dni w tygodniu (co drugi dzień), przez 48 tygodni.

Jeżeli w czasie leczenia interferonem alfa-2b wystąpią ciężkie działania niepożądane, zwłaszcza jeśli liczba granulocytów zmniejszy się < 500/mm^3 lub stosunek aktywności aminotransferazy alaninowej do aktywności aminotransferazy asparaginowej (AlAT/AspAT) zwiększy się > 5 razy powyżej górnej granicy normy, należy odstawić lek do czasu aż ustąpią działania niepożądane. Podawanie interferonu alfa-2b można ponownie rozpocząć, stosując 50% poprzedniej dawki. Jeśli po zmianie dawki utrzymuje się nietolerancja lub jeśli liczba granulocytów zmniejszy się < 250/mm^3, lub stosunek AlAT/AspAT wzrośnie > 10 razy powyżej górnej granicy normy, leczenie interferonem alfa-2b należy przerwać.

Pomimo iż optymalna (minimalna) dawka konieczna do uzyskania pełnej poprawy klinicznej jest nieznana, należy podawać pacjentom zalecane dawki, a w przypadku wystąpienia toksyczności zmniejszać je jak opisano wyżej.

IntronA może być podawany zarówno za pomocą strzykawek szklanych, jak i jednorazowych plastikowych.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Wcześniej ujawniona ciężka choroba serca w wywiadzie, np. nieleczona zastoinowa niewydolność serca, przebyty niedawno zawał mięśnia serca, ciężkie zaburzenia rytmu serca.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby, w tym wywołane przerzutami.
- Padaczka i (lub) zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (patrz punkt 4.4).
- Przewlekłe zapalenie wątroby ze zdekompensowaną marskością wątroby.
- Przewlekłe zapalenie wątroby u pacjentów leczonych obecnie lub niedawno lekami immunosupresyjnymi, z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia kortykosteroidami.
- Autoimmunologiczne zapalenie wątroby; choroba autoimmunologiczna w wywiadzie; pacjenci po przeszczepach narządów, poddawani terapii immunosupresyjnej.
- Wcześniej ujawniona choroba tarczycy, chyba że może być opanowana konwencjonalnym leczeniem.
- Skojarzone stosowanie produktu leczniczego IntronA z telbiwudyną.

Dzieci i młodzież
- Występujące obecnie lub w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne, szczególnie ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze.

Leczenie skojarzone z rybawiryną
Patrz również ChPL rybawiryny, jeśli IntronA stosuje się w leczeniu skojarzonym z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia psychiczne oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN)
U niektórych pacjentów w czasie leczenia produktem IntronA, a nawet po jego zakończeniu, przede wszystkim w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia, obserwowano ciężkie objawy ze strony OUN, w szczególności depresję, myśli samobójcze i próby samobójcze. Podczas leczenia produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną i 6 miesięcy po jego zakończeniu myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano inne psychiczne zdarzenia niepożądane (np. depresja, labilność emocjonalna i senność). Podczas leczenia interferonami alfa obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym agresywne zachowanie (czasami skierowane wobec innych, takie jak wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi), zaburzenia afektywne dwubiegunowe, mania, splątanie i zaburzenia stanu psychicznego. Zaleca się uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiekolwiek objawy podmiotowe lub przedmiotowe zaburzeń psychicznych. Jeżeli wystąpią takie objawy niepożądane, lekarz prowadzący musi wziąć pod uwagę zagrożenie, jakie mogą one stanowić i rozważyć konieczność odpowiedniego postępowania leczniczego. Jeżeli objawy zaburzeń psychicznych utrzymują się lub nasilają lub stwierdzi się myśli samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia produktem IntronA. Pacjenta należy poddać leczeniu psychiatrycznemu, jeśli jest to konieczne.

Pacjenci z ciężkimi stanami psychicznymi występującymi aktualnie lub w wywiadzie:
Jeśli stwierdzono konieczność leczenia interferonem alfa-2b u dorosłych pacjentów z ciężkimi stanami psychicznymi, występującymi aktualnie lub w wywiadzie, leczenie należy rozpocząć tylko po upewnieniu się, że wykonano właściwą indywidualną diagnostykę i wdrożono odpowiednie postępowanie medyczne tego stanu psychicznego.
- Stosowanie interferonu alfa-2b u dzieci i młodzieży z występującymi aktualnie lub w wywiadzie ciężkimi stanami psychicznymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci używający lub nadużywający substancji psychoaktywnych
U pacjentów zakażonych HCV, u których występują zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych (alkoholu, pochodnych konopi indyjskich itp.), jest podwyższone ryzyko rozwoju nowych lub zaostrzenie już istniejących zaburzeń psychicznych podczas leczenia interferonem alfa. Jeśli u tych pacjentów zastosowanie interferonu alfa uzna się za konieczne, przed rozpoczęciem terapii należy określić, czy u pacjenta nie występują choroby psychiczne i uważnie ocenić możliwość używania innych substancji psychoaktywnych oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie. W razie konieczności należy rozważyć wielodyscyplinarne podejście do problemu, uwzględniając w procesie oceny, leczenia i dalszej obserwacji pacjenta udział specjalisty z dziedziny zdrowia psychicznego lub specjalisty od uzależnień. W trakcie leczenia, a nawet po jego zakończeniu, pacjenta należy ściśle kontrolować. Jeśli wystąpią lub powrócą zaburzenia psychiczne lub związane z używaniem substancji psychoaktywnych, zaleca się wczesną interwencję.

Populacja dzieci i młodzieży: wzrost i rozwój (przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C)
W trakcie leczenia skojarzonego interferonem (standardowym i pegylowanym) z rybawiryną, trwającego do 48 tygodni u pacjentów w wieku od 3 do 17 lat, często stwierdzano zmniejszenie masy ciała i zahamowanie wzrostu (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dostępne dane z dłuższego okresu, dotyczące dzieci otrzymujących leczenie skojarzone standardowym interferonem z rybawiryną, także wskazują na znaczne spowolnienie wzrostu (zmniejszenie wzrostu > 15 percentyli, w porównaniu do wartości początkowych) u 21% dzieci, pomimo niestosowania leczenia od ponad 5 lat.

Indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka u dzieci
Należy dokładnie rozważyć spodziewane korzyści z leczenia w świetle wyników dotyczących bezpieczeństwa, zaobserwowanych w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.8 i 5.1).
- Ważne jest, aby wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone indukowało zahamowanie wzrostu, nie jest pewne, czy przemijające.

- Zagrożenie to należy rozważyć w świetle cech choroby występującej u dziecka, takich jak objawy progresji choroby (szczególnie włóknienie), choroby współistniejące, które mogą mieć niekorzystny wpływ na postęp choroby (takie jak równoczesne zakażenie wirusem HIV), a także czynniki prognostyczne odpowiedzi (genotyp HCV i miano wirusa).

Jeśli jest to tylko możliwe, dziecko należy leczyć po zakończeniu okresu pokwitania, aby zmniejszyć ryzyko zahamowania wzrostu. Brak danych na temat długotrwałego wpływu na dojrzewanie płciowe.

Reakcje nadwrażliwości
W czasie leczenia produktem IntronA rzadko obserwowano ostre reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksję). Jeżeli reakcje takie wystąpią, podawanie leku należy przerwać i zastosować odpowiednie leczenie. Przemijająca wysypka nie wymaga przerwania leczenia.

Działania niepożądane, w tym wydłużenie wskaźników krzepnięcia i zaburzenia czynności wątroby
Jeśli wystąpią umiarkowane lub ciężkie działania niepożądane, może być konieczna modyfikacja schematu dawkowania, a w niektórych przypadkach przerwanie leczenia produktem IntronA.
Należy przerwać leczenie produktem IntronA u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby, u których stwierdzi się wydłużenie czasów będących wskaźnikami krzepnięcia, co może wskazywać na dekompensację czynności wątroby.
Każdego pacjenta, u którego wystąpią nieprawidłowości w czynności wątroby w czasie leczenia produktem IntronA, należy ściśle monitorować, a leczenie należy przerwać w przypadku nasilenia się objawów.

Obniżone ciśnienie krwi
W czasie leczenia produktem IntronA lub do dwóch dni po zakończeniu leczenia może wystąpić obniżenie ciśnienia krwi, które może wymagać leczenia wspomagającego.

Odpowiednie nawodnienie
U pacjentów leczonych produktem IntronA należy utrzymać odpowiednie nawodnienie, ponieważ u niektórych chorych obserwowano spadki ciśnienia krwi związane ze zmniejszeniem objętości płynów. Uzupełnienie płynów może być niezbędne.

Gorączka
Gorączka może być związana z zespołem grypopodobnym, często obserwowanym w czasie leczenia interferonem. Należy wykluczyć inne przyczyny utrzymywania się gorączki.

Pacjenci ze schorzeniami prowadzącymi do wyniszczenia
IntronA należy ostrożnie stosować u pacjentów w ciężkim stanie ogólnym, np. z chorobą płuc w wywiadzie (np. przewlekłą obturacyjną chorobą płuc) lub cukrzycą, w której występuje skłonność do kwasicy ketonowej. Ostrożność należy również zachować u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia (np. z zakrzepowym zapaleniem żył, zatorowością płucną) oraz z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Choroby płuc
Nacieki w płucach, śródmiąższowe zapalenie płuc oraz zapalenie płuc, czasami prowadzące do zgonu pacjenta, obserwowano rzadko u pacjentów leczonych interferonem alfa, w tym u leczonych produktem IntronA. Etiologia nie została określona. Objawy te były zgłaszane częściej, gdy jednocześnie z interferonem alfa stosowano shosaikoto, chiński lek ziołowy (patrz punkt 4.5).
Każdemu pacjentowi, u którego stwierdza się gorączkę, kaszel, duszność czy inne zaburzenia czynności układu oddechowego należy wykonać badanie radiologiczne klatki piersiowej. Jeżeli na zdjęciu klatki piersiowej uwidocznią się nacieki płucne lub wystąpią objawy zaburzenia czynności układu oddechowego, pacjenta należy ściśle monitorować i, jeśli konieczne, przerwać leczenie interferonem alfa. Chociaż powikłanie to częściej obserwowano u leczonych interferonem alfa pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, notowano je również u pacjentów z chorobami nowotworowymi leczonych interferonem alfa. Szybkie zaprzestanie podawania interferonu

alfa i leczenie kortykosteroidami wydaje się powodować ustąpienie działań niepożądanych ze strony układu oddechowego.

Działania niepożądane ze strony narządu wzroku
Działania niepożądane ze strony narządu wzroku (patrz punkt 4.8), w tym krwotoki do siatkówki, kłębki waty i zamknięcie tętnicy lub żyły środkowej siatkówki rzadko obserwowano po leczeniu interferonami alfa. Każdemu pacjentowi należy wykonać wstępne badanie okulistyczne. Każdy pacjent, skarżący się na zmiany ostrości wzroku lub pola widzenia lub zgłaszający inne objawy okulistyczne w czasie leczenia produktem IntronA, musi być szybko poddany pełnemu badaniu okulistycznemu. Okresowe badania wzroku w czasie leczenia produktem IntronA zaleca się szczególnie u pacjentów z chorobami związanymi z retinopatią, takimi jak cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze. Przerwanie leczenia produktem IntronA należy rozważyć u pacjentów, u których rozwinie się nowa lub nastąpi pogorszenie istniejącej choroby oczu.

Zaburzenia świadomości, śpiączka i encefalopatia
Dosyć istotne otępienie i śpiączkę, w tym przypadki encefalopatii, obserwowano u niektórych pacjentów, zazwyczaj w podeszłym wieku, otrzymujących duże dawki. Chociaż te objawy są zwykle przemijające, u niektórych pacjentów pełne ich ustąpienie nastąpiło w okresie do trzech tygodni. Bardzo rzadko, po podaniu dużych dawek produktu IntronA, występowały napady padaczkowe.

Pacjenci z chorobą serca w wywiadzie
Należy ściśle monitorować dorosłych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, po przebytym zawale mięśnia serca i (lub) z występującymi wcześniej lub obecnie zaburzeniami rytmu serca, wymagających leczenia produktem IntronA. Zaleca się, aby u pacjentów z chorobą serca i (lub) z zaawansowanym stadium nowotworu wykonywać badanie EKG przed rozpoczęciem oraz w czasie leczenia. Zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe) zwykle reagują na konwencjonalne metody leczenia, ale mogą wymagać przerwania leczenia produktem IntronA. Brak danych o dzieciach i młodzieży z chorobą serca w wywiadzie.

Hipertrójglicerydemia
Obserwowano wystąpienie lub zwiększenie hipertrójglicerydemii, czasami ciężkie. Z tego względu zaleca się monitorowanie stężenia lipidów we krwi.

Pacjenci z łuszczycą i sarkoidozą
Z powodu doniesień, że interferon alfa nasila łuszczycę i sarkoidozę, stosowanie produktu IntronA u pacjentów z łuszczycą lub sarkoidozą zaleca się tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.

Odrzucenie przeszczepu nerki i wątroby
Wstępne dane wskazują, że leczenie interferonem alfa może być związane ze wzrostem częstości odrzucania przeszczepu nerki. Notowano także odrzucanie przeszczepu wątroby.

Autoprzeciwciała i choroby autoimmunologiczne
Donoszono o powstawaniu autoprzeciwciał i rozwoju chorób autoimmunologicznych w czasie leczenia interferonami alfa. Zwiększone ryzyko może występować u pacjentów predysponowanych do rozwoju chorób autoimmunologicznych. Pacjentów z objawami odpowiadającymi chorobom autoimmunologicznym należy poddać dokładnej ocenie i ponownie określić stosunek ryzyka do potencjalnych korzyści wynikających z dalszego leczenia interferonem alfa (patrz również punkt 4.4 Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, Monoterapia (zaburzenia czynności tarczycy) i punkt 4.8).
U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem donoszono o wystąpieniu przypadków zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Zespół ten jest ziarniniakową chorobą o podłożu zapalnym, z objawami dotyczącymi oczu, słuchu, opon mózgowych i skóry. Jeśli istnieje podejrzenie wystąpienia zespołu VKH, należy odstawić leczenie przeciwwirusowe i rozważyć dalszą terapię kortykosteroidami (patrz punkt 4.8).

Równoczesna chemioterapia
Podawanie produktu IntronA w skojarzeniu z chemioterapeutykami (np. Ara-C, cyklofosfamidem, doksorubicyną, tenipozydem) może prowadzić do zwiększenia ryzyka toksyczności (nasilenie i czas trwania), która może zagrażać życiu lub spowodować śmierć. Do najczęściej zgłaszanych, potencjalnie zagrażających życiu lub powodujących zgon działań niepożądanych należą: zapalenie błon śluzowych, biegunka, neutropenia, uszkodzenie nerek i zaburzenia elektrolitowe. Ze względu na ryzyko zwiększenia toksyczności, konieczne jest dokładne dostosowanie dawek, zarówno produktu IntronA, jak i jednocześnie podawanych chemioterapeutyków (patrz punkt 4.5). Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego IntronA i hydroksymocznika, częstość i nasilenie objawów związanych z podskórnym guzkowatym zapaleniem naczyń może wzrastać.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C
Leczenie skojarzone z rybawiryną
Patrz również ChPL rybawiryny, jeśli IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Wszyscy pacjenci podczas diagnozowania przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C mieli wykonaną biopsję wątroby przed zakwalifikowaniem do leczenia, ale w pewnych przypadkach (np. pacjenci z genotypem 2 i 3) rozpoczęcie leczenia może być możliwe bez potwierdzenia histologicznego. W aktualnych wytycznych dotyczących leczenia należy uściślić, czy przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykonanie biopsji wątroby.

Monoterapia
Niezbyt często u dorosłych pacjentów leczonych produktem IntronA z powodu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C rozwijają się zaburzenia czynności tarczycy, albo nadczynność, albo niedoczynność. W badaniach klinicznych, z zastosowaniem leczenia produktem IntronA, zaburzenia czynności tarczycy występowały u 2,8% pacjentów. Zaburzenia opanowywano konwencjonalnymi metodami leczenia zaburzeń tarczycy. Mechanizm zaburzania czynności tarczycy przez IntronA jest nieznany. Przed rozpoczęciem podawania produktu IntronA w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C należy oznaczyć stężenie TSH w surowicy. Jakiekolwiek zaburzenia czynności tarczycy wykryte w tym okresie należy leczyć konwencjonalnymi metodami. Leczenie produktem IntronA można rozpocząć, jeśli stężenie TSH udaje się utrzymać w zakresie normy za pomocą leków. Stężenie TSH należy oznaczyć, jeśli w czasie leczenia produktem IntronA u pacjenta wystąpią objawy świadczące o zaburzeniach czynności tarczycy. W przypadku wystąpienia zaburzeń czynności tarczycy leczenie produktem IntronA można kontynuować, jeśli stężenia TSH udaje się utrzymać w zakresie normy za pomocą leków. Przerwanie podawania produktu IntronA nie powodowało ustąpienia zaburzeń czynności tarczycy powstałych w czasie leczenia (patrz także Dodatkowe monitorowanie czynności tarczycy właściwe u dzieci i młodzieży).

Dodatkowe monitorowanie czynności tarczycy właściwe u dzieci i młodzieży
U około 12% dzieci, którym podawano interferon alfa-2b i rybawirynę w leczeniu skojarzonym, stwierdzono zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę – tyreotropiny (TSH, ang. thyroid stimulating hormone). U kolejnych 4% stwierdzono przemijające zmniejszenie wartości stężenia poniżej dolnej granicy normy. Stężenie TSH należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia produktem IntronA i każdą wykrytą w tym czasie nieprawidłowość czynności tarczycy należy poddać standardowemu leczeniu. Podawanie produktu IntronA można rozpocząć, jeśli możliwe jest utrzymanie stężenia TSH w granicach normy za pomocą stosowanego leczenia. Obserwowano zaburzenia czynności tarczycy w czasie leczenia interferonem alfa 2-b i rybawiryną. Jeśli stwierdzi się zaburzenie czynności tarczycy, należy oceniać stan tarczycy pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie. Dzieci i młodzież należy badać co 3 miesiące w celu wykrycia zaburzeń czynności tarczycy (np. TSH).

Współistniejące zakażenie HCV i HIV
U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV i poddawanych intensywnej terapii przeciwretrowirusowej (HAART, ang. Highly Active Anti-Retroviral Therapy) występuje zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej. Należy zachować szczególną ostrożność dołączając IntronA i rybawirynę do terapii HAART (patrz ChPL rybawiryny). U pacjentów leczonych produktem IntronA i

rybawiryną w skojarzeniu z zydowudyną może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości.
U pacjentów zakażonych jednocześnie HCV i HIV, z zaawansowaną marskością wątroby, poddawanych terapii HAART może występować zwiększone ryzyko dekompensacji czynności wątroby i zgonu. Dołączenie samego interferonu alfa lub w skojarzeniu z rybawiryną może zwiększać to ryzyko w tej podgrupie pacjentów.

Zaburzenia zębów i przyzębia
U pacjentów otrzymujących produkt IntronA w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i przyzębia. Mogą one prowadzić do utraty zębów. Ponadto, suchość w jamie ustnej może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej jamy ustnej w czasie długotrwałego leczenia produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą wystąpić wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy zalecić pacjentowi dokładne wypłukanie jamy ustnej po wymiotach.

Badania laboratoryjne
Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo podczas leczenia produktem IntronA należy u każdego pacjenta wykonać standardowe badania hematologiczne i biochemiczne (morfologia z rozmazem, liczba płytek, elektrolity, enzymy wątrobowe, białko w surowicy, bilirubina i kreatynina w surowicy).

Podczas leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C zalecany jest następujący schemat wykonywania badań: w 1., 2., 4., 8., 12., 16. tygodniu i następnie co drugi miesiąc do zakończenia leczenia. Jeśli w trakcie leczenia produktem IntronA aktywność AlAT zwiększy się co najmniej dwukrotnie w stosunku do wartości początkowej, leczenie produktem IntronA można kontynuować dopóki nie wystąpią podmiotowe i przedmiotowe objawy niewydolności wątroby. W okresie występowania zwiększonej aktywności AlAT, co dwa tygodnie należy wykonywać następujące badania, oceniające czynność wątroby: AlAT, czas protrombinowy, fosfataza zasadowa, albuminy i bilirubina.

U pacjentów leczonych z powodu czerniaka złośliwego, ocena czynności wątroby oraz leukocytoza z rozmazem musi być wykonana co tydzień w fazie indukcyjnej leczenia i co miesiąc w fazie podtrzymującej.

Wpływ na płodność
Interferon może zmniejszać płodność (patrz punkty 4.6 i 5.3).

Ważne informacje dotyczące niektórych składników produktu IntronA
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 3 ml, to znaczy jest zasadniczo wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Musi być zachowana ostrożność podczas stosowania leków narkotycznych, nasennych i uspokajających równocześnie z produktem IntronA.

Interakcje między produktem IntronA i innymi produktami leczniczymi nie zostały w pełni ocenione. Stosując produkt IntronA w skojarzeniu z innymi lekami o potencjalnym działaniu mielosupresyjnym należy zachować ostrożność.

Interferony mogą wpływać na metaboliczne procesy utleniania. Należy o tym pamiętać w czasie jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które są metabolizowane tą drogą, jak pochodne ksantyny - teofilina lub aminofilina. W czasie jednoczesnego stosowania pochodnych ksantynowych, należy monitorować poziom teofiliny w osoczu i w razie konieczności zmodyfikować dawki leków.

Nacieki w płucach, śródmiąższowe zapalenie płuc oraz zapalenie płuc, czasami prowadzące do zgonu, obserwowano rzadko u pacjentów leczonych interferon alfa, w tym leczonych produktem IntronA. Etiologia nie została określona. Objawy te były zgłaszane częściej, gdy jednocześnie z interferonem alfa stosowano shosaikoto, chiński lek ziołowy (patrz punkt 4.4).

Podawanie produktu IntronA jednocześnie z chemioterapeutykami (np. z Ara-C, cyklofosfamidem, doksorubicyną, tenipozydem) może prowadzić do zwiększenia ryzyka toksyczności (nasilenie i czas trwania) (patrz punkt 4.4).

Patrz również ChPL rybawiryny, jeśli IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Wyniki badania klinicznego, w którym oceniano leczenie skojarzone telbiwudyną w dawce wynoszącej 600 mg na dobę i pegylowanym interferonem alfa-2a, podawanym raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych, w dawce wynoszącej 180 mikrogramów, wskazują na to, że takie leczenie skojarzone wiąże się ze zwiększeniem ryzyka rozwoju neuropatii obwodowej. Mechanizm leżący u podłoża tego zjawiska jest nieznany (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego telbiwudyny). Ponadto nie wykazano bezpieczeństwa ani skuteczności skojarzonego leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B telbiwudyną i interferonami. Z tego względu stosowanie produktu leczniczego IntronA w skojarzeniu z telbiwudyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia. U kobiet leczonych ludzkim interferonem leukocytarnym stwierdzano zmniejszenie stężenia estradiolu i progesteronu.

IntronA należy ostrożnie stosować u płodnych mężczyzn.

Leczenie skojarzone z rybawiryną
Rybawiryna stosowana w okresie ciąży wywołuje ciężkie wady wrodzone. Pacjentki oraz partnerki pacjentów leczonych produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną powinny zachować szczególne środki ostrożności, aby uniknąć zajścia w ciążę. Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci lub ich partnerki powinni stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu (patrz ChPL rybawiryny).

Ciąża
Brak wystarczających danych dotyczących stosowania interferonu alfa-2b u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. IntronA można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Leczenie skojarzone z rybawiryną
U kobiet ciężarnych leczenie rybawiryną jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią
Nie wiadomo czy składniki produktu przenikają do mleka u ludzi. Z uwagi na możliwość wystąpienia objawów niepożądanych u karmionych niemowląt, należy zaprzestać karmienia piersią przed rozpoczęciem leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Należy pacjenta poinformować, że w czasie leczenia produktem IntronA może odczuwać zmęczenie, senność lub splątanie. Dlatego zaleca się, aby nie prowadził samochodu ani nie obsługiwał maszyn w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane rybawiryny - patrz ChPL rybawiryny, jeśli IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

W badaniach klinicznych wykonanych w szerokim zakresie wskazań i w szerokim zakresie dawek (od 6 milionów j.m./m^2 pc./tydzień w przypadku białaczki włochatokomórkowej do 100 milionów j.m./m^2 pc./tydzień w przypadku czerniaka), do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: gorączka, zmęczenie, bóle głowy i bóle mięśni. Gorączka i zmęczenie często przemijały w ciągu 72 godzin po przerwaniu lub zaprzestaniu podawania leku.

Dorośli
W badaniach klinicznych prowadzonych wśród populacji chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu C, pacjenci otrzymywali produkt IntronA w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną przez 1 rok. Wszyscy pacjenci, uczestniczący w tych badaniach otrzymywali 3 miliony j.m. produktu IntronA trzy razy w tygodniu. W **Tabeli 1** przedstawiona jest częstość zgłaszanych działań niepożądanych (związanych z leczeniem) wśród biorących udział w badaniach klinicznych, nieleczonych wcześniej pacjentów, którym podawano produkt przez 1 rok. Nasilenie objawów było z reguły lekkie do umiarkowanego. Działania niepożądane przedstawione w **Tabeli 1** są oparte na doświadczeniu zdobytym w badaniach klinicznych lub badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu na rynek. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i uporządkowano wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do 1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działań niepożądanych jest wymieniona zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Zapalenie gardła*, zakażenia wirusowe*
Często:	Zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, opryszczka pospolita (oporna), zapalenie błony śluzowej nosa
Niezbyt często:	Zakażenia bakteryjne
Rzadko:	Zapalenie płuc[§], posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Leukopenia
Często:	Trombocytopenia, limfadenopatia, limfopenia
Bardzo rzadko:	Anemia aplastyczna
Nieznana:	Aplazja czerwonokrwinkowa, idiopatyczna plamica małopłytkowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa
Zaburzenia układu immunologicznego[§]	
Bardzo rzadko:	Sarkoidoza, zaostrzenie sarkoidozy
Nieznana:	Toczeń trzewny układowy, zapalenie naczyń, reumatoidalne zapalenie stawów (nowo zdiagnozowane lub nasilenie objawów), zespół Vogt-Koyanagi-Harada, ostre reakcje nadwrażliwości obejmujące pokrzywkę, obrzęk naczyniowy, skurcz oskrzeli, anafilaksję[§]

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną	
Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Niedoczynność tarczycy [§], nadczynność [§]
Bardzo rzadko:	Cukrzyca, nasilenie cukrzycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Hipokalcemia, odwodnienie, hiperurykemia, pragnienie
Bardzo rzadko:	Hiperglikemia, hipertriglicerydemia[§], nasilenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne[§]	
Bardzo często:	Depresja, bezsenność, niepokój, chwiejność emocjonalna*, pobudzenie, nerwowość
Często:	Splątanie, zaburzenia snu, osłabienie popędu seksualnego
Rzadko:	Myśli samobójcze
Bardzo rzadko:	Samobójstwo, próby samobójcze, agresywne zachowanie (czasami skierowane przeciwko innym), psychoza, również z omamami
Nieznana:	Wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi, zmiany stanu psychicznego[§], mania, zaburzenia afektywne dwubiegunowe
Zaburzenia układu nerwowego[§]	
Bardzo często:	Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia koncentracji, suchość w ustach
Często:	Drżenia, parestezje, hipoestezja, migrena, uderzenia gorąca, senność, wypaczone odczuwanie smaku
Niezbyt często	Neuropatia obwodowa
Bardzo rzadko:	Krwotok mózgowo- naczyniowy, niedokrwienie mózgowo-naczyniowe, drgawki, upośledzenie świadomości, encefalopatia
Nieznana:	Mononeuropatie, śpiączka[§]
Zaburzenia oka	
Bardzo często:	Niewyraźne widzenie
Często:	Zapalenie spojówek, nieprawidłowe widzenie, zaburzenie gruczołu łzowego, ból oka
Rzadko:	Wylewy do siatkówki[§], retinopatie (również obrzęk plamki), niedrożność tętnicy lub żyły siatkówkowej[§], zapalenie nerwu wzrokowego, tarcza zastoinowa, utrata ostrości widzenia lub pola widzenia, objaw „ognisk waty”[§]
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	Zawroty głowy, szumy uszne
Bardzo rzadko:	Głuchota, zaburzenia słyszenia
Zaburzenia serca	
Często:	Kołatanie serca, tachykardia
Rzadko:	Kardiomiopatia
Bardzo rzadko:	Zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego
Nieznana:	Zastoinowa niewydolność serca, wysięk osierdziowy, arytmia
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Nadciśnienie tętnicze
Bardzo rzadko:	Niedokrwienie obwodowe, niedociśnienie tętnicze[§]

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną	
Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często:	Duszność*, kaszel*
Często:	Krwawienie z nosa, zaburzenia oddychania, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, suchy kaszel
Bardzo rzadko:	Nacieki płucne[§], zapalenie płuc[§]
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zapalenie jamy ustnej, dyspepsja
Często:	Wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, ból w prawym nadbrzuszu, zapalenie języka, zapalenie dziąseł, zaparcie, luźne stolce
Bardzo rzadko:	Zapalenie trzustki, niedokrwienne zapalenie jelita grubego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, krwawienie z dziąseł
Nieznana:	Zaburzenia przyzębia, zaburzenia zębów[§]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Hepatomegalia
Bardzo rzadko:	Toksyczne uszkodzenie wątroby (również śmiertelne)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Łysienie, świąd*, suchość skóry*, wysypka*, zwiększona potliwość
Często:	Łuszczyca (nowo zdiagnozowana lub nasilenie objawów)[§], wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka toczniowa, wyprysk, rumień, zaburzenia skóry
Bardzo rzadko:	Zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Ból mięśni, ból stawów, ból mięśniowo-szkieletowy
Często:	Zapalenie stawów
Bardzo rzadko:	Rabdomioliza, zapalenie mięśni, kurcze nóg, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Częstomocz
Bardzo rzadko:	Zaburzenie czynności nerek, niewydolność nerek, zespół nerczycowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często:	Brak miesiączki, ból piersi, nieprawidłowe miesiączkowanie, krwawienie z dróg rodnych, zaburzenie cyklu miesiączkowego, zaburzenia pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, zmęczenie, sztywność, gorączka[§], objawy grypopodobne[§], astenia, drażliwość, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie
Często:	Ból w miejscu wstrzyknięcia
Bardzo rzadko:	Martwica w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk twarzy
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Spadek masy ciała

* Te działania niepożądane były wyłącznie związane ze stosowaniem samego produktu IntronA

[§] Patrz punkt 4.4

Powyższe działania niepożądane były także zgłaszane w czasie stosowania produktu IntronA w monoterapii.

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C są reprezentatywne dla całej grupy działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem produktu IntronA również w innych wskazaniach, przy czym częstość ich występowania niekiedy zależy od zastosowanej dawki leku. Na przykład w badaniu, w którym stosowano leczenie pomocnicze produktem IntronA w dużych dawkach u pacjentów z czerniakiem, częstość występowania zmęczenia, gorączki, bólów mięśniowych, neutropenii lub niedokrwistości, jadłowstrętu, nudności i wymiotów, biegunki, dreszczy, objawów grypopodobnych, depresji, łysienia, zmian odczuwania smaku oraz zawrotów głowy była większa niż w badaniu dotyczącym zapalenia wątroby typu C. Stopień nasilenia działań niepożądanych także zwiększał się wraz ze zwiększeniem dawki (wg WHO stopień III i IV, odpowiednio u 66% i 14% pacjentów), podczas gdy działania o nasileniu lekkim do średniego związane były zwykle z małymi dawkami. Dzięki modyfikacji dawki zwykle następowało złagodzenie działań niepożądanych.

Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza arytmia, wydają się być związane z aktualną chorobą serca lub wcześniejszym leczeniem produktami o działaniu kardiotoksycznym (patrz punkt 4.4). Kardiomiopatię, która może przemijać po zaprzestaniu podawania interferonu, obserwowano rzadko u pacjentów, u których wcześniej nie stwierdzano choroby serca (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych interferonami alfa donoszono o występowaniu różnych chorób autoimmunologicznych, w tym chorób tarczycy, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów (ujawnienie lub nasilenie istniejącej choroby), idiopatycznej i zakrzepowej plamicy małopłytkowej, zapalenia naczyń, neuropatii, w tym mononeuropatii (patrz również punkt 4.4).

Do istotnych klinicznie nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, występujących najczęściej po podaniu dawek większych niż 10 milionów j.m. na dobę, należały zmniejszenie liczby granulocytów i leukocytów; zmniejszenie stężenia hemoglobiny i liczby płytek krwi; zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej i LDH oraz stężenia kreatyniny i azotu mocznikowego w surowicy. Obserwowano niedokrwistość aplastyczną o umiarkowanym nasileniu i zwykle przemijającą. Zwiększenie aktywności w surowicy AlAT/AspAT (SGPT/SGOT) obserwowano u niektórych pacjentów, którzy nie chorowali na zapalenie wątroby oraz u chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B, co może wiązać się z eliminacją wirusowego DNAp.

Populacja dzieci i młodzieży

Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby typu C - leczenie skojarzone z rybawiryną

W badaniach klinicznych z udziałem 118 dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 16 lat), u 6% przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych. Chociaż w czasie leczenia występuje specyficzne dla dzieci i młodzieży niebezpieczeństwo zahamowania rozwoju fizycznego, wyrażane jako zmniejszenie percentyla wzrostu (średnie zmniejszenie o 9 percentyli) i masy ciała (średnie zmniejszenie o 13 percentyli), profil działań niepożądanych w badanej, ograniczonej populacji dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego u dorosłych. W 5-letnim okresie obserwacji po zakończeniu leczenia średni wzrost dzieci pozostawał na 44. percentylu, czyli poniżej mediany dla reprezentatywnej populacji i poniżej średniego wzrostu początkowego (48. percentyl). U 20 (21%) z 97 dzieci wystąpiło zmniejszenie percentyla wzrostu o > 15 percentyli, w tym u 10 z tych 20 dzieci nastąpiło zmniejszenie percentyla wzrostu o > 30 percentyli od rozpoczęcia leczenia do zakończenia okresu długotrwałej obserwacji (do 5 lat). Podczas trwającego do 48 tygodni leczenia skojarzonego z zastosowaniem produktu IntronA i rybawiryny zaobserwowano zahamowanie wzrostu, nie jest pewne, czy przemijające. W szczególności zmniejszenie średniego percentyla wzrostu od rozpoczęcia do zakończenia okresu długotrwałej obserwacji był najbardziej wyraźny u dzieci w wieku przedpokwitaniowym (patrz punkt 4.4).

Ponadto w czasie leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano także inne psychiczne działania niepożądane (np.

depresja, labilność emocjonalna i senność) (patrz punkt 4.4). Dodatkowo odczyn w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, jadłowstręt, wymioty i labilność emocjonalna występowały częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. U 30% pacjentów była konieczna modyfikacja dawki, najczęściej z powodu niedokrwistości i neutropenii.

Działania niepożądane przedstawione w **Tabeli 2** są oparte na doświadczeniu zdobytym w dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych wśród dzieci i młodzieży. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i uporządkowano wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do 1/10). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2 Działania niepożądane bardzo częste i częste zgłaszane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną
Bardzo często (≥1/10) - Często (≥1/100 do <1/10)

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Zakażenia wirusowe, zapalenie gardła
Często:	Zakażenia grzybicze, zakażenia bakteryjne, zakażenia płuc, zapalenie ucha środkowego, ropień okołozębowy, opryszczka pospolita, zakażenia układu moczowego, zapalenie pochwy, zapalenie żołądka i jelit
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Często:	Nowotwór (nieokreślone)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Niedokrwistość, neutropenia
Często:	Trombocytopenia, limfadenopatia
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często:	Niedoczynność tarczycy[§]
Często:	Nadczynność tarczycy[§], wirylizm
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Anoreksja
Często:	Hipertriglicerydemia[§], hiperurykemia, wzmożone łaknienie
Zaburzenia psychiczne[§]	
Bardzo często:	Depresja, chwiejność emocjonalna, bezsenność
Często:	Myśli samobójcze, reakcje agresywne, splątanie, zaburzenia zachowania, pobudzenie, somnambulizm, niepokój, nerwowość, zaburzenia snu, niezwykłe sny, apatia
Zaburzenia układu nerwowego[§]	
Bardzo często:	Bóle głowy, zawroty głowy
Często:	Hyperkinezja, drżenia, dysfonia, parestezje, hipoestezja, hiperestezja, zaburzenia koncentracji, senność
Zaburzenia oka	
Często:	Zapalenie spojówek, ból oka, nieprawidłowe widzenie, nieprawidłowości gruczołu łzowego
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Uderzenia gorąca, bladość

Tabela 2 Działania niepożądane bardzo częste i częste zgłaszane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną Bardzo często (≥1/10) - Często (≥1/100 do <1/10)	
Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Często:	Duszność, szybkie oddychanie, krwawienie z nosa, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, podrażnienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, kichanie
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często: Często:	Biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha Owrzodzenie ust, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, ból z prawej strony nadbrzusza, dyspepsja, zapalenie języka, refluks żołądkowo-przełykowy, zaburzenia odbytnicy, zaparcia, luźne stolce, ból zębów, zaburzenia zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Często:	Zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Bardzo często: Często:	Łysienie, wysypka Reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, wyprysk, trądzik, zaburzenia skóry, zaburzenia paznokci, przebarwienia skóry, świąd, suchość skóry, rumień, siniaki, nasilona potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Bardzo często:	Ból stawów, ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Często:	Mimowolne oddawanie moczu, zaburzenia w oddawaniu moczu, nietrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Często:	Kobiety: brak miesiączki, krwawienie z dróg rodnych, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia pochwy Mężczyźni: ból jąder
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często: Często:	Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, sztywność, gorączka[§], objawy grypopodobne[§], złe samopoczucie, drażliwość Ból w klatce piersiowej, astenia, obrzęk, ból w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne Bardzo często:	Zmniejszenie wskaźnika wzrostu [zmniejszenie wzrostu i (lub) masy ciała w stosunku do wieku][§]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach Często:	Uszkodzenie skóry

[§] Patrz punkt 4.4

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania, który by powodował ostre objawy kliniczne. Jednakże, podobnie jak w przypadku jakiegokolwiek farmakologicznie czynnego związku, zaleca się leczenie objawowe z częstym monitorowaniem czynności życiowych oraz ścisłą obserwację pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: interferon alfa-2b, kod ATC: L03A B05

IntronA jest jałową, stabilną postacią wysoko oczyszczonego interferonu alfa-2b otrzymanego metodą rekombinacji DNA. Rekombinowany interferon alfa-2b jest rozpuszczalnym w wodzie białkiem o masie cząsteczkowej wynoszącej około 19 300 daltonów. Uzyskiwany jest ze szczepu *E. coli*, w który wbudowano zmieniony genetycznie plazmid zawierający gen interferonu alfa-2b pochodzący z ludzkich leukocytów.

Aktywność produktu IntronA jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.), przy czym 1 mg rekombinowanego białka interferonu alfa-2b odpowiada 2,6 x 10^8 j.m. Jednostki międzynarodowe określa się przez porównanie aktywności rekombinowanego interferonu alfa-2b z aktywnością międzynarodowego produktu referencyjnego ludzkiego interferonu leukocytarnego, określoną przez Światową Organizację Zdrowia.

Interferony są rodziną niskocząsteczkowych białek o masie cząsteczkowej wynoszącej około 15 000 do 21 000 daltonów. Są one wytwarzane i wydzielane przez komórki w odpowiedzi na zakażenia wirusem lub różne induktory syntetyczne i biologiczne. Zidentyfikowano trzy główne klasy interferonów: alfa, beta i gamma. Te trzy główne klasy nie są jednorodne i mogą zawierać kilka różniących się masą cząsteczkową rodzajów interferonów. Zidentyfikowano ponad 14 genetycznie różnych ludzkich interferonów alfa. IntronA został sklasyfikowany jako rekombinowany interferon alfa-2b.

Interferony oddziałują na komórkę przez wiązanie się ze swoistymi receptorami na powierzchni komórki. Ludzkie receptory interferonów, jakie wyizolowano z ludzkich komórek limfoblastoidalnych (komórek Daudiego), są białkami o bardzo asymetrycznej budowie. Są one selektywne dla interferonów ludzkich, ale nie mysich, co sugeruje swoistość gatunkową. Również badania z innymi interferonami wykazują, że związki te są swoiste gatunkowo. Mimo to, niektóre gatunki małp, np. rezusy, są wrażliwe na farmakodynamiczną stymulację w wyniku kontaktu z ludzkim interferonem typu 1.

Na podstawie wyników kilku badań sugeruje się, że po związaniu z błoną komórkową, interferon inicjuje sekwencję zdarzeń wewnątrzkomórkowych, w tym indukcję określonych enzymów. Uważa się, że ten proces, przynajmniej częściowo warunkuje różne odpowiedzi komórkowe na interferon, w tym hamowanie replikacji wirusów w zakażonych komórkach, zahamowanie proliferacji komórek i takie działania immunomodulujące, jak pobudzenie aktywności fagocytarnej makrofagów oraz pobudzenie aktywności cytotoksycznej limfocytów w stosunku do komórek docelowych. Każdy z tych mechanizmów może składać się na działanie terapeutyczne interferonu.

Rekombinowany interferon alfa-2b wykazywał aktywność antyproliferacyjną w badaniach wykonanych zarówno na hodowlach komórek zwierzęcych i ludzkich, jak i na przeszczepach nowotworów ludzkich u zwierząt. W warunkach *in vitro* wykazano dużą aktywność immunomodulującą.

Rekombinowany interferon alfa-2b hamuje również replikację wirusów tak w warunkach *in vitro*, jak *in vivo*. Chociaż dokładny mechanizm działania rekombinowanego interferonu alfa-2b jest nieznany, wydaje się, że lek zmienia metabolizm komórek gospodarza. Prowadzi to do zahamowania replikacji

wirusów, a jeżeli już do niej dojdzie, potomne wiriony są niezdolne do opuszczenia komórki gospodarza.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B
Obecne doświadczenia kliniczne u pacjentów leczonych interferonem alfa-2b przez 4 do 6 miesięcy wskazują, że terapia ta może powodować eliminację HBV-DNA z surowicy. Obserwuje się poprawę w badaniu histologicznym wątroby. U dorosłych pacjentów, u których nie stwierdza się HBeAg ani HBV-DNA, obserwuje się istotne zmniejszenie chorobowości i umieralności.

Interferon alfa-2b (6 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu przez 6 miesięcy) podawany był dzieciom z przewlekłym, czynnym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Z powodu nieprawidłowości metodologicznych nie można było wykazać skuteczności tego leczenia. Ponadto u dzieci leczonych interferonem alfa-2b obserwowano niższy wskaźnik wzrostu ciała oraz przypadki depresji.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u dorosłych pacjentów
Trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskano u 47% dorosłych pacjentów otrzymujących interferon w skojarzeniu z rybawiryną. Większą skuteczność stwierdzono stosując pegylowany interferon w skojarzeniu z rybawiryną (w badaniu u wcześniej nieleczonych pacjentów, którym podawano rybawirynę w dawce > 10,6 mg/kg mc., $p < 0,01$, osiągnięto wskaźnik trwałej odpowiedzi wirusologicznej wynoszący 61%).

Skuteczność produktu IntronA stosowanego w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną oceniano w 4 randomizowanych badaniach klinicznych III fazy, w których uczestniczyło 2552 pacjentów dotychczas nieleczonych interferonem, z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. W badaniach tych porównywano skuteczność stosowania produktu IntronA w monoterapii i leczeniu skojarzonym z rybawiryną. Skuteczność definiowana była jako uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. U pacjentów uczestniczących w tych badaniach przewlekłe zapalenie wątroby typu C było potwierdzone dodatnim wynikiem badania HCV-RNA metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) (> 100 kopii/ml), potwierdzonym histologicznie w materiale z biopsji przewlekłym zapaleniem wątroby, przy braku innych przyczyn przewlekłego zapalenia wątroby, oraz zwiększoną aktywnością AlAT w surowicy.

IntronA podawano w dawce 3 milionów j.m. trzy razy w tygodniu w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną. Większość pacjentów w opisywanych badaniach klinicznych była leczona przez jeden rok. Wszyscy pacjenci byli kontrolowani przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia w celu oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Wyniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej w grupach leczonych produktem IntronA w monoterapii lub w ramach leczenia skojarzonego z rybawiryną (w dwóch różnych badaniach) przedstawiono w **Tabeli 3**.

Jednoczesne stosowanie produktu IntronA z rybawiryną u dotychczas nieleczonych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, zwiększało skuteczność produktu IntronA co najmniej dwukrotnie. Genotyp HCV oraz początkowe miano wirusa są znanymi czynnikami prognostycznymi wpływającymi na odpowiedź na leczenie. Większy wskaźnik odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu leczenia skojarzonego produktem IntronA i rybawiryną w porównaniu do monoterapii produktem IntronA, utrzymuje się we wszystkich podgrupach pacjentów. Korzyść z leczenia skojarzonego produktem IntronA + rybawiryna jest szczególnie znacząca w najtrudniejszej do leczenia grupie pacjentów (genotyp 1 i duże miano wirusa) (**Tabela 3**).

Wskaźniki odpowiedzi w tych badaniach zwiększały się wraz z lepszym stosowaniem się pacjentów do zaleceń lekarskich. Niezależnie od genotypu, u pacjentów, którym podawano produkt IntronA w skojarzeniu z rybawiryną i którzy otrzymali ≥ 80% przewidzianego dla nich leczenia, stwierdzono wyższe wskaźniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 6 miesięcy po zakończeniu rocznego leczenia, w porównaniu do tych, którzy przyjęli < 80% leczenia (56% vs. 32% w badaniu C/I98-580).

Tabela 3 Trwała odpowiedź wirusologiczna po zastosowaniu produktu IntronA + rybawiryna (jeden rok leczenia) w zależności od genotypu i miana wirusa			
Genotyp HCV	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Wszystkie genotypy	**16%**	**41%**	**47%**
Genotyp 1	9%	29%	33%
Genotyp 1 ≤ 2 miliony kopii/ml	25%	33%	45%
Genotyp 1 > 2 miliony kopii/ml	3%	27%	29%
Genotyp 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu)
I/R IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu) + rybawiryna (1000/1200 mg/dobę)

Pacjenci zakażeni jednocześnie wirusem HCV i HIV
Przeprowadzono dwa badania kliniczne u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem wirusem HCV i HIV. Podsumowując wyniki uzyskane z obydwu badań, u pacjentów, którzy przyjmowali produkt IntronA w skojarzeniu z rybawiryną, mniej prawdopodobne było uzyskanie odpowiedzi na leczenie, niż u pacjentów przyjmujących pegylowany interferon alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną. Odpowiedź na leczenie uzyskana w tych dwóch badaniach przedstawiona jest w **Tabeli 4**. Badanie 1 (RIBAVIC; P01017) było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano 412 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. Pacjenci zostali przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej pegylowany interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/tydzień) w skojarzeniu z rybawiryną (800 mg na dobę) lub produkt IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu) w skojarzeniu z rybawiryną (800 mg na dobę) przez 48 tygodni z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu leczenia. Badanie 2 (P02080) było randomizowanym, jednoośrodkowym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano 95 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. Pacjenci zostali przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej pegylowany interferon alfa-2b (100 lub 150 µg/tydzień w zależności od masy ciała) w skojarzeniu z rybawiryną (800-1200 mg/dobę w zależności od masy ciała) lub produkt IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu) w skojarzeniu z rybawiryną (800-1200 mg/dobę w zależności od masy ciała). Czas trwania leczenia wynosił 48 tygodni z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu terapii, z wyjątkiem pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 2 lub 3 oraz z mianem wirusa < 800 000 j.m./ml (Amplicor), u których czas trwania leczenia wynosił 24 tygodnie z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu terapii.

Tabela 4 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od genotypu uzyskana po leczeniu produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną, w porównaniu z odpowiedzią uzyskaną po leczeniu pegylowanym interferonem alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem wirusem HCV i HIV						
	Badanie 1[1]			**Badanie 2**[2]		
	pegylowany interferon alfa-2b (1,5 µg/kg mc./ tydzień) + rybawiryna (800 mg)	IntronA (3 M j.m. TIW) + rybawiryna (800 mg)	wartość p[a]	pegylowany interferon alfa-2b (100 lub 150[c] µg/tydzień) + rybawiryna (800-1200 mg)[d]	IntronA (3 M j.m. TIW) + rybawiryna (800-1200 mg)[d]	wartość p[b]
Wszyscy	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

M j.m. = milion jednostek międzynarodowych; TIW = trzy razy w tygodniu.
a: poziom istotności dla testu Cochran-Mantel Heanszel Chi-kwadrat.
b: poziom istotności dla testu chi-kwadrat.
c: pacjenci o masie ciała < 75 kg otrzymywali 100 µg/tydzień pegylowanego interferonu alfa-2b, natomiast pacjenci o masie ciała ≥ 75 kg otrzymywali 150 µg/tydzień pegylowanego interferonu alfa-2b.
d: stosowano następujące dawki rybawiryny: 800 mg u pacjentów o masie ciała < 60 kg, 1000 mg u pacjentów o masie ciała 60-75 kg, 1200 mg u pacjentów o masie ciała > 75 kg.

[1]Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Pacjenci z nawrotem choroby
W dwóch badaniach klinicznych stosowano IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną łącznie u 345 pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby po zastosowaniu interferonu alfa. U pacjentów tych dodanie rybawiryny do produktu IntronA zwiększyło 10-krotnie skuteczność w stosunku do monoterapii produktem IntronA w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C (48,6% vs. 4,7%). Wzrost skuteczności obejmował zanik HCV w surowicy (< 100 kopii/ml, określone metodą PCR), poprawę w postaci zmniejszenia stanu zapalnego wątroby oraz normalizację aktywności AlAT i utrzymywał się po 6 miesiącach od zakończenia leczenia.

Skuteczność długoterminowa
Do dużego badania zakwalifikowano 1071 pacjentów, leczonych we wcześniejszym badaniu niepegylowanym interferonem alfa-2b lub niepegylowanym interferonem alfa-2b i rybawiryną, aby ocenić czas utrzymywania się trwałej odpowiedzi wirusologicznej i wpływ trwałej eliminacji wirusa na wynik kliniczny. 462 pacjentów obserwowano długotrwale przez okres co najmniej 5 lat. Tylko u 12 z 492 pacjentów z trwałą odpowiedzią nastąpił nawrót w czasie trwania tego badania. Według Kaplana-Meiera, czas utrzymywania się trwałej odpowiedzi powyżej 5 lat wynosi u wszystkich pacjentów 97%, z 95% poziomem ufności [95%, 99%].
Trwała odpowiedź wirusologiczna występująca po leczeniu przewlekłego zakażenia HCV niepegylowanym interferonem alfa-2b (w skojarzeniu z rybawiryną lub bez) polega na długotrwałym usunięciu wirusa i prowadzi do ustąpienia zakażenia wątroby oraz do klinicznego „wyleczenia" przewlekłego zakażenia HCV. Jednakże nie wyklucza to możliwości występowania schorzeń wątroby (w tym raka wątroby) u pacjentów z marskością wątroby.

Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby typu C w populacji dzieci i młodzieży
Przeprowadzono trzy badania kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży; dwa z nich prowadzono z interferonem i rybawiryną, a jedno z pegylowanym interferonem i rybawiryną. Mniej prawdopodobne

było uzyskanie odpowiedzi u pacjentów otrzymujących IntronA i rybawirynę, niż u pacjentów otrzymujących pegylowany interferon alfa-2b i rybawirynę.

Dzieci i młodzież w wieku od 3 do 16 lat ze skompensowanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i dającym się oznaczyć stężeniem HCV RNA (oznaczanym w wybranym labortorium z zastosowaniem doświadczalnej metody RT-PCR) zostały zakwalifikowane do dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych. Pacjenci otrzymywali produkt IntronA w dawce 3 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu w skojarzeniu z rybawiryną w dawce 15 mg/kg mc./dobę przez 1 rok i byli obserwowani przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Do badań zakwalifikowano 118 pacjentów: 57% płci męskiej, 80% rasy kaukaskiej, i 78% zakażonych wirusem o genotypie 1, 64% w wieku ≤ 12 lat. W tej populacji przeważały dzieci z lekkim do średnio nasilonego wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Stopień trwałej odpowiedzi wirusologicznej u dzieci i młodzieży w dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych był podobny do obserwowanego u dorosłych. Z powodu braku danych pochodzących z tych dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych u dzieci z szybkim rozwojem choroby oraz możliwości wystąpienia działań niepożądanych, należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka skojarzonego stosowania rybawiryny i interferonu alfa-2b w tej populacji (patrz punkty 4.1, 4.4 i 4.8).

Wyniki badań zebrano w **Tabeli 5**.

Tabela 5 Trwały stopień odpowiedzi wirusologicznej: dzieci i młodzież wcześniej nieleczeni

	IntronA 3 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu + **rybawiryna 15 mg/kg mc./dobę**
Odpowiedź całkowita[a] (n=118)	54 (46%)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36%)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

* Liczba (%) pacjentów

[a] Definiowana jako HCV RNA poniżej limitu wykrywalności doświadczalnej metody RT-PCR pod koniec okresu leczenia i w czasie obserwacji po zakończeniu leczenia

Skuteczność długoterminowa

W pięcioletnim, długoterminowym, obserwacyjnym badaniu kontrolnym uczestniczyło 97 pacjentów pediatrycznych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C po leczeniu standardowym interferonem prowadzonym w ramach badań wieloośrodkowych. Badanie to ukończyło 70% (68/97) spośród wszystkich zakwalifikowanych do niego pacjentów, przy czym u 75% (42/56) stwierdzono trwałą odpowiedź. Celem badania była coroczna ocena trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) oraz ocena wpływu ciągłych ujemnych wyników wirusologicznych na wyniki kliniczne u pacjentów z trwałą odpowiedzią 24 tygodnie po leczeniu prowadzonym przez 48 tygodni z zastosowaniem interferonu alfa-2b i rybawiryny. U wszystkich pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, poza jednym, utrzymywała się trwała odpowiedź wirusologiczna w długotrwałym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia interferonem alfa-2b z rybawiryną. Trwała odpowiedź w okresie 5 lat oszacowana metodą Kaplana-Meiera wynosi 98% [95% CI: 95%, 100%] dla pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, leczonych interferonem alfa-2b i rybawiryną. Ponadto u 98% (51/52) osób z prawidłową aktywnością AlAT podczas kontroli w tygodniu 24. utrzymywała się prawidłowa aktywność AlAT podczas ostatniej wizyty.

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) po leczeniu przewlekłego zakażenia HCV z zastosowaniem niepegylowanego interferonu alfa-2b i rybawiryny prowadzi do długoterminowej eliminacji wirusa, co jest związane z ustąpieniem zapalenia wątroby i klinicznym „wyleczeniem" przewlekłego zakażenia HCV. Jednak nie wyklucza to wystąpienia zaburzeń czynności wątroby u pacjentów z marskością (w tym z rakiem wątrobowokomórkowym).

Wyniki badania klinicznego z użyciem pegylowanego interferonu alfa-2b i rybawiryny
W wieloośrodkowym badaniu klinicznym, dzieci i młodzież w wieku od 3 do 17 lat z wyrównanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i dającym się oznaczyć stężeniem HCV-RNA, leczono peginterferonem alfa-2b w dawce 60 μg/m^2 pc. i rybawiryną w dawce 15 mg/kg mc. na dobę raz w tygodniu, w zależności od genotypu HCV i początkowego miana wirusa. Wszystkich pacjentów obserwowano przez 24 tygodnie po leczeniu. Leczeniu poddawano w sumie 107 pacjentów, z czego 52% było płci żeńskiej, 89% było rasy białej, 67% było zakażonych wirusem HCV o genotypie 1, a 63% było w wieku < 12 lat. W tej populacji przeważały dzieci z lekkim lub średnio nasilonym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Ze względu na brak danych dotyczących dzieci z ostrą progresją choroby oraz możliwość wystąpienia działań niepożądanych, należy dokładnie rozważyć w tej populacji stosunek korzyści do ryzyka skojarzonego stosowania pegylowanego interferonu alfa-2b i rybawiryny (patrz ChPL peginterferonu alfa-2b i rybawiryny punkt 4.4). Wyniki badania są przedstawione w **Tabeli 6**.

Tabela 6 Wskaźniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej [n[a, b] (%)] u dzieci i młodzieży, wcześniej nieleczonych, według genotypu i czasu trwania leczenia – wszyscy pacjenci

n = 107

	24 tygodnie	**48 tygodni**
Wszystkie genotypy	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotyp 1	-	38/72 (53%)
Genotyp 2	14/15 (93%)	-
Genotyp 3[c]	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotyp 4	-	4/5 (80%)

a: Odpowiedź na leczenie była zdefiniowana jako niewykrywalny HCV-RNA 24 tygodnie po leczeniu, z dolną granicą wykrywalności = 125 j.m./ml.

b: n = liczba osób z odpowiedzią/liczba pacjentów z danym genotypem oraz takim samym przydzielonym czasem trwania leczenia.

c: Pacjenci z genotypem 3 i niskim mianem wirusa (< 600 000 j.m./ml) mieli być leczeni przez 24 tygodnie, natomiast pacjenci z genotypem 3 i wysokim mianem wirusa (≥ 600 000 j.m./ml) mieli być leczeni przez 48 tygodni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktu IntronA badane były u zdrowych ochotników po podaniu pojedynczej dawki 5 milionów j.m./m^2 pc. oraz 10 milionów j.m. podskórnie, po podaniu 5 milionów j.m./m^2 pc. domięśniowo oraz po podaniu leku w 30-minutowym wlewie dożylnym. Średnie stężenia interferonu w surowicy po podaniu podskórnym i domięśniowym były porównywalne. Stężenie maksymalne C_{max} wystąpiło po 3-12 godzinach od podania najmniejszej dawki i po 6-8 godzinach po podaniu największej dawki leku. Okres półtrwania interferonu w fazie eliminacji wynosił odpowiednio około 2 do 3 godzin i 6 do 7 godzin. Stężenie w surowicy poniżej granicy wykrywalności stwierdzono odpowiednio po 16 i 24 godzinach po wstrzyknięciu. Zarówno po podaniu podskórnym, jak i domięśniowym, biodostępność była wyższa niż 100%.

Po podaniu dożylnym maksymalne stężenie w surowicy (135 do 273 j.m./ml) występowało pod koniec wlewu, następnie stężenie to zmniejszało się nieco szybciej niż po podaniu podskórnym lub domięśniowym, aż stawało się nieoznaczalne w 4 godziny po ukończeniu wlewu. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił około 2 godzin.

Stężenie interferonu w moczu było poniżej poziomu wykrywalności po podaniu którąkolwiek z trzech dróg.

W badaniach klinicznych monitorowanych przez Schering-Plough, u pacjentów otrzymujących IntronA wykonywano testy w celu wykrycia czynników neutralizujących interferon w próbkach krwi. Czynniki neutralizujące interferon są przeciwciałami, które neutralizują aktywność przeciwwirusową interferonu. Częstość występowania czynników neutralizujących u pacjentów z chorobą nowotworową

leczonych systemowo wynosi 2,9%, a u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby 6,2%. Oznaczane miana są małe prawie we wszystkich przypadkach i nie są zwykle związane z zanikiem odpowiedzi ani z żadnym innym zjawiskiem immunologicznym. U pacjentów z zapaleniem wątroby nie stwierdzono zaniku odpowiedzi, co może być związane z niskimi mianami.

Populacja dzieci i młodzieży
Właściwości farmakokinetyczne produktu IntronA w postaci wstrzyknięć i rybawiryny w postaci kapsułek po podaniu wielokrotnym u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 16 lat z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C zebrano w **Tabeli 7**. Farmakokinetyka produktu IntronA i rybawiryny (dawka znormalizowana) jest podobna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży.

Tabela 7 Średnie wartości (% CV) parametrów farmakokinetycznych dla produktu IntronA i rybawiryny w kapsułkach u dzieci oraz młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C po podaniu wielokrotnym

Parametr	**Rybawiryna** 15 mg/kg mc./dobę w 2 dawkach podzielonych (n = 17)	**IntronA** 3 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (n = 54)
T_{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Klirens l/h/kg	0,27 (27)	Nie oznaczany

*AUC_{12} (ng.h/ml) dla rybawiryny; AUC_{0-24} (j.m.h/ml) dla produktu IntronA

Przenikanie do płynu nasiennego
Badano przenikanie rybawiryny do płynu nasiennego. Jej stężenie w płynie nasiennym jest w przybliżeniu dwukrotnie większe niż w surowicy. Oszacowano jednak ogólny wpływ rybawiryny na organizm partnerki po współżyciu płciowym z leczonym pacjentem i okazało się, że pozostaje on znikomy w porównaniu z terapeutycznym stężeniem rybawiryny w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mimo że interferon jest na ogół uważany za substancję swoistą gatunkowo, to jednak badania dotyczące szkodliwego działania leku wykonano na zwierzętach. Wstrzykiwanie ludzkiego rekombinowanego interferonu alfa-2b przez okres do 3 miesięcy nie spowodowało działania toksycznego u myszy, szczurów i królików. Codzienne podawanie leku małpom cynomolgus w dawce 20 x 10^6 j.m./kg mc./dobę przez 3 miesiące nie spowodowało znaczącej toksyczności. Toksyczność wykazano u małp otrzymujących 100 x 10^6 j.m./kg mc./dobę przez 3 miesiące.

W badaniach z zastosowaniem interferonu u ssaków naczelnych, z wyjątkiem ludzi, stwierdzano zaburzenia cyklu miesiączkowego (patrz punkt 4.4).

Wyniki badań wykonane na zwierzętach, dotyczące wpływu na rozmnażanie, wskazują, że rekombinowany interferon alfa-2b nie działał teratogennie u szczurów ani u królików, ani nie wpływał szkodliwie na ciążę, rozwój płodu lub zdolność rozmnażania u potomstwa narażonych szczurów. Wykazano, że interferon alfa-2b ma działanie poronne u *Macaca mulatta* (makak rezus) po podaniu dawki 90 i 180 razy większej od zalecanej dawki 2 milionów j.m./m^2 pc. podawanej domięśniowo lub podskórnie. Poronienia obserwowano we wszystkich poziomach dawkowania (7,5 miliona, 15 milionów oraz 30 milionów j.m./kg mc.). Po podaniu pośredniej i największej dawki (co odpowiada 90 i 180 razy większej dawce niż zalecana dawka domięśniowa lub podskórna wynosząca 2 miliony j.m./m^2 pc.) liczba poronień była statystycznie istotna w porównaniu do grupy kontrolnej. Wiadomo, że duże dawki innych postaci interferonów alfa i beta powodują brak owulacji oraz mają działanie poronne u rezusów.

W badaniach mutagenności interferonu alfa-2b nie wykazano takiego działania.

IntronA z rybawiryną
Nie badano wpływu leczenia z interferonem alfa-2b na wzrost, rozwój, dojrzałość płciową i zachowanie u młodocianych zwierząt. Wyniki badań przedklinicznych dotyczacych toksyksyczności u młodocianych osobników wykazały niewielkie, zależne od dawki zmniejszenie ogólnego wzrostu szczurzych noworodków, którym podawano lek w skojarzeniu z rybawiryną (patrz punkt 5.3 Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebetol, jeśli produkt leczniczy IntronA jest podawany w skojarzeniu z rybawiryną).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorofosforan bezwodny
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Wersenian sodu
Sodu chlorek
M-krezol
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po piewszym otwarciu pojemnika: Stabilność chemiczną i fizyczną wykazano w temperaturze 2°C–8°C przez 28 dni.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia po otwarciu produkt można przechowywać przez 28 dni w temperaturze 2°C–8°C. Za inny czas i warunki przechowywania odpowiada osoba podająca.
W okresie ważności, do celów transportu roztwór można przechowywać przez okres do 7 dni przed użyciem w temperaturze 25°C lub poniżej. IntronA można ponownie włożyć do lodówki w każdym momencie tego 7 dniowego okresu. Jeśli produkt nie zostanie zużyty w ciągu tego 7 dniowego okresu, nie można go ponownie włożyć do lodówki w celu dalszego przechowywania. Lek taki należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
Warunki przechowywania produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

3 ml roztworu (ilość odpowiadająca 18 milionom j.m.) w fiolce wielodawkowej (szkło typu I) z korkiem (guma halobutylowa) w zdejmowanej osłonce (aluminium) z nasadką (polipropylen). Opakowanie zawiera 1, 2 lub 12 fiolek.

Lub

3 ml roztworu (ilość odpowiadająca 18 milionom j.m.) w fiolce wielodawkowej (szkło typu I) z korkiem (guma halobutylowa) w zdejmowanej osłonce (aluminium) z nasadką (polipropylen). Opakowanie zawiera również 6 strzykawek, 6 igieł do wstrzykiwań i 12 wacików.
Opakowanie zawiera 1, 6 lub 12 zestawów.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie wszystkie postaci farmaceutyczne i moce są właściwe dla pewnych wskazań. Należy się upewnić, że wybrano właściwą postać farmaceutyczną i moc.

IntronA, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, można podawać za pomocą sterylnej strzykawki bezpośrednio po pobraniu odpowiedniej dawki z fiolki.
Szczegółowa instrukcja jak podawać produkt podskórnie znajduje się w ulotce dla pacjenta (patrz „Jak samodzielnie wstrzykiwać IntronA").

Przygotowanie produktu IntronA do podania dożylnego: Wlew musi być przygotowany tuż przed podaniem pacjentowi. Można użyć każdą wielkość fiolki do odmierzenia wymaganej dawki. Jednakże ostateczne stężenie interferonu w roztworze chlorku sodu nie może być mniejsze niż 0,3 miliona j.m./ml. Odpowiednią dawkę produktu IntronA pobiera się z fiolki (fiolek), dodaje do 50 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w pojemniku z PCW lub szklanej butelce i podaje w co najmniej 20-minutowym wlewie.

Żaden inny lek nie może być podawany jednocześnie z produktem IntronA.

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych do podawania pozajelitowego, przed podaniem produktu IntronA, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji należy obejrzeć, czy nie zawiera nierozpuszczonych cząsteczek lub nie ma zmienionego koloru. Roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 9 marzec 2000
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 marzec 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IntronA 25 milionów j.m./2,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka z roztworem do wstrzykiwań lub infuzji zawiera 25 milionów j.m. rekombinowanego interferonu alfa-2b wytwarzanego przez szczep *E. coli* z zastosowaniem techniki rekombinowanego DNA w 2,5 ml roztworu.

Jeden ml roztworu zawiera 10 milionów j.m. interferonu alfa-2b.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań lub infuzji.
Przejrzysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B
Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z potwierdzoną replikacją wirusa zapalenia wątroby typu B [wykrycie DNA wirusa HBV (HBV-DNA) i antygenu wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBeAg)], ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz z histologicznie potwierdzonym czynnym zapaleniem wątroby i (lub) zwłóknieniem.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Przed rozpoczęciem leczenia preparatem IntronA, należy uwzględnić wyniki badań klinicznych, w których porównywano leczenie preparatem IntronA z pegylowanym interferonem (patrz punkt 5.1).

Dorośli
IntronA jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz bez dekompensacji czynności wątroby, u których stwierdza się RNA wirusa HCV (HCV-RNA) (patrz punkt 4.4).

Najlepszym sposobem stosowania produktu IntronA w tym wskazaniu jest skojarzone podawanie z rybawiryną.

Dzieci w wieku 3 lat i starsze oraz młodzież
IntronA jest wskazany, w schemacie leczenia skojarzonego z rybawiryną, w leczeniu dzieci w wieku 3 lat lub powyżej i młodzieży, chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C wcześniej nieleczonych, bez cech dekompensacji czynności wątroby i ze stwierdzonym HCV-RNA.

Podejmując decyzję o nieodraczaniu leczenia do chwili osiągnięcia wieku dorosłego, należy wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone powodowało zahamowanie wzrostu. Nie ma pewności, czy zahamowanie wzrostu jest przemijające.
Decyzję o rozpoczęciu leczenia należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie (patrz punkt 4.4).

Białaczka włochatokomórkowa
Leczenie pacjentów z białaczką włochatokomórkową.

Przewlekła białaczka szpikowa
Monoterapia
Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia lub translokacją bcr/abl.

Doświadczenie kliniczne wskazuje, że duża lub mała odpowiedź hematologiczna i cytogenetyczna uzyskiwana jest u większości leczonych pacjentów. Duża odpowiedź cytogenetyczna definiowana jest jako < 34% Ph+ komórek białaczkowych w szpiku kostnym, natomiast mała odpowiedź definiowana jest jako ≥ 34%, ale < 90% Ph+ komórek białaczkowych w szpiku.

Leczenie skojarzone
Skojarzone stosowanie interferonu alfa-2b i cytarabiny (Ara-C), podawanej w okresie pierwszych 12 miesięcy leczenia, istotnie zwiększało wskaźnik dużych odpowiedzi cytogenetycznych oraz znacząco zwiększało ogólną przeżywalność po trzech latach w porównaniu do stosowania interferonu alfa-2b w monoterapii.

Szpiczak mnogi
Jako leczenie podtrzymujące u pacjentów, którzy uzyskali obiektywną remisję (ponad 50% zmniejszenie stężenia białka szpiczaka) w wyniku chemioterapii indukcyjnej.

Obecne doświadczenie kliniczne wskazuje, że leczenie podtrzymujące interferonem alfa-2b wydłuża czas trwania fazy plateau; jednakże wpływ na ogólne przeżycie nie został ostatecznie wykazany.

Chłoniak grudkowy
Leczenie chłoniaka grudkowego o dużej masie nowotworu jako uzupełnienie właściwej, skojarzonej, chemioterapii indukcyjnej, takiej jak w schematach podobnych do CHOP. Duża masa nowotworu jest określana przez stwierdzenie co najmniej jednego z następujących objawów: jedno ognisko nowotworu o dużej masie (> 7 cm), zajęcie trzech lub więcej grup węzłów chłonnych (każdy > 3 cm), objawy ogólne (zmniejszenie masy ciała > 10%, gorączka > 38°C przez okres dłuższy niż 8 dni lub poty nocne), powiększenie śledziony poniżej pępka, niedrożność dużych narządów lub zespół ucisku, zajęcie oczodołu lub przestrzeni nadtwardówkowej, wysięk surowiczy lub białaczka.

Rakowiak
Leczenie rakowiaków z przerzutami do węzłów chłonnych lub do wątroby oraz z „zespołem rakowiaka".

Czerniak złośliwy
Jako leczenie pomocnicze u pacjentów, którym usunięto nowotwór operacyjnie, ale którzy mają duże ryzyko uogólnionego nawrotu, np. pacjenci z pierwotnym lub nawrotowym (stwierdzonym klinicznie lub histologicznie) zajęciem węzłów chłonnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w leczeniu danej choroby.

Nie wszystkie postaci farmaceutyczne i moce są właściwe dla pewnych wskazań. Należy wybrać właściwą postać farmaceutyczną i moc.

Jeżeli w czasie stosowania produktu IntronA w którymkolwiek ze wskazań wystąpią działania niepożądane, należy zmodyfikować dawkę leku lub przerwać leczenie do czasu ustąpienia działań niepożądanych. Jeżeli wystąpi stała lub nawracająca nietolerancja leku pomimo dostosowania dawki lub dojdzie do postępu choroby, leczenie produktem IntronA należy przerwać. Lekarz decyduje, czy pacjent może samodzielnie stosować lek podskórnie w ramach schematów leczenia podtrzymującego.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B
Zalecana dawka mieści się w zakresie od 5 do 10 milionów j.m. podawanych podskórnie trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) przez okres 4 do 6 miesięcy.

Podawaną dawkę należy zmniejszyć o 50% w przypadku wystąpienia zaburzeń hematologicznych (liczba białych krwinek < 1500/mm^3, granulocytów < 1000/mm^3, płytek krwi < 100 000/mm^3). Leczenie należy przerwać w przypadku ciężkiej leukopenii (< 1200/mm^3), ciężkiej neutropenii (< 750/mm^3) lub ciężkiej małopłytkowości (< 70 000/mm^3).

Jeśli u pacjenta po 3-4 miesiącach leczenia (maksymalną tolerowaną dawką leku) nie ma poprawy dotyczącej HBV-DNA w surowicy, leczenie produktem IntronA należy przerwać.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C
Dorośli
IntronA podawany jest dorosłym pacjentom podskórnie w dawce 3 milionów j.m. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień), zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z rybawiryną.

Dzieci w wieku 3 lat lub starsze i młodzież
IntronA podawany jest podskórnie w dawce 3 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) w skojarzeniu z rybawiryną w postaci kapsułek lub roztworu doustnego w dwóch dawkach podzielonych podawanych z posiłkiem (rano i wieczorem).

(Aby uzyskać informacje o dawkowaniu rybawiryny w kapsułkach oraz zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania w przypadku leczenia skojarzonego, patrz ChPL rybawiryny. Dzieci i młodzież, o masie ciała < 47 kg lub nie mogący połknąć kapsułek, patrz ChPL rybawiryny w postaci roztworu doustnego.)

Pacjenci z nawrotem choroby (dorośli)
IntronA jest podawany w leczeniu skojarzonym z rybawiryną.

Na podstawie wyników badań klinicznych, z których dostępne dane dotyczą leczenia przez 6 miesięcy, zaleca się, aby pacjenci byli leczeni produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną przez 6 miesięcy.

Pacjenci dotychczas nie leczeni (dorośli)
Skuteczność produktu IntronA jest zwiększona, gdy stosuje się go w skojarzeniu z rybawiryną. IntronA należy podawać w monoterapii głównie w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania rybawiryny.

- IntronA w leczeniu skojarzonym z rybawiryną
Na podstawie wyników badań klinicznych, z których dostępne dane dotyczą leczenia przez 12 miesięcy, zaleca się, aby pacjenci byli leczeni produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną przez co najmniej 6 miesięcy.

Leczenie należy kontynuować przez kolejne 6 miesięcy (tj. łącznie 12 miesięcy) u pacjentów, u których nie stwierdza się HCV-RNA w 6. miesiącu leczenia i u których przed leczeniem występowało duże miano wirusa o genotypie 1 (co określono w próbce pobranej przed leczeniem).

Aby wydłużyć leczenie do 12 miesięcy, należy brać pod uwagę inne negatywne czynniki prognostyczne (wiek > 40 lat, płeć męska, włóknienie wątroby z powstawaniem mostków).

W czasie badań klinicznych u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi wirusologicznej po 6 miesiącach leczenia (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności), nie wystąpiła trwała odpowiedź wirusologiczna (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności w 6 miesięcy po zakończeniu badania).

- IntronA w monoterapii
Optymalny okres leczenia produktem IntronA w monoterapii nie jest jeszcze w pełni określony. Zaleca się stosowanie przez okres od 12 do 18 miesięcy.

Zaleca się, aby stosować IntronA w monoterapii przez co najmniej 3-4 miesiące, a następnie oznaczyć HCV-RNA. Leczenie należy kontynuować u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV-RNA.

Pacjenci dotychczas nie leczeni (dzieci i młodzież)
Skuteczność i bezpieczeństwo produktu IntronA w skojarzeniu z rybawiryną badano u dzieci i młodzieży, wcześniej nieleczonych z powodu przewlekłego zapalenia wątroby typu C.

Czas trwania leczenia u dzieci i młodzieży

- Genotyp 1: Zalecany czas leczenia wynosi jeden rok. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi wirusologicznej po upływie 12 tygodni leczenia jest bardzo małe prawdopodobieństwo uzyskania stałej odpowiedzi wirusologicznej (negatywna wartość prognostyczna 96%). Zaleca się, aby u dzieci i młodzieży otrzymujących leczenie skojarzone produktem IntronA i rybawiryną przerwać terapię, jeżeli w 12. tygodniu wartość HCV-RNA spadnie < 2 $\log_{10}$ w porównaniu z wartością przed leczeniem, bądź w przypadku wykrycia HCV-RNA w 24. tygodniu leczenia.
- Genotyp 2/3: Zalecany czas leczenia wynosi 24 tygodnie.

Białaczka włochatokomórkowa
Zalecaną dawką są 2 miliony j.m./m^2 pc., podawane podskórnie trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) zarówno u pacjentów po splenektomii, jak i u tych, u których nie wykonywano splenektomii. U większości pacjentów z białaczką włochatokomórkową normalizacja jednej lub więcej zmiennych hematologicznych występuje w ciągu jednego do dwóch miesięcy leczenia produktem IntronA. Poprawa w zakresie wszystkich trzech parametrów hematologicznych (liczba granulocytów, liczba płytek krwi i stężenie hemoglobiny) może wymagać sześciu lub więcej miesięcy. Schemat ten należy utrzymywać, chyba że choroba wykazuje szybki postęp lub pojawią się objawy ciężkiej nietolerancji.

Przewlekła białaczka szpikowa
Zalecaną dawką produktu IntronA jest 4 do 5 milionów j.m./m^2 pc., podawane podskórnie codziennie. U niektórych pacjentów nastąpiła poprawa po stosowaniu produktu IntronA w dawce 5 milionów j.m./m^2 pc., podawanym podskórnie codziennie, w leczeniu skojarzonym z cytarybiną (Ara-C) w dawce 20 mg/m^2 pc., podawaną podskórnie codziennie, przez 10 dni w miesiącu (do maksymalnej dawki dobowej 40 mg). Po uzyskaniu kontroli nad liczbą krwinek białych należy podawać maksymalną tolerowaną dawkę produktu IntronA (4 do 5 milionów j.m./m^2 pc. codziennie), aby utrzymać remisję hematologiczną.

Stosowanie produktu IntronA należy przerwać po 8 do 12 tygodniach, jeżeli nie uzyska się co najmniej częściowej remisji hematologicznej lub klinicznie istotnego zmniejszenia liczby komórek białaczkowych.

Szpiczak mnogi
Leczenie podtrzymujące
u pacjentów w fazie plateau (ponad 50% zmniejszenie stężenia białka monoklonalnego) po wstępnej chemioterapii indukcyjnej, interferon alfa-2b można podawać w monoterapii, podskórnie, w dawce 3 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień).

Chłoniak grudkowy
Dodatkowo z chemioterapią można podawać interferon alfa-2b podskórnie w dawce 5 milionów j.m. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) przez okres 18 miesięcy. Zaleca się stosowanie schematów podobnych do CHOP, ale kliniczne doświadczenie dotyczy tylko schematu CHVP (cyklofosfamid, doksorubicyna, tenipozyd i prednizolon).

Rakowiak
Zwykle stosowaną dawką jest 5 milionów j.m. (3 do 9 milionów j.m.), podawane podskórnie trzy razy w tygodniu (co drugi dzień). Pacjenci z zaawansowaną chorobą mogą wymagać dawki dobowej 5 milionów j.m. Podawanie leku należy przerwać na czas operacji i okres pooperacyjny. Leczenie można kontynuować tak długo, jak długo pacjent reaguje na leczenie interferonem alfa-2b.

Czerniak złośliwy
Jako leczenie indukcyjne, interferon alfa-2b podawany jest dożylnie w dawce 20 milionów j.m./m^2 pc. codziennie przez 5 dni w tygodniu przez okres 4 tygodni; obliczona dawka interferonu alfa-2b jest dodawana do 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań i podawana w 20-minutowym wlewie (patrz punkt 6.6). W leczeniu podtrzymującym zaleca się dawkę 10 milionów j.m./m^2 pc. podawaną podskórnie przez 3 dni w tygodniu (co drugi dzień), przez 48 tygodni.

Jeżeli w czasie leczenia interferonem alfa-2b wystąpią ciężkie działania niepożądane, zwłaszcza jeśli liczba granulocytów zmniejszy się < 500/mm^3 lub stosunek aktywności aminotransferazy alaninowej do aktywności aminotransferazy asparaginowej (AlAT/AspAT) zwiększy się > 5 razy powyżej górnej granicy normy, należy odstawić lek do czasu aż ustąpią działania niepożądane. Podawanie interferonu alfa-2b można ponownie rozpocząć, stosując 50% poprzedniej dawki. Jeśli po zmianie dawki utrzymuje się nietolerancja lub jeśli liczba granulocytów zmniejszy się < 250/mm^3, lub stosunek AlAT/AspAT wzrośnie > 10 razy powyżej górnej granicy normy, leczenie interferonem alfa-2b należy przerwać.

Pomimo iż optymalna (minimalna) dawka konieczna do uzyskania pełnej poprawy klinicznej jest nieznana, należy podawać pacjentom zalecane dawki, a w przypadku wystąpienia toksyczności zmniejszać je jak opisano wyżej.

IntronA może być podawany zarówno za pomocą strzykawek szklanych, jak i jednorazowych plastikowych.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Wcześniej ujawniona ciężka choroba serca w wywiadzie, np. nieleczona zastoinowa niewydolność serca, przebyty niedawno zawał mięśnia serca, ciężkie zaburzenia rytmu serca.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby, w tym wywołane przerzutami.
- Padaczka i (lub) zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (patrz punkt 4.4).
- Przewlekłe zapalenie wątroby ze zdekompensowaną marskością wątroby.
- Przewlekłe zapalenie wątroby u pacjentów leczonych obecnie lub niedawno lekami immunosupresyjnymi, z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia kortykosteroidami.
- Autoimmunologiczne zapalenie wątroby; choroba autoimmunologiczna w wywiadzie; pacjenci po przeszczepach narządów, poddawani terapii immunosupresyjnej.
- Wcześniej ujawniona choroba tarczycy, chyba że może być opanowana konwencjonalnym leczeniem.
- Skojarzone stosowanie produktu leczniczego IntronA z telbiwudyną.

Dzieci i młodzież
- Występujące obecnie lub w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne, szczególnie ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze.

Leczenie skojarzone z rybawiryną
Patrz również ChPL rybawiryny, jeśli IntronA stosuje się w leczeniu skojarzonym z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

<u>Zaburzenia psychiczne oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN)</u>
U niektórych pacjentów w czasie leczenia produktem IntronA, a nawet po jego zakończeniu, przede wszystkim w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia, obserwowano ciężkie objawy ze strony OUN, w szczególności depresję, myśli samobójcze i próby samobójcze. Podczas leczenia produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną i 6 miesięcy po jego zakończeniu myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano inne psychiczne zdarzenia niepożądane (np. depresja, labilność emocjonalna i senność). Podczas leczenia interferonami alfa obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym agresywne zachowanie (czasami skierowane wobec innych, takie jak wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi), zaburzenia afektywne dwubiegunowe, mania, splątanie i zaburzenia stanu psychicznego. Zaleca się uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiekolwiek objawy podmiotowe lub przedmiotowe zaburzeń psychicznych. Jeżeli wystąpią takie objawy niepożądane, lekarz prowadzący musi wziąć pod uwagę zagrożenie, jakie mogą one stanowić i rozważyć konieczność odpowiedniego postępowania leczniczego. Jeżeli objawy zaburzeń psychicznych utrzymują się lub nasilają lub stwierdzi się myśli samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia produktem IntronA. Pacjenta należy poddać leczeniu psychiatrycznemu, jeśli jest to konieczne.

Pacjenci z ciężkimi stanami psychicznymi występującymi aktualnie lub w wywiadzie:
Jeśli stwierdzono konieczność leczenia interferonem alfa-2b u dorosłych pacjentów z ciężkimi stanami psychicznymi, występującymi aktualnie lub w wywiadzie, leczenie należy rozpocząć tylko po upewnieniu się, że wykonano właściwą indywidualną diagnostykę i wdrożono odpowiednie postępowanie medyczne tego stanu psychicznego.
- Stosowanie interferonu alfa-2b u dzieci i młodzieży z występującymi aktualnie lub w wywiadzie ciężkimi stanami psychicznymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci używający lub nadużywający substancji psychoaktywnych
U pacjentów zakażonych HCV, u których występują zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych (alkoholu, pochodnych konopi indyjskich itp.), jest podwyższone ryzyko rozwoju nowych lub zaostrzenie już istniejących zaburzeń psychicznych podczas leczenia interferonem alfa. Jeśli u tych pacjentów zastosowanie interferonu alfa uzna się za konieczne, przed rozpoczęciem terapii należy określić, czy u pacjenta nie występują choroby psychiczne i uważnie ocenić możliwość używania innych substancji psychoaktywnych oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie. W razie konieczności należy rozważyć wielodyscyplinarne podejście do problemu, uwzględniając w procesie oceny, leczenia i dalszej obserwacji pacjenta udział specjalisty z dziedziny zdrowia psychicznego lub specjalisty od uzależnień. W trakcie leczenia, a nawet po jego zakończeniu, pacjenta należy ściśle kontrolować. Jeśli wystąpią lub powrócą zaburzenia psychiczne lub związane z używaniem substancji psychoaktywnych, zaleca się wczesną interwencję.

<u>Populacja dzieci i młodzieży: wzrost i rozwój (przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C)</u>
W trakcie leczenia skojarzonego interferonem (standardowym i pegylowanym) z rybawiryną, trwającego do 48 tygodni u pacjentów w wieku od 3 do 17 lat, często stwierdzano zmniejszenie masy ciała i zahamowanie wzrostu (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dostępne dane z dłuższego okresu, dotyczące dzieci otrzymujących leczenie skojarzone standardowym interferonem z rybawiryną, także wskazują na znaczne spowolnienie wzrostu (zmniejszenie wzrostu > 15 percentyli, w porównaniu do wartości początkowych) u 21% dzieci, pomimo niestosowania leczenia od ponad 5 lat.

Indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka u dzieci
Należy dokładnie rozważyć spodziewane korzyści z leczenia w świetle wyników dotyczących bezpieczeństwa, zaobserwowanych w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.8 i 5.1).
- Ważne jest, aby wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone indukowało zahamowanie wzrostu, nie jest pewne, czy przemijające.

- Zagrożenie to należy rozważyć w świetle cech choroby występującej u dziecka, takich jak objawy progresji choroby (szczególnie włóknienie), choroby współistniejące, które mogą mieć niekorzystny wpływ na postęp choroby (takie jak równoczesne zakażenie wirusem HIV), a także czynniki prognostyczne odpowiedzi (genotyp HCV i miano wirusa).

Jeśli jest to tylko możliwe, dziecko należy leczyć po zakończeniu okresu pokwitania, aby zmniejszyć ryzyko zahamowania wzrostu. Brak danych na temat długotrwałego wpływu na dojrzewanie płciowe.

Reakcje nadwrażliwości
W czasie leczenia produktem IntronA rzadko obserwowano ostre reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksję). Jeżeli reakcje takie wystąpią, podawanie leku należy przerwać i zastosować odpowiednie leczenie. Przemijająca wysypka nie wymaga przerwania leczenia.

Działania niepożądane, w tym wydłużenie wskaźników krzepnięcia i zaburzenia czynności wątroby
Jeśli wystąpią umiarkowane lub ciężkie działania niepożądane, może być konieczna modyfikacja schematu dawkowania, a w niektórych przypadkach przerwanie leczenia produktem IntronA.
Należy przerwać leczenie produktem IntronA u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby, u których stwierdzi się wydłużenie czasów będących wskaźnikami krzepnięcia, co może wskazywać na dekompensację czynności wątroby.
Każdego pacjenta, u którego wystąpią nieprawidłowości w czynności wątroby w czasie leczenia produktem IntronA, należy ściśle monitorować, a leczenie należy przerwać w przypadku nasilenia się objawów.

Obniżone ciśnienie krwi
W czasie leczenia produktem IntronA lub do dwóch dni po zakończeniu leczenia może wystąpić obniżenie ciśnienia krwi, które może wymagać leczenia wspomagającego.

Odpowiednie nawodnienie
U pacjentów leczonych produktem IntronA należy utrzymać odpowiednie nawodnienie, ponieważ u niektórych chorych obserwowano spadki ciśnienia krwi związane ze zmniejszeniem objętości płynów. Uzupełnienie płynów może być niezbędne.

Gorączka
Gorączka może być związana z zespołem grypopodobnym, często obserwowanym w czasie leczenia interferonem. Należy wykluczyć inne przyczyny utrzymywania się gorączki.

Pacjenci ze schorzeniami prowadzącymi do wyniszczenia
IntronA należy ostrożnie stosować u pacjentów w ciężkim stanie ogólnym, np. z chorobą płuc w wywiadzie (np. przewlekłą obturacyjną chorobą płuc) lub cukrzycą, w której występuje skłonność do kwasicy ketonowej. Ostrożność należy również zachować u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia (np. z zakrzepowym zapaleniem żył, zatorowością płucną) oraz z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Choroby płuc
Nacieki w płucach, śródmiąższowe zapalenie płuc oraz zapalenie płuc, czasami prowadzące do zgonu pacjenta, obserwowano rzadko u pacjentów leczonych interferonem alfa, w tym u leczonych produktem IntronA. Etiologia nie została określona. Objawy te były zgłaszane częściej, gdy jednocześnie z interferonem alfa stosowano shosaikoto, chiński lek ziołowy (patrz punkt 4.5).
Każdemu pacjentowi, u którego stwierdza się gorączkę, kaszel, duszność czy inne zaburzenia czynności układu oddechowego należy wykonać badanie radiologiczne klatki piersiowej. Jeżeli na zdjęciu klatki piersiowej uwidocznią się nacieki płucne lub wystąpią objawy zaburzenia czynności układu oddechowego, pacjenta należy ściśle monitorować i, jeśli konieczne, przerwać leczenie interferonem alfa. Chociaż powikłanie to częściej obserwowano u leczonych interferonem alfa pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, notowano je również u pacjentów z chorobami nowotworowymi leczonych interferonem alfa. Szybkie zaprzestanie podawania interferonu

alfa i leczenie kortykosteroidami wydaje się powodować ustąpienie działań niepożądanych ze strony układu oddechowego.

Działania niepożądane ze strony narządu wzroku
Działania niepożądane ze strony narządu wzroku (patrz punkt 4.8), w tym krwotoki do siatkówki, kłębki waty i zamknięcie tętnicy lub żyły środkowej siatkówki rzadko obserwowano po leczeniu interferonami alfa. Każdemu pacjentowi należy wykonać wstępne badanie okulistyczne. Każdy pacjent, skarżący się na zmiany ostrości wzroku lub pola widzenia lub zgłaszający inne objawy okulistyczne w czasie leczenia produktem IntronA, musi być szybko poddany pełnemu badaniu okulistycznemu. Okresowe badania wzroku w czasie leczenia produktem IntronA zaleca się szczególnie u pacjentów z chorobami związanymi z retinopatią, takimi jak cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze. Przerwanie leczenia produktem IntronA należy rozważyć u pacjentów, u których rozwinie się nowa lub nastąpi pogorszenie istniejącej choroby oczu.

Zaburzenia świadomości, śpiączka i encefalopatia
Dosyć istotne otępienie i śpiączkę, w tym przypadki encefalopatii, obserwowano u niektórych pacjentów, zazwyczaj w podeszłym wieku, otrzymujących duże dawki. Chociaż te objawy są zwykle przemijające, u niektórych pacjentów pełne ich ustąpienie nastąpiło w okresie do trzech tygodni. Bardzo rzadko, po podaniu dużych dawek produktu IntronA, występowały napady padaczkowe.

Pacjenci z chorobą serca w wywiadzie
Należy ściśle monitorować dorosłych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, po przebytym zawale mięśnia serca i (lub) z występującymi wcześniej lub obecnie zaburzeniami rytmu serca, wymagających leczenia produktem IntronA. Zaleca się, aby u pacjentów z chorobą serca i (lub) z zaawansowanym stadium nowotworu wykonywać badanie EKG przed rozpoczęciem oraz w czasie leczenia. Zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe) zwykle reagują na konwencjonalne metody leczenia, ale mogą wymagać przerwania leczenia produktem IntronA. Brak danych o dzieciach i młodzieży z chorobą serca w wywiadzie.

Hipertrójglicerydemia
Obserwowano wystąpienie lub zwiększenie hipertrójglicerydemii, czasami ciężkie. Z tego względu zaleca się monitorowanie stężenia lipidów we krwi.

Pacjenci z łuszczycą i sarkoidozą
Z powodu doniesień, że interferon alfa nasila łuszczycę i sarkoidozę, stosowanie produktu IntronA u pacjentów z łuszczycą lub sarkoidozą zaleca się tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.

Odrzucenie przeszczepu nerki i wątroby
Wstępne dane wskazują, że leczenie interferonem alfa może być związane ze wzrostem częstości odrzucania przeszczepu nerki. Notowano także odrzucanie przeszczepu wątroby.

Autoprzeciwciała i choroby autoimmunologiczne
Donoszono o powstawaniu autoprzeciwciał i rozwoju chorób autoimmunologicznych w czasie leczenia interferonami alfa. Zwiększone ryzyko może występować u pacjentów predysponowanych do rozwoju chorób autoimmunologicznych. Pacjentów z objawami odpowiadającymi chorobom autoimmunologicznym należy poddać dokładnej ocenie i ponownie określić stosunek ryzyka do potencjalnych korzyści wynikających z dalszego leczenia interferonem alfa (patrz również punkt 4.4 Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, Monoterapia (zaburzenia czynności tarczycy) i punkt 4.8).

U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem donoszono o wystąpieniu przypadków zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Zespół ten jest ziarniniakową chorobą o podłożu zapalnym, z objawami dotyczącymi oczu, słuchu, opon mózgowych i skóry. Jeśli istnieje podejrzenie wystąpienia zespołu VKH, należy odstawić leczenie przeciwwirusowe i rozważyć dalszą terapię kortykosteroidami (patrz punkt 4.8).

Równoczesna chemioterapia
Podawanie produktu IntronA w skojarzeniu z chemioterapeutykami (np. Ara-C, cyklofosfamidem, doksorubicyną, tenipozydem) może prowadzić do zwiększenia ryzyka toksyczności (nasilenie i czas trwania), która może zagrażać życiu lub spowodować śmierć. Do najczęściej zgłaszanych, potencjalnie zagrażających życiu lub powodujących zgon działań niepożądanych należą: zapalenie błon śluzowych, biegunka, neutropenia, uszkodzenie nerek i zaburzenia elektrolitowe. Ze względu na ryzyko zwiększenia toksyczności, konieczne jest dokładne dostosowanie dawek, zarówno produktu IntronA, jak i jednocześnie podawanych chemioterapeutyków (patrz punkt 4.5). Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego IntronA i hydroksymocznika, częstość i nasilenie objawów związanych z podskórnym guzkowatym zapaleniem naczyń może wzrastać.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C
Leczenie skojarzone z rybawiryną
Patrz również ChPL rybawiryny, jeśli IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Wszyscy pacjenci podczas diagnozowania przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C mieli wykonaną biopsję wątroby przed zakwalifikowaniem do leczenia, ale w pewnych przypadkach (np. pacjenci z genotypem 2 i 3) rozpoczęcie leczenia może być możliwe bez potwierdzenia histologicznego. W aktualnych wytycznych dotyczących leczenia należy uściślić, czy przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykonanie biopsji wątroby.

Monoterapia
Niezbyt często u dorosłych pacjentów leczonych produktem IntronA z powodu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C rozwijają się zaburzenia czynności tarczycy, albo nadczynność, albo niedoczynność. W badaniach klinicznych, z zastosowaniem leczenia produktem IntronA, zaburzenia czynności tarczycy występowały u 2,8% pacjentów. Zaburzenia opanowywano konwencjonalnymi metodami leczenia zaburzeń tarczycy. Mechanizm zaburzania czynności tarczycy przez IntronA jest nieznany. Przed rozpoczęciem podawania produktu IntronA w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C należy oznaczyć stężenie TSH w surowicy. Jakiekolwiek zaburzenia czynności tarczycy wykryte w tym okresie należy leczyć konwencjonalnymi metodami. Leczenie produktem IntronA można rozpocząć, jeśli stężenie TSH udaje się utrzymać w zakresie normy za pomocą leków. Stężenie TSH należy oznaczyć, jeśli w czasie leczenia produktem IntronA u pacjenta wystąpią objawy świadczące o zaburzeniach czynności tarczycy. W przypadku wystąpienia zaburzeń czynności tarczycy leczenie produktem IntronA można kontynuować, jeśli stężenia TSH udaje się utrzymać w zakresie normy za pomocą leków. Przerwanie podawania produktu IntronA nie powodowało ustąpienia zaburzeń czynności tarczycy powstałych w czasie leczenia (patrz także Dodatkowe monitorowanie czynności tarczycy właściwe u dzieci i młodzieży).

Dodatkowe monitorowanie czynności tarczycy właściwe u dzieci i młodzieży
U około 12% dzieci, którym podawano interferon alfa-2b i rybawirynę w leczeniu skojarzonym, stwierdzono zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę – tyreotropiny (TSH, ang. thyroid stimulating hormone). U kolejnych 4% stwierdzono przemijające zmniejszenie wartości stężenia poniżej dolnej granicy normy. Stężenie TSH należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia produktem IntronA i każdą wykrytą w tym czasie nieprawidłowość czynności tarczycy należy poddać standardowemu leczeniu. Podawanie produktu IntronA można rozpocząć, jeśli możliwe jest utrzymanie stężenia TSH w granicach normy za pomocą stosowanego leczenia. Obserwowano zaburzenia czynności tarczycy w czasie leczenia interferonem alfa 2-b i rybawiryną. Jeśli stwierdzi się zaburzenie czynności tarczycy, należy oceniać stan tarczycy pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie. Dzieci i młodzież należy badać co 3 miesiące w celu wykrycia zaburzeń czynności tarczycy (np. TSH).

Współistniejące zakażenie HCV i HIV
U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV i poddawanych intensywnej terapii przeciwretrowirusowej (HAART, ang. Highly Active Anti-Retroviral Therapy) występuje zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej. Należy zachować szczególną ostrożność dołączając IntronA i rybawirynę do terapii HAART (patrz ChPL rybawiryny). U pacjentów leczonych produktem IntronA i rybawiryną w skojarzeniu z zydowudyną może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości.
U pacjentów zakażonych jednocześnie HCV i HIV, z zaawansowaną marskością wątroby, poddawanych terapii HAART może występować zwiększone ryzyko dekompensacji czynności wątroby i zgonu. Dołączenie samego interferonu alfa lub w skojarzeniu z rybawiryną może zwiększać to ryzyko w tej podgrupie pacjentów.

Zaburzenia zębów i przyzębia
U pacjentów otrzymujących produkt IntronA w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i przyzębia. Mogą one prowadzić do utraty zębów. Ponadto, suchość w jamie ustnej może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej jamy ustnej w czasie długotrwałego leczenia produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą wystąpić wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy zalecić pacjentowi dokładne wypłukanie jamy ustnej po wymiotach.

Badania laboratoryjne
Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo podczas leczenia produktem IntronA należy u każdego pacjenta wykonać standardowe badania hematologiczne i biochemiczne (morfologia z rozmazem, liczba płytek, elektrolity, enzymy wątrobowe, białko w surowicy, bilirubina i kreatynina w surowicy).

Podczas leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C zalecany jest następujący schemat wykonywania badań: w 1., 2., 4., 8., 12., 16. tygodniu i następnie co drugi miesiąc do zakończenia leczenia. Jeśli w trakcie leczenia produktem IntronA aktywność AlAT zwiększy się co najmniej dwukrotnie w stosunku do wartości początkowej, leczenie produktem IntronA można kontynuować dopóki nie wystąpią podmiotowe i przedmiotowe objawy niewydolności wątroby. W okresie występowania zwiększonej aktywności AlAT, co dwa tygodnie należy wykonywać następujące badania, oceniające czynność wątroby: AlAT, czas protrombinowy, fosfataza zasadowa, albuminy i bilirubina.

U pacjentów leczonych z powodu czerniaka złośliwego, ocena czynności wątroby oraz leukocytoza z rozmazem musi być wykonana co tydzień w fazie indukcyjnej leczenia i co miesiąc w fazie podtrzymującej.

Wpływ na płodność
Interferon może zmniejszać płodność (patrz punkty 4.6 i 5.3).

Ważne informacje dotyczące niektórych składników produktu IntronA
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 2,5 ml, to znaczy jest zasadniczo wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Musi być zachowana ostrożność podczas stosowania leków narkotycznych, nasennych i uspokajających równocześnie z produktem IntronA.

Interakcje między produktem IntronA i innymi produktami leczniczymi nie zostały w pełni ocenione. Stosując produkt IntronA w skojarzeniu z innymi lekami o potencjalnym działaniu mielosupresyjnym należy zachować ostrożność.

Interferony mogą wpływać na metaboliczne procesy utleniania. Należy o tym pamiętać w czasie jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które są metabolizowane tą drogą, jak pochodne ksantyny - teofilina lub aminofilina. W czasie jednoczesnego stosowania pochodnych ksantynowych, należy monitorować poziom teofiliny w osoczu i w razie konieczności zmodyfikować dawki leków.

Nacieki w płucach, śródmiąższowe zapalenie płuc oraz zapalenie płuc, czasami prowadzące do zgonu, obserwowano rzadko u pacjentów leczonych interferon alfa, w tym leczonych produktem IntronA. Etiologia nie została określona. Objawy te były zgłaszane częściej, gdy jednocześnie z interferonem alfa stosowano shosaikoto, chiński lek ziołowy (patrz punkt 4.4).

Podawanie produktu IntronA jednocześnie z chemioterapeutykami (np. z Ara-C, cyklofosfamidem, doksorubicyną, tenipozydem) może prowadzić do zwiększenia ryzyka toksyczności (nasilenie i czas trwania) (patrz punkt 4.4).

Patrz również ChPL rybawiryny, jeśli IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Wyniki badania klinicznego, w którym oceniano leczenie skojarzone telbiwudyną w dawce wynoszącej 600 mg na dobę i pegylowanym interferonem alfa-2a, podawanym raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych, w dawce wynoszącej 180 mikrogramów, wskazują na to, że takie leczenie skojarzone wiąże się ze zwiększeniem ryzyka rozwoju neuropatii obwodowej. Mechanizm leżący u podłoża tego zjawiska jest nieznany (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego telbiwudyny). Ponadto nie wykazano bezpieczeństwa ani skuteczności skojarzonego leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B telbiwudyną i interferonami. Z tego względu stosowanie produktu leczniczego IntronA w skojarzeniu z telbiwudyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia. U kobiet leczonych ludzkim interferonem leukocytarnym stwierdzano zmniejszenie stężenia estradiolu i progesteronu.

IntronA należy ostrożnie stosować u płodnych mężczyzn.

Leczenie skojarzone z rybawiryną
Rybawiryna stosowana w okresie ciąży wywołuje ciężkie wady wrodzone. Pacjentki oraz partnerki pacjentów leczonych produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną powinny zachować szczególne środki ostrożności, aby uniknąć zajścia w ciążę. Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci lub ich partnerki powinni stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu (patrz ChPL rybawiryny).

Ciąża
Brak wystarczających danych dotyczących stosowania interferonu alfa-2b u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. IntronA można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Leczenie skojarzone z rybawiryną
U kobiet ciężarnych leczenie rybawiryną jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią
Nie wiadomo czy składniki produktu przenikają do mleka u ludzi. Z uwagi na możliwość wystąpienia objawów niepożądanych u karmionych niemowląt, należy zaprzestać karmienia piersią przed rozpoczęciem leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Należy pacjenta poinformować, że w czasie leczenia produktem IntronA może odczuwać zmęczenie, senność lub splątanie. Dlatego zaleca się, aby nie prowadził samochodu ani nie obsługiwał maszyn w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane rybawiryny - patrz ChPL rybawiryny, jeśli IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

W badaniach klinicznych wykonanych w szerokim zakresie wskazań i w szerokim zakresie dawek (od 6 milionów j.m./m^2 pc./tydzień w przypadku białaczki włochatokomórkowej do 100 milionów j.m./m^2 pc./tydzień w przypadku czerniaka), do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: gorączka, zmęczenie, bóle głowy i bóle mięśni. Gorączka i zmęczenie często przemijały w ciągu 72 godzin po przerwaniu lub zaprzestaniu podawania leku.

Dorośli
W badaniach klinicznych prowadzonych wśród populacji chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu C, pacjenci otrzymywali produkt IntronA w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną przez 1 rok. Wszyscy pacjenci, uczestniczący w tych badaniach otrzymywali 3 miliony j.m. produktu IntronA trzy razy w tygodniu. W **Tabeli 1** przedstawiona jest częstość zgłaszanych działań niepożądanych (związanych z leczeniem) wśród biorących udział w badaniach klinicznych, nieleczonych wcześniej pacjentów, którym podawano produkt przez 1 rok. Nasilenie objawów było z reguły lekkie do umiarkowanego. Działania niepożądane przedstawione w **Tabeli 1** są oparte na doświadczeniu zdobytym w badaniach klinicznych lub badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu na rynek. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i uporządkowano wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do 1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działań niepożądanych jest wymieniona zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Zapalenie gardła*, zakażenia wirusowe*
Często:	Zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, opryszczka pospolita (oporna), zapalenie błony śluzowej nosa
Niezbyt często:	Zakażenia bakteryjne
Rzadko:	Zapalenie płuc[§], posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Leukopenia
Często:	Trombocytopenia, limfadenopatia, limfopenia
Bardzo rzadko:	Anemia aplastyczna
Nieznana:	Aplazja czerwonokrwinkowa, idiopatyczna plamica małopłytkowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną	
Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zaburzenia układu immunologicznego[§]	
Bardzo rzadko:	Sarkoidoza, zaostrzenie sarkoidozy
Nieznana:	Toczeń trzewny układowy, zapalenie naczyń, reumatoidalne zapalenie stawów (nowo zdiagnozowane lub nasilenie objawów), zespół Vogt-Koyanagi-Harada, ostre reakcje nadwrażliwości obejmujące pokrzywkę, obrzęk naczyniowy, skurcz oskrzeli, anafilaksję[§]
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Niedoczynność tarczycy[§], nadczynność[§]
Bardzo rzadko:	Cukrzyca, nasilenie cukrzycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Hipokalcemia, odwodnienie, hiperurykemia, pragnienie
Bardzo rzadko:	Hiperglikemia, hipertriglicerydemia[§], nasilenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne[§]	
Bardzo często:	Depresja, bezsenność, niepokój, chwiejność emocjonalna*, pobudzenie, nerwowość
Często:	Splątanie, zaburzenia snu, osłabienie popędu seksualnego
Rzadko:	Myśli samobójcze
Bardzo rzadko:	Samobójstwo, próby samobójcze, agresywne zachowanie (czasami skierowane przeciwko innym), psychoza, również z omamami
Nieznana:	Wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi, zmiany stanu psychicznego[§], mania, zaburzenia afektywne dwubiegunowe
Zaburzenia układu nerwowego[§]	
Bardzo często:	Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia koncentracji, suchość w ustach
Często:	Drżenia, parestezje, hipoestezja, migrena, uderzenia gorąca, senność, wypaczone odczuwanie smaku
Niezbyt często	Neuropatia obwodowa
Bardzo rzadko:	Krwotok mózgowo- naczyniowy, niedokrwienie mózgowo-naczyniowe, drgawki, upośledzenie świadomości, encefalopatia
Nieznana:	Mononeuropatie, śpiączka[§]
Zaburzenia oka	
Bardzo często:	Niewyraźne widzenie
Często:	Zapalenie spojówek, nieprawidłowe widzenie, zaburzenie gruczołu łzowego, ból oka
Rzadko:	Wylewy do siatkówki[§], retinopatie (również obrzęk plamki), niedrożność tętnicy lub żyły siatkówkowej[§], zapalenie nerwu wzrokowego, tarcza zastoinowa, utrata ostrości widzenia lub pola widzenia, objaw „ognisk waty”[§]
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	Zawroty głowy, szumy uszne
Bardzo rzadko:	Głuchota, zaburzenia słyszenia
Zaburzenia serca	
Często:	Kołatanie serca, tachykardia
Rzadko:	Kardiomiopatia
Bardzo rzadko:	Zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego
Nieznana:	Zastoinowa niewydolność serca, wysięk osierdziowy, arytmia

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną	
Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Nadciśnienie tętnicze
Bardzo rzadko:	Niedokrwienie obwodowe, niedociśnienie tętnicze[§]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często:	Duszność*, kaszel*
Często:	Krwawienie z nosa, zaburzenia oddychania, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, suchy kaszel
Bardzo rzadko:	Nacieki płucne[§], zapalenie płuc[§]
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zapalenie jamy ustnej, dyspepsja
Często:	Wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, ból w prawym nadbrzuszu, zapalenie języka, zapalenie dziąseł, zaparcie, luźne stolce
Bardzo rzadko:	Zapalenie trzustki, niedokrwienne zapalenie jelita grubego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, krwawienie z dziąseł
Nieznana:	Zaburzenia przyzębia, zaburzenia zębów[§]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Hepatomegalia
Bardzo rzadko:	Toksyczne uszkodzenie wątroby (również śmiertelne)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Łysienie, świąd*, suchość skóry*, wysypka*, zwiększona potliwość
Często:	Łuszczyca (nowo zdiagnozowana lub nasilenie objawów)[§], wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka toczniowa, wyprysk, rumień, zaburzenia skóry
Bardzo rzadko:	Zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Ból mięśni, ból stawów, ból mięśniowo-szkieletowy
Często:	Zapalenie stawów
Bardzo rzadko:	Rabdomioliza, zapalenie mięśni, kurcze nóg, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Częstomocz
Bardzo rzadko:	Zaburzenie czynności nerek, niewydolność nerek, zespół nerczycowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często:	Brak miesiączki, ból piersi, nieprawidłowe miesiączkowanie, krwawienie z dróg rodnych, zaburzenie cyklu miesiączkowego, zaburzenia pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, zmęczenie, sztywność, gorączka[§], objawy grypopodobne[§], astenia, drażliwość, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie
Często:	Ból w miejscu wstrzyknięcia
Bardzo rzadko:	Martwica w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk twarzy

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną	
Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Badania diagnostyczne Bardzo często:	 Spadek masy ciała

* Te działania niepożądane były wyłącznie związane ze stosowaniem samego produktu IntronA
§ Patrz punkt 4.4

Powyższe działania niepożądane były także zgłaszane w czasie stosowania produktu IntronA w monoterapii.

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C są reprezentatywne dla całej grupy działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem produktu IntronA również w innych wskazaniach, przy czym częstość ich występowania niekiedy zależy od zastosowanej dawki leku. Na przykład w badaniu, w którym stosowano leczenie pomocnicze produktem IntronA w dużych dawkach u pacjentów z czerniakiem, częstość występowania zmęczenia, gorączki, bólów mięśniowych, neutropenii lub niedokrwistości, jadłowstrętu, nudności i wymiotów, biegunki, dreszczy, objawów grypopodobnych, depresji, łysienia, zmian odczuwania smaku oraz zawrotów głowy była większa niż w badaniu dotyczącym zapalenia wątroby typu C. Stopień nasilenia działań niepożądanych także zwiększał się wraz ze zwiększeniem dawki (wg WHO stopień III i IV, odpowiednio u 66% i 14% pacjentów), podczas gdy działania o nasileniu lekkim do średniego związane były zwykle z małymi dawkami. Dzięki modyfikacji dawki zwykle następowało złagodzenie działań niepożądanych.

Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza arytmia, wydają się być związane z aktualną chorobą serca lub wcześniejszym leczeniem produktami o działaniu kardiotoksycznym (patrz punkt 4.4). Kardiomiopatię, która może przemijać po zaprzestaniu podawania interferonu, obserwowano rzadko u pacjentów, u których wcześniej nie stwierdzano choroby serca (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych interferonami alfa donoszono o występowaniu różnych chorób autoimmunologicznych, w tym chorób tarczycy, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów (ujawnienie lub nasilenie istniejącej choroby), idiopatycznej i zakrzepowej plamicy małopłytkowej, zapalenia naczyń, neuropatii, w tym mononeuropatii (patrz również punkt 4.4).

Do istotnych klinicznie nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, występujących najczęściej po podaniu dawek większych niż 10 milionów j.m. na dobę, należały zmniejszenie liczby granulocytów i leukocytów; zmniejszenie stężenia hemoglobiny i liczby płytek krwi; zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej i LDH oraz stężenia kreatyniny i azotu mocznikowego w surowicy. Obserwowano niedokrwistość aplastyczną o umiarkowanym nasileniu i zwykle przemijającą. Zwiększenie aktywności w surowicy AlAT/AspAT (SGPT/SGOT) obserwowano u niektórych pacjentów, którzy nie chorowali na zapalenie wątroby oraz u chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B, co może wiązać się z eliminacją wirusowego DNAp.

Populacja dzieci i młodzieży
Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby typu C - leczenie skojarzone z rybawiryną
W badaniach klinicznych z udziałem 118 dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 16 lat), u 6% przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych. Chociaż w czasie leczenia występuje specyficzne dla dzieci i młodzieży niebezpieczeństwo zahamowania rozwoju fizycznego, wyrażane jako zmniejszenie percentyla wzrostu (średnie zmniejszenie o 9 percentyli) i masy ciała (średnie zmniejszenie o 13 percentyli), profil działań niepożądanych w badanej, ograniczonej populacji dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego u dorosłych. W 5-letnim okresie obserwacji po zakończeniu leczenia średni wzrost dzieci pozostawał na 44. percentylu, czyli poniżej mediany dla reprezentatywnej populacji i poniżej średniego wzrostu początkowego (48. percentyl). U 20 (21%) z 97 dzieci wystąpiło zmniejszenie percentyla wzrostu o > 15 percentyli, w tym u 10 z tych 20 dzieci nastąpiło zmniejszenie percentyla wzrostu o > 30 percentyli od rozpoczęcia leczenia do zakończenia okresu długotrwałej obserwacji (do 5 lat). Podczas trwającego do 48 tygodni leczenia skojarzonego z

zastosowaniem produktu IntronA i rybawiryny zaobserwowano zahamowanie wzrostu, nie jest pewne, czy przemijające. W szczególności zmniejszenie średniego percentyla wzrostu od rozpoczęcia do zakończenia okresu długotrwałej obserwacji był najbardziej wyraźny u dzieci w wieku przedpokwitaniowym (patrz punkt 4.4).

Ponadto w czasie leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano także inne psychiczne działania niepożądane (np. depresja, labilność emocjonalna i senność) (patrz punkt 4.4). Dodatkowo odczyn w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, jadłowstręt, wymioty i labilność emocjonalna występowały częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. U 30% pacjentów była konieczna modyfikacja dawki, najczęściej z powodu niedokrwistości i neutropenii.

Działania niepożądane przedstawione w **Tabeli 2** są oparte na doświadczeniu zdobytym w dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych wśród dzieci i młodzieży. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i uporządkowano wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do 1/10). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2 Działania niepożądane bardzo częste i częste zgłaszane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną
Bardzo często (≥1/10) - Często (≥1/100 do <1/10)

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Zakażenia wirusowe, zapalenie gardła
Często:	Zakażenia grzybicze, zakażenia bakteryjne, zakażenia płuc, zapalenie ucha środkowego, ropień okołozębowy, opryszczka pospolita, zakażenia układu moczowego, zapalenie pochwy, zapalenie żołądka i jelit
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
Często:	Nowotwór (nieokreślone)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Niedokrwistość, neutropenia
Często:	Trombocytopenia, limfadenopatia
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często:	Niedoczynność tarczycy[§]
Często:	Nadczynność tarczycy[§], wirylizm
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Anoreksja
Często:	Hipertriglicerydemia[§], hiperurykemia, wzmożone łaknienie
Zaburzenia psychiczne[§]	
Bardzo często:	Depresja, chwiejność emocjonalna, bezsenność
Często:	Myśli samobójcze, reakcje agresywne, splątanie, zaburzenia zachowania, pobudzenie, somnambulizm, niepokój, nerwowość, zaburzenia snu, niezwykłe sny, apatia

Tabela 2 Działania niepożądane bardzo częste i częste zgłaszane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną Bardzo często (≥1/10) - Często (≥1/100 do <1/10)	
Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zaburzenia układu nerwowego[§] Bardzo często: Często:	 Bóle głowy, zawroty głowy Hyperkinezja, drżenia, dysfonia, parestezje, hipoestezja, hiperestezja, zaburzenia koncentracji, senność
Zaburzenia oka Często:	 Zapalenie spojówek, ból oka, nieprawidłowe widzenie, nieprawidłowości gruczołu łzowego
Zaburzenia naczyniowe Często:	 Uderzenia gorąca, bladość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Często:	 Duszność, szybkie oddychanie, krwawienie z nosa, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, podrażnienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, kichanie
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często: Często:	 Biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha Owrzodzenie ust, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, ból z prawej strony nadbrzusza, dyspepsja, zapalenie języka, refluks żołądkowo-przełykowy, zaburzenia odbytnicy, zaparcia, luźne stolce, ból zębów, zaburzenia zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Często:	 Zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Bardzo często: Często:	 Łysienie, wysypka Reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, wyprysk, trądzik, zaburzenia skóry, zaburzenia paznokci, przebarwienia skóry, świąd, suchość skóry, rumień, siniaki, nasilona potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Bardzo często:	 Ból stawów, ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Często:	 Mimowolne oddawanie moczu, zaburzenia w oddawaniu moczu, nietrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Często:	 <u>Kobiety</u>: brak miesiączki, krwawienie z dróg rodnych, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia pochwy <u>Mężczyźni</u>: ból jąder
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często: Często:	 Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, sztywność, gorączka[§], objawy grypopodobne[§], złe samopoczucie, drażliwość Ból w klatce piersiowej, astenia, obrzęk, ból w miejscu wstrzyknięcia

Tabela 2 Działania niepożądane bardzo częste i częste zgłaszane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną Bardzo często (≥1/10) - Często (≥1/100 do <1/10)	
Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Badania diagnostyczne Bardzo często:	Zmniejszenie wskaźnika wzrostu [zmniejszenie wzrostu i (lub) masy ciała w stosunku do wieku][§]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach Często:	Uszkodzenie skóry

[§] Patrz punkt 4.4

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania, który by powodował ostre objawy kliniczne. Jednakże, podobnie jak w przypadku jakiegokolwiek farmakologicznie czynnego związku, zaleca się leczenie objawowe z częstym monitorowaniem czynności życiowych oraz ścisłą obserwację pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: interferon alfa-2b, kod ATC: L03A B05

IntronA jest jałową, stabilną postacią wysoko oczyszczonego interferonu alfa-2b otrzymanego metodą rekombinacji DNA. Rekombinowany interferon alfa-2b jest rozpuszczalnym w wodzie białkiem o masie cząsteczkowej wynoszącej około 19 300 daltonów. Uzyskiwany jest ze szczepu *E. coli*, w który wbudowano zmieniony genetycznie plazmid zawierający gen interferonu alfa-2b pochodzący z ludzkich leukocytów.

Aktywność produktu IntronA jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.), przy czym 1 mg rekombinowanego białka interferonu alfa-2b odpowiada 2,6 x $l0^8$ j.m. Jednostki międzynarodowe określa się przez porównanie aktywności rekombinowanego interferonu alfa-2b z aktywnością międzynarodowego produktu referencyjnego ludzkiego interferonu leukocytarnego, określoną przez Światową Organizację Zdrowia.

Interferony są rodziną niskocząsteczkowych białek o masie cząsteczkowej wynoszącej około 15 000 do 21 000 daltonów. Są one wytwarzane i wydzielane przez komórki w odpowiedzi na zakażenia wirusem lub różne induktory syntetyczne i biologiczne. Zidentyfikowano trzy główne klasy interferonów: alfa, beta i gamma. Te trzy główne klasy nie są jednorodne i mogą zawierać kilka różniących się masą cząsteczkową rodzajów interferonów. Zidentyfikowano ponad 14 genetycznie różnych ludzkich interferonów alfa. IntronA został sklasyfikowany jako rekombinowany interferon alfa-2b.

Interferony oddziałują na komórkę przez wiązanie się ze swoistymi receptorami na powierzchni komórki. Ludzkie receptory interferonów, jakie wyizolowano z ludzkich komórek limfoblastoidalnych (komórek Daudiego), są białkami o bardzo asymetrycznej budowie. Są one selektywne dla interferonów ludzkich, ale nie mysich, co sugeruje swoistość gatunkową. Również badania z innymi interferonami wykazują, że związki te są swoiste gatunkowo. Mimo to, niektóre gatunki małp, np. rezusy, są wrażliwe na farmakodynamiczną stymulację w wyniku kontaktu z ludzkim interferonem typu 1.

Na podstawie wyników kilku badań sugeruje się, że po związaniu z błoną komórkową, interferon inicjuje sekwencję zdarzeń wewnątrzkomórkowych, w tym indukcję określonych enzymów. Uważa się, że ten proces, przynajmniej częściowo warunkuje różne odpowiedzi komórkowe na interferon, w

tym hamowanie replikacji wirusów w zakażonych komórkach, zahamowanie proliferacji komórek i takie działania immunomodulujące, jak pobudzenie aktywności fagocytarnej makrofagów oraz pobudzenie aktywności cytotoksycznej limfocytów w stosunku do komórek docelowych. Każdy z tych mechanizmów może składać się na działanie terapeutyczne interferonu.

Rekombinowany interferon alfa-2b wykazywał aktywność antyproliferacyjną w badaniach wykonanych zarówno na hodowlach komórek zwierzęcych i ludzkich, jak i na przeszczepach nowotworów ludzkich u zwierząt. W warunkach *in vitro* wykazano dużą aktywność immunomodulującą.

Rekombinowany interferon alfa-2b hamuje również replikację wirusów tak w warunkach *in vitro*, jak *in vivo*. Chociaż dokładny mechanizm działania rekombinowanego interferonu alfa-2b jest nieznany, wydaje się, że lek zmienia metabolizm komórek gospodarza. Prowadzi to do zahamowania replikacji wirusów, a jeżeli już do niej dojdzie, potomne wiriony są niezdolne do opuszczenia komórki gospodarza.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B
Obecne doświadczenia kliniczne u pacjentów leczonych interferonem alfa-2b przez 4 do 6 miesięcy wskazują, że terapia ta może powodować eliminację HBV-DNA z surowicy. Obserwuje się poprawę w badaniu histologicznym wątroby. U dorosłych pacjentów, u których nie stwierdza się HBeAg ani HBV-DNA, obserwuje się istotne zmniejszenie chorobowości i umieralności.

Interferon alfa-2b (6 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu przez 6 miesięcy) podawany był dzieciom z przewlekłym, czynnym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Z powodu nieprawidłowości metodologicznych nie można było wykazać skuteczności tego leczenia. Ponadto u dzieci leczonych interferonem alfa-2b obserwowano niższy wskaźnik wzrostu ciała oraz przypadki depresji.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u dorosłych pacjentów
Trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskano u 47% dorosłych pacjentów otrzymujących interferon w skojarzeniu z rybawiryną. Większą skuteczność stwierdzono stosując pegylowany interferon w skojarzeniu z rybawiryną (w badaniu u wcześniej nieleczonych pacjentów, którym podawano rybawirynę w dawce > 10,6 mg/kg mc., $p < 0,01$, osiągnięto wskaźnik trwałej odpowiedzi wirusologicznej wynoszący 61%).

Skuteczność produktu IntronA stosowanego w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną oceniano w 4 randomizowanych badaniach klinicznych III fazy, w których uczestniczyło 2552 pacjentów dotychczas nieleczonych interferonem, z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. W badaniach tych porównywano skuteczność stosowania produktu IntronA w monoterapii i leczeniu skojarzonym z rybawiryną. Skuteczność definiowana była jako uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. U pacjentów uczestniczących w tych badaniach przewlekłe zapalenie wątroby typu C było potwierdzone dodatnim wynikiem badania HCV-RNA metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) (> 100 kopii/ml), potwierdzonym histologicznie w materiale z biopsji przewlekłym zapaleniem wątroby, przy braku innych przyczyn przewlekłego zapalenia wątroby, oraz zwiększoną aktywnością AlAT w surowicy. IntronA podawano w dawce 3 milionów j.m. trzy razy w tygodniu w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną. Większość pacjentów w opisywanych badaniach klinicznych była leczona przez jeden rok. Wszyscy pacjenci byli kontrolowani przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia w celu oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Wyniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej w grupach leczonych produktem IntronA w monoterapii lub w ramach leczenia skojarzonego z rybawiryną (w dwóch różnych badaniach) przedstawiono w **Tabeli 3**.

Jednoczesne stosowanie produktu IntronA z rybawiryną u dotychczas nieleczonych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, zwiększało skuteczność produktu IntronA co najmniej dwukrotnie. Genotyp HCV oraz początkowe miano wirusa są znanymi czynnikami prognostycznymi wpływającymi na odpowiedź na leczenie. Większy wskaźnik odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu leczenia skojarzonego produktem IntronA i rybawiryną w porównaniu

do monoterapii produktem IntronA, utrzymuje się we wszystkich podgrupach pacjentów. Korzyść z leczenia skojarzonego produktem IntronA + rybawiryna jest szczególnie znacząca w najtrudniejszej do leczenia grupie pacjentów (genotyp 1 i duże miano wirusa) (**Tabela 3**).

Wskaźniki odpowiedzi w tych badaniach zwiększały się wraz z lepszym stosowaniem się pacjentów do zaleceń lekarskich. Niezależnie od genotypu, u pacjentów, którym podawano produkt IntronA w skojarzeniu z rybawiryną i którzy otrzymali ≥ 80% przewidzianego dla nich leczenia, stwierdzono wyższe wskaźniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 6 miesięcy po zakończeniu rocznego leczenia, w porównaniu do tych, którzy przyjęli < 80% leczenia (56% vs. 32% w badaniu C/I98-580).

Tabela 3 Trwała odpowiedź wirusologiczna po zastosowaniu produktu IntronA + rybawiryna (jeden rok leczenia) w zależności od genotypu i miana wirusa

Genotyp HCV	**I N=503 C95-132/I95-143**	**I/R N=505 C95-132/I95-143**	**I/R N=505 C/I98-580**
Wszystkie genotypy	**16%**	**41%**	**47%**
Genotyp 1	9%	29%	33%
Genotyp 1 ≤ 2 miliony kopii/ml	25%	33%	45%
Genotyp 1 > 2 miliony kopii/ml	3%	27%	29%
Genotyp 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu)
I/R IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu) + rybawiryna (1000/1200 mg/dobę)

Pacjenci zakażeni jednocześnie wirusem HCV i HIV
Przeprowadzono dwa badania kliniczne u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem wirusem HCV i HIV. Podsumowując wyniki uzyskane z obydwu badań, u pacjentów, którzy przyjmowali produkt IntronA w skojarzeniu z rybawiryną, mniej prawdopodobne było uzyskanie odpowiedzi na leczenie, niż u pacjentów przyjmujących pegylowany interferon alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną. Odpowiedź na leczenie uzyskana w tych dwóch badaniach przedstawiona jest w **Tabeli 4**. Badanie 1 (RIBAVIC; P01017) było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano 412 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. Pacjenci zostali przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej pegylowany interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/tydzień) w skojarzeniu z rybawiryną (800 mg na dobę) lub produkt IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu) w skojarzeniu z rybawiryną (800 mg na dobę) przez 48 tygodni z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu leczenia. Badanie 2 (P02080) było randomizowanym, jednoośrodkowym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano 95 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. Pacjenci zostali przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej pegylowany interferon alfa-2b (100 lub 150 µg/tydzień w zależności od masy ciała) w skojarzeniu z rybawiryną (800-1200 mg/dobę w zależności od masy ciała) lub produkt IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu) w skojarzeniu z rybawiryną (800-1200 mg/dobę w zależności od masy ciała). Czas trwania leczenia wynosił 48 tygodni z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu terapii, z wyjątkiem pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 2 lub 3 oraz z mianem wirusa < 800 000 j.m./ml (Amplicor), u

których czas trwania leczenia wynosił 24 tygodnie z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu terapii.

Tabela 4 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od genotypu uzyskana po leczeniu produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną, w porównaniu z odpowiedzią uzyskaną po leczeniu pegylowanym interferonem alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem wirusem HCV i HIV

	Badanie 1[1]			**Badanie 2**[2]		
	pegylowany interferon alfa-2b (1,5 µg/kg mc./ tydzień) + rybawiryna (800 mg)	IntronA (3 M j.m. TIW) + rybawiryna (800 mg)	wartość p[a]	pegylowany interferon alfa-2b (100 lub 150[c] µg/tydzień) + rybawiryna (800-1200 mg)[d]	IntronA (3 M j.m. TIW) + rybawiryna (800-1200 mg)[d]	wartość p[b]
Wszyscy	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

M j.m. = milion jednostek międzynarodowych; TIW = trzy razy w tygodniu.
a: poziom istotności dla testu Cochran-Mantel Heanszel Chi-kwadrat.
b: poziom istotności dla testu chi-kwadrat.
c: pacjenci o masie ciała < 75 kg otrzymywali 100 µg/tydzień pegylowanego interferonu alfa-2b, natomiast pacjenci o masie ciała ≥ 75 kg otrzymywali 150 µg/tydzień pegylowanego interferonu alfa-2b.
d: stosowano następujące dawki rybawiryny: 800 mg u pacjentów o masie ciała < 60 kg, 1000 mg u pacjentów o masie ciała 60-75 kg, 1200 mg u pacjentów o masie ciała > 75 kg.

[1]Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Pacjenci z nawrotem choroby
W dwóch badaniach klinicznych stosowano IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną łącznie u 345 pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby po zastosowaniu interferonu alfa. U pacjentów tych dodanie rybawiryny do produktu IntronA zwiększyło 10-krotnie skuteczność w stosunku do monoterapii produktem IntronA w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C (48,6% vs. 4,7%). Wzrost skuteczności obejmował zanik HCV w surowicy (< 100 kopii/ml, określone metodą PCR), poprawę w postaci zmniejszenia stanu zapalnego wątroby oraz normalizację aktywności AlAT i utrzymywał się po 6 miesiącach od zakończenia leczenia.

Skuteczność długoterminowa
Do dużego badania zakwalifikowano 1071 pacjentów, leczonych we wcześniejszym badaniu niepegylowanym interferonem alfa-2b lub niepegylowanym interferonem alfa-2b i rybawiryną, aby ocenić czas utrzymywania się trwałej odpowiedzi wirusologicznej i wpływ trwałej eliminacji wirusa na wynik kliniczny. 462 pacjentów obserwowano długotrwale przez okres co najmniej 5 lat. Tylko u 12 z 492 pacjentów z trwałą odpowiedzią nastąpił nawrót w czasie trwania tego badania. Według Kaplana-Meiera, czas utrzymywania się trwałej odpowiedzi powyżej 5 lat wynosi u wszystkich pacjentów 97%, z 95% poziomem ufności [95%, 99%].
Trwała odpowiedź wirusologiczna występująca po leczeniu przewlekłego zakażenia HCV niepegylowanym interferonem alfa-2b (w skojarzeniu z rybawiryną lub bez) polega na długotrwałym usunięciu wirusa i prowadzi do ustąpienia zakażenia wątroby oraz do klinicznego „wyleczenia" przewlekłego zakażenia HCV. Jednakże nie wyklucza to możliwości występowania schorzeń wątroby (w tym raka wątroby) u pacjentów z marskością wątroby.

Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby typu C w populacji dzieci i młodzieży
Przeprowadzono trzy badania kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży; dwa z nich prowadzono z interferonem i rybawiryną, a jedno z pegylowanym interferonem i rybawiryną. Mniej prawdopodobne było uzyskanie odpowiedzi u pacjentów otrzymujących IntronA i rybawirynę, niż u pacjentów otrzymujących pegylowany interferon alfa-2b i rybawirynę.

Dzieci i młodzież w wieku od 3 do 16 lat ze skompensowanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i dającym się oznaczyć stężeniem HCV RNA (oznaczanym w wybranym labortorium z zastosowaniem doświadczalnej metody RT-PCR) zostały zakwalifikowane do dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych. Pacjenci otrzymywali produkt IntronA w dawce 3 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu w skojarzeniu z rybawiryną w dawce 15 mg/kg mc./dobę przez 1 rok i byli obserwowani przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Do badań zakwalifikowano 118 pacjentów: 57% płci męskiej, 80% rasy kaukaskiej, i 78% zakażonych wirusem o genotypie 1, 64% w wieku ≤ 12 lat. W tej populacji przeważały dzieci z lekkim do średnio nasilonego wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Stopień trwałej odpowiedzi wirusologicznej u dzieci i młodzieży w dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych był podobny do obserwowanego u dorosłych. Z powodu braku danych pochodzących z tych dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych u dzieci z szybkim rozwojem choroby oraz możliwości wystąpienia działań niepożądanych, należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka skojarzonego stosowania rybawiryny i interferonu alfa-2b w tej populacji (patrz punkty 4.1, 4.4 i 4.8).

Wyniki badań zebrano w **Tabeli 5**.

Tabela 5 Trwały stopień odpowiedzi wirusologicznej: dzieci i młodzież wcześniej nieleczeni

	IntronA 3 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu + **rybawiryna 15 mg/kg mc./dobę**
Odpowiedź całkowita[a] (n=118)	54 (46%)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36%)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

* Liczba (%) pacjentów
[a] Definiowana jako HCV RNA poniżej limitu wykrywalności doświadczalnej metody RT-PCR pod koniec okresu leczenia i w czasie obserwacji po zakończeniu leczenia

Skuteczność długoterminowa
W pięcioletnim, długoterminowym, obserwacyjnym badaniu kontrolnym uczestniczyło 97 pacjentów pediatrycznych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C po leczeniu standardowym interferonem prowadzonym w ramach badań wieloośrodkowych. Badanie to ukończyło 70% (68/97) spośród wszystkich zakwalifikowanych do niego pacjentów, przy czym u 75% (42/56) stwierdzono trwałą odpowiedź. Celem badania była coroczna ocena trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) oraz ocena wpływu ciągłych ujemnych wyników wirusologicznych na wyniki kliniczne u pacjentów z trwałą odpowiedzią 24 tygodnie po leczeniu prowadzonym przez 48 tygodni z zastosowaniem interferonu alfa-2b i rybawiryny. U wszystkich pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, poza jednym, utrzymywała się trwała odpowiedź wirusologiczna w długotrwałym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia interferonem alfa-2b z rybawiryną. Trwała odpowiedź w okresie 5 lat oszacowana metodą Kaplana-Meiera wynosi 98% [95% CI: 95%, 100%] dla pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, leczonych interferonem alfa-2b i rybawiryną. Ponadto u 98% (51/52) osób z prawidłową aktywnością AlAT podczas kontroli w tygodniu 24. utrzymywała się prawidłowa aktywność AlAT podczas ostatniej wizyty.
Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) po leczeniu przewlekłego zakażenia HCV z zastosowaniem niepegylowanego interferonu alfa-2b i rybawiryny prowadzi do długoterminowej eliminacji wirusa, co jest związane z ustąpieniem zapalenia wątroby i klinicznym „wyleczeniem” przewlekłego zakażenia

HCV. Jednak nie wyklucza to wystąpienia zaburzeń czynności wątroby u pacjentów z marskością (w tym z rakiem wątrobowokomórkowym).

Wyniki badania klinicznego z użyciem pegylowanego interferonu alfa-2b i rybawiryny
W wieloośrodkowym badaniu klinicznym, dzieci i młodzież w wieku od 3 do 17 lat z wyrównanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i dającym się oznaczyć stężeniem HCV-RNA, leczono peginterferonem alfa-2b w dawce 60 μg/m^2 pc. i rybawiryną w dawce 15 mg/kg mc. na dobę raz w tygodniu, w zależności od genotypu HCV i początkowego miana wirusa. Wszystkich pacjentów obserwowano przez 24 tygodnie po leczeniu. Leczeniu poddawano w sumie 107 pacjentów, z czego 52% było płci żeńskiej, 89% było rasy białej, 67% było zakażonych wirusem HCV o genotypie 1, a 63% było w wieku < 12 lat. W tej populacji przeważały dzieci z lekkim lub średnio nasilonym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Ze względu na brak danych dotyczących dzieci z ostrą progresją choroby oraz możliwość wystąpienia działań niepożądanych, należy dokładnie rozważyć w tej populacji stosunek korzyści do ryzyka skojarzonego stosowania pegylowanego interferonu alfa-2b i rybawiryny (patrz ChPL peginterferonu alfa-2b i rybawiryny punkt 4.4). Wyniki badania są przedstawione w **Tabeli 6**.

Tabela 6 Wskaźniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej [n[a, b] (%)] u dzieci i młodzieży, wcześniej nieleczonych, według genotypu i czasu trwania leczenia – wszyscy pacjenci

n = 107

	24 tygodnie	**48 tygodni**
Wszystkie genotypy	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotyp 1	-	38/72 (53%)
Genotyp 2	14/15 (93%)	-
Genotyp 3[c]	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotyp 4	-	4/5 (80%)

a: Odpowiedź na leczenie była zdefiniowana jako niewykrywalny HCV-RNA 24 tygodnie po leczeniu, z dolną granicą wykrywalności = 125 j.m./ml.

b: n = liczba osób z odpowiedzią/liczba pacjentów z danym genotypem oraz takim samym przydzielonym czasem trwania leczenia.

c: Pacjenci z genotypem 3 i niskim mianem wirusa (< 600 000 j.m./ml) mieli być leczeni przez 24 tygodnie, natomiast pacjenci z genotypem 3 i wysokim mianem wirusa (≥ 600 000 j.m./ml) mieli być leczeni przez 48 tygodni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktu IntronA badane były u zdrowych ochotników po podaniu pojedynczej dawki 5 milionów j.m./m^2 pc. oraz 10 milionów j.m. podskórnie, po podaniu 5 milionów j.m./m^2 pc. domięśniowo oraz po podaniu leku w 30-minutowym wlewie dożylnym. Średnie stężenia interferonu w surowicy po podaniu podskórnym i domięśniowym były porównywalne. Stężenie maksymalne C_{max} wystąpiło po 3-12 godzinach od podania najmniejszej dawki i po 6-8 godzinach po podaniu największej dawki leku. Okres półtrwania interferonu w fazie eliminacji wynosił odpowiednio około 2 do 3 godzin i 6 do 7 godzin. Stężenie w surowicy poniżej granicy wykrywalności stwierdzono odpowiednio po 16 i 24 godzinach po wstrzyknięciu. Zarówno po podaniu podskórnym, jak i domięśniowym, biodostępność była wyższa niż 100%.

Po podaniu dożylnym maksymalne stężenie w surowicy (135 do 273 j.m./ml) występowało pod koniec wlewu, następnie stężenie to zmniejszało się nieco szybciej niż po podaniu podskórnym lub domięśniowym, aż stawało się nieoznaczalne w 4 godziny po ukończeniu wlewu. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił około 2 godzin.

Stężenie interferonu w moczu było poniżej poziomu wykrywalności po podaniu którąkolwiek z trzech dróg.

W badaniach klinicznych monitorowanych przez Schering-Plough, u pacjentów otrzymujących IntronA wykonywano testy w celu wykrycia czynników neutralizujących interferon w próbkach krwi. Czynniki neutralizujące interferon są przeciwciałami, które neutralizują aktywność przeciwwirusową interferonu. Częstość występowania czynników neutralizujących u pacjentów z chorobą nowotworową leczonych systemowo wynosi 2,9%, a u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby 6,2%. Oznaczane miana są małe prawie we wszystkich przypadkach i nie są zwykle związane z zanikiem odpowiedzi ani z żadnym innym zjawiskiem immunologicznym. U pacjentów z zapaleniem wątroby nie stwierdzono zaniku odpowiedzi, co może być związane z niskimi mianami.

Populacja dzieci i młodzieży
Właściwości farmakokinetyczne produktu IntronA w postaci wstrzyknięć i rybawiryny w postaci kapsułek po podaniu wielokrotnym u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 16 lat z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C zebrano w **Tabeli 7**. Farmakokinetyka produktu IntronA i rybawiryny (dawka znormalizowana) jest podobna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży.

Tabela 7 Średnie wartości (% CV) parametrów farmakokinetycznych dla produktu IntronA i rybawiryny w kapsułkach u dzieci oraz młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C po podaniu wielokrotnym

Parametr	**Rybawiryna** 15 mg/kg mc./dobę w 2 dawkach podzielonych (n = 17)	**IntronA** 3 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (n = 54)
T_{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Klirens l/h/kg	0,27 (27)	Nie oznaczany

*AUC_{12} (ng.h/ml) dla rybawiryny; AUC_{0-24} (j.m.h/ml) dla produktu IntronA

Przenikanie do płynu nasiennego
Badano przenikanie rybawiryny do płynu nasiennego. Jej stężenie w płynie nasiennym jest w przybliżeniu dwukrotnie większe niż w surowicy. Oszacowano jednak ogólny wpływ rybawiryny na organizm partnerki po współżyciu płciowym z leczonym pacjentem i okazało się, że pozostaje on znikomy w porównaniu z terapeutycznym stężeniem rybawiryny w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mimo że interferon jest na ogół uważany za substancję swoistą gatunkowo, to jednak badania dotyczące szkodliwego działania leku wykonano na zwierzętach. Wstrzykiwanie ludzkiego rekombinowanego interferonu alfa-2b przez okres do 3 miesięcy nie spowodowało działania toksycznego u myszy, szczurów i królików. Codzienne podawanie leku małpom cynomolgus w dawce 20 x 10^6 j.m./kg mc./dobę przez 3 miesiące nie spowodowało znaczącej toksyczności. Toksyczność wykazano u małp otrzymujących 100 x 10^6 j.m./kg mc./dobę przez 3 miesiące.

W badaniach z zastosowaniem interferonu u ssaków naczelnych, z wyjątkiem ludzi, stwierdzano zaburzenia cyklu miesiączkowego (patrz punkt 4.4).

Wyniki badań wykonane na zwierzętach, dotyczące wpływu na rozmnażanie, wskazują, że rekombinowany interferon alfa-2b nie działał teratogennie u szczurów ani u królików, ani nie wpływał szkodliwie na ciążę, rozwój płodu lub zdolność rozmnażania u potomstwa narażonych szczurów. Wykazano, że interferon alfa-2b ma działanie poronne u *Macaca mulatta* (makak rezus) po podaniu dawki 90 i 180 razy większej od zalecanej dawki 2 milionów j.m./m^2 pc. podawanej domięśniowo lub podskórnie. Poronienia obserwowano we wszystkich poziomach dawkowania (7,5 miliona, 15 milionów oraz 30 milionów j.m./kg mc.). Po podaniu pośredniej i największej dawki (co odpowiada 90 i 180 razy większej dawce niż zalecana dawka domięśniowa lub podskórna wynosząca 2 miliony j.m./m^2 pc.) liczba poronień była statystycznie istotna w porównaniu do grupy kontrolnej.

Wiadomo, że duże dawki innych postaci interferonów alfa i beta powodują brak owulacji oraz mają działanie poronne u rezusów.

W badaniach mutagenności interferonu alfa-2b nie wykazano takiego działania.

IntronA z rybawiryną
Nie badano wpływu leczenia z interferonem alfa-2b na wzrost, rozwój, dojrzałość płciową i zachowanie u młodocianych zwierząt. Wyniki badań przedklinicznych dotyczacych toksyksyczności u młodocianych osobników wykazały niewielkie, zależne od dawki zmniejszenie ogólnego wzrostu szczurzych noworodków, którym podawano lek w skojarzeniu z rybawiryną (patrz punkt 5.3 Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebetol, jeśli produkt leczniczy IntronA jest podawany w skojarzeniu z rybawiryną).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorofosforan bezwodny
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Wersenian sodu
Sodu chlorek
M-krezol
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu pojemnika: Stabilność chemiczną i fizyczną wykazano w temperaturze 2°C–8°C przez 28 dni.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia po otwarciu produkt można przechowywać przez 28 dni w temperaturze 2°C–8°C. Za inny czas i warunki przechowywania odpowiada osoba podająca.
W okresie ważności, do celów transportu roztwór można przechowywać przez okres do 7 dni przed użyciem w temperaturze 25°C lub poniżej. IntronA można ponownie włożyć do lodówki w każdym momencie tego 7 dniowego okresu. Jeśli produkt nie zostanie zużyty w ciągu tego 7 dniowego okresu, nie można go ponownie włożyć do lodówki w celu dalszego przechowywania. Lek taki należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
Warunki przechowywania produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

2,5 ml roztworu (ilość odpowiadająca 25 milionom j.m.) w fiolce wielodawkowej (szkło typu I) z korkiem (guma halobutylowa) w zdejmowanej osłonce (aluminium) z nasadką (polipropylen).
Opakowanie zawiera 1, 2 lub 12 fiolek.

Lub

2,5 ml roztworu (ilość odpowiadająca 25 milionom j.m.) w fiolce wielodawkowej (szkło typu I) z korkiem (guma halobutylowa) w zdejmowanej osłonce (aluminium) z nasadką (polipropylen). Opakowanie zawiera również 6 strzykawek, 6 igieł do wstrzykiwań i 12 wacików.
Opakowanie zawiera 1, 6 lub 12 zestawów.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie wszystkie postaci farmaceutyczne i moce są właściwe dla pewnych wskazań. Należy się upewnić, że wybrano właściwą postać farmaceutyczną i moc.

IntronA, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, można podawać za pomocą sterylnej strzykawki bezpośrednio po pobraniu odpowiedniej dawki z fiolki.

Szczegółowa instrukcja jak podawać produkt podskórnie znajduje się w ulotce dla pacjenta (patrz „Jak samodzielnie wstrzykiwać IntronA").

Przygotowanie produktu IntronA do podania dożylnego: Wlew musi być przygotowany tuż przed podaniem pacjentowi. Można użyć każdą wielkość fiolki do odmierzenia wymaganej dawki. Jednakże ostateczne stężenie interferonu w roztworze chlorku sodu nie może być mniejsze niż 0,3 miliona j.m./ml. Odpowiednią dawkę produktu IntronA pobiera się z fiolki (fiolek), dodaje do 50 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w pojemniku z PCW lub szklanej butelce i podaje w co najmniej 20-minutowym wlewie.

Żaden inny lek nie może być podawany jednocześnie z produktem IntronA.

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych do podawania pozajelitowego, przed podaniem produktu IntronA, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji należy obejrzeć, czy nie zawiera nierozpuszczonych cząsteczek lub nie ma zmienionego koloru. Roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 9 marzec 2000

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 marzec 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IntronA 18 milionów j.m. roztwór do wstrzykiwań w automatycznym dozowniku wielodawkowym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden wstrzykiwacz zawiera 18 milionów j.m. rekombinowanego interferonu alfa-2b wytwarzanego przez szczep *E. coli* z zastosowaniem techniki rekombinowanego DNA w 1,2 ml roztworu.

Jeden ml zawiera 15 milionów j.m. interferonu alfa-2b.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Przejrzysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B
Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z potwierdzoną replikacją wirusa zapalenia wątroby typu B [wykrycie DNA wirusa HBV (HBV-DNA) i antygenu wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBeAg)], ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz z histologicznie potwierdzonym czynnym zapaleniem wątroby i (lub) zwłóknieniem.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Przed rozpoczęciem leczenia preparatem IntronA, należy uwzględnić wyniki badań klinicznych, w których porównywano leczenie preparatem IntronA z pegylowanym interferonem (patrz punkt 5.1).

Dorośli
IntronA jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz bez dekompensacji czynności wątroby, u których stwierdza się RNA wirusa HCV (HCV-RNA) (patrz punkt 4.4).

Najlepszym sposobem stosowania produktu IntronA w tym wskazaniu jest skojarzone podawanie z rybawiryną.

Dzieci w wieku 3 lat i starsze oraz młodzież
IntronA jest wskazany, w schemacie leczenia skojarzonego z rybawiryną, w leczeniu dzieci w wieku 3 lat lub powyżej i młodzieży, chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C wcześniej nieleczonych, bez cech dekompensacji czynności wątroby i ze stwierdzonym HCV-RNA.

Podejmując decyzję o nieodraczaniu leczenia do chwili osiągnięcia wieku dorosłego, należy wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone powodowało zahamowanie wzrostu. Nie ma pewności, czy zahamowanie wzrostu jest przemijające.
Decyzję o rozpoczęciu leczenia należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie (patrz punkt 4.4).

Białaczka włochatokomórkowa
Leczenie pacjentów z białaczką włochatokomórkową.

Przewlekła białaczka szpikowa
Monoterapia
Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia lub translokacją bcr/abl.

Doświadczenie kliniczne wskazuje, że duża lub mała odpowiedź hematologiczna i cytogenetyczna uzyskiwana jest u większości leczonych pacjentów. Duża odpowiedź cytogenetyczna definiowana jest jako < 34% Ph+ komórek białaczkowych w szpiku kostnym, natomiast mała odpowiedź definiowana jest jako ≥ 34%, ale < 90% Ph+ komórek białaczkowych w szpiku.

Leczenie skojarzone
Skojarzone stosowanie interferonu alfa-2b i cytarabiny (Ara-C), podawanej w okresie pierwszych 12 miesięcy leczenia, istotnie zwiększało wskaźnik dużych odpowiedzi cytogenetycznych oraz znacząco zwiększało ogólną przeżywalność po trzech latach w porównaniu do stosowania interferonu alfa-2b w monoterapii.

Szpiczak mnogi
Jako leczenie podtrzymujące u pacjentów, którzy uzyskali obiektywną remisję (ponad 50% zmniejszenie stężenia białka szpiczaka) w wyniku chemioterapii indukcyjnej.

Obecne doświadczenie kliniczne wskazuje, że leczenie podtrzymujące interferonem alfa-2b wydłuża czas trwania fazy plateau; jednakże wpływ na ogólne przeżycie nie został ostatecznie wykazany.

Chłoniak grudkowy
Leczenie chłoniaka grudkowego o dużej masie nowotworu jako uzupełnienie właściwej, skojarzonej, chemioterapii indukcyjnej, takiej jak w schematach podobnych do CHOP. Duża masa nowotworu jest określana przez stwierdzenie co najmniej jednego z następujących objawów: jedno ognisko nowotworu o dużej masie (> 7 cm), zajęcie trzech lub więcej grup węzłów chłonnych (każdy > 3 cm), objawy ogólne (zmniejszenie masy ciała > 10%, gorączka > 38°C przez okres dłuższy niż 8 dni lub poty nocne), powiększenie śledziony poniżej pępka, niedrożność dużych narządów lub zespół ucisku, zajęcie oczodołu lub przestrzeni nadtwardówkowej, wysięk surowiczy lub białaczka.

Rakowiak
Leczenie rakowiaków z przerzutami do węzłów chłonnych lub do wątroby oraz z „zespołem rakowiaka".

Czerniak złośliwy
Jako leczenie pomocnicze u pacjentów, którym usunięto nowotwór operacyjnie, ale którzy mają duże ryzyko uogólnionego nawrotu, np. pacjenci z pierwotnym lub nawrotowym (stwierdzonym klinicznie lub histologicznie) zajęciem węzłów chłonnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w leczeniu danej choroby.

Wielodawkowa postać produktu może być stosowana tylko przez jednego pacjenta.

Dozownik zaprojektowano tak, aby zawarte w nim 18 milionów j.m. można było podać w dawkach od 1,5 do 6 milionów j.m. Dozownik dostarczy maksymalnie 12 dawek po 1,5 miliona j.m. w okresie nieprzekraczającym 4 tygodnie.

Nie wszystkie postaci farmaceutyczne i moce są właściwe dla pewnych wskazań. Należy wybrać właściwą postać farmaceutyczną i moc.

Jeżeli w czasie stosowania produktu IntronA w którymkolwiek ze wskazań wystąpią działania niepożądane, należy zmodyfikować dawkę leku lub przerwać leczenie do czasu ustąpienia działań niepożądanych. Jeżeli wystąpi stała lub nawracająca nietolerancja leku pomimo dostosowania dawki lub dojdzie do postępu choroby, leczenie produktem IntronA należy przerwać. Lekarz decyduje, czy pacjent może samodzielnie stosować lek podskórnie w ramach schematów leczenia podtrzymującego.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B
Zalecana dawka mieści się w zakresie od 5 do 10 milionów j.m. podawanych podskórnie trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) przez okres 4 do 6 miesięcy.

Podawaną dawkę należy zmniejszyć o 50% w przypadku wystąpienia zaburzeń hematologicznych (liczba białych krwinek < 1500/mm^3, granulocytów < 1000/mm^3, płytek krwi < 100 000/mm^3). Leczenie należy przerwać w przypadku ciężkiej leukopenii (< 1200/mm^3), ciężkiej neutropenii (< 750/mm^3) lub ciężkiej małopłytkowości (< 70 000/mm^3).

Jeśli u pacjenta po 3-4 miesiącach leczenia (maksymalną tolerowaną dawką leku) nie ma poprawy dotyczącej HBV-DNA w surowicy, leczenie produktem IntronA należy przerwać.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C
Dorośli
IntronA podawany jest dorosłym pacjentom podskórnie w dawce 3 milionów j.m. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień), zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z rybawiryną.

Dzieci w wieku 3 lat lub starsze i młodzież
IntronA podawany jest podskórnie w dawce 3 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) w skojarzeniu z rybawiryną w postaci kapsułek lub roztworu doustnego w dwóch dawkach podzielonych podawanych z posiłkiem (rano i wieczorem).

(Aby uzyskać informacje o dawkowaniu rybawiryny w kapsułkach oraz zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania w przypadku leczenia skojarzonego, patrz ChPL rybawiryny. Dzieci i młodzież, o masie ciała < 47 kg lub nie mogący połknąć kapsułek, patrz ChPL rybawiryny w postaci roztworu doustnego.)

Pacjenci z nawrotem choroby (dorośli)
IntronA jest podawany w leczeniu skojarzonym z rybawiryną.

Na podstawie wyników badań klinicznych, z których dostępne dane dotyczą leczenia przez 6 miesięcy, zaleca się, aby pacjenci byli leczeni produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną przez 6 miesięcy.

Pacjenci dotychczas nie leczeni (dorośli)
Skuteczność produktu IntronA jest zwiększona, gdy stosuje się go w skojarzeniu z rybawiryną. IntronA należy podawać w monoterapii głównie w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania rybawiryny.

- IntronA w leczeniu skojarzonym z rybawiryną
Na podstawie wyników badań klinicznych, z których dostępne dane dotyczą leczenia przez 12 miesięcy, zaleca się, aby pacjenci byli leczeni produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną przez co najmniej 6 miesięcy.

Leczenie należy kontynuować przez kolejne 6 miesięcy (tj. łącznie 12 miesięcy) u pacjentów, u których nie stwierdza się HCV-RNA w 6. miesiącu leczenia i u których przed leczeniem występowało duże miano wirusa o genotypie 1 (co określono w próbce pobranej przed leczeniem).

Aby wydłużyć leczenie do 12 miesięcy, należy brać pod uwagę inne negatywne czynniki prognostyczne (wiek > 40 lat, płeć męska, włóknienie wątroby z powstawaniem mostków).

W czasie badań klinicznych u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi wirusologicznej po 6 miesiącach leczenia (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności), nie wystąpiła trwała odpowiedź wirusologiczna (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności w 6 miesięcy po zakończeniu badania).

- IntronA w monoterapii
Optymalny okres leczenia produktem IntronA w monoterapii nie jest jeszcze w pełni określony. Zaleca się stosowanie przez okres od 12 do 18 miesięcy.

Zaleca się, aby stosować IntronA w monoterapii przez co najmniej 3-4 miesiące, a następnie oznaczyć HCV-RNA. Leczenie należy kontynuować u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV-RNA.

Pacjenci dotychczas nie leczeni (dzieci i młodzież)
Skuteczność i bezpieczeństwo produktu IntronA w skojarzeniu z rybawiryną badano u dzieci i młodzieży, wcześniej nieleczonych z powodu przewlekłego zapalenia wątroby typu C.

Czas trwania leczenia u dzieci i młodzieży

- Genotyp 1: Zalecany czas leczenia wynosi jeden rok. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi wirusologicznej po upływie 12 tygodni leczenia jest bardzo małe prawdopodobieństwo uzyskania stałej odpowiedzi wirusologicznej (negatywna wartość prognostyczna 96%). Zaleca się, aby u dzieci i młodzieży otrzymujących leczenie skojarzone produktem IntronA i rybawiryną przerwać terapię, jeżeli w 12. tygodniu wartość HCV-RNA spadnie < 2 $\log_{10}$ w porównaniu z wartością przed leczeniem, bądź w przypadku wykrycia HCV-RNA w 24. tygodniu leczenia.
- Genotyp 2/3: Zalecany czas leczenia wynosi 24 tygodnie.

Białaczka włochatokomórkowa
Zalecaną dawką są 2 miliony j.m./m^2 pc., podawane podskórnie trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) zarówno u pacjentów po splenektomii, jak i u tych, u których nie wykonywano splenektomii. U większości pacjentów z białaczką włochatokomórkową normalizacja jednej lub więcej zmiennych hematologicznych występuje w ciągu jednego do dwóch miesięcy leczenia produktem IntronA. Poprawa w zakresie wszystkich trzech parametrów hematologicznych (liczba granulocytów, liczba płytek krwi i stężenie hemoglobiny) może wymagać sześciu lub więcej miesięcy. Schemat ten należy utrzymywać, chyba że choroba wykazuje szybki postęp lub pojawią się objawy ciężkiej nietolerancji.

Przewlekła białaczka szpikowa
Zalecaną dawką produktu IntronA jest 4 do 5 milionów j.m./m^2 pc., podawane podskórnie codziennie. U niektórych pacjentów nastąpiła poprawa po stosowaniu produktu IntronA w dawce 5 milionów j.m./m^2 pc., podawanym podskórnie codziennie, w leczeniu skojarzonym z cytarybiną (Ara-C) w dawce 20 mg/m^2 pc., podawaną podskórnie codziennie, przez 10 dni w miesiącu (do maksymalnej dawki dobowej 40 mg). Po uzyskaniu kontroli nad liczbą krwinek białych należy podawać maksymalną tolerowaną dawkę produktu IntronA (4 do 5 milionów j.m./m^2 pc. codziennie), aby utrzymać remisję hematologiczną.

Stosowanie produktu IntronA należy przerwać po 8 do 12 tygodniach, jeżeli nie uzyska się co najmniej częściowej remisji hematologicznej lub klinicznie istotnego zmniejszenia liczby komórek białaczkowych.

Szpiczak mnogi
Leczenie podtrzymujące
u pacjentów w fazie plateau (ponad 50% zmniejszenie stężenia białka monoklonalnego) po wstępnej chemioterapii indukcyjnej, interferon alfa-2b można podawać w monoterapii, podskórnie, w dawce 3 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień).

Chłoniak grudkowy
Dodatkowo z chemioterapią można podawać interferon alfa-2b podskórnie w dawce 5 milionów j.m. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) przez okres 18 miesięcy. Zaleca się stosowanie schematów

podobnych do CHOP, ale kliniczne doświadczenie dotyczy tylko schematu CHVP (cyklofosfamid, doksorubicyna, tenipozyd i prednizolon).

Rakowiak
Zwykle stosowaną dawką jest 5 milionów j.m. (3 do 9 milionów j.m.), podawane podskórnie trzy razy w tygodniu (co drugi dzień). Pacjenci z zaawansowaną chorobą mogą wymagać dawki dobowej 5 milionów j.m. Podawanie leku należy przerwać na czas operacji i okres pooperacyjny. Leczenie można kontynuować tak długo, jak długo pacjent reaguje na leczenie interferonem alfa-2b.

Czerniak złośliwy
Jako leczenie indukcyjne, interferon alfa-2b podawany jest dożylnie w dawce 20 milionów j.m./m^2 pc. codziennie przez 5 dni w tygodniu przez okres 4 tygodni; obliczona dawka interferonu alfa-2b jest dodawana do 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań i podawana w 20-minutowym wlewie (patrz punkt 6.6). W leczeniu podtrzymującym zaleca się dawkę 10 milionów j.m./m^2 pc. podawaną podskórnie przez 3 dni w tygodniu (co drugi dzień), przez 48 tygodni.

Jeżeli w czasie leczenia interferonem alfa-2b wystąpią ciężkie działania niepożądane, zwłaszcza jeśli liczba granulocytów zmniejszy się < 500/mm^3 lub stosunek aktywności aminotransferazy alaninowej do aktywności aminotransferazy asparaginowej (AlAT/AspAT) zwiększy się > 5 razy powyżej górnej granicy normy, należy odstawić lek do czasu aż ustąpią działania niepożądane. Podawanie interferonu alfa-2b można ponownie rozpocząć, stosując 50% poprzedniej dawki. Jeśli po zmianie dawki utrzymuje się nietolerancja lub jeśli liczba granulocytów zmniejszy się < 250/mm^3, lub stosunek AlAT/AspAT wzrośnie > 10 razy powyżej górnej granicy normy, leczenie interferonem alfa-2b należy przerwać.

Pomimo iż optymalna (minimalna) dawka konieczna do uzyskania pełnej poprawy klinicznej jest nieznana, należy podawać pacjentom zalecane dawki, a w przypadku wystąpienia toksyczności zmniejszać je jak opisano wyżej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Wcześniej ujawniona ciężka choroba serca w wywiadzie, np. nieleczona zastoinowa niewydolność serca, przebyty niedawno zawał mięśnia serca, ciężkie zaburzenia rytmu serca.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby, w tym wywołane przerzutami.
- Padaczka i (lub) zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (patrz punkt 4.4).
- Przewlekłe zapalenie wątroby ze zdekompensowaną marskością wątroby.
- Przewlekłe zapalenie wątroby u pacjentów leczonych obecnie lub niedawno lekami immunosupresyjnymi, z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia kortykosteroidami.
- Autoimmunologiczne zapalenie wątroby; choroba autoimmunologiczna w wywiadzie; pacjenci po przeszczepach narządów, poddawani terapii immunosupresyjnej.
- Wcześniej ujawniona choroba tarczycy, chyba że może być opanowana konwencjonalnym leczeniem.
- Skojarzone stosowanie produktu leczniczego IntronA z telbiwudyną.

Dzieci i młodzież
- Występujące obecnie lub w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne, szczególnie ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze.

Leczenie skojarzone z rybawiryną
Patrz również ChPL rybawiryny, jeśli IntronA stosuje się w leczeniu skojarzonym z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

<u>Zaburzenia psychiczne oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN)</u>
U niektórych pacjentów w czasie leczenia produktem IntronA, a nawet po jego zakończeniu, przede wszystkim w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia, obserwowano ciężkie objawy ze strony OUN, w szczególności depresję, myśli samobójcze i próby samobójcze. Podczas leczenia produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną i 6 miesięcy po jego zakończeniu myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano inne psychiczne zdarzenia niepożądane (np. depresja, labilność emocjonalna i senność). Podczas leczenia interferonami alfa obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym agresywne zachowanie (czasami skierowane wobec innych, takie jak wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi), zaburzenia afektywne dwubiegunowe, mania, splątanie i zaburzenia stanu psychicznego. Zaleca się uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiekolwiek objawy podmiotowe lub przedmiotowe zaburzeń psychicznych. Jeżeli wystąpią takie objawy niepożądane, lekarz prowadzący musi wziąć pod uwagę zagrożenie, jakie mogą one stanowić i rozważyć konieczność odpowiedniego postępowania leczniczego. Jeżeli objawy zaburzeń psychicznych utrzymują się lub nasilają lub stwierdzi się myśli samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia produktem IntronA. Pacjenta należy poddać leczeniu psychiatrycznemu, jeśli jest to konieczne.

Pacjenci z ciężkimi stanami psychicznymi występującymi aktualnie lub w wywiadzie:
Jeśli stwierdzono konieczność leczenia interferonem alfa-2b u dorosłych pacjentów z ciężkimi stanami psychicznymi, występującymi aktualnie lub w wywiadzie, leczenie należy rozpocząć tylko po upewnieniu się, że wykonano właściwą indywidualną diagnostykę i wdrożono odpowiednie postępowanie medyczne tego stanu psychicznego.
- Stosowanie interferonu alfa-2b u dzieci i młodzieży z występującymi aktualnie lub w wywiadzie ciężkimi stanami psychicznymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci używający lub nadużywający substancji psychoaktywnych
U pacjentów zakażonych HCV, u których występują zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych (alkoholu, pochodnych konopi indyjskich itp.), jest podwyższone ryzyko rozwoju nowych lub zaostrzenie już istniejących zaburzeń psychicznych podczas leczenia interferonem alfa. Jeśli u tych pacjentów zastosowanie interferonu alfa uzna się za konieczne, przed rozpoczęciem terapii należy określić, czy u pacjenta nie występują choroby psychiczne i uważnie ocenić możliwość używania innych substancji psychoaktywnych oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie. W razie konieczności należy rozważyć wielodyscyplinarne podejście do problemu, uwzględniając w procesie oceny, leczenia i dalszej obserwacji pacjenta udział specjalisty z dziedziny zdrowia psychicznego lub specjalisty od uzależnień. W trakcie leczenia, a nawet po jego zakończeniu, pacjenta należy ściśle kontrolować. Jeśli wystąpią lub powrócą zaburzenia psychiczne lub związane z używaniem substancji psychoaktywnych, zaleca się wczesną interwencję.

<u>Populacja dzieci i młodzieży: wzrost i rozwój (przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C)</u>
W trakcie leczenia skojarzonego interferonem (standardowym i pegylowanym) z rybawiryną, trwającego do 48 tygodni u pacjentów w wieku od 3 do 17 lat, często stwierdzano zmniejszenie masy ciała i zahamowanie wzrostu (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dostępne dane z dłuższego okresu, dotyczące dzieci otrzymujących leczenie skojarzone standardowym interferonem z rybawiryną, także wskazują na znaczne spowolnienie wzrostu (zmniejszenie wzrostu > 15 percentyli, w porównaniu do wartości początkowych) u 21% dzieci, pomimo niestosowania leczenia od ponad 5 lat.

Indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka u dzieci
Należy dokładnie rozważyć spodziewane korzyści z leczenia w świetle wyników dotyczących bezpieczeństwa, zaobserwowanych w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.8 i 5.1).
- Ważne jest, aby wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone indukowało zahamowanie wzrostu, nie jest pewne, czy przemijające.

- Zagrożenie to należy rozważyć w świetle cech choroby występującej u dziecka, takich jak objawy progresji choroby (szczególnie włóknienie), choroby współistniejące, które mogą mieć niekorzystny wpływ na postęp choroby (takie jak równoczesne zakażenie wirusem HIV), a także czynniki prognostyczne odpowiedzi (genotyp HCV i miano wirusa).

Jeśli jest to tylko możliwe, dziecko należy leczyć po zakończeniu okresu pokwitania, aby zmniejszyć ryzyko zahamowania wzrostu. Brak danych na temat długotrwałego wpływu na dojrzewanie płciowe.

Reakcje nadwrażliwości
W czasie leczenia produktem IntronA rzadko obserwowano ostre reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksję). Jeżeli reakcje takie wystąpią, podawanie leku należy przerwać i zastosować odpowiednie leczenie. Przemijająca wysypka nie wymaga przerwania leczenia.

Działania niepożądane, w tym wydłużenie wskaźników krzepnięcia i zaburzenia czynności wątroby
Jeśli wystąpią umiarkowane lub ciężkie działania niepożądane, może być konieczna modyfikacja schematu dawkowania, a w niektórych przypadkach przerwanie leczenia produktem IntronA.
Należy przerwać leczenie produktem IntronA u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby, u których stwierdzi się wydłużenie czasów będących wskaźnikami krzepnięcia, co może wskazywać na dekompensację czynności wątroby.
Każdego pacjenta, u którego wystąpią nieprawidłowości w czynności wątroby w czasie leczenia produktem IntronA, należy ściśle monitorować, a leczenie należy przerwać w przypadku nasilenia się objawów.

Obniżone ciśnienie krwi
W czasie leczenia produktem IntronA lub do dwóch dni po zakończeniu leczenia może wystąpić obniżenie ciśnienia krwi, które może wymagać leczenia wspomagającego.

Odpowiednie nawodnienie
U pacjentów leczonych produktem IntronA należy utrzymać odpowiednie nawodnienie, ponieważ u niektórych chorych obserwowano spadki ciśnienia krwi związane ze zmniejszeniem objętości płynów. Uzupełnienie płynów może być niezbędne.

Gorączka
Gorączka może być związana z zespołem grypopodobnym, często obserwowanym w czasie leczenia interferonem. Należy wykluczyć inne przyczyny utrzymywania się gorączki.

Pacjenci ze schorzeniami prowadzącymi do wyniszczenia
IntronA należy ostrożnie stosować u pacjentów w ciężkim stanie ogólnym, np. z chorobą płuc w wywiadzie (np. przewlekłą obturacyjną chorobą płuc) lub cukrzycą, w której występuje skłonność do kwasicy ketonowej. Ostrożność należy również zachować u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia (np. z zakrzepowym zapaleniem żył, zatorowością płucną) oraz z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Choroby płuc
Nacieki w płucach, śródmiąższowe zapalenie płuc oraz zapalenie płuc, czasami prowadzące do zgonu pacjenta, obserwowano rzadko u pacjentów leczonych interferonem alfa, w tym u leczonych produktem IntronA. Etiologia nie została określona. Objawy te były zgłaszane częściej, gdy jednocześnie z interferonem alfa stosowano shosaikoto, chiński lek ziołowy (patrz punkt 4.5).
Każdemu pacjentowi, u którego stwierdza się gorączkę, kaszel, duszność czy inne zaburzenia czynności układu oddechowego należy wykonać badanie radiologiczne klatki piersiowej. Jeżeli na zdjęciu klatki piersiowej uwidocznią się nacieki płucne lub wystąpią objawy zaburzenia czynności układu oddechowego, pacjenta należy ściśle monitorować i, jeśli konieczne, przerwać leczenie interferonem alfa. Chociaż powikłanie to częściej obserwowano u leczonych interferonem alfa pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, notowano je również u pacjentów z chorobami nowotworowymi leczonych interferonem alfa. Szybkie zaprzestanie podawania interferonu

alfa i leczenie kortykosteroidami wydaje się powodować ustąpienie działań niepożądanych ze strony układu oddechowego.

Działania niepożądane ze strony narządu wzroku
Działania niepożądane ze strony narządu wzroku (patrz punkt 4.8), w tym krwotoki do siatkówki, kłębki waty i zamknięcie tętnicy lub żyły środkowej siatkówki rzadko obserwowano po leczeniu interferonami alfa. Każdemu pacjentowi należy wykonać wstępne badanie okulistyczne. Każdy pacjent, skarżący się na zmiany ostrości wzroku lub pola widzenia lub zgłaszający inne objawy okulistyczne w czasie leczenia produktem IntronA, musi być szybko poddany pełnemu badaniu okulistycznemu. Okresowe badania wzroku w czasie leczenia produktem IntronA zaleca się szczególnie u pacjentów z chorobami związanymi z retinopatią, takimi jak cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze. Przerwanie leczenia produktem IntronA należy rozważyć u pacjentów, u których rozwinie się nowa lub nastąpi pogorszenie istniejącej choroby oczu.

Zaburzenia świadomości, śpiączka i encefalopatia
Dosyć istotne otępienie i śpiączkę, w tym przypadki encefalopatii, obserwowano u niektórych pacjentów, zazwyczaj w podeszłym wieku, otrzymujących duże dawki. Chociaż te objawy są zwykle przemijające, u niektórych pacjentów pełne ich ustąpienie nastąpiło w okresie do trzech tygodni. Bardzo rzadko, po podaniu dużych dawek produktu IntronA, występowały napady padaczkowe.

Pacjenci z chorobą serca w wywiadzie
Należy ściśle monitorować dorosłych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, po przebytym zawale mięśnia serca i (lub) z występującymi wcześniej lub obecnie zaburzeniami rytmu serca, wymagających leczenia produktem IntronA. Zaleca się, aby u pacjentów z chorobą serca i (lub) z zaawansowanym stadium nowotworu wykonywać badanie EKG przed rozpoczęciem oraz w czasie leczenia. Zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe) zwykle reagują na konwencjonalne metody leczenia, ale mogą wymagać przerwania leczenia produktem IntronA. Brak danych o dzieciach i młodzieży z chorobą serca w wywiadzie.

Hipertrójglicerydemia
Obserwowano wystąpienie lub zwiększenie hipertrójglicerydemii, czasami ciężkie. Z tego względu zaleca się monitorowanie stężenia lipidów we krwi.

Pacjenci z łuszczycą i sarkoidozą
Z powodu doniesień, że interferon alfa nasila łuszczycę i sarkoidozę, stosowanie produktu IntronA u pacjentów z łuszczycą lub sarkoidozą zaleca się tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.

Odrzucenie przeszczepu nerki i wątroby
Wstępne dane wskazują, że leczenie interferonem alfa może być związane ze wzrostem częstości odrzucania przeszczepu nerki. Notowano także odrzucanie przeszczepu wątroby.

Autoprzeciwciała i choroby autoimmunologiczne
Donoszono o powstawaniu autoprzeciwciał i rozwoju chorób autoimmunologicznych w czasie leczenia interferonami alfa. Zwiększone ryzyko może występować u pacjentów predysponowanych do rozwoju chorób autoimmunologicznych. Pacjentów z objawami odpowiadającymi chorobom autoimmunologicznym należy poddać dokładnej ocenie i ponownie określić stosunek ryzyka do potencjalnych korzyści wynikających z dalszego leczenia interferonem alfa (patrz również punkt 4.4 Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, Monoterapia (zaburzenia czynności tarczycy) i punkt 4.8).
U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem donoszono o wystąpieniu przypadków zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Zespół ten jest ziarniniakową chorobą o podłożu zapalnym, z objawami dotyczącymi oczu, słuchu, opon mózgowych i skóry. Jeśli istnieje podejrzenie wystąpienia zespołu VKH, należy odstawić leczenie przeciwwirusowe i rozważyć dalszą terapię kortykosteroidami (patrz punkt 4.8).

Równoczesna chemioterapia
Podawanie produktu IntronA w skojarzeniu z chemioterapeutykami (np. Ara-C, cyklofosfamidem, doksorubicyną, tenipozydem) może prowadzić do zwiększenia ryzyka toksyczności (nasilenie i czas trwania), która może zagrażać życiu lub spowodować śmierć. Do najczęściej zgłaszanych, potencjalnie zagrażających życiu lub powodujących zgon działań niepożądanych należą: zapalenie błon śluzowych, biegunka, neutropenia, uszkodzenie nerek i zaburzenia elektrolitowe. Ze względu na ryzyko zwiększenia toksyczności, konieczne jest dokładne dostosowanie dawek, zarówno produktu IntronA, jak i jednocześnie podawanych chemioterapeutyków (patrz punkt 4.5). Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego IntronA i hydroksymocznika, częstość i nasilenie objawów związanych z podskórnym guzkowatym zapaleniem naczyń może wzrastać.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C
Leczenie skojarzone z rybawiryną
Patrz również ChPL rybawiryny, jeśli IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Wszyscy pacjenci podczas diagnozowania przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C mieli wykonaną biopsję wątroby przed zakwalifikowaniem do leczenia, ale w pewnych przypadkach (np. pacjenci z genotypem 2 i 3) rozpoczęcie leczenia może być możliwe bez potwierdzenia histologicznego. W aktualnych wytycznych dotyczących leczenia należy uściślić, czy przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykonanie biopsji wątroby.

Monoterapia
Niezbyt często u dorosłych pacjentów leczonych produktem IntronA z powodu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C rozwijają się zaburzenia czynności tarczycy, albo nadczynność, albo niedoczynność. W badaniach klinicznych, z zastosowaniem leczenia produktem IntronA, zaburzenia czynności tarczycy występowały u 2,8% pacjentów. Zaburzenia opanowywano konwencjonalnymi metodami leczenia zaburzeń tarczycy. Mechanizm zaburzania czynności tarczycy przez IntronA jest nieznany. Przed rozpoczęciem podawania produktu IntronA w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C należy oznaczyć stężenie TSH w surowicy. Jakiekolwiek zaburzenia czynności tarczycy wykryte w tym okresie należy leczyć konwencjonalnymi metodami. Leczenie produktem IntronA można rozpocząć, jeśli stężenie TSH udaje się utrzymać w zakresie normy za pomocą leków. Stężenie TSH należy oznaczyć, jeśli w czasie leczenia produktem IntronA u pacjenta wystąpią objawy świadczące o zaburzeniach czynności tarczycy. W przypadku wystąpienia zaburzeń czynności tarczycy leczenie produktem IntronA można kontynuować, jeśli stężenia TSH udaje się utrzymać w zakresie normy za pomocą leków. Przerwanie podawania produktu IntronA nie powodowało ustąpienia zaburzeń czynności tarczycy powstałych w czasie leczenia (patrz także Dodatkowe monitorowanie czynności tarczycy właściwe u dzieci i młodzieży).

Dodatkowe monitorowanie czynności tarczycy właściwe u dzieci i młodzieży
U około 12% dzieci, którym podawano interferon alfa-2b i rybawirynę w leczeniu skojarzonym, stwierdzono zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę – tyreotropiny (TSH, ang. thyroid stimulating hormone). U kolejnych 4% stwierdzono przemijające zmniejszenie wartości stężenia poniżej dolnej granicy normy. Stężenie TSH należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia produktem IntronA i każdą wykrytą w tym czasie nieprawidłowość czynności tarczycy należy poddać standardowemu leczeniu. Podawanie produktu IntronA można rozpocząć, jeśli możliwe jest utrzymanie stężenia TSH w granicach normy za pomocą stosowanego leczenia. Obserwowano zaburzenia czynności tarczycy w czasie leczenia interferonem alfa 2-b i rybawiryną. Jeśli stwierdzi się zaburzenie czynności tarczycy, należy oceniać stan tarczycy pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie. Dzieci i młodzież należy badać co 3 miesiące w celu wykrycia zaburzeń czynności tarczycy (np. TSH).

Współistniejące zakażenie HCV i HIV
U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV i poddawanych intensywnej terapii przeciwretrowirusowej (HAART, ang. Highly Active Anti-Retroviral Therapy) występuje zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej. Należy zachować szczególną ostrożność dołączając IntronA i rybawirynę do terapii HAART (patrz ChPL rybawiryny). U pacjentów leczonych produktem IntronA i

rybawiryną w skojarzeniu z zydowudyną może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości.
U pacjentów zakażonych jednocześnie HCV i HIV, z zaawansowaną marskością wątroby, poddawanych terapii HAART może występować zwiększone ryzyko dekompensacji czynności wątroby i zgonu. Dołączenie samego interferonu alfa lub w skojarzeniu z rybawiryną może zwiększać to ryzyko w tej podgrupie pacjentów.

Zaburzenia zębów i przyzębia
U pacjentów otrzymujących produkt IntronA w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i przyzębia. Mogą one prowadzić do utraty zębów. Ponadto, suchość w jamie ustnej może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej jamy ustnej w czasie długotrwałego leczenia produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą wystąpić wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy zalecić pacjentowi dokładne wypłukanie jamy ustnej po wymiotach.

Badania laboratoryjne
Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo podczas leczenia produktem IntronA należy u każdego pacjenta wykonać standardowe badania hematologiczne i biochemiczne (morfologia z rozmazem, liczba płytek, elektrolity, enzymy wątrobowe, białko w surowicy, bilirubina i kreatynina w surowicy).

Podczas leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C zalecany jest następujący schemat wykonywania badań: w 1., 2., 4., 8., 12., 16. tygodniu i następnie co drugi miesiąc do zakończenia leczenia. Jeśli w trakcie leczenia produktem IntronA aktywność AlAT zwiększy się co najmniej dwukrotnie w stosunku do wartości początkowej, leczenie produktem IntronA można kontynuować dopóki nie wystąpią podmiotowe i przedmiotowe objawy niewydolności wątroby. W okresie występowania zwiększonej aktywności AlAT, co dwa tygodnie należy wykonywać następujące badania, oceniające czynność wątroby: AlAT, czas protrombinowy, fosfataza zasadowa, albuminy i bilirubina.

U pacjentów leczonych z powodu czerniaka złośliwego, ocena czynności wątroby oraz leukocytoza z rozmazem musi być wykonana co tydzień w fazie indukcyjnej leczenia i co miesiąc w fazie podtrzymującej.

Wpływ na płodność
Interferon może zmniejszać płodność (patrz punkty 4.6 i 5.3).

Ważne informacje dotyczące niektórych składników produktu IntronA
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 1,2 ml, to znaczy jest zasadniczo wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Musi być zachowana ostrożność podczas stosowania leków narkotycznych, nasennych i uspokajających równocześnie z produktem IntronA.

Interakcje między produktem IntronA i innymi produktami leczniczymi nie zostały w pełni ocenione. Stosując produkt IntronA w skojarzeniu z innymi lekami o potencjalnym działaniu mielosupresyjnym należy zachować ostrożność.

Interferony mogą wpływać na metaboliczne procesy utleniania. Należy o tym pamiętać w czasie jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które są metabolizowane tą drogą, jak pochodne ksantyny - teofilina lub aminofilina. W czasie jednoczesnego stosowania pochodnych ksantynowych, należy monitorować poziom teofiliny w osoczu i w razie konieczności zmodyfikować dawki leków.

Nacieki w płucach, śródmiąższowe zapalenie płuc oraz zapalenie płuc, czasami prowadzące do zgonu, obserwowano rzadko u pacjentów leczonych interferon alfa, w tym leczonych produktem IntronA. Etiologia nie została określona. Objawy te były zgłaszane częściej, gdy jednocześnie z interferonem alfa stosowano shosaikoto, chiński lek ziołowy (patrz punkt 4.4).

Podawanie produktu IntronA jednocześnie z chemioterapeutykami (np. z Ara-C, cyklofosfamidem, doksorubicyną, tenipozydem) może prowadzić do zwiększenia ryzyka toksyczności (nasilenie i czas trwania) (patrz punkt 4.4).

Patrz również ChPL rybawiryny, jeśli IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Wyniki badania klinicznego, w którym oceniano leczenie skojarzone telbiwudyną w dawce wynoszącej 600 mg na dobę i pegylowanym interferonem alfa-2a, podawanym raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych, w dawce wynoszącej 180 mikrogramów, wskazują na to, że takie leczenie skojarzone wiąże się ze zwiększeniem ryzyka rozwoju neuropatii obwodowej. Mechanizm leżący u podłoża tego zjawiska jest nieznany (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego telbiwudyny). Ponadto nie wykazano bezpieczeństwa ani skuteczności skojarzonego leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B telbiwudyną i interferonami. Z tego względu stosowanie produktu leczniczego IntronA w skojarzeniu z telbiwudyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia. U kobiet leczonych ludzkim interferonem leukocytarnym stwierdzano zmniejszenie stężenia estradiolu i progesteronu.

IntronA należy ostrożnie stosować u płodnych mężczyzn.

Leczenie skojarzone z rybawiryną
Rybawiryna stosowana w okresie ciąży wywołuje ciężkie wady wrodzone. Pacjentki oraz partnerki pacjentów leczonych produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną powinny zachować szczególne środki ostrożności, aby uniknąć zajścia w ciążę. Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci lub ich partnerki powinni stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu (patrz ChPL rybawiryny).

Ciąża
Brak wystarczających danych dotyczących stosowania interferonu alfa-2b u kobiet w ciąży.
Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. IntronA można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Leczenie skojarzone z rybawiryną
U kobiet ciężarnych leczenie rybawiryną jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią
Nie wiadomo czy składniki produktu przenikają do mleka u ludzi. Z uwagi na możliwość wystąpienia objawów niepożądanych u karmionych niemowląt, należy zaprzestać karmienia piersią przed rozpoczęciem leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Należy pacjenta poinformować, że w czasie leczenia produktem IntronA może odczuwać zmęczenie, senność lub splątanie. Dlatego zaleca się, aby nie prowadził samochodu ani nie obsługiwał maszyn w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane rybawiryny - patrz ChPL rybawiryny, jeśli IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

W badaniach klinicznych wykonanych w szerokim zakresie wskazań i w szerokim zakresie dawek (od 6 milionów j.m./m^2 pc./tydzień w przypadku białaczki włochatokomórkowej do 100 milionów j.m./m^2 pc./tydzień w przypadku czerniaka), do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: gorączka, zmęczenie, bóle głowy i bóle mięśni. Gorączka i zmęczenie często przemijały w ciągu 72 godzin po przerwaniu lub zaprzestaniu podawania leku.

Dorośli
W badaniach klinicznych prowadzonych wśród populacji chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu C, pacjenci otrzymywali produkt IntronA w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną przez 1 rok. Wszyscy pacjenci, uczestniczący w tych badaniach otrzymywali 3 miliony j.m. produktu IntronA trzy razy w tygodniu. W **Tabeli 1** przedstawiona jest częstość zgłaszanych działań niepożądanych (związanych z leczeniem) wśród biorących udział w badaniach klinicznych, nieleczonych wcześniej pacjentów, którym podawano produkt przez 1 rok. Nasilenie objawów było z reguły lekkie do umiarkowanego. Działania niepożądane przedstawione w **Tabeli 1** są oparte na doświadczeniu zdobytym w badaniach klinicznych lub badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu na rynek. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i uporządkowano wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do 1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działań niepożądanych jest wymieniona zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Zapalenie gardła*, zakażenia wirusowe*
Często:	Zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, opryszczka pospolita (oporna), zapalenie błony śluzowej nosa
Niezbyt często:	Zakażenia bakteryjne
Rzadko:	Zapalenie płuc[§], posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Leukopenia
Często:	Trombocytopenia, limfadenopatia, limfopenia
Bardzo rzadko:	Anemia aplastyczna
Nieznana:	Aplazja czerwonokrwinkowa, idiopatyczna plamica małopłytkowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa
Zaburzenia układu immunologicznego[§]	
Bardzo rzadko:	Sarkoidoza, zaostrzenie sarkoidozy
Nieznana:	Toczeń trzewny układowy, zapalenie naczyń, reumatoidalne zapalenie stawów (nowo zdiagnozowane lub nasilenie objawów), zespół Vogt-Koyanagi-Harada, ostre reakcje nadwrażliwości obejmujące pokrzywkę, obrzęk naczyniowy, skurcz oskrzeli, anafilaksję[§]

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną	
Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Niedoczynność tarczycy [§], nadczynność [§]
Bardzo rzadko:	Cukrzyca, nasilenie cukrzycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Hipokalcemia, odwodnienie, hiperurykemia, pragnienie
Bardzo rzadko:	Hiperglikemia, hipertriglicerydemia[§], nasilenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne[§]	
Bardzo często:	Depresja, bezsenność, niepokój, chwiejność emocjonalna*, pobudzenie, nerwowość
Często:	Splątanie, zaburzenia snu, osłabienie popędu seksualnego
Rzadko:	Myśli samobójcze
Bardzo rzadko:	Samobójstwo, próby samobójcze, agresywne zachowanie (czasami skierowane przeciwko innym), psychoza, również z omamami
Nieznana:	Wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi, zmiany stanu psychicznego[§], mania, zaburzenia afektywne dwubiegunowe
Zaburzenia układu nerwowego§	
Bardzo często:	Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia koncentracji, suchość w ustach
Często:	Drżenia, parestezje, hipoestezja, migrena, uderzenia gorąca, senność, wypaczone odczuwanie smaku
Niezbyt często	Neuropatia obwodowa
Bardzo rzadko:	Krwotok mózgowo- naczyniowy, niedokrwienie mózgowo-naczyniowe, drgawki, upośledzenie świadomości, encefalopatia
Nieznana:	Mononeuropatie, śpiączka§
Zaburzenia oka	
Bardzo często:	Niewyraźne widzenie
Często:	Zapalenie spojówek, nieprawidłowe widzenie, zaburzenie gruczołu łzowego, ból oka
Rzadko:	Wylewy do siatkówki§, retinopatie (również obrzęk plamki), niedrożność tętnicy lub żyły siatkówkowej§, zapalenie nerwu wzrokowego, tarcza zastoinowa, utrata ostrości widzenia lub pola widzenia, objaw „ognisk waty”§
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	Zawroty głowy, szumy uszne
Bardzo rzadko:	Głuchota, zaburzenia słyszenia
Zaburzenia serca	
Często:	Kołatanie serca, tachykardia
Rzadko:	Kardiomiopatia
Bardzo rzadko:	Zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego
Nieznana:	Zastoinowa niewydolność serca, wysięk osierdziowy, arytmia
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Nadciśnienie tętnicze
Bardzo rzadko:	Niedokrwienie obwodowe, niedociśnienie tętnicze§

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną	
Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często:	Duszność*, kaszel*
Często:	Krwawienie z nosa, zaburzenia oddychania, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, suchy kaszel
Bardzo rzadko:	Nacieki płucne§, zapalenie płuc§
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zapalenie jamy ustnej, dyspepsja
Często:	Wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, ból w prawym nadbrzuszu, zapalenie języka, zapalenie dziąseł, zaparcie, luźne stolce
Bardzo rzadko:	Zapalenie trzustki, niedokrwienne zapalenie jelita grubego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, krwawienie z dziąseł
Nieznana:	Zaburzenia przyzębia, zaburzenia zębów§
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Hepatomegalia
Bardzo rzadko:	Toksyczne uszkodzenie wątroby (również śmiertelne)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Łysienie, świąd*, suchość skóry*, wysypka*, zwiększona potliwość
Często:	Łuszczyca (nowo zdiagnozowana lub nasilenie objawów)§, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka toczniowa, wyprysk, rumień, zaburzenia skóry
Bardzo rzadko:	Zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Ból mięśni, ból stawów, ból mięśniowo-szkieletowy
Często:	Zapalenie stawów
Bardzo rzadko:	Rabdomioliza, zapalenie mięśni, kurcze nóg, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Częstomocz
Bardzo rzadko:	Zaburzenie czynności nerek, niewydolność nerek, zespół nerczycowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często:	Brak miesiączki, ból piersi, nieprawidłowe miesiączkowanie, krwawienie z dróg rodnych, zaburzenie cyklu miesiączkowego, zaburzenia pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, zmęczenie, sztywność, gorączka§, objawy grypopodobne§, astenia, drażliwość, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie
Często:	Ból w miejscu wstrzyknięcia
Bardzo rzadko:	Martwica w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk twarzy
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Spadek masy ciała

* Te działania niepożądane były wyłącznie związane ze stosowaniem samego produktu IntronA

§ Patrz punkt 4.4

Powyższe działania niepożądane były także zgłaszane w czasie stosowania produktu IntronA w monoterapii.

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C są reprezentatywne dla całej grupy działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem produktu IntronA również w innych wskazaniach, przy czym częstość ich występowania niekiedy zależy od zastosowanej dawki leku. Na przykład w badaniu, w którym stosowano leczenie pomocnicze produktem IntronA w dużych dawkach u pacjentów z czerniakiem, częstość występowania zmęczenia, gorączki, bólów mięśniowych, neutropenii lub niedokrwistości, jadłowstrętu, nudności i wymiotów, biegunki, dreszczy, objawów grypopodobnych, depresji, łysienia, zmian odczuwania smaku oraz zawrotów głowy była większa niż w badaniu dotyczącym zapalenia wątroby typu C. Stopień nasilenia działań niepożądanych także zwiększał się wraz ze zwiększeniem dawki (wg WHO stopień III i IV, odpowiednio u 66% i 14% pacjentów), podczas gdy działania o nasileniu lekkim do średniego związane były zwykle z małymi dawkami. Dzięki modyfikacji dawki zwykle następowało złagodzenie działań niepożądanych.

Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza arytmia, wydają się być związane z aktualną chorobą serca lub wcześniejszym leczeniem produktami o działaniu kardiotoksycznym (patrz punkt 4.4). Kardiomiopatię, która może przemijać po zaprzestaniu podawania interferonu, obserwowano rzadko u pacjentów, u których wcześniej nie stwierdzano choroby serca (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych interferonami alfa donoszono o występowaniu różnych chorób autoimmunologicznych, w tym chorób tarczycy, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów (ujawnienie lub nasilenie istniejącej choroby), idiopatycznej i zakrzepowej plamicy małopłytkowej, zapalenia naczyń, neuropatii, w tym mononeuropatii (patrz również punkt 4.4).

Do istotnych klinicznie nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, występujących najczęściej po podaniu dawek większych niż 10 milionów j.m. na dobę, należały zmniejszenie liczby granulocytów i leukocytów; zmniejszenie stężenia hemoglobiny i liczby płytek krwi; zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej i LDH oraz stężenia kreatyniny i azotu mocznikowego w surowicy. Obserwowano niedokrwistość aplastyczną o umiarkowanym nasileniu i zwykle przemijającą. Zwiększenie aktywności w surowicy AlAT/AspAT (SGPT/SGOT) obserwowano u niektórych pacjentów, którzy nie chorowali na zapalenie wątroby oraz u chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B, co może wiązać się z eliminacją wirusowego DNAp.

Populacja dzieci i młodzieży

Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby typu C - leczenie skojarzone z rybawiryną

W badaniach klinicznych z udziałem 118 dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 16 lat), u 6% przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych. Chociaż w czasie leczenia występuje specyficzne dla dzieci i młodzieży niebezpieczeństwo zahamowania rozwoju fizycznego, wyrażane jako zmniejszenie percentyla wzrostu (średnie zmniejszenie o 9 percentyli) i masy ciała (średnie zmniejszenie o 13 percentyli), profil działań niepożądanych w badanej, ograniczonej populacji dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego u dorosłych. W 5-letnim okresie obserwacji po zakończeniu leczenia średni wzrost dzieci pozostawał na 44. percentylu, czyli poniżej mediany dla reprezentatywnej populacji i poniżej średniego wzrostu początkowego (48. percentyl). U 20 (21%) z 97 dzieci wystąpiło zmniejszenie percentyla wzrostu o > 15 percentyli, w tym u 10 z tych 20 dzieci nastąpiło zmniejszenie percentyla wzrostu o > 30 percentyli od rozpoczęcia leczenia do zakończenia okresu długotrwałej obserwacji (do 5 lat). Podczas trwającego do 48 tygodni leczenia skojarzonego z zastosowaniem produktu IntronA i rybawiryny zaobserwowano zahamowanie wzrostu, nie jest pewne, czy przemijające. W szczególności zmniejszenie średniego percentyla wzrostu od rozpoczęcia do zakończenia okresu długotrwałej obserwacji był najbardziej wyraźny u dzieci w wieku przedpokwitaniowym (patrz punkt 4.4).

Ponadto w czasie leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano także inne psychiczne działania niepożądane (np.

depresja, labilność emocjonalna i senność) (patrz punkt 4.4). Dodatkowo odczyn w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, jadłowstręt, wymioty i labilność emocjonalna występowały częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. U 30% pacjentów była konieczna modyfikacja dawki, najczęściej z powodu niedokrwistości i neutropenii.

Działania niepożądane przedstawione w **Tabeli 2** są oparte na doświadczeniu zdobytym w dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych wśród dzieci i młodzieży. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i uporządkowano wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do 1/10). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2 Działania niepożądane bardzo częste i częste zgłaszane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną
Bardzo często (≥1/10) - Często (≥1/100 do <1/10)

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Bardzo często: Często:	 Zakażenia wirusowe, zapalenie gardła Zakażenia grzybicze, zakażenia bakteryjne, zakażenia płuc, zapalenie ucha środkowego, ropień okołozębowy, opryszczka pospolita, zakażenia układu moczowego, zapalenie pochwy, zapalenie żołądka i jelit
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) Często:	 Nowotwór (nieokreślone)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego **Bardzo często:** Często:	 Niedokrwistość, neutropenia Trombocytopenia, limfadenopatia
Zaburzenia endokrynologiczne Bardzo często: Często:	 Niedoczynność tarczycy§ Nadczynność tarczycy§, wirylizm
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo często: Często:	 Anoreksja Hipertriglicerydemia§, hiperurykemia, wzmożone łaknienie
Zaburzenia psychiczne§ Bardzo często: Często:	 Depresja, chwiejność emocjonalna, bezsenność Myśli samobójcze, reakcje agresywne, splątanie, zaburzenia zachowania, pobudzenie, somnambulizm, niepokój, nerwowość, zaburzenia snu, niezwykłe sny, apatia
Zaburzenia układu nerwowego§ Bardzo często: Często:	 Bóle głowy, zawroty głowy Hyperkinezja, drżenia, dysfonia, parestezje, hipoestezja, hiperestezja, zaburzenia koncentracji, senność
Zaburzenia oka Często:	 Zapalenie spojówek, ból oka, nieprawidłowe widzenie, nieprawidłowości gruczołu łzowego
Zaburzenia naczyniowe **Często:**	 Uderzenia gorąca, bladość

Tabela 2 Działania niepożądane bardzo częste i częste zgłaszane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną Bardzo często (≥1/10) - Często (≥1/100 do <1/10)	
Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Często:	Duszność, szybkie oddychanie, krwawienie z nosa, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, podrażnienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, kichanie
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często: Często:	Biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha Owrzodzenie ust, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, ból z prawej strony nadbrzusza, dyspepsja, zapalenie języka, refluks żołądkowo-przełykowy, zaburzenia odbytnicy, zaparcia, luźne stolce, ból zębów, zaburzenia zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Często:	Zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Bardzo często: Często:	Łysienie, wysypka Reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, wyprysk, trądzik, zaburzenia skóry, zaburzenia paznokci, przebarwienia skóry, świąd, suchość skóry, rumień, siniaki, nasilona potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Bardzo często:	Ból stawów, ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Często:	Mimowolne oddawanie moczu, zaburzenia w oddawaniu moczu, nietrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Często:	Kobiety: brak miesiączki, krwawienie z dróg rodnych, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia pochwy Mężczyźni: ból jąder
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często: Często:	Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, sztywność, gorączka§, objawy grypopodobne§, złe samopoczucie, drażliwość Ból w klatce piersiowej, astenia, obrzęk, ból w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne Bardzo często:	Zmniejszenie wskaźnika wzrostu [zmniejszenie wzrostu i (lub) masy ciała w stosunku do wieku]§
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach Często:	Uszkodzenie skóry

§ Patrz punkt 4.4

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania, który by powodował ostre objawy kliniczne. Jednakże, podobnie jak w przypadku jakiegokolwiek farmakologicznie czynnego związku, zaleca się leczenie objawowe z częstym monitorowaniem czynności życiowych oraz ścisłą obserwację pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: interferon alfa-2b, kod ATC: L03A B05

IntronA jest jałową, stabilną postacią wysoko oczyszczonego interferonu alfa-2b otrzymanego metodą rekombinacji DNA. Rekombinowany interferon alfa-2b jest rozpuszczalnym w wodzie białkiem o masie cząsteczkowej wynoszącej około 19 300 daltonów. Uzyskiwany jest ze szczepu *E. coli*, w który wbudowano zmieniony genetycznie plazmid zawierający gen interferonu alfa-2b pochodzący z ludzkich leukocytów.

Aktywność produktu IntronA jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.), przy czym 1 mg rekombinowanego białka interferonu alfa-2b odpowiada 2,6 x 10^8 j.m. Jednostki międzynarodowe określa się przez porównanie aktywności rekombinowanego interferonu alfa-2b z aktywnością międzynarodowego produktu referencyjnego ludzkiego interferonu leukocytarnego, określoną przez Światową Organizację Zdrowia.

Interferony są rodziną niskocząsteczkowych białek o masie cząsteczkowej wynoszącej około 15 000 do 21 000 daltonów. Są one wytwarzane i wydzielane przez komórki w odpowiedzi na zakażenia wirusem lub różne induktory syntetyczne i biologiczne. Zidentyfikowano trzy główne klasy interferonów: alfa, beta i gamma. Te trzy główne klasy nie są jednorodne i mogą zawierać kilka różniących się masą cząsteczkową rodzajów interferonów. Zidentyfikowano ponad 14 genetycznie różnych ludzkich interferonów alfa. IntronA został sklasyfikowany jako rekombinowany interferon alfa-2b.

Interferony oddziałują na komórkę przez wiązanie się ze swoistymi receptorami na powierzchni komórki. Ludzkie receptory interferonów, jakie wyizolowano z ludzkich komórek limfoblastoidalnych (komórek Daudiego), są białkami o bardzo asymetrycznej budowie. Są one selektywne dla interferonów ludzkich, ale nie mysich, co sugeruje swoistość gatunkową. Również badania z innymi interferonami wykazują, że związki te są swoiste gatunkowo. Mimo to, niektóre gatunki małp, np. rezusy, są wrażliwe na farmakodynamiczną stymulację w wyniku kontaktu z ludzkim interferonem typu 1.

Na podstawie wyników kilku badań sugeruje się, że po związaniu z błoną komórkową, interferon inicjuje sekwencję zdarzeń wewnątrzkomórkowych, w tym indukcję określonych enzymów. Uważa się, że ten proces, przynajmniej częściowo warunkuje różne odpowiedzi komórkowe na interferon, w tym hamowanie replikacji wirusów w zakażonych komórkach, zahamowanie proliferacji komórek i takie działania immunomodulujące, jak pobudzenie aktywności fagocytarnej makrofagów oraz pobudzenie aktywności cytotoksycznej limfocytów w stosunku do komórek docelowych. Każdy z tych mechanizmów może składać się na działanie terapeutyczne interferonu.

Rekombinowany interferon alfa-2b wykazywał aktywność antyproliferacyjną w badaniach wykonanych zarówno na hodowlach komórek zwierzęcych i ludzkich, jak i na przeszczepach nowotworów ludzkich u zwierząt. W warunkach *in vitro* wykazano dużą aktywność immunomodulującą.

Rekombinowany interferon alfa-2b hamuje również replikację wirusów tak w warunkach *in vitro*, jak *in vivo*. Chociaż dokładny mechanizm działania rekombinowanego interferonu alfa-2b jest nieznany, wydaje się, że lek zmienia metabolizm komórek gospodarza. Prowadzi to do zahamowania replikacji

wirusów, a jeżeli już do niej dojdzie, potomne wiriony są niezdolne do opuszczenia komórki gospodarza.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B
Obecne doświadczenia kliniczne u pacjentów leczonych interferonem alfa-2b przez 4 do 6 miesięcy wskazują, że terapia ta może powodować eliminację HBV-DNA z surowicy. Obserwuje się poprawę w badaniu histologicznym wątroby. U dorosłych pacjentów, u których nie stwierdza się HBeAg ani HBV-DNA, obserwuje się istotne zmniejszenie chorobowości i umieralności.

Interferon alfa-2b (6 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu przez 6 miesięcy) podawany był dzieciom z przewlekłym, czynnym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Z powodu nieprawidłowości metodologicznych nie można było wykazać skuteczności tego leczenia. Ponadto u dzieci leczonych interferonem alfa-2b obserwowano niższy wskaźnik wzrostu ciała oraz przypadki depresji.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u dorosłych pacjentów
Trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskano u 47% dorosłych pacjentów otrzymujących interferon w skojarzeniu z rybawiryną. Większą skuteczność stwierdzono stosując pegylowany interferon w skojarzeniu z rybawiryną (w badaniu u wcześniej nieleczonych pacjentów, którym podawano rybawirynę w dawce > 10,6 mg/kg mc., $p < 0,01$, osiągnięto wskaźnik trwałej odpowiedzi wirusologicznej wynoszący 61%).

Skuteczność produktu IntronA stosowanego w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną oceniano w 4 randomizowanych badaniach klinicznych III fazy, w których uczestniczyło 2552 pacjentów dotychczas nieleczonych interferonem, z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. W badaniach tych porównywano skuteczność stosowania produktu IntronA w monoterapii i leczeniu skojarzonym z rybawiryną. Skuteczność definiowana była jako uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. U pacjentów uczestniczących w tych badaniach przewlekłe zapalenie wątroby typu C było potwierdzone dodatnim wynikiem badania HCV-RNA metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) (> 100 kopii/ml), potwierdzonym histologicznie w materiale z biopsji przewlekłym zapaleniem wątroby, przy braku innych przyczyn przewlekłego zapalenia wątroby, oraz zwiększoną aktywnością AlAT w surowicy.

IntronA podawano w dawce 3 milionów j.m. trzy razy w tygodniu w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną. Większość pacjentów w opisywanych badaniach klinicznych była leczona przez jeden rok. Wszyscy pacjenci byli kontrolowani przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia w celu oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Wyniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej w grupach leczonych produktem IntronA w monoterapii lub w ramach leczenia skojarzonego z rybawiryną (w dwóch różnych badaniach) przedstawiono w **Tabeli 3**.

Jednoczesne stosowanie produktu IntronA z rybawiryną u dotychczas nieleczonych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, zwiększało skuteczność produktu IntronA co najmniej dwukrotnie. Genotyp HCV oraz początkowe miano wirusa są znanymi czynnikami prognostycznymi wpływającymi na odpowiedź na leczenie. Większy wskaźnik odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu leczenia skojarzonego produktem IntronA i rybawiryną w porównaniu do monoterapii produktem IntronA, utrzymuje się we wszystkich podgrupach pacjentów. Korzyść z leczenia skojarzonego produktem IntronA + rybawiryna jest szczególnie znacząca w najtrudniejszej do leczenia grupie pacjentów (genotyp 1 i duże miano wirusa) (**Tabela 3**).

Wskaźniki odpowiedzi w tych badaniach zwiększały się wraz z lepszym stosowaniem się pacjentów do zaleceń lekarskich. Niezależnie od genotypu, u pacjentów, którym podawano produkt IntronA w skojarzeniu z rybawiryną i którzy otrzymali ≥ 80% przewidzianego dla nich leczenia, stwierdzono wyższe wskaźniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 6 miesięcy po zakończeniu rocznego leczenia, w porównaniu do tych, którzy przyjęli < 80% leczenia (56% vs. 32% w badaniu C/I98-580).

Tabela 3 Trwała odpowiedź wirusologiczna po zastosowaniu produktu IntronA + rybawiryna (jeden rok leczenia) w zależności od genotypu i miana wirusa			
Genotyp HCV	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Wszystkie genotypy	**16%**	**41%**	**47%**
Genotyp 1	9%	29%	33%
Genotyp 1 ≤ 2 miliony kopii/ml	25%	33%	45%
Genotyp 1 > 2 miliony kopii/ml	3%	27%	29%
Genotyp 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu)
I/R IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu) + rybawiryna (1000/1200 mg/dobę)

Pacjenci zakażeni jednocześnie wirusem HCV i HIV
Przeprowadzono dwa badania kliniczne u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem wirusem HCV i HIV. Podsumowując wyniki uzyskane z obydwu badań, u pacjentów, którzy przyjmowali produkt IntronA w skojarzeniu z rybawiryną, mniej prawdopodobne było uzyskanie odpowiedzi na leczenie, niż u pacjentów przyjmujących pegylowany interferon alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną. Odpowiedź na leczenie uzyskana w tych dwóch badaniach przedstawiona jest w **Tabeli 4**. Badanie 1 (RIBAVIC; P01017) było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano 412 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. Pacjenci zostali przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej pegylowany interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/tydzień) w skojarzeniu z rybawiryną (800 mg na dobę) lub produkt IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu) w skojarzeniu z rybawiryną (800 mg na dobę) przez 48 tygodni z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu leczenia. Badanie 2 (P02080) było randomizowanym, jednoośrodkowym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano 95 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. Pacjenci zostali przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej pegylowany interferon alfa-2b (100 lub 150 µg/tydzień w zależności od masy ciała) w skojarzeniu z rybawiryną (800-1200 mg/dobę w zależności od masy ciała) lub produkt IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu) w skojarzeniu z rybawiryną (800-1200 mg/dobę w zależności od masy ciała). Czas trwania leczenia wynosił 48 tygodni z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu terapii, z wyjątkiem pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 2 lub 3 oraz z mianem wirusa < 800 000 j.m./ml (Amplicor), u których czas trwania leczenia wynosił 24 tygodnie z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu terapii.

Tabela 4 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od genotypu uzyskana po leczeniu produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną, w porównaniu z odpowiedzią uzyskaną po leczeniu pegylowanym interferonem alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem wirusem HCV i HIV						
	Badanie 1[1]			**Badanie 2**[2]		
	pegylowany interferon alfa-2b (1,5 µg/kg mc./ tydzień) + rybawiryna (800 mg)	IntronA (3 M j.m. TIW) + rybawiryna (800 mg)	wartość p[a]	pegylowany interferon alfa-2b (100 lub 150[c] µg/tydzień) + rybawiryna (800-1200 mg)[d]	IntronA (3 M j.m. TIW) + rybawiryna (800-1200 mg)[d]	wartość p[b]
Wszyscy	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

M j.m. = milion jednostek międzynarodowych; TIW = trzy razy w tygodniu.
a: poziom istotności dla testu Cochran-Mantel Heanszel Chi-kwadrat.
b: poziom istotności dla testu chi-kwadrat.
c: pacjenci o masie ciała < 75 kg otrzymywali 100 µg/tydzień pegylowanego interferonu alfa-2b, natomiast pacjenci o masie ciała ≥ 75 kg otrzymywali 150 µg/tydzień pegylowanego interferonu alfa-2b.
d: stosowano następujące dawki rybawiryny: 800 mg u pacjentów o masie ciała < 60 kg, 1000 mg u pacjentów o masie ciała 60-75 kg, 1200 mg u pacjentów o masie ciała > 75 kg.

[1]Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Pacjenci z nawrotem choroby
W dwóch badaniach klinicznych stosowano IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną łącznie u 345 pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby po zastosowaniu interferonu alfa. U pacjentów tych dodanie rybawiryny do produktu IntronA zwiększyło 10-krotnie skuteczność w stosunku do monoterapii produktem IntronA w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C (48,6% vs. 4,7%). Wzrost skuteczności obejmował zanik HCV w surowicy (< 100 kopii/ml, określone metodą PCR), poprawę w postaci zmniejszenia stanu zapalnego wątroby oraz normalizację aktywności AlAT i utrzymywał się po 6 miesiącach od zakończenia leczenia.

Skuteczność długoterminowa
Do dużego badania zakwalifikowano 1071 pacjentów, leczonych we wcześniejszym badaniu niepegylowanym interferonem alfa-2b lub niepegylowanym interferonem alfa-2b i rybawiryną, aby ocenić czas utrzymywania się trwałej odpowiedzi wirusologicznej i wpływ trwałej eliminacji wirusa na wynik kliniczny. 462 pacjentów obserwowano długotrwale przez okres co najmniej 5 lat. Tylko u 12 z 492 pacjentów z trwałą odpowiedzią nastąpił nawrót w czasie trwania tego badania. Według Kaplana-Meiera, czas utrzymywania się trwałej odpowiedzi powyżej 5 lat wynosi u wszystkich pacjentów 97%, z 95% poziomem ufności [95%, 99%].
Trwała odpowiedź wirusologiczna występująca po leczeniu przewlekłego zakażenia HCV niepegylowanym interferonem alfa-2b (w skojarzeniu z rybawiryną lub bez) polega na długotrwałym usunięciu wirusa i prowadzi do ustąpienia zakażenia wątroby oraz do klinicznego „wyleczenia" przewlekłego zakażenia HCV. Jednakże nie wyklucza to możliwości występowania schorzeń wątroby (w tym raka wątroby) u pacjentów z marskością wątroby.

<u>Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby typu C w populacji dzieci i młodzieży</u>
Przeprowadzono trzy badania kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży; dwa z nich prowadzono z interferonem i rybawiryną, a jedno z pegylowanym interferonem i rybawiryną. Mniej prawdopodobne

było uzyskanie odpowiedzi u pacjentów otrzymujących IntronA i rybawirynę, niż u pacjentów otrzymujących pegylowany interferon alfa-2b i rybawirynę.

Dzieci i młodzież w wieku od 3 do 16 lat ze skompensowanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i dającym się oznaczyć stężeniem HCV RNA (oznaczanym w wybranym labortorium z zastosowaniem doświadczalnej metody RT-PCR) zostały zakwalifikowane do dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych. Pacjenci otrzymywali produkt IntronA w dawce 3 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu w skojarzeniu z rybawiryną w dawce 15 mg/kg mc./dobę przez 1 rok i byli obserwowani przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Do badań zakwalifikowano 118 pacjentów: 57% płci męskiej, 80% rasy kaukaskiej, i 78% zakażonych wirusem o genotypie 1, 64% w wieku ≤ 12 lat. W tej populacji przeważały dzieci z lekkim do średnio nasilonego wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Stopień trwałej odpowiedzi wirusologicznej u dzieci i młodzieży w dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych był podobny do obserwowanego u dorosłych. Z powodu braku danych pochodzących z tych dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych u dzieci z szybkim rozwojem choroby oraz możliwości wystąpienia działań niepożądanych, należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka skojarzonego stosowania rybawiryny i interferonu alfa-2b w tej populacji (patrz punkty 4.1, 4.4 i 4.8).

Wyniki badań zebrano w **Tabeli 5**.

Tabela 5 Trwały stopień odpowiedzi wirusologicznej: dzieci i młodzież wcześniej nieleczeni	
	IntronA 3 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu + **rybawiryna 15 mg/kg mc./dobę**
Odpowiedź całkowita[a] (n=118)	54 (46%)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36%)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

* Liczba (%) pacjentów

[a] Definiowana jako HCV RNA poniżej limitu wykrywalności doświadczalnej metody RT-PCR pod koniec okresu leczenia i w czasie obserwacji po zakończeniu leczenia

Skuteczność długoterminowa

W pięcioletnim, długoterminowym, obserwacyjnym badaniu kontrolnym uczestniczyło 97 pacjentów pediatrycznych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C po leczeniu standardowym interferonem prowadzonym w ramach badań wieloośrodkowych. Badanie to ukończyło 70% (68/97) spośród wszystkich zakwalifikowanych do niego pacjentów, przy czym u 75% (42/56) stwierdzono trwałą odpowiedź. Celem badania była coroczna ocena trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) oraz ocena wpływu ciągłych ujemnych wyników wirusologicznych na wyniki kliniczne u pacjentów z trwałą odpowiedzią 24 tygodnie po leczeniu prowadzonym przez 48 tygodni z zastosowaniem interferonu alfa-2b i rybawiryny. U wszystkich pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, poza jednym, utrzymywała się trwała odpowiedź wirusologiczna w długotrwałym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia interferonem alfa-2b z rybawiryną. Trwała odpowiedź w okresie 5 lat oszacowana metodą Kaplana-Meiera wynosi 98% [95% CI: 95%, 100%] dla pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, leczonych interferonem alfa-2b i rybawiryną. Ponadto u 98% (51/52) osób z prawidłową aktywnością AlAT podczas kontroli w tygodniu 24. utrzymywała się prawidłowa aktywność AlAT podczas ostatniej wizyty.

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) po leczeniu przewlekłego zakażenia HCV z zastosowaniem niepegylowanego interferonu alfa-2b i rybawiryny prowadzi do długoterminowej eliminacji wirusa, co jest związane z ustąpieniem zapalenia wątroby i klinicznym „wyleczeniem" przewlekłego zakażenia HCV. Jednak nie wyklucza to wystąpienia zaburzeń czynności wątroby u pacjentów z marskością (w tym z rakiem wątrobowokomórkowym).

Wyniki badania klinicznego z użyciem pegylowanego interferonu alfa-2b i rybawiryny
W wieloośrodkowym badaniu klinicznym, dzieci i młodzież w wieku od 3 do 17 lat z wyrównanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i dającym się oznaczyć stężeniem HCV-RNA, leczono peginterferonem alfa-2b w dawce 60 μg/m^2 pc. i rybawiryną w dawce 15 mg/kg mc. na dobę raz w tygodniu, w zależności od genotypu HCV i początkowego miana wirusa. Wszystkich pacjentów obserwowano przez 24 tygodnie po leczeniu. Leczeniu poddawano w sumie 107 pacjentów, z czego 52% było płci żeńskiej, 89% było rasy białej, 67% było zakażonych wirusem HCV o genotypie 1, a 63% było w wieku < 12 lat. W tej populacji przeważały dzieci z lekkim lub średnio nasilonym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Ze względu na brak danych dotyczących dzieci z ostrą progresją choroby oraz możliwość wystąpienia działań niepożądanych, należy dokładnie rozważyć w tej populacji stosunek korzyści do ryzyka skojarzonego stosowania pegylowanego interferonu alfa-2b i rybawiryny (patrz ChPL peginterferonu alfa-2b i rybawiryny punkt 4.4). Wyniki badania są przedstawione w **Tabeli 6**.

Tabela 6 Wskaźniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej [n[a, b] (%)] u dzieci i młodzieży, wcześniej nieleczonych, według genotypu i czasu trwania leczenia – wszyscy pacjenci

n = 107

	24 tygodnie	**48 tygodni**
Wszystkie genotypy	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotyp 1	-	38/72 (53%)
Genotyp 2	14/15 (93%)	-
Genotyp 3[c]	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotyp 4	-	4/5 (80%)

a: Odpowiedź na leczenie była zdefiniowana jako niewykrywalny HCV-RNA 24 tygodnie po leczeniu, z dolną granicą wykrywalności = 125 j.m./ml.

b: n = liczba osób z odpowiedzią/liczba pacjentów z danym genotypem oraz takim samym przydzielonym czasem trwania leczenia.

c: Pacjenci z genotypem 3 i niskim mianem wirusa (< 600 000 j.m./ml) mieli być leczeni przez 24 tygodnie, natomiast pacjenci z genotypem 3 i wysokim mianem wirusa (≥ 600 000 j.m./ml) mieli być leczeni przez 48 tygodni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktu IntronA badane były u zdrowych ochotników po podaniu pojedynczej dawki 5 milionów j.m./m^2 pc. oraz 10 milionów j.m. podskórnie, po podaniu 5 milionów j.m./m^2 pc. domięśniowo oraz po podaniu leku w 30-minutowym wlewie dożylnym. Średnie stężenia interferonu w surowicy po podaniu podskórnym i domięśniowym były porównywalne. Stężenie maksymalne C_{max} wystąpiło po 3-12 godzinach od podania najmniejszej dawki i po 6-8 godzinach po podaniu największej dawki leku. Okres półtrwania interferonu w fazie eliminacji wynosił odpowiednio około 2 do 3 godzin i 6 do 7 godzin. Stężenie w surowicy poniżej granicy wykrywalności stwierdzono odpowiednio po 16 i 24 godzinach po wstrzyknięciu. Zarówno po podaniu podskórnym, jak i domięśniowym, biodostępność była wyższa niż 100%.

Po podaniu dożylnym maksymalne stężenie w surowicy (135 do 273 j.m./ml) występowało pod koniec wlewu, następnie stężenie to zmniejszało się nieco szybciej niż po podaniu podskórnym lub domięśniowym, aż stawało się nieoznaczalne w 4 godziny po ukończeniu wlewu. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił około 2 godzin.

Stężenie interferonu w moczu było poniżej poziomu wykrywalności po podaniu którąkolwiek z trzech dróg.

W badaniach klinicznych monitorowanych przez Schering-Plough, u pacjentów otrzymujących IntronA wykonywano testy w celu wykrycia czynników neutralizujących interferon w próbkach krwi. Czynniki neutralizujące interferon są przeciwciałami, które neutralizują aktywność przeciwwirusową interferonu. Częstość występowania czynników neutralizujących u pacjentów z chorobą nowotworową

leczonych systemowo wynosi 2,9%, a u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby 6,2%. Oznaczane miana są małe prawie we wszystkich przypadkach i nie są zwykle związane z zanikiem odpowiedzi ani z żadnym innym zjawiskiem immunologicznym. U pacjentów z zapaleniem wątroby nie stwierdzono zaniku odpowiedzi, co może być związane z niskimi mianami.

Populacja dzieci i młodzieży
Właściwości farmakokinetyczne produktu IntronA w postaci wstrzyknięć i rybawiryny w postaci kapsułek po podaniu wielokrotnym u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 16 lat z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C zebrano w **Tabeli 7**. Farmakokinetyka produktu IntronA i rybawiryny (dawka znormalizowana) jest podobna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży.

Tabela 7 Średnie wartości (% CV) parametrów farmakokinetycznych dla produktu IntronA i rybawiryny w kapsułkach u dzieci oraz młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C po podaniu wielokrotnym

Parametr	**Rybawiryna** 15 mg/kg mc./dobę w 2 dawkach podzielonych (n = 17)	**IntronA** 3 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (n = 54)
T_{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Klirens l/h/kg	0,27 (27)	Nie oznaczany

*AUC_{12} (ng.h/ml) dla rybawiryny; AUC_{0-24} (j.m.h/ml) dla produktu IntronA

Przenikanie do płynu nasiennego
Badano przenikanie rybawiryny do płynu nasiennego. Jej stężenie w płynie nasiennym jest w przybliżeniu dwukrotnie większe niż w surowicy. Oszacowano jednak ogólny wpływ rybawiryny na organizm partnerki po współżyciu płciowym z leczonym pacjentem i okazało się, że pozostaje on znikomy w porównaniu z terapeutycznym stężeniem rybawiryny w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mimo że interferon jest na ogół uważany za substancję swoistą gatunkowo, to jednak badania dotyczące szkodliwego działania leku wykonano na zwierzętach. Wstrzykiwanie ludzkiego rekombinowanego interferonu alfa-2b przez okres do 3 miesięcy nie spowodowało działania toksycznego u myszy, szczurów i królików. Codzienne podawanie leku małpom cynomolgus w dawce 20 x 10^6 j.m./kg mc./dobę przez 3 miesiące nie spowodowało znaczącej toksyczności. Toksyczność wykazano u małp otrzymujących 100 x 10^6 j.m./kg mc./dobę przez 3 miesiące.

W badaniach z zastosowaniem interferonu u ssaków naczelnych, z wyjątkiem ludzi, stwierdzano zaburzenia cyklu miesiączkowego (patrz punkt 4.4).

Wyniki badań wykonane na zwierzętach, dotyczące wpływu na rozmnażanie, wskazują, że rekombinowany interferon alfa-2b nie działał teratogennie u szczurów ani u królików, ani nie wpływał szkodliwie na ciążę, rozwój płodu lub zdolność rozmnażania u potomstwa narażonych szczurów. Wykazano, że interferon alfa-2b ma działanie poronne u *Macaca mulatta* (makak rezus) po podaniu dawki 90 i 180 razy większej od zalecanej dawki 2 milionów j.m./m^2 pc. podawanej domięśniowo lub podskórnie. Poronienia obserwowano we wszystkich poziomach dawkowania (7,5 miliona, 15 milionów oraz 30 milionów j.m./kg mc.). Po podaniu pośredniej i największej dawki (co odpowiada 90 i 180 razy większej dawce niż zalecana dawka domięśniowa lub podskórna wynosząca 2 miliony j.m./m^2 pc.) liczba poronień była statystycznie istotna w porównaniu do grupy kontrolnej. Wiadomo, że duże dawki innych postaci interferonów alfa i beta powodują brak owulacji oraz mają działanie poronne u rezusów.

W badaniach mutagenności interferonu alfa-2b nie wykazano takiego działania.

IntronA z rybawiryną
Nie badano wpływu leczenia z interferonem alfa-2b na wzrost, rozwój, dojrzałość płciową i zachowanie u młodocianych zwierząt. Wyniki badań przedklinicznych dotyczacych toksyksyczności u młodocianych osobników wykazały niewielkie, zależne od dawki zmniejszenie ogólnego wzrostu szczurzych noworodków, którym podawano lek w skojarzeniu z rybawiryną (patrz punkt 5.3 Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebetol, jeśli produkt leczniczy IntronA jest podawany w skojarzeniu z rybawiryną).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorofosforan bezwodny
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Wersenian sodu
Sodu chlorek
M-krezol
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań q.s.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

15 miesięcy.

Stabilność chemiczna i fizyczna w czasie stosowania utrzymuje się przez 27 dni w temperaturze 2°C–8°C.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia raz otwarty produkt można przechowywać przez najwyżej 27 dni w temperaturze 2°C–8°C. Za inny czas i warunki przechowywania, w czasie stosowania produktu, odpowiada osoba podająca.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
Warunki przechowywania produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1,2 ml roztworu (ilość odpowiadająca 18 milionom j.m.) w dozowniku z wkładem (szkło typu I) zamkniętym z jednej strony przykrywką (aluminium) z osłonką (guma bromobutylowa), a z drugiej strony tłokiem (guma bromobutylowa),
Opakowanie zawiera również 12 igieł do wstrzykiwań i 12 wacików.
Opakowanie zawiera 1,2 lub 8 zestawów.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie wszystkie postaci farmaceutyczne i moce są właściwe dla pewnych wskazań. Należy się upewnić, że wybrano właściwą postać farmaceutyczną i moc.

IntronA, roztwór do wstrzykiwań w automatycznym dozowniku wielodawkowym, jest przeznaczony do podawania podskórnego, po założeniu igły do strzykawki i wybraniu przepisanej dawki leku.

Dozownik wyjąć z lodówki około 30 minut przed podaniem, żeby roztwór do wstrzykiwań osiągnął temperaturę pokojową (nie więcej niż 25°C).

Szczegółowa instrukcja jak podawać produkt podskórnie znajduje się w ulotce dla pacjenta (patrz „Jak samodzielnie wstrzykiwać IntronA").

Każdy dozownik jest przewidziany do stosowania maksymalnie przez cztery tygodnie i należy go następnie wyrzucić. Do podania każdej dawki należy stosować nową igłę do wstrzykiwań. Po każdym użyciu igłę do wstrzykiwań należy wyrzucić z zachowaniem bezpieczeństwa, a dozownik należy natychmiast włożyć do lodówki. W ciągu czterotygodniowego okresu stosowania dozownik może znajdować się w temperaturze 25°C maksymalnie przez 48 godzin (dwie doby), co obejmuje przypadkowe opóźnienia w ponownym włożeniu dozownika do lodówki.
W opakowaniu znajdują się igły i waciki w ilości wystarczającej do podawania produktu IntronA z dozownika w najmniejszej zalecanej dawce. Należy poinstruować pacjenta, aby wszystkie igły i waciki pozostające po podaniu ostatniej dawki z dozownika, były usunięte w sposób odpowiedni i bezpieczny.

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych do podawania pozajelitowego, przed podaniem należy obejrzeć czy roztwór nie zawiera nierozpuszczonych cząsteczek lub nie ma zmienionego koloru. Roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 9 marzec 2000
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 marzec 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IntronA 30 milionów j.m. roztwór do wstrzykiwań w automatycznym dozowniku wielodawkowym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden wstrzykiwacz zawiera 30 milionów j.m. rekombinowanego interferonu alfa-2b wytwarzanego przez szczep *E. coli* z zastosowaniem techniki rekombinowanego DNA w 1,2 ml roztworu.

Jeden ml zawiera 25 milionów j.m. interferonu alfa-2b.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Przejrzysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B
Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z potwierdzoną replikacją wirusa zapalenia wątroby typu B [wykrycie DNA wirusa HBV (HBV-DNA) i antygenu wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBeAg)], ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz z histologicznie potwierdzonym czynnym zapaleniem wątroby i (lub) zwłóknieniem.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Przed rozpoczęciem leczenia preparatem IntronA, należy uwzględnić wyniki badań klinicznych, w których porównywano leczenie preparatem IntronA z pegylowanym interferonem (patrz punkt 5.1).

Dorośli
IntronA jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz bez dekompensacji czynności wątroby, u których stwierdza się RNA wirusa HCV (HCV-RNA) (patrz punkt 4.4).

Najlepszym sposobem stosowania produktu IntronA w tym wskazaniu jest skojarzone podawanie z rybawiryną.

Dzieci w wieku 3 lat i starsze oraz młodzież
IntronA jest wskazany, w schemacie leczenia skojarzonego z rybawiryną, w leczeniu dzieci w wieku 3 lat lub powyżej i młodzieży, chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C wcześniej nieleczonych, bez cech dekompensacji czynności wątroby i ze stwierdzonym HCV-RNA.

Podejmując decyzję o nieodraczaniu leczenia do chwili osiągnięcia wieku dorosłego, należy wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone powodowało zahamowanie wzrostu. Nie ma pewności, czy zahamowanie wzrostu jest przemijające.
Decyzję o rozpoczęciu leczenia należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie (patrz punkt 4.4).

Białaczka włochatokomórkowa
Leczenie pacjentów z białaczką włochatokomórkową.

Przewlekła białaczka szpikowa
Monoterapia
Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia lub translokacją bcr/abl.

Doświadczenie kliniczne wskazuje, że duża lub mała odpowiedź hematologiczna i cytogenetyczna uzyskiwana jest u większości leczonych pacjentów. Duża odpowiedź cytogenetyczna definiowana jest jako < 34% Ph+ komórek białaczkowych w szpiku kostnym, natomiast mała odpowiedź definiowana jest jako ≥ 34%, ale < 90% Ph+ komórek białaczkowych w szpiku.

Leczenie skojarzone
Skojarzone stosowanie interferonu alfa-2b i cytarabiny (Ara-C), podawanej w okresie pierwszych 12 miesięcy leczenia, istotnie zwiększało wskaźnik dużych odpowiedzi cytogenetycznych oraz znacząco zwiększało ogólną przeżywalność po trzech latach w porównaniu do stosowania interferonu alfa-2b w monoterapii.

Szpiczak mnogi
Jako leczenie podtrzymujące u pacjentów, którzy uzyskali obiektywną remisję (ponad 50% zmniejszenie stężenia białka szpiczaka) w wyniku chemioterapii indukcyjnej.

Obecne doświadczenie kliniczne wskazuje, że leczenie podtrzymujące interferonem alfa-2b wydłuża czas trwania fazy plateau; jednakże wpływ na ogólne przeżycie nie został ostatecznie wykazany.

Chłoniak grudkowy
Leczenie chłoniaka grudkowego o dużej masie nowotworu jako uzupełnienie właściwej, skojarzonej, chemioterapii indukcyjnej, takiej jak w schematach podobnych do CHOP. Duża masa nowotworu jest określana przez stwierdzenie co najmniej jednego z następujących objawów: jedno ognisko nowotworu o dużej masie (> 7 cm), zajęcie trzech lub więcej grup węzłów chłonnych (każdy > 3 cm), objawy ogólne (zmniejszenie masy ciała > 10%, gorączka > 38°C przez okres dłuższy niż 8 dni lub poty nocne), powiększenie śledziony poniżej pępka, niedrożność dużych narządów lub zespół ucisku, zajęcie oczodołu lub przestrzeni nadtwardówkowej, wysięk surowiczy lub białaczka.

Rakowiak
Leczenie rakowiaków z przerzutami do węzłów chłonnych lub do wątroby oraz z „zespołem rakowiaka".

Czerniak złośliwy
Jako leczenie pomocnicze u pacjentów, którym usunięto nowotwór operacyjnie, ale którzy mają duże ryzyko uogólnionego nawrotu, np. pacjenci z pierwotnym lub nawrotowym (stwierdzonym klinicznie lub histologicznie) zajęciem węzłów chłonnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w leczeniu danej choroby.

Wielodawkowa postać produktu może być stosowana tylko przez jednego pacjenta.

Dozownik zaprojektowano tak, aby zawarte w nim 30 milionów j.m. można było podać w dawkach od 2,5 do 10 milionów j.m. Dozownik dostarczy maksymalnie 12 dawek po 2,5 miliona j.m. w okresie nieprzekraczającym 4 tygodnie.

Nie wszystkie postaci farmaceutyczne i moce są właściwe dla pewnych wskazań. Należy wybrać właściwą postać farmaceutyczną i moc.

Jeżeli w czasie stosowania produktu IntronA w którymkolwiek ze wskazań wystąpią działania niepożądane, należy zmodyfikować dawkę leku lub przerwać leczenie do czasu ustąpienia działań niepożądanych. Jeżeli wystąpi stała lub nawracająca nietolerancja leku pomimo dostosowania dawki lub dojdzie do postępu choroby, leczenie produktem IntronA należy przerwać. Lekarz decyduje, czy pacjent może samodzielnie stosować lek podskórnie w ramach schematów leczenia podtrzymującego.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B
Zalecana dawka mieści się w zakresie od 5 do 10 milionów j.m. podawanych podskórnie trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) przez okres 4 do 6 miesięcy.

Podawaną dawkę należy zmniejszyć o 50% w przypadku wystąpienia zaburzeń hematologicznych (liczba białych krwinek < 1500/mm^3, granulocytów < 1000/mm^3, płytek krwi < 100 000/mm^3). Leczenie należy przerwać w przypadku ciężkiej leukopenii (< 1200/mm^3), ciężkiej neutropenii (< 750/mm^3) lub ciężkiej małopłytkowości (< 70 000/mm^3).

Jeśli u pacjenta po 3-4 miesiącach leczenia (maksymalną tolerowaną dawką leku) nie ma poprawy dotyczącej HBV-DNA w surowicy, leczenie produktem IntronA należy przerwać.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C
Dorośli
IntronA podawany jest dorosłym pacjentom podskórnie w dawce 3 milionów j.m. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień), zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z rybawiryną.

Dzieci w wieku 3 lat lub starsze i młodzież
IntronA podawany jest podskórnie w dawce 3 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) w skojarzeniu z rybawiryną w postaci kapsułek lub roztworu doustnego w dwóch dawkach podzielonych podawanych z posiłkiem (rano i wieczorem).

(Aby uzyskać informacje o dawkowaniu rybawiryny w kapsułkach oraz zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania w przypadku leczenia skojarzonego, patrz ChPL rybawiryny. Dzieci i młodzież, o masie ciała < 47 kg lub nie mogący połknąć kapsułek, patrz ChPL rybawiryny w postaci roztworu doustnego.)

Pacjenci z nawrotem choroby (dorośli)
IntronA jest podawany w leczeniu skojarzonym z rybawiryną.

Na podstawie wyników badań klinicznych, z których dostępne dane dotyczą leczenia przez 6 miesięcy, zaleca się, aby pacjenci byli leczeni produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną przez 6 miesięcy.

Pacjenci dotychczas nie leczeni (dorośli)
Skuteczność produktu IntronA jest zwiększona, gdy stosuje się go w skojarzeniu z rybawiryną. IntronA należy podawać w monoterapii głównie w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania rybawiryny.

- IntronA w leczeniu skojarzonym z rybawiryną
Na podstawie wyników badań klinicznych, z których dostępne dane dotyczą leczenia przez 12 miesięcy, zaleca się, aby pacjenci byli leczeni produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną przez co najmniej 6 miesięcy.

Leczenie należy kontynuować przez kolejne 6 miesięcy (tj. łącznie 12 miesięcy) u pacjentów, u których nie stwierdza się HCV-RNA w 6. miesiącu leczenia i u których przed leczeniem występowało duże miano wirusa o genotypie 1 (co określono w próbce pobranej przed leczeniem).

Aby wydłużyć leczenie do 12 miesięcy, należy brać pod uwagę inne negatywne czynniki prognostyczne (wiek > 40 lat, płeć męska, włóknienie wątroby z powstawaniem mostków).

W czasie badań klinicznych u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi wirusologicznej po 6 miesiącach leczenia (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności), nie wystąpiła trwała odpowiedź wirusologiczna (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności w 6 miesięcy po zakończeniu badania).

- IntronA w monoterapii
Optymalny okres leczenia produktem IntronA w monoterapii nie jest jeszcze w pełni określony. Zaleca się stosowanie przez okres od 12 do 18 miesięcy.

Zaleca się, aby stosować IntronA w monoterapii przez co najmniej 3-4 miesiące, a następnie oznaczyć HCV-RNA. Leczenie należy kontynuować u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV-RNA.

Pacjenci dotychczas nie leczeni (dzieci i młodzież)
Skuteczność i bezpieczeństwo produktu IntronA w skojarzeniu z rybawiryną badano u dzieci i młodzieży, wcześniej nieleczonych z powodu przewlekłego zapalenia wątroby typu C.

Czas trwania leczenia u dzieci i młodzieży

- Genotyp 1: Zalecany czas leczenia wynosi jeden rok. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi wirusologicznej po upływie 12 tygodni leczenia jest bardzo małe prawdopodobieństwo uzyskania stałej odpowiedzi wirusologicznej (negatywna wartość prognostyczna 96%). Zaleca się, aby u dzieci i młodzieży otrzymujących leczenie skojarzone produktem IntronA i rybawiryną przerwać terapię, jeżeli w 12. tygodniu wartość HCV-RNA spadnie < 2 $\log_{10}$ w porównaniu z wartością przed leczeniem, bądź w przypadku wykrycia HCV-RNA w 24. tygodniu leczenia.
- Genotyp 2/3: Zalecany czas leczenia wynosi 24 tygodnie.

Białaczka włochatokomórkowa
Zalecaną dawką są 2 miliony j.m./m^2 pc., podawane podskórnie trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) zarówno u pacjentów po splenektomii, jak i u tych, u których nie wykonywano splenektomii. U większości pacjentów z białaczką włochatokomórkową normalizacja jednej lub więcej zmiennych hematologicznych występuje w ciągu jednego do dwóch miesięcy leczenia produktem IntronA. Poprawa w zakresie wszystkich trzech parametrów hematologicznych (liczba granulocytów, liczba płytek krwi i stężenie hemoglobiny) może wymagać sześciu lub więcej miesięcy. Schemat ten należy utrzymywać, chyba że choroba wykazuje szybki postęp lub pojawią się objawy ciężkiej nietolerancji.

Przewlekła białaczka szpikowa
Zalecaną dawką produktu IntronA jest 4 do 5 milionów j.m./m^2 pc., podawane podskórnie codziennie. U niektórych pacjentów nastąpiła poprawa po stosowaniu produktu IntronA w dawce 5 milionów j.m./m^2 pc., podawanym podskórnie codziennie, w leczeniu skojarzonym z cytarybiną (Ara-C) w dawce 20 mg/m^2 pc., podawaną podskórnie codziennie, przez 10 dni w miesiącu (do maksymalnej dawki dobowej 40 mg). Po uzyskaniu kontroli nad liczbą krwinek białych należy podawać maksymalną tolerowaną dawkę produktu IntronA (4 do 5 milionów j.m./m^2 pc. codziennie), aby utrzymać remisję hematologiczną.

Stosowanie produktu IntronA należy przerwać po 8 do 12 tygodniach, jeżeli nie uzyska się co najmniej częściowej remisji hematologicznej lub klinicznie istotnego zmniejszenia liczby komórek białaczkowych.

Szpiczak mnogi
Leczenie podtrzymujące
u pacjentów w fazie plateau (ponad 50% zmniejszenie stężenia białka monoklonalnego) po wstępnej chemioterapii indukcyjnej, interferon alfa-2b można podawać w monoterapii, podskórnie, w dawce 3 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień).

Chłoniak grudkowy
Dodatkowo z chemioterapią można podawać interferon alfa-2b podskórnie w dawce 5 milionów j.m. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) przez okres 18 miesięcy. Zaleca się stosowanie schematów

podobnych do CHOP, ale kliniczne doświadczenie dotyczy tylko schematu CHVP (cyklofosfamid, doksorubicyna, tenipozyd i prednizolon).

Rakowiak
Zwykle stosowaną dawką jest 5 milionów j.m. (3 do 9 milionów j.m.), podawane podskórnie trzy razy w tygodniu (co drugi dzień). Pacjenci z zaawansowaną chorobą mogą wymagać dawki dobowej 5 milionów j.m. Podawanie leku należy przerwać na czas operacji i okres pooperacyjny. Leczenie można kontynuować tak długo, jak długo pacjent reaguje na leczenie interferonem alfa-2b.

Czerniak złośliwy
Jako leczenie indukcyjne, interferon alfa-2b podawany jest dożylnie w dawce 20 milionów j.m./m^2 pc. codziennie przez 5 dni w tygodniu przez okres 4 tygodni; obliczona dawka interferonu alfa-2b jest dodawana do 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań i podawana w 20-minutowym wlewie (patrz punkt 6.6). W leczeniu podtrzymującym zaleca się dawkę 10 milionów j.m./m^2 pc. podawaną podskórnie przez 3 dni w tygodniu (co drugi dzień), przez 48 tygodni.

Jeżeli w czasie leczenia interferonem alfa-2b wystąpią ciężkie działania niepożądane, zwłaszcza jeśli liczba granulocytów zmniejszy się < 500/mm^3 lub stosunek aktywności aminotransferazy alaninowej do aktywności aminotransferazy asparaginowej (AlAT/AspAT) zwiększy się > 5 razy powyżej górnej granicy normy, należy odstawić lek do czasu aż ustąpią działania niepożądane. Podawanie interferonu alfa-2b można ponownie rozpocząć, stosując 50% poprzedniej dawki. Jeśli po zmianie dawki utrzymuje się nietolerancja lub jeśli liczba granulocytów zmniejszy się < 250/mm^3, lub stosunek AlAT/AspAT wzrośnie > 10 razy powyżej górnej granicy normy, leczenie interferonem alfa-2b należy przerwać.

Pomimo iż optymalna (minimalna) dawka konieczna do uzyskania pełnej poprawy klinicznej jest nieznana, należy podawać pacjentom zalecane dawki, a w przypadku wystąpienia toksyczności zmniejszać je jak opisano wyżej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Wcześniej ujawniona ciężka choroba serca w wywiadzie, np. nieleczona zastoinowa niewydolność serca, przebyty niedawno zawał mięśnia serca, ciężkie zaburzenia rytmu serca.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby, w tym wywołane przerzutami.
- Padaczka i (lub) zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (patrz punkt 4.4).
- Przewlekłe zapalenie wątroby ze zdekompensowaną marskością wątroby.
- Przewlekłe zapalenie wątroby u pacjentów leczonych obecnie lub niedawno lekami immunosupresyjnymi, z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia kortykosteroidami.
- Autoimmunologiczne zapalenie wątroby; choroba autoimmunologiczna w wywiadzie; pacjenci po przeszczepach narządów, poddawani terapii immunosupresyjnej.
- Wcześniej ujawniona choroba tarczycy, chyba że może być opanowana konwencjonalnym leczeniem.
- Skojarzone stosowanie produktu leczniczego IntronA z telbiwudyną.

Dzieci i młodzież
- Występujące obecnie lub w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne, szczególnie ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze.

Leczenie skojarzone z rybawiryną
Patrz również ChPL rybawiryny, jeśli IntronA stosuje się w leczeniu skojarzonym z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

<u>Zaburzenia psychiczne oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN)</u>
U niektórych pacjentów w czasie leczenia produktem IntronA, a nawet po jego zakończeniu, przede wszystkim w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia, obserwowano ciężkie objawy ze strony OUN, w szczególności depresję, myśli samobójcze i próby samobójcze. Podczas leczenia produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną i 6 miesięcy po jego zakończeniu myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano inne psychiczne zdarzenia niepożądane (np. depresja, labilność emocjonalna i senność). Podczas leczenia interferonami alfa obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym agresywne zachowanie (czasami skierowane wobec innych, takie jak wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi), zaburzenia afektywne dwubiegunowe, mania, splątanie i zaburzenia stanu psychicznego. Zaleca się uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiekolwiek objawy podmiotowe lub przedmiotowe zaburzeń psychicznych. Jeżeli wystąpią takie objawy niepożądane, lekarz prowadzący musi wziąć pod uwagę zagrożenie, jakie mogą one stanowić i rozważyć konieczność odpowiedniego postępowania leczniczego. Jeżeli objawy zaburzeń psychicznych utrzymują się lub nasilają lub stwierdzi się myśli samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia produktem IntronA. Pacjenta należy poddać leczeniu psychiatrycznemu, jeśli jest to konieczne.

Pacjenci z ciężkimi stanami psychicznymi występującymi aktualnie lub w wywiadzie:
Jeśli stwierdzono konieczność leczenia interferonem alfa-2b u dorosłych pacjentów z ciężkimi stanami psychicznymi, występującymi aktualnie lub w wywiadzie, leczenie należy rozpocząć tylko po upewnieniu się, że wykonano właściwą indywidualną diagnostykę i wdrożono odpowiednie postępowanie medyczne tego stanu psychicznego.
- Stosowanie interferonu alfa-2b u dzieci i młodzieży z występującymi aktualnie lub w wywiadzie ciężkimi stanami psychicznymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci używający lub nadużywający substancji psychoaktywnych
U pacjentów zakażonych HCV, u których występują zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych (alkoholu, pochodnych konopi indyjskich itp.), jest podwyższone ryzyko rozwoju nowych lub zaostrzenie już istniejących zaburzeń psychicznych podczas leczenia interferonem alfa. Jeśli u tych pacjentów zastosowanie interferonu alfa uzna się za konieczne, przed rozpoczęciem terapii należy określić, czy u pacjenta nie występują choroby psychiczne i uważnie ocenić możliwość używania innych substancji psychoaktywnych oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie. W razie konieczności należy rozważyć wielodyscyplinarne podejście do problemu, uwzględniając w procesie oceny, leczenia i dalszej obserwacji pacjenta udział specjalisty z dziedziny zdrowia psychicznego lub specjalisty od uzależnień. W trakcie leczenia, a nawet po jego zakończeniu, pacjenta należy ściśle kontrolować. Jeśli wystąpią lub powrócą zaburzenia psychiczne lub związane z używaniem substancji psychoaktywnych, zaleca się wczesną interwencję.

<u>Populacja dzieci i młodzieży: wzrost i rozwój (przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C)</u>
W trakcie leczenia skojarzonego interferonem (standardowym i pegylowanym) z rybawiryną, trwającego do 48 tygodni u pacjentów w wieku od 3 do 17 lat, często stwierdzano zmniejszenie masy ciała i zahamowanie wzrostu (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dostępne dane z dłuższego okresu, dotyczące dzieci otrzymujących leczenie skojarzone standardowym interferonem z rybawiryną, także wskazują na znaczne spowolnienie wzrostu (zmniejszenie wzrostu > 15 percentyli, w porównaniu do wartości początkowych) u 21% dzieci, pomimo niestosowania leczenia od ponad 5 lat.

Indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka u dzieci
Należy dokładnie rozważyć spodziewane korzyści z leczenia w świetle wyników dotyczących bezpieczeństwa, zaobserwowanych w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.8 i 5.1).
- Ważne jest, aby wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone indukowało zahamowanie wzrostu, nie jest pewne, czy przemijające.

- Zagrożenie to należy rozważyć w świetle cech choroby występującej u dziecka, takich jak objawy progresji choroby (szczególnie włóknienie), choroby współistniejące, które mogą mieć niekorzystny wpływ na postęp choroby (takie jak równoczesne zakażenie wirusem HIV), a także czynniki prognostyczne odpowiedzi (genotyp HCV i miano wirusa).

Jeśli jest to tylko możliwe, dziecko należy leczyć po zakończeniu okresu pokwitania, aby zmniejszyć ryzyko zahamowania wzrostu. Brak danych na temat długotrwałego wpływu na dojrzewanie płciowe.

Reakcje nadwrażliwości
W czasie leczenia produktem IntronA rzadko obserwowano ostre reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksję). Jeżeli reakcje takie wystąpią, podawanie leku należy przerwać i zastosować odpowiednie leczenie. Przemijająca wysypka nie wymaga przerwania leczenia.

Działania niepożądane, w tym wydłużenie wskaźników krzepnięcia i zaburzenia czynności wątroby
Jeśli wystąpią umiarkowane lub ciężkie działania niepożądane, może być konieczna modyfikacja schematu dawkowania, a w niektórych przypadkach przerwanie leczenia produktem IntronA.
Należy przerwać leczenie produktem IntronA u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby, u których stwierdzi się wydłużenie czasów będących wskaźnikami krzepnięcia, co może wskazywać na dekompensację czynności wątroby.
Każdego pacjenta, u którego wystąpią nieprawidłowości w czynności wątroby w czasie leczenia produktem IntronA, należy ściśle monitorować, a leczenie należy przerwać w przypadku nasilenia się objawów.

Obniżone ciśnienie krwi
W czasie leczenia produktem IntronA lub do dwóch dni po zakończeniu leczenia może wystąpić obniżenie ciśnienia krwi, które może wymagać leczenia wspomagającego.

Odpowiednie nawodnienie
U pacjentów leczonych produktem IntronA należy utrzymać odpowiednie nawodnienie, ponieważ u niektórych chorych obserwowano spadki ciśnienia krwi związane ze zmniejszeniem objętości płynów. Uzupełnienie płynów może być niezbędne.

Gorączka
Gorączka może być związana z zespołem grypopodobnym, często obserwowanym w czasie leczenia interferonem. Należy wykluczyć inne przyczyny utrzymywania się gorączki.

Pacjenci ze schorzeniami prowadzącymi do wyniszczenia
IntronA należy ostrożnie stosować u pacjentów w ciężkim stanie ogólnym, np. z chorobą płuc w wywiadzie (np. przewlekłą obturacyjną chorobą płuc) lub cukrzycą, w której występuje skłonność do kwasicy ketonowej. Ostrożność należy również zachować u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia (np. z zakrzepowym zapaleniem żył, zatorowością płucną) oraz z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Choroby płuc
Nacieki w płucach, śródmiąższowe zapalenie płuc oraz zapalenie płuc, czasami prowadzące do zgonu pacjenta, obserwowano rzadko u pacjentów leczonych interferonem alfa, w tym u leczonych produktem IntronA. Etiologia nie została określona. Objawy te były zgłaszane częściej, gdy jednocześnie z interferonem alfa stosowano shosaikoto, chiński lek ziołowy (patrz punkt 4.5).
Każdemu pacjentowi, u którego stwierdza się gorączkę, kaszel, duszność czy inne zaburzenia czynności układu oddechowego należy wykonać badanie radiologiczne klatki piersiowej. Jeżeli na zdjęciu klatki piersiowej uwidocznią się nacieki płucne lub wystąpią objawy zaburzenia czynności układu oddechowego, pacjenta należy ściśle monitorować i, jeśli konieczne, przerwać leczenie interferonem alfa. Chociaż powikłanie to częściej obserwowano u leczonych interferonem alfa pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, notowano je również u pacjentów z chorobami nowotworowymi leczonych interferonem alfa. Szybkie zaprzestanie podawania interferonu

alfa i leczenie kortykosteroidami wydaje się powodować ustąpienie działań niepożądanych ze strony układu oddechowego.

Działania niepożądane ze strony narządu wzroku
Działania niepożądane ze strony narządu wzroku (patrz punkt 4.8), w tym krwotoki do siatkówki, kłębki waty i zamknięcie tętnicy lub żyły środkowej siatkówki rzadko obserwowano po leczeniu interferonami alfa. Każdemu pacjentowi należy wykonać wstępne badanie okulistyczne. Każdy pacjent, skarżący się na zmiany ostrości wzroku lub pola widzenia lub zgłaszający inne objawy okulistyczne w czasie leczenia produktem IntronA, musi być szybko poddany pełnemu badaniu okulistycznemu. Okresowe badania wzroku w czasie leczenia produktem IntronA zaleca się szczególnie u pacjentów z chorobami związanymi z retinopatią, takimi jak cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze. Przerwanie leczenia produktem IntronA należy rozważyć u pacjentów, u których rozwinie się nowa lub nastąpi pogorszenie istniejącej choroby oczu.

Zaburzenia świadomości, śpiączka i encefalopatia
Dosyć istotne otępienie i śpiączkę, w tym przypadki encefalopatii, obserwowano u niektórych pacjentów, zazwyczaj w podeszłym wieku, otrzymujących duże dawki. Chociaż te objawy są zwykle przemijające, u niektórych pacjentów pełne ich ustąpienie nastąpiło w okresie do trzech tygodni. Bardzo rzadko, po podaniu dużych dawek produktu IntronA, występowały napady padaczkowe.

Pacjenci z chorobą serca w wywiadzie
Należy ściśle monitorować dorosłych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, po przebytym zawale mięśnia serca i (lub) z występującymi wcześniej lub obecnie zaburzeniami rytmu serca, wymagających leczenia produktem IntronA. Zaleca się, aby u pacjentów z chorobą serca i (lub) z zaawansowanym stadium nowotworu wykonywać badanie EKG przed rozpoczęciem oraz w czasie leczenia. Zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe) zwykle reagują na konwencjonalne metody leczenia, ale mogą wymagać przerwania leczenia produktem IntronA. Brak danych o dzieciach i młodzieży z chorobą serca w wywiadzie.

Hipertrójglicerydemia
Obserwowano wystąpienie lub zwiększenie hipertrójglicerydemii, czasami ciężkie. Z tego względu zaleca się monitorowanie stężenia lipidów we krwi.

Pacjenci z łuszczycą i sarkoidozą
Z powodu doniesień, że interferon alfa nasila łuszczycę i sarkoidozę, stosowanie produktu IntronA u pacjentów z łuszczycą lub sarkoidozą zaleca się tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.

Odrzucenie przeszczepu nerki i wątroby
Wstępne dane wskazują, że leczenie interferonem alfa może być związane ze wzrostem częstości odrzucania przeszczepu nerki. Notowano także odrzucanie przeszczepu wątroby.

Autoprzeciwciała i choroby autoimmunologiczne
Donoszono o powstawaniu autoprzeciwciał i rozwoju chorób autoimmunologicznych w czasie leczenia interferonami alfa. Zwiększone ryzyko może występować u pacjentów predysponowanych do rozwoju chorób autoimmunologicznych. Pacjentów z objawami odpowiadającymi chorobom autoimmunologicznym należy poddać dokładnej ocenie i ponownie określić stosunek ryzyka do potencjalnych korzyści wynikających z dalszego leczenia interferonem alfa (patrz również punkt 4.4 Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, Monoterapia (zaburzenia czynności tarczycy) i punkt 4.8).
U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem donoszono o wystąpieniu przypadków zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Zespół ten jest ziarniniakową chorobą o podłożu zapalnym, z objawami dotyczącymi oczu, słuchu, opon mózgowych i skóry. Jeśli istnieje podejrzenie wystąpienia zespołu VKH, należy odstawić leczenie przeciwwirusowe i rozważyć dalszą terapię kortykosteroidami (patrz punkt 4.8).

Równoczesna chemioterapia
Podawanie produktu IntronA w skojarzeniu z chemioterapeutykami (np. Ara-C, cyklofosfamidem, doksorubicyną, tenipozydem) może prowadzić do zwiększenia ryzyka toksyczności (nasilenie i czas trwania), która może zagrażać życiu lub spowodować śmierć. Do najczęściej zgłaszanych, potencjalnie zagrażających życiu lub powodujących zgon działań niepożądanych należą: zapalenie błon śluzowych, biegunka, neutropenia, uszkodzenie nerek i zaburzenia elektrolitowe. Ze względu na ryzyko zwiększenia toksyczności, konieczne jest dokładne dostosowanie dawek, zarówno produktu IntronA, jak i jednocześnie podawanych chemioterapeutyków (patrz punkt 4.5). Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego IntronA i hydroksymocznika, częstość i nasilenie objawów związanych z podskórnym guzkowatym zapaleniem naczyń może wzrastać.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C
Leczenie skojarzone z rybawiryną
Patrz również ChPL rybawiryny, jeśli IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Wszyscy pacjenci podczas diagnozowania przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C mieli wykonaną biopsję wątroby przed zakwalifikowaniem do leczenia, ale w pewnych przypadkach (np. pacjenci z genotypem 2 i 3) rozpoczęcie leczenia może być możliwe bez potwierdzenia histologicznego. W aktualnych wytycznych dotyczących leczenia należy uściślić, czy przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykonanie biopsji wątroby.

Monoterapia
Niezbyt często u dorosłych pacjentów leczonych produktem IntronA z powodu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C rozwijają się zaburzenia czynności tarczycy, albo nadczynność, albo niedoczynność. W badaniach klinicznych, z zastosowaniem leczenia produktem IntronA, zaburzenia czynności tarczycy występowały u 2,8% pacjentów. Zaburzenia opanowywano konwencjonalnymi metodami leczenia zaburzeń tarczycy. Mechanizm zaburzania czynności tarczycy przez IntronA jest nieznany. Przed rozpoczęciem podawania produktu IntronA w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C należy oznaczyć stężenie TSH w surowicy. Jakiekolwiek zaburzenia czynności tarczycy wykryte w tym okresie należy leczyć konwencjonalnymi metodami. Leczenie produktem IntronA można rozpocząć, jeśli stężenie TSH udaje się utrzymać w zakresie normy za pomocą leków. Stężenie TSH należy oznaczyć, jeśli w czasie leczenia produktem IntronA u pacjenta wystąpią objawy świadczące o zaburzeniach czynności tarczycy. W przypadku wystąpienia zaburzeń czynności tarczycy leczenie produktem IntronA można kontynuować, jeśli stężenia TSH udaje się utrzymać w zakresie normy za pomocą leków. Przerwanie podawania produktu IntronA nie powodowało ustąpienia zaburzeń czynności tarczycy powstałych w czasie leczenia (patrz także Dodatkowe monitorowanie czynności tarczycy właściwe u dzieci i młodzieży).

Dodatkowe monitorowanie czynności tarczycy właściwe u dzieci i młodzieży
U około 12% dzieci, którym podawano interferon alfa-2b i rybawirynę w leczeniu skojarzonym, stwierdzono zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę – tyreotropiny (TSH, ang. thyroid stimulating hormone). U kolejnych 4% stwierdzono przemijające zmniejszenie wartości stężenia poniżej dolnej granicy normy. Stężenie TSH należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia produktem IntronA i każdą wykrytą w tym czasie nieprawidłowość czynności tarczycy należy poddać standardowemu leczeniu. Podawanie produktu IntronA można rozpocząć, jeśli możliwe jest utrzymanie stężenia TSH w granicach normy za pomocą stosowanego leczenia. Obserwowano zaburzenia czynności tarczycy w czasie leczenia interferonem alfa 2-b i rybawiryną. Jeśli stwierdzi się zaburzenie czynności tarczycy, należy oceniać stan tarczycy pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie. Dzieci i młodzież należy badać co 3 miesiące w celu wykrycia zaburzeń czynności tarczycy (np. TSH).

Współistniejące zakażenie HCV i HIV
U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV i poddawanych intensywnej terapii przeciwretrowirusowej (HAART, ang. Highly Active Anti-Retroviral Therapy) występuje zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej. Należy zachować szczególną ostrożność dołączając IntronA i rybawirynę do terapii HAART (patrz ChPL rybawiryny). U pacjentów leczonych produktem IntronA i

rybawiryną w skojarzeniu z zydowudyną może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości.
U pacjentów zakażonych jednocześnie HCV i HIV, z zaawansowaną marskością wątroby, poddawanych terapii HAART może występować zwiększone ryzyko dekompensacji czynności wątroby i zgonu. Dołączenie samego interferonu alfa lub w skojarzeniu z rybawiryną może zwiększać to ryzyko w tej podgrupie pacjentów.

Zaburzenia zębów i przyzębia
U pacjentów otrzymujących produkt IntronA w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i przyzębia. Mogą one prowadzić do utraty zębów. Ponadto, suchość w jamie ustnej może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej jamy ustnej w czasie długotrwałego leczenia produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą wystąpić wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy zalecić pacjentowi dokładne wypłukanie jamy ustnej po wymiotach.

Badania laboratoryjne
Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo podczas leczenia produktem IntronA należy u każdego pacjenta wykonać standardowe badania hematologiczne i biochemiczne (morfologia z rozmazem, liczba płytek, elektrolity, enzymy wątrobowe, białko w surowicy, bilirubina i kreatynina w surowicy).

Podczas leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C zalecany jest następujący schemat wykonywania badań: w 1., 2., 4., 8., 12., 16. tygodniu i następnie co drugi miesiąc do zakończenia leczenia. Jeśli w trakcie leczenia produktem IntronA aktywność AlAT zwiększy się co najmniej dwukrotnie w stosunku do wartości początkowej, leczenie produktem IntronA można kontynuować dopóki nie wystąpią podmiotowe i przedmiotowe objawy niewydolności wątroby. W okresie występowania zwiększonej aktywności AlAT, co dwa tygodnie należy wykonywać następujące badania, oceniające czynność wątroby: AlAT, czas protrombinowy, fosfataza zasadowa, albuminy i bilirubina.

U pacjentów leczonych z powodu czerniaka złośliwego, ocena czynności wątroby oraz leukocytoza z rozmazem musi być wykonana co tydzień w fazie indukcyjnej leczenia i co miesiąc w fazie podtrzymującej.

Wpływ na płodność
Interferon może zmniejszać płodność (patrz punkty 4.6 i 5.3).

Ważne informacje dotyczące niektórych składników produktu IntronA
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 1,2 ml, to znaczy jest zasadniczo wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Musi być zachowana ostrożność podczas stosowania leków narkotycznych, nasennych i uspokajających równocześnie z produktem IntronA.

Interakcje między produktem IntronA i innymi produktami leczniczymi nie zostały w pełni ocenione. Stosując produkt IntronA w skojarzeniu z innymi lekami o potencjalnym działaniu mielosupresyjnym należy zachować ostrożność.

Interferony mogą wpływać na metaboliczne procesy utleniania. Należy o tym pamiętać w czasie jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które są metabolizowane tą drogą, jak pochodne ksantyny - teofilina lub aminofilina. W czasie jednoczesnego stosowania pochodnych ksantynowych, należy monitorować poziom teofiliny w osoczu i w razie konieczności zmodyfikować dawki leków.
Nacieki w płucach, śródmiąższowe zapalenie płuc oraz zapalenie płuc, czasami prowadzące do zgonu, obserwowano rzadko u pacjentów leczonych interferon alfa, w tym leczonych produktem IntronA.

Etiologia nie została określona. Objawy te były zgłaszane częściej, gdy jednocześnie z interferonem alfa stosowano shosaikoto, chiński lek ziołowy (patrz punkt 4.4).

Podawanie produktu IntronA jednocześnie z chemioterapeutykami (np. z Ara-C, cyklofosfamidem, doksorubicyną, tenipozydem) może prowadzić do zwiększenia ryzyka toksyczności (nasilenie i czas trwania) (patrz punkt 4.4).

Patrz również ChPL rybawiryny, jeśli IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Wyniki badania klinicznego, w którym oceniano leczenie skojarzone telbiwudyną w dawce wynoszącej 600 mg na dobę i pegylowanym interferonem alfa-2a, podawanym raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych, w dawce wynoszącej 180 mikrogramów, wskazują na to, że takie leczenie skojarzone wiąże się ze zwiększeniem ryzyka rozwoju neuropatii obwodowej. Mechanizm leżący u podłoża tego zjawiska jest nieznany (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego telbiwudyny). Ponadto nie wykazano bezpieczeństwa ani skuteczności skojarzonego leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B telbiwudyną i interferonami. Z tego względu stosowanie produktu leczniczego IntronA w skojarzeniu z telbiwudyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia. U kobiet leczonych ludzkim interferonem leukocytarnym stwierdzano zmniejszenie stężenia estradiolu i progesteronu.

IntronA należy ostrożnie stosować u płodnych mężczyzn.

Leczenie skojarzone z rybawiryną
Rybawiryna stosowana w okresie ciąży wywołuje ciężkie wady wrodzone. Pacjentki oraz partnerki pacjentów leczonych produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną powinny zachować szczególne środki ostrożności, aby uniknąć zajścia w ciążę. Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci lub ich partnerki powinni stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu (patrz ChPL rybawiryny).

Ciąża
Brak wystarczających danych dotyczących stosowania interferonu alfa-2b u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. IntronA można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Leczenie skojarzone z rybawiryną
U kobiet ciężarnych leczenie rybawiryną jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią
Nie wiadomo czy składniki produktu przenikają do mleka u ludzi. Z uwagi na możliwość wystąpienia objawów niepożądanych u karmionych niemowląt, należy zaprzestać karmienia piersią przed rozpoczęciem leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Należy pacjenta poinformować, że w czasie leczenia produktem IntronA może odczuwać zmęczenie, senność lub splątanie. Dlatego zaleca się, aby nie prowadził samochodu ani nie obsługiwał maszyn w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane rybawiryny - patrz ChPL rybawiryny, jeśli IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

W badaniach klinicznych wykonanych w szerokim zakresie wskazań i w szerokim zakresie dawek (od 6 milionów j.m./m^2 pc./tydzień w przypadku białaczki włochatokomórkowej do 100 milionów j.m./m^2 pc./tydzień w przypadku czerniaka), do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: gorączka, zmęczenie, bóle głowy i bóle mięśni. Gorączka i zmęczenie często przemijały w ciągu 72 godzin po przerwaniu lub zaprzestaniu podawania leku.

Dorośli

W badaniach klinicznych prowadzonych wśród populacji chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu C, pacjenci otrzymywali produkt IntronA w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną przez 1 rok. Wszyscy pacjenci, uczestniczący w tych badaniach otrzymywali 3 miliony j.m. produktu IntronA trzy razy w tygodniu. W **Tabeli 1** przedstawiona jest częstość zgłaszanych działań niepożądanych (związanych z leczeniem) wśród biorących udział w badaniach klinicznych, nieleczonych wcześniej pacjentów, którym podawano produkt przez 1 rok. Nasilenie objawów było z reguły lekkie do umiarkowanego. Działania niepożądane przedstawione w **Tabeli 1** są oparte na doświadczeniu zdobytym w badaniach klinicznych lub badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu na rynek. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i uporządkowano wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do 1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działań niepożądanych jest wymieniona zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Zapalenie gardła*, zakażenia wirusowe*
Często:	Zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, opryszczka pospolita (oporna), zapalenie błony śluzowej nosa
Niezbyt często:	Zakażenia bakteryjne
Rzadko:	Zapalenie płuc[§], posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Leukopenia
Często:	Trombocytopenia, limfadenopatia, limfopenia
Bardzo rzadko:	Anemia aplastyczna
Nieznana:	Aplazja czerwonokrwinkowa, idiopatyczna plamica małopłytkowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa
Zaburzenia układu immunologicznego[§]	
Bardzo rzadko:	Sarkoidoza, zaostrzenie sarkoidozy
Nieznana:	Toczeń trzewny układowy, zapalenie naczyń, reumatoidalne zapalenie stawów (nowo zdiagnozowane lub nasilenie objawów), zespół Vogt-Koyanagi-Harada, ostre reakcje nadwrażliwości obejmujące pokrzywkę, obrzęk naczyniowy, skurcz oskrzeli, anafilaksję[§]
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Niedoczynność tarczycy [§], nadczynność [§]
Bardzo rzadko:	Cukrzyca, nasilenie cukrzycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Hipokalcemia, odwodnienie, hiperurykemia, pragnienie
Bardzo rzadko:	Hiperglikemia, hipertriglicerydemia[§], nasilenie łaknienia

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną	
Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zaburzenia psychiczne[§]	
Bardzo często:	Depresja, bezsenność, niepokój, chwiejność emocjonalna*, pobudzenie, nerwowość
Często:	Splątanie, zaburzenia snu, osłabienie popędu seksualnego
Rzadko:	Myśli samobójcze
Bardzo rzadko:	Samobójstwo, próby samobójcze, agresywne zachowanie (czasami skierowane przeciwko innym), psychoza, również z omamami
Nieznana:	Wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi, zmiany stanu psychicznego[§], mania, zaburzenia afektywne dwubiegunowe
Zaburzenia układu nerwowego§	
Bardzo często:	Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia koncentracji, suchość w ustach
Często:	Drżenia, parestezje, hipoestezja, migrena, uderzenia gorąca, senność, wypaczone odczuwanie smaku
Niezbyt często:	Neuropatia obwodowa
Bardzo rzadko:	Krwotok mózgowo- naczyniowy, niedokrwienie mózgowo-naczyniowe, drgawki, upośledzenie świadomości, encefalopatia
Nieznana:	Mononeuropatie, śpiączka§
Zaburzenia oka	
Bardzo często:	Niewyraźne widzenie
Często:	Zapalenie spojówek, nieprawidłowe widzenie, zaburzenie gruczołu łzowego, ból oka
Rzadko:	Wylewy do siatkówki§, retinopatie (również obrzęk plamki), niedrożność tętnicy lub żyły siatkówkowej§, zapalenie nerwu wzrokowego, tarcza zastoinowa, utrata ostrości widzenia lub pola widzenia, objaw „ognisk waty”§
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	Zawroty głowy, szumy uszne
Bardzo rzadko:	Głuchota, zaburzenia słyszenia
Zaburzenia serca	
Często:	Kołatanie serca, tachykardia
Rzadko:	Kardiomiopatia
Bardzo rzadko:	Zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego
Nieznana:	Zastoinowa niewydolność serca, wysięk osierdziowy, arytmia
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Nadciśnienie tętnicze
Bardzo rzadko:	Niedokrwienie obwodowe, niedociśnienie tętnicze§
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często:	Duszność*, kaszel*
Często:	Krwawienie z nosa, zaburzenia oddychania, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, suchy kaszel
Bardzo rzadko:	Nacieki płucne§, zapalenie płuc§

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną	
Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zapalenie jamy ustnej, dyspepsja
Często:	Wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, ból w prawym nadbrzuszu, zapalenie języka, zapalenie dziąseł, zaparcie, luźne stolce
Bardzo rzadko:	Zapalenie trzustki, niedokrwienne zapalenie jelita grubego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, krwawienie z dziąseł
Nieznana:	Zaburzenia przyzębia, zaburzenia zębów§
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Hepatomegalia
Bardzo rzadko:	Toksyczne uszkodzenie wątroby (również śmiertelne)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Łysienie, świąd*, suchość skóry*, wysypka*, zwiększona potliwość
Często:	Łuszczyca (nowo zdiagnozowana lub nasilenie objawów)§, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka toczniowa, wyprysk, rumień, zaburzenia skóry
Bardzo rzadko:	Zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Ból mięśni, ból stawów, ból mięśniowo-szkieletowy
Często:	Zapalenie stawów
Bardzo rzadko:	Rabdomioliza, zapalenie mięśni, kurcze nóg, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Częstomocz
Bardzo rzadko:	Zaburzenie czynności nerek, niewydolność nerek, zespół nerczycowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często:	Brak miesiączki, ból piersi, nieprawidłowe miesiączkowanie, krwawienie z dróg rodnych, zaburzenie cyklu miesiączkowego, zaburzenia pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, zmęczenie, sztywność, gorączka§, objawy grypopodobne§, astenia, drażliwość, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie
Często:	Ból w miejscu wstrzyknięcia
Bardzo rzadko:	Martwica w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk twarzy
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Spadek masy ciała

* Te działania niepożądane były wyłącznie związane ze stosowaniem samego produktu IntronA
§ Patrz punkt 4.4

Powyższe działania niepożądane były także zgłaszane w czasie stosowania produktu IntronA w monoterapii.

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C są reprezentatywne dla całej grupy działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem produktu IntronA również w innych wskazaniach, przy czym częstość ich występowania niekiedy zależy od zastosowanej dawki leku. Na przykład w badaniu, w którym stosowano leczenie pomocnicze

produktem IntronA w dużych dawkach u pacjentów z czerniakiem, częstość występowania zmęczenia, gorączki, bólów mięśniowych, neutropenii lub niedokrwistości, jadłowstrętu, nudności i wymiotów, biegunki, dreszczy, objawów grypopodobnych, depresji, łysienia, zmian odczuwania smaku oraz zawrotów głowy była większa niż w badaniu dotyczącym zapalenia wątroby typu C. Stopień nasilenia działań niepożądanych także zwiększał się wraz ze zwiększeniem dawki (wg WHO stopień III i IV, odpowiednio u 66% i 14% pacjentów), podczas gdy działania o nasileniu lekkim do średniego związane były zwykle z małymi dawkami. Dzięki modyfikacji dawki zwykle następowało złagodzenie działań niepożądanych.

Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza arytmia, wydają się być związane z aktualną chorobą serca lub wcześniejszym leczeniem produktami o działaniu kardiotoksycznym (patrz punkt 4.4). Kardiomiopatię, która może przemijać po zaprzestaniu podawania interferonu, obserwowano rzadko u pacjentów, u których wcześniej nie stwierdzano choroby serca (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych interferonami alfa donoszono o występowaniu różnych chorób autoimmunologicznych, w tym chorób tarczycy, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów (ujawnienie lub nasilenie istniejącej choroby), idiopatycznej i zakrzepowej plamicy małopłytkowej, zapalenia naczyń, neuropatii, w tym mononeuropatii (patrz również punkt 4.4).

Do istotnych klinicznie nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, występujących najczęściej po podaniu dawek większych niż 10 milionów j.m. na dobę, należały zmniejszenie liczby granulocytów i leukocytów; zmniejszenie stężenia hemoglobiny i liczby płytek krwi; zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej i LDH oraz stężenia kreatyniny i azotu mocznikowego w surowicy. Obserwowano niedokrwistość aplastyczną o umiarkowanym nasileniu i zwykle przemijającą. Zwiększenie aktywności w surowicy AlAT/AspAT (SGPT/SGOT) obserwowano u niektórych pacjentów, którzy nie chorowali na zapalenie wątroby oraz u chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B, co może wiązać się z eliminacją wirusowego DNAp.

Populacja dzieci i młodzieży

Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby typu C - leczenie skojarzone z rybawiryną

W badaniach klinicznych z udziałem 118 dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 16 lat), u 6% przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych. Chociaż w czasie leczenia występuje specyficzne dla dzieci i młodzieży niebezpieczeństwo zahamowania rozwoju fizycznego, wyrażane jako zmniejszenie percentyla wzrostu (średnie zmniejszenie o 9 percentyli) i masy ciała (średnie zmniejszenie o 13 percentyli), profil działań niepożądanych w badanej, ograniczonej populacji dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego u dorosłych. W 5-letnim okresie obserwacji po zakończeniu leczenia średni wzrost dzieci pozostawał na 44. percentylu, czyli poniżej mediany dla reprezentatywnej populacji i poniżej średniego wzrostu początkowego (48. percentyl). U 20 (21%) z 97 dzieci wystąpiło zmniejszenie percentyla wzrostu o > 15 percentyli, w tym u 10 z tych 20 dzieci nastąpiło zmniejszenie percentyla wzrostu o > 30 percentyli od rozpoczęcia leczenia do zakończenia okresu długotrwałej obserwacji (do 5 lat). Podczas trwającego do 48 tygodni leczenia skojarzonego z zastosowaniem produktu IntronA i rybawiryny zaobserwowano zahamowanie wzrostu, nie jest pewne, czy przemijające. W szczególności zmniejszenie średniego percentyla wzrostu od rozpoczęcia do zakończenia okresu długotrwałej obserwacji był najbardziej wyraźny u dzieci w wieku przedpokwitaniowym (patrz punkt 4.4).

Ponadto w czasie leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano także inne psychiczne działania niepożądane (np. depresja, labilność emocjonalna i senność) (patrz punkt 4.4). Dodatkowo odczyn w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, jadłowstręt, wymioty i labilność emocjonalna występowały częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. U 30% pacjentów była konieczna modyfikacja dawki, najczęściej z powodu niedokrwistości i neutropenii.

Działania niepożądane przedstawione w **Tabeli 2** są oparte na doświadczeniu zdobytym w dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych wśród dzieci i młodzieży. Działania niepożądane

przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i uporządkowano wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do 1/10). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2 Działania niepożądane bardzo częste i częste zgłaszane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną Bardzo często (≥1/10) - Często (≥1/100 do <1/10)	
Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Bardzo często: Często:	 Zakażenia wirusowe, zapalenie gardła Zakażenia grzybicze, zakażenia bakteryjne, zakażenia płuc, zapalenie ucha środkowego, ropień okołozębowy, opryszczka pospolita, zakażenia układu moczowego, zapalenie pochwy, zapalenie żołądka i jelit
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) Często:	 Nowotwór (nieokreślone)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego Bardzo często: Często:	 Niedokrwistość, neutropenia Trombocytopenia, limfadenopatia
Zaburzenia endokrynologiczne Bardzo często: Często:	 Niedoczynność tarczycy§ Nadczynność tarczycy§, wirylizm
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo często: Często:	 Anoreksja Hipertriglicerydemia§, hiperurykemia, wzmożone łaknienie
Zaburzenia psychiczne§ Bardzo często: Często:	 Depresja, chwiejność emocjonalna, bezsenność Myśli samobójcze, reakcje agresywne, splątanie, zaburzenia zachowania, pobudzenie, somnambulizm, niepokój, nerwowość, zaburzenia snu, niezwykłe sny, apatia
Zaburzenia układu nerwowego§ Bardzo często: Często:	 Bóle głowy, zawroty głowy Hyperkinezja, drżenia, dysfonia, parestezje, hipoestezja, hiperestezja, zaburzenia koncentracji, senność
Zaburzenia oka Często:	 Zapalenie spojówek, ból oka, nieprawidłowe widzenie, nieprawidłowości gruczołu łzowego
Zaburzenia naczyniowe Często:	 Uderzenia gorąca, bladość
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Często:	 Duszność, szybkie oddychanie, krwawienie z nosa, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, podrażnienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, kichanie

Tabela 2 Działania niepożądane bardzo częste i częste zgłaszane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną Bardzo często (≥1/10) - Często (≥1/100 do <1/10)	
Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zaburzenia żołądka i jelit **Bardzo często:** Często:	 Biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha Owrzodzenie ust, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, ból z prawej strony nadbrzusza, dyspepsja, zapalenie języka, refluks żołądkowo-przełykowy, zaburzenia odbytnicy, zaparcia, luźne stolce, ból zębów, zaburzenia zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Często:	 Zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Bardzo często: Często:	 Łysienie, wysypka Reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, wyprysk, trądzik, zaburzenia skóry, zaburzenia paznokci, przebarwienia skóry, świąd, suchość skóry, rumień, siniaki, nasilona potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Bardzo często:	 Ból stawów, ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Często:	 Mimowolne oddawanie moczu, zaburzenia w oddawaniu moczu, nietrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Często:	 Kobiety: brak miesiączki, krwawienie z dróg rodnych, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia pochwy Mężczyźni: ból jąder
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często: Często:	 Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, sztywność, gorączka§, objawy grypopodobne§, złe samopoczucie, drażliwość Ból w klatce piersiowej, astenia, obrzęk, ból w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne Bardzo często:	 Zmniejszenie wskaźnika wzrostu [zmniejszenie wzrostu i (lub) masy ciała w stosunku do wieku]§
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach Często:	 Uszkodzenie skóry

§ Patrz punkt 4.4

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania, który by powodował ostre objawy kliniczne. Jednakże, podobnie jak w przypadku jakiegokolwiek farmakologicznie czynnego związku, zaleca się leczenie objawowe z częstym monitorowaniem czynności życiowych oraz ścisłą obserwację pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: interferon alfa-2b, kod ATC: L03A B05

IntronA jest jałową, stabilną postacią wysoko oczyszczonego interferonu alfa-2b otrzymanego metodą rekombinacji DNA. Rekombinowany interferon alfa-2b jest rozpuszczalnym w wodzie białkiem o masie cząsteczkowej wynoszącej około 19 300 daltonów. Uzyskiwany jest ze szczepu *E. coli*, w który wbudowano zmieniony genetycznie plazmid zawierający gen interferonu alfa-2b pochodzący z ludzkich leukocytów.

Aktywność produktu IntronA jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.), przy czym 1 mg rekombinowanego białka interferonu alfa-2b odpowiada 2,6 x 10^8 j.m. Jednostki międzynarodowe określa się przez porównanie aktywności rekombinowanego interferonu alfa-2b z aktywnością międzynarodowego produktu referencyjnego ludzkiego interferonu leukocytarnego, określoną przez Światową Organizację Zdrowia.

Interferony są rodziną niskocząsteczkowych białek o masie cząsteczkowej wynoszącej około 15 000 do 21 000 daltonów. Są one wytwarzane i wydzielane przez komórki w odpowiedzi na zakażenia wirusem lub różne induktory syntetyczne i biologiczne. Zidentyfikowano trzy główne klasy interferonów: alfa, beta i gamma. Te trzy główne klasy nie są jednorodne i mogą zawierać kilka różniących się masą cząsteczkową rodzajów interferonów. Zidentyfikowano ponad 14 genetycznie różnych ludzkich interferonów alfa. IntronA został sklasyfikowany jako rekombinowany interferon alfa-2b.

Interferony oddziałują na komórkę przez wiązanie się ze swoistymi receptorami na powierzchni komórki. Ludzkie receptory interferonów, jakie wyizolowano z ludzkich komórek limfoblastoidalnych (komórek Daudiego), są białkami o bardzo asymetrycznej budowie. Są one selektywne dla interferonów ludzkich, ale nie mysich, co sugeruje swoistość gatunkową. Również badania z innymi interferonami wykazują, że związki te są swoiste gatunkowo. Mimo to, niektóre gatunki małp, np. rezusy, są wrażliwe na farmakodynamiczną stymulację w wyniku kontaktu z ludzkim interferonem typu 1.

Na podstawie wyników kilku badań sugeruje się, że po związaniu z błoną komórkową, interferon inicjuje sekwencję zdarzeń wewnątrzkomórkowych, w tym indukcję określonych enzymów. Uważa się, że ten proces, przynajmniej częściowo warunkuje różne odpowiedzi komórkowe na interferon, w tym hamowanie replikacji wirusów w zakażonych komórkach, zahamowanie proliferacji komórek i takie działania immunomodulujące, jak pobudzenie aktywności fagocytarnej makrofagów oraz pobudzenie aktywności cytotoksycznej limfocytów w stosunku do komórek docelowych. Każdy z tych mechanizmów może składać się na działanie terapeutyczne interferonu.

Rekombinowany interferon alfa-2b wykazywał aktywność antyproliferacyjną w badaniach wykonanych zarówno na hodowlach komórek zwierzęcych i ludzkich, jak i na przeszczepach nowotworów ludzkich u zwierząt. W warunkach *in vitro* wykazano dużą aktywność immunomodulującą.

Rekombinowany interferon alfa-2b hamuje również replikację wirusów tak w warunkach *in vitro*, jak *in vivo*. Chociaż dokładny mechanizm działania rekombinowanego interferonu alfa-2b jest nieznany, wydaje się, że lek zmienia metabolizm komórek gospodarza. Prowadzi to do zahamowania replikacji wirusów, a jeżeli już do niej dojdzie, potomne wiriony są niezdolne do opuszczenia komórki gospodarza.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B
Obecne doświadczenia kliniczne u pacjentów leczonych interferonem alfa-2b przez 4 do 6 miesięcy wskazują, że terapia ta może powodować eliminację HBV-DNA z surowicy. Obserwuje się poprawę

w badaniu histologicznym wątroby. U dorosłych pacjentów, u których nie stwierdza się HBeAg ani HBV-DNA, obserwuje się istotne zmniejszenie chorobowości i umieralności.

Interferon alfa-2b (6 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu przez 6 miesięcy) podawany był dzieciom z przewlekłym, czynnym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Z powodu nieprawidłowości metodologicznych nie można było wykazać skuteczności tego leczenia. Ponadto u dzieci leczonych interferonem alfa-2b obserwowano niższy wskaźnik wzrostu ciała oraz przypadki depresji.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u dorosłych pacjentów
Trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskano u 47% dorosłych pacjentów otrzymujących interferon w skojarzeniu z rybawiryną. Większą skuteczność stwierdzono stosując pegylowany interferon w skojarzeniu z rybawiryną (w badaniu u wcześniej nieleczonych pacjentów, którym podawano rybawirynę w dawce > 10,6 mg/kg mc., $p < 0,01$, osiągnięto wskaźnik trwałej odpowiedzi wirusologicznej wynoszący 61%).

Skuteczność produktu IntronA stosowanego w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną oceniano w 4 randomizowanych badaniach klinicznych III fazy, w których uczestniczyło 2552 pacjentów dotychczas nieleczonych interferonem, z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. W badaniach tych porównywano skuteczność stosowania produktu IntronA w monoterapii i leczeniu skojarzonym z rybawiryną. Skuteczność definiowana była jako uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. U pacjentów uczestniczących w tych badaniach przewlekłe zapalenie wątroby typu C było potwierdzone dodatnim wynikiem badania HCV-RNA metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) (> 100 kopii/ml), potwierdzonym histologicznie w materiale z biopsji przewlekłym zapaleniem wątroby, przy braku innych przyczyn przewlekłego zapalenia wątroby, oraz zwiększoną aktywnością AlAT w surowicy.

IntronA podawano w dawce 3 milionów j.m. trzy razy w tygodniu w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną. Większość pacjentów w opisywanych badaniach klinicznych była leczona przez jeden rok. Wszyscy pacjenci byli kontrolowani przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia w celu oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Wyniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej w grupach leczonych produktem IntronA w monoterapii lub w ramach leczenia skojarzonego z rybawiryną (w dwóch różnych badaniach) przedstawiono w **Tabeli 3**.

Jednoczesne stosowanie produktu IntronA z rybawiryną u dotychczas nieleczonych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, zwiększało skuteczność produktu IntronA co najmniej dwukrotnie. Genotyp HCV oraz początkowe miano wirusa są znanymi czynnikami prognostycznymi wpływającymi na odpowiedź na leczenie. Większy wskaźnik odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu leczenia skojarzonego produktem IntronA i rybawiryną w porównaniu do monoterapii produktem IntronA, utrzymuje się we wszystkich podgrupach pacjentów. Korzyść z leczenia skojarzonego produktem IntronA + rybawiryna jest szczególnie znacząca w najtrudniejszej do leczenia grupie pacjentów (genotyp 1 i duże miano wirusa) (**Tabela 3**).

Wskaźniki odpowiedzi w tych badaniach zwiększały się wraz z lepszym stosowaniem się pacjentów do zaleceń lekarskich. Niezależnie od genotypu, u pacjentów, którym podawano produkt IntronA w skojarzeniu z rybawiryną i którzy otrzymali ≥ 80% przewidzianego dla nich leczenia, stwierdzono wyższe wskaźniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 6 miesięcy po zakończeniu rocznego leczenia, w porównaniu do tych, którzy przyjęli < 80% leczenia (56% vs. 32% w badaniu C/I98-580).

Tabela 3 Trwała odpowiedź wirusologiczna po zastosowaniu produktu IntronA + rybawiryna (jeden rok leczenia) w zależności od genotypu i miana wirusa			
Genotyp HCV	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Wszystkie genotypy	**16%**	**41%**	**47%**
Genotyp 1	9%	29%	33%
Genotyp 1 ≤ 2 miliony kopii/ml	25%	33%	45%
Genotyp 1 > 2 miliony kopii/ml	3%	27%	29%
Genotyp 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu)
I/R IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu) + rybawiryna (1000/1200 mg/dobę)

Pacjenci zakażeni jednocześnie wirusem HCV i HIV
Przeprowadzono dwa badania kliniczne u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem wirusem HCV i HIV. Podsumowując wyniki uzyskane z obydwu badań, u pacjentów, którzy przyjmowali produkt IntronA w skojarzeniu z rybawiryną, mniej prawdopodobne było uzyskanie odpowiedzi na leczenie, niż u pacjentów przyjmujących pegylowany interferon alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną. Odpowiedź na leczenie uzyskana w tych dwóch badaniach przedstawiona jest w **Tabeli 4**. Badanie 1 (RIBAVIC; P01017) było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano 412 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. Pacjenci zostali przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej pegylowany interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/tydzień) w skojarzeniu z rybawiryną (800 mg na dobę) lub produkt IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu) w skojarzeniu z rybawiryną (800 mg na dobę) przez 48 tygodni z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu leczenia. Badanie 2 (P02080) było randomizowanym, jednoośrodkowym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano 95 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. Pacjenci zostali przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej pegylowany interferon alfa-2b (100 lub 150 µg/tydzień w zależności od masy ciała) w skojarzeniu z rybawiryną (800-1200 mg/dobę w zależności od masy ciała) lub produkt IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu) w skojarzeniu z rybawiryną (800-1200 mg/dobę w zależności od masy ciała). Czas trwania leczenia wynosił 48 tygodni z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu terapii, z wyjątkiem pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 2 lub 3 oraz z mianem wirusa < 800 000 j.m./ml (Amplicor), u których czas trwania leczenia wynosił 24 tygodnie z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu terapii.

Tabela 4 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od genotypu uzyskana po leczeniu produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną, w porównaniu z odpowiedzią uzyskaną po leczeniu pegylowanym interferonem alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem wirusem HCV i HIV

	Badanie 1[1]			**Badanie 2**[2]		
	pegylowany interferon alfa-2b (1,5 µg/kg mc./ tydzień) + rybawiryna (800 mg)	IntronA (3 M j.m. TIW) + rybawiryna (800 mg)	wartość p[a]	pegylowany interferon alfa-2b (100 lub 150[c] µg/tydzień) + rybawiryna (800-1200 mg)[d]	IntronA (3 M j.m. TIW) + rybawiryna (800-1200 mg)[d]	wartość p[b]
Wszyscy	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

M j.m. = milion jednostek międzynarodowych; TIW = trzy razy w tygodniu.
a: poziom istotności dla testu Cochran-Mantel Heanszel Chi-kwadrat.
b: poziom istotności dla testu chi-kwadrat.
c: pacjenci o masie ciała < 75 kg otrzymywali 100 µg/tydzień pegylowanego interferonu alfa-2b, natomiast pacjenci o masie ciała ≥ 75 kg otrzymywali 150 µg/tydzień pegylowanego interferonu alfa-2b.
d: stosowano następujące dawki rybawiryny: 800 mg u pacjentów o masie ciała < 60 kg, 1000 mg u pacjentów o masie ciała 60-75 kg, 1200 mg u pacjentów o masie ciała > 75 kg.

[1]Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Pacjenci z nawrotem choroby
W dwóch badaniach klinicznych stosowano IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną łącznie u 345 pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby po zastosowaniu interferonu alfa. U pacjentów tych dodanie rybawiryny do produktu IntronA zwiększyło 10-krotnie skuteczność w stosunku do monoterapii produktem IntronA w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C (48,6% vs. 4,7%). Wzrost skuteczności obejmował zanik HCV w surowicy (< 100 kopii/ml, określone metodą PCR), poprawę w postaci zmniejszenia stanu zapalnego wątroby oraz normalizację aktywności AlAT i utrzymywał się po 6 miesiącach od zakończenia leczenia.

Skuteczność długoterminowa
Do dużego badania zakwalifikowano 1071 pacjentów, leczonych we wcześniejszym badaniu niepegylowanym interferonem alfa-2b lub niepegylowanym interferonem alfa-2b i rybawiryną, aby ocenić czas utrzymywania się trwałej odpowiedzi wirusologicznej i wpływ trwałej eliminacji wirusa na wynik kliniczny. 462 pacjentów obserwowano długotrwale przez okres co najmniej 5 lat. Tylko u 12 z 492 pacjentów z trwałą odpowiedzią nastąpił nawrót w czasie trwania tego badania. Według Kaplana-Meiera, czas utrzymywania się trwałej odpowiedzi powyżej 5 lat wynosi u wszystkich pacjentów 97%, z 95% poziomem ufności [95%, 99%].
Trwała odpowiedź wirusologiczna występująca po leczeniu przewlekłego zakażenia HCV niepegylowanym interferonem alfa-2b (w skojarzeniu z rybawiryną lub bez) polega na długotrwałym usunięciu wirusa i prowadzi do ustąpienia zakażenia wątroby oraz do klinicznego „wyleczenia" przewlekłego zakażenia HCV. Jednakże nie wyklucza to możliwości występowania schorzeń wątroby (w tym raka wątroby) u pacjentów z marskością wątroby.

Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby typu C w populacji dzieci i młodzieży
Przeprowadzono trzy badania kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży; dwa z nich prowadzono z interferonem i rybawiryną, a jedno z pegylowanym interferonem i rybawiryną. Mniej prawdopodobne było uzyskanie odpowiedzi u pacjentów otrzymujących IntronA i rybawirynę, niż u pacjentów otrzymujących pegylowany interferon alfa-2b i rybawirynę.

Dzieci i młodzież w wieku od 3 do 16 lat ze skompensowanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i dającym się oznaczyć stężeniem HCV RNA (oznaczanym w wybranym labortorium z zastosowaniem doświadczalnej metody RT-PCR) zostały zakwalifikowane do dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych. Pacjenci otrzymywali produkt IntronA w dawce 3 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu w skojarzeniu z rybawiryną w dawce 15 mg/kg mc./dobę przez 1 rok i byli obserwowani przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Do badań zakwalifikowano 118 pacjentów: 57% płci męskiej, 80% rasy kaukaskiej, i 78% zakażonych wirusem o genotypie 1, 64% w wieku ≤ 12 lat. W tej populacji przeważały dzieci z lekkim do średnio nasilonego wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Stopień trwałej odpowiedzi wirusologicznej u dzieci i młodzieży w dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych był podobny do obserwowanego u dorosłych. Z powodu braku danych pochodzących z tych dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych u dzieci z szybkim rozwojem choroby oraz możliwości wystąpienia działań niepożądanych, należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka skojarzonego stosowania rybawiryny i interferonu alfa-2b w tej populacji (patrz punkty 4.1, 4.4 i 4.8).

Wyniki badań zebrano w **Tabeli 5**.

Tabela 5 Trwały stopień odpowiedzi wirusologicznej: dzieci i młodzież wcześniej nieleczeni

	IntronA 3 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu + **rybawiryna 15 mg/kg mc./dobę**
Odpowiedź całkowita[a] (n=118)	54 (46%)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36%)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

* Liczba (%) pacjentów

[a] Definiowana jako HCV RNA poniżej limitu wykrywalności doświadczalnej metody RT-PCR pod koniec okresu leczenia i w czasie obserwacji po zakończeniu leczenia

Skuteczność długoterminowa

W pięcioletnim, długoterminowym, obserwacyjnym badaniu kontrolnym uczestniczyło 97 pacjentów pediatrycznych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C po leczeniu standardowym interferonem prowadzonym w ramach badań wieloośrodkowych. Badanie to ukończyło 70% (68/97) spośród wszystkich zakwalifikowanych do niego pacjentów, przy czym u 75% (42/56) stwierdzono trwałą odpowiedź. Celem badania była coroczna ocena trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) oraz ocena wpływu ciągłych ujemnych wyników wirusologicznych na wyniki kliniczne u pacjentów z trwałą odpowiedzią 24 tygodnie po leczeniu prowadzonym przez 48 tygodni z zastosowaniem interferonu alfa-2b i rybawiryny. U wszystkich pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, poza jednym, utrzymywała się trwała odpowiedź wirusologiczna w długotrwałym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia interferonem alfa-2b z rybawiryną. Trwała odpowiedź w okresie 5 lat oszacowana metodą Kaplana-Meiera wynosi 98% [95% CI: 95%, 100%] dla pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, leczonych interferonem alfa-2b i rybawiryną. Ponadto u 98% (51/52) osób z prawidłową aktywnością AlAT podczas kontroli w tygodniu 24. utrzymywała się prawidłowa aktywność AlAT podczas ostatniej wizyty.

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) po leczeniu przewlekłego zakażenia HCV z zastosowaniem niepegylowanego interferonu alfa-2b i rybawiryny prowadzi do długoterminowej eliminacji wirusa, co jest związane z ustąpieniem zapalenia wątroby i klinicznym „wyleczeniem" przewlekłego zakażenia HCV. Jednak nie wyklucza to wystąpienia zaburzeń czynności wątroby u pacjentów z marskością (w tym z rakiem wątrobowokomórkowym).

Wyniki badania klinicznego z użyciem pegylowanego interferonu alfa-2b i rybawiryny
W wieloośrodkowym badaniu klinicznym, dzieci i młodzież w wieku od 3 do 17 lat z wyrównanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i dającym się oznaczyć stężeniem HCV-RNA, leczono peginterferonem alfa-2b w dawce 60 μg/m^2 pc. i rybawiryną w dawce 15 mg/kg mc. na dobę raz w tygodniu, w zależności od genotypu HCV i początkowego miana wirusa. Wszystkich pacjentów obserwowano przez 24 tygodnie po leczeniu. Leczeniu poddawano w sumie 107 pacjentów, z czego 52% było płci żeńskiej, 89% było rasy białej, 67% było zakażonych wirusem HCV o genotypie 1, a 63% było w wieku < 12 lat. W tej populacji przeważały dzieci z lekkim lub średnio nasilonym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Ze względu na brak danych dotyczących dzieci z ostrą progresją choroby oraz możliwość wystąpienia działań niepożądanych, należy dokładnie rozważyć w tej populacji stosunek korzyści do ryzyka skojarzonego stosowania pegylowanego interferonu alfa-2b i rybawiryny (patrz ChPL peginterferonu alfa-2b i rybawiryny punkt 4.4). Wyniki badania są przedstawione w **Tabeli 6**.

Tabela 6 Wskaźniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej [n[a, b] (%)] u dzieci i młodzieży, wcześniej nieleczonych, według genotypu i czasu trwania leczenia – wszyscy pacjenci

n = 107

	24 tygodnie	**48 tygodni**
Wszystkie genotypy	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotyp 1	-	38/72 (53%)
Genotyp 2	14/15 (93%)	-
Genotyp 3[c]	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotyp 4	-	4/5 (80%)

a: Odpowiedź na leczenie była zdefiniowana jako niewykrywalny HCV-RNA 24 tygodnie po leczeniu, z dolną granicą wykrywalności = 125 j.m./ml.

b: n = liczba osób z odpowiedzią/liczba pacjentów z danym genotypem oraz takim samym przydzielonym czasem trwania leczenia.

c: Pacjenci z genotypem 3 i niskim mianem wirusa (< 600 000 j.m./ml) mieli być leczeni przez 24 tygodnie, natomiast pacjenci z genotypem 3 i wysokim mianem wirusa (≥ 600 000 j.m./ml) mieli być leczeni przez 48 tygodni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktu IntronA badane były u zdrowych ochotników po podaniu pojedynczej dawki 5 milionów j.m./m^2 pc. oraz 10 milionów j.m. podskórnie, po podaniu 5 milionów j.m./m^2 pc. domięśniowo oraz po podaniu leku w 30-minutowym wlewie dożylnym. Średnie stężenia interferonu w surowicy po podaniu podskórnym i domięśniowym były porównywalne. Stężenie maksymalne C_{max} wystąpiło po 3-12 godzinach od podania najmniejszej dawki i po 6-8 godzinach po podaniu największej dawki leku. Okres półtrwania interferonu w fazie eliminacji wynosił odpowiednio około 2 do 3 godzin i 6 do 7 godzin. Stężenie w surowicy poniżej granicy wykrywalności stwierdzono odpowiednio po 16 i 24 godzinach po wstrzyknięciu. Zarówno po podaniu podskórnym, jak i domięśniowym, biodostępność była wyższa niż 100%.

Po podaniu dożylnym maksymalne stężenie w surowicy (135 do 273 j.m./ml) występowało pod koniec wlewu, następnie stężenie to zmniejszało się nieco szybciej niż po podaniu podskórnym lub domięśniowym, aż stawało się nieoznaczalne w 4 godziny po ukończeniu wlewu. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił około 2 godzin.

Stężenie interferonu w moczu było poniżej poziomu wykrywalności po podaniu którąkolwiek z trzech dróg.

W badaniach klinicznych monitorowanych przez Schering-Plough, u pacjentów otrzymujących IntronA wykonywano testy w celu wykrycia czynników neutralizujących interferon w próbkach krwi. Czynniki neutralizujące interferon są przeciwciałami, które neutralizują aktywność przeciwwirusową interferonu. Częstość występowania czynników neutralizujących u pacjentów z chorobą nowotworową

leczonych systemowo wynosi 2,9%, a u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby 6,2%. Oznaczane miana są małe prawie we wszystkich przypadkach i nie są zwykle związane z zanikiem odpowiedzi ani z żadnym innym zjawiskiem immunologicznym. U pacjentów z zapaleniem wątroby nie stwierdzono zaniku odpowiedzi, co może być związane z niskimi mianami.

Populacja dzieci i młodzieży
Właściwości farmakokinetyczne produktu IntronA w postaci wstrzyknięć i rybawiryny w postaci kapsułek po podaniu wielokrotnym u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 16 lat z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C zebrano w **Tabeli 7**. Farmakokinetyka produktu IntronA i rybawiryny (dawka znormalizowana) jest podobna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży.

Tabela 7 Średnie wartości (% CV) parametrów farmakokinetycznych dla produktu IntronA i rybawiryny w kapsułkach u dzieci oraz młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C po podaniu wielokrotnym

Parametr	**Rybawiryna** 15 mg/kg mc./dobę w 2 dawkach podzielonych (n = 17)	**IntronA** 3 milony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (n = 54)
T_{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Klirens l/h/kg	0,27 (27)	Nie oznaczany

*AUC_{12} (ng.h/ml) dla rybawiryny; AUC_{0-24} (j.m.h/ml) dla produktu IntronA

Przenikanie do płynu nasiennego
Badano przenikanie rybawiryny do płynu nasiennego. Jej stężenie w płynie nasiennym jest w przybliżeniu dwukrotnie większe niż w surowicy. Oszacowano jednak ogólny wpływ rybawiryny na organizm partnerki po współżyciu płciowym z leczonym pacjentem i okazało się, że pozostaje on znikomy w porównaniu z terapeutycznym stężeniem rybawiryny w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mimo że interferon jest na ogół uważany za substancję swoistą gatunkowo, to jednak badania dotyczące szkodliwego działania leku wykonano na zwierzętach. Wstrzykiwanie ludzkiego rekombinowanego interferonu alfa-2b przez okres do 3 miesięcy nie spowodowało działania toksycznego u myszy, szczurów i królików. Codzienne podawanie leku małpom cynomolgus w dawce 20 x 10^6 j.m./kg mc./dobę przez 3 miesiące nie spowodowało znaczącej toksyczności. Toksyczność wykazano u małp otrzymujących 100 x 10^6 j.m./kg mc./dobę przez 3 miesiące.

W badaniach z zastosowaniem interferonu u ssaków naczelnych, z wyjątkiem ludzi, stwierdzano zaburzenia cyklu miesiączkowego (patrz punkt 4.4).

Wyniki badań wykonane na zwierzętach, dotyczące wpływu na rozmnażanie, wskazują, że rekombinowany interferon alfa-2b nie działał teratogennie u szczurów ani u królików, ani nie wpływał szkodliwie na ciążę, rozwój płodu lub zdolność rozmnażania u potomstwa narażonych szczurów. Wykazano, że interferon alfa-2b ma działanie poronne u *Macaca mulatta* (makak rezus) po podaniu dawki 90 i 180 razy większej od zalecanej dawki 2 milionów j.m./m^2 pc. podawanej domięśniowo lub podskórnie. Poronienia obserwowano we wszystkich poziomach dawkowania (7,5 miliona, 15 milionów oraz 30 milionów j.m./kg mc.). Po podaniu pośredniej i największej dawki (co odpowiada 90 i 180 razy większej dawce niż zalecana dawka domięśniowa lub podskórna wynosząca 2 miliony j.m./m^2 pc.) liczba poronień była statystycznie istotna w porównaniu do grupy kontrolnej. Wiadomo, że duże dawki innych postaci interferonów alfa i beta powodują brak owulacji oraz mają działanie poronne u rezusów.
W badaniach mutagenności interferonu alfa-2b nie wykazano takiego działania.

IntronA z rybawiryną
Nie badano wpływu leczenia z interferonem alfa-2b na wzrost, rozwój, dojrzałość płciową i zachowanie u młodocianych zwierząt. Wyniki badań przedklinicznych dotyczacych toksyksyczności u młodocianych osobników wykazały niewielkie, zależne od dawki zmniejszenie ogólnego wzrostu szczurzych noworodków, którym podawano lek w skojarzeniu z rybawiryną (patrz punkt 5.3 Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebetol, jeśli produkt leczniczy IntronA jest podawany w skojarzeniu z rybawiryną).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorofosforan bezwodny
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Wersenian sodu
Sodu chlorek
M-krezol
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań q.s.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

15 miesięcy.
Stabilność chemiczna i fizyczna w czasie stosowania utrzymuje się przez 27 dni w temperaturze 2°C–8°C.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia raz otwarty produkt można przechowywać przez najwyżej 27 dni w temperaturze 2°C–8°C. Za inny czas i warunki przechowywania, w czasie stosowania produktu, odpowiada osoba podająca.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
Warunki przechowywania produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1,2 ml roztworu (ilość odpowiadająca 30 milionom j.m.) w dozowniku z wkładem (szkło typu I) zamkniętym z jednej strony przykrywką (aluminium) z osłonką (guma bromobutylowa), a z drugiej strony tłokiem (guma bromobutylowa),
Opakowanie zawiera również 12 igieł do wstrzykiwań i 12 wacików.
Opakowanie zawiera 1,2 lub 8 zestawów.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie wszystkie postaci farmaceutyczne i moce są właściwe dla pewnych wskazań. Należy się upewnić, że wybrano właściwą postać farmaceutyczną i moc.

IntronA, roztwór do wstrzykiwań w automatycznym dozowniku wielodawkowym, jest przeznaczony do podawania podskórnego, po założeniu igły do strzykawki i wybraniu przepisanej dawki leku.

Dozownik wyjąć z lodówki około 30 minut przed podaniem, żeby roztwór do wstrzykiwań osiągnął temperaturę pokojową (nie więcej niż 25°C).

Szczegółowa instrukcja jak podawać produkt podskórnie znajduje się w ulotce dla pacjenta (patrz „Jak samodzielnie wstrzykiwać IntronA").

Każdy dozownik jest przewidziany do stosowania maksymalnie przez cztery tygodnie i należy go następnie wyrzucić. Do podania każdej dawki należy stosować nową igłę do wstrzykiwań. Po każdym użyciu igłę do wstrzykiwań należy wyrzucić z zachowaniem bezpieczeństwa, a dozownik należy natychmiast włożyć do lodówki. W ciągu czterotygodniowego okresu stosowania dozownik może znajdować się w temperaturze 25°C maksymalnie przez 48 godzin (dwie doby), co obejmuje przypadkowe opóźnienia w ponownym włożeniu dozownika do lodówki.
W opakowaniu znajdują się igły i waciki w ilości wystarczającej do podawania produktu IntronA z dozownika w najmniejszej zalecanej dawce. Należy poinstruować pacjenta, aby wszystkie igły i waciki pozostające po podaniu ostatniej dawki z dozownika, były usunięte w sposób odpowiedni i bezpieczny.

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych do podawania pozajelitowego, przed podaniem należy obejrzeć czy roztwór nie zawiera nierozpuszczonych cząsteczek lub nie ma zmienionego koloru. Roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/127/034
EU/1/99/127/035
EU/1/99/127/036

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 9 marzec 2000
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 marzec 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IntronA 60 milionów j.m. roztwór do wstrzykiwań w automatycznym dozowniku wielodawkowym

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden wstrzykiwacz zawiera 60 milionów j.m. rekombinowanego interferonu alfa-2b wytwarzanego przez szczep *E. coli* z zastosowaniem techniki rekombinowanego DNA w 1,2 ml roztworu.

Jeden ml zawiera 50 milionów j.m. interferonu alfa-2b.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Przejrzysty i bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B
Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z potwierdzoną replikacją wirusa zapalenia wątroby typu B [wykrycie DNA wirusa HBV (HBV-DNA) i antygenu wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBeAg)], ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (AlAT) oraz z histologicznie potwierdzonym czynnym zapaleniem wątroby i (lub) zwłóknieniem.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Przed rozpoczęciem leczenia preparatem IntronA, należy uwzględnić wyniki badań klinicznych, w których porównywano leczenie preparatem IntronA z pegylowanym interferonem (patrz punkt 5.1).

Dorośli
IntronA jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz bez dekompensacji czynności wątroby, u których stwierdza się RNA wirusa HCV (HCV-RNA) (patrz punkt 4.4).

Najlepszym sposobem stosowania produktu IntronA w tym wskazaniu jest skojarzone podawanie z rybawiryną.

Dzieci w wieku 3 lat i starsze oraz młodzież
IntronA jest wskazany, w schemacie leczenia skojarzonego z rybawiryną, w leczeniu dzieci w wieku 3 lat lub powyżej i młodzieży, chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C wcześniej nieleczonych, bez cech dekompensacji czynności wątroby i ze stwierdzonym HCV-RNA.

Podejmując decyzję o nieodraczaniu leczenia do chwili osiągnięcia wieku dorosłego, należy wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone powodowało zahamowanie wzrostu. Nie ma pewności, czy zahamowanie wzrostu jest przemijające.
Decyzję o rozpoczęciu leczenia należy podejmować w każdym przypadku indywidualnie (patrz punkt 4.4).

Białaczka włochatokomórkowa
Leczenie pacjentów z białaczką włochatokomórkową.

Przewlekła białaczka szpikowa
Monoterapia
Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia lub translokacją bcr/abl.

Doświadczenie kliniczne wskazuje, że duża lub mała odpowiedź hematologiczna i cytogenetyczna uzyskiwana jest u większości leczonych pacjentów. Duża odpowiedź cytogenetyczna definiowana jest jako < 34% Ph+ komórek białaczkowych w szpiku kostnym, natomiast mała odpowiedź definiowana jest jako ≥ 34%, ale < 90% Ph+ komórek białaczkowych w szpiku.

Leczenie skojarzone
Skojarzone stosowanie interferonu alfa-2b i cytarabiny (Ara-C), podawanej w okresie pierwszych 12 miesięcy leczenia, istotnie zwiększało wskaźnik dużych odpowiedzi cytogenetycznych oraz znacząco zwiększało ogólną przeżywalność po trzech latach w porównaniu do stosowania interferonu alfa-2b w monoterapii.

Szpiczak mnogi
Jako leczenie podtrzymujące u pacjentów, którzy uzyskali obiektywną remisję (ponad 50% zmniejszenie stężenia białka szpiczaka) w wyniku chemioterapii indukcyjnej.

Obecne doświadczenie kliniczne wskazuje, że leczenie podtrzymujące interferonem alfa-2b wydłuża czas trwania fazy plateau; jednakże wpływ na ogólne przeżycie nie został ostatecznie wykazany.

Chłoniak grudkowy
Leczenie chłoniaka grudkowego o dużej masie nowotworu jako uzupełnienie właściwej, skojarzonej, chemioterapii indukcyjnej, takiej jak w schematach podobnych do CHOP. Duża masa nowotworu jest określana przez stwierdzenie co najmniej jednego z następujących objawów: jedno ognisko nowotworu o dużej masie (> 7 cm), zajęcie trzech lub więcej grup węzłów chłonnych (każdy > 3 cm), objawy ogólne (zmniejszenie masy ciała > 10%, gorączka > 38°C przez okres dłuższy niż 8 dni lub poty nocne), powiększenie śledziony poniżej pępka, niedrożność dużych narządów lub zespół ucisku, zajęcie oczodołu lub przestrzeni nadtwardówkowej, wysięk surowiczy lub białaczka.

Rakowiak
Leczenie rakowiaków z przerzutami do węzłów chłonnych lub do wątroby oraz z „zespołem rakowiaka".

Czerniak złośliwy
Jako leczenie pomocnicze u pacjentów, którym usunięto nowotwór operacyjnie, ale którzy mają duże ryzyko uogólnionego nawrotu, np. pacjenci z pierwotnym lub nawrotowym (stwierdzonym klinicznie lub histologicznie) zajęciem węzłów chłonnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w leczeniu danej choroby.

Wielodawkowa postać produktu może być stosowana tylko przez jednego pacjenta.

Dozownik zaprojektowano tak, aby zawarte w nim 60 milionów j.m. można było podać w dawkach od 5 do 20 milionów j.m. Dozownik dostarczy maksymalnie 12 dawek po 5 milionów j.m. w okresie nieprzekraczającym 4 tygodnie.

Nie wszystkie postaci farmaceutyczne i moce są właściwe dla pewnych wskazań. Należy wybrać właściwą postać farmaceutyczną i moc.

Jeżeli w czasie stosowania produktu IntronA w którymkolwiek ze wskazań wystąpią działania niepożądane, należy zmodyfikować dawkę leku lub przerwać leczenie do czasu ustąpienia działań niepożądanych. Jeżeli wystąpi stała lub nawracająca nietolerancja leku pomimo dostosowania dawki lub dojdzie do postępu choroby, leczenie produktem IntronA należy przerwać. Lekarz decyduje, czy pacjent może samodzielnie stosować lek podskórnie w ramach schematów leczenia podtrzymującego.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B
Zalecana dawka mieści się w zakresie od 5 do 10 milionów j.m. podawanych podskórnie trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) przez okres 4 do 6 miesięcy.

Podawaną dawkę należy zmniejszyć o 50% w przypadku wystąpienia zaburzeń hematologicznych (liczba białych krwinek < 1500/mm^3, granulocytów < 1000/mm^3, płytek krwi < 100 000/mm^3). Leczenie należy przerwać w przypadku ciężkiej leukopenii (< 1200/mm^3), ciężkiej neutropenii (< 750/mm^3) lub ciężkiej małopłytkowości (< 70 000/mm^3).

Jeśli u pacjenta po 3-4 miesiącach leczenia (maksymalną tolerowaną dawką leku) nie ma poprawy dotyczącej HBV-DNA w surowicy, leczenie produktem IntronA należy przerwać.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C
Dorośli
IntronA podawany jest dorosłym pacjentom podskórnie w dawce 3 milionów j.m. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień), zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z rybawiryną.

Dzieci w wieku 3 lat lub starsze i młodzież
IntronA podawany jest podskórnie w dawce 3 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) w skojarzeniu z rybawiryną w postaci kapsułek lub roztworu doustnego w dwóch dawkach podzielonych podawanych z posiłkiem (rano i wieczorem).

(Aby uzyskać informacje o dawkowaniu rybawiryny w kapsułkach oraz zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania w przypadku leczenia skojarzonego, patrz ChPL rybawiryny. Dzieci i młodzież, o masie ciała < 47 kg lub nie mogący połknąć kapsułek, patrz ChPL rybawiryny w postaci roztworu doustnego.)

Pacjenci z nawrotem choroby (dorośli)
IntronA jest podawany w leczeniu skojarzonym z rybawiryną.

Na podstawie wyników badań klinicznych, z których dostępne dane dotyczą leczenia przez 6 miesięcy, zaleca się, aby pacjenci byli leczeni produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną przez 6 miesięcy.

Pacjenci dotychczas nie leczeni (dorośli)
Skuteczność produktu IntronA jest zwiększona, gdy stosuje się go w skojarzeniu z rybawiryną. IntronA należy podawać w monoterapii głównie w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania rybawiryny.

- IntronA w leczeniu skojarzonym z rybawiryną
Na podstawie wyników badań klinicznych, z których dostępne dane dotyczą leczenia przez 12 miesięcy, zaleca się, aby pacjenci byli leczeni produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną przez co najmniej 6 miesięcy.

Leczenie należy kontynuować przez kolejne 6 miesięcy (tj. łącznie 12 miesięcy) u pacjentów, u których nie stwierdza się HCV-RNA w 6. miesiącu leczenia i u których przed leczeniem występowało duże miano wirusa o genotypie 1 (co określono w próbce pobranej przed leczeniem).

Aby wydłużyć leczenie do 12 miesięcy, należy brać pod uwagę inne negatywne czynniki prognostyczne (wiek > 40 lat, płeć męska, włóknienie wątroby z powstawaniem mostków).

W czasie badań klinicznych u pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi wirusologicznej po 6 miesiącach leczenia (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności), nie wystąpiła trwała odpowiedź wirusologiczna (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności w 6 miesięcy po zakończeniu badania).

- IntronA w monoterapii
Optymalny okres leczenia produktem IntronA w monoterapii nie jest jeszcze w pełni określony. Zaleca się stosowanie przez okres od 12 do 18 miesięcy.

Zaleca się, aby stosować IntronA w monoterapii przez co najmniej 3-4 miesiące, a następnie oznaczyć HCV-RNA. Leczenie należy kontynuować u pacjentów z ujemnym wynikiem oznaczenia HCV-RNA.

Pacjenci dotychczas nie leczeni (dzieci i młodzież)
Skuteczność i bezpieczeństwo produktu IntronA w skojarzeniu z rybawiryną badano u dzieci i młodzieży, wcześniej nieleczonych z powodu przewlekłego zapalenia wątroby typu C.

Czas trwania leczenia u dzieci i młodzieży

- Genotyp 1: Zalecany czas leczenia wynosi jeden rok. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi wirusologicznej po upływie 12 tygodni leczenia jest bardzo małe prawdopodobieństwo uzyskania stałej odpowiedzi wirusologicznej (negatywna wartość prognostyczna 96%). Zaleca się, aby u dzieci i młodzieży otrzymujących leczenie skojarzone produktem IntronA i rybawiryną przerwać terapię, jeżeli w 12. tygodniu wartość HCV-RNA spadnie < 2 $\log_{10}$ w porównaniu z wartością przed leczeniem, bądź w przypadku wykrycia HCV-RNA w 24. tygodniu leczenia.
- Genotyp 2/3: Zalecany czas leczenia wynosi 24 tygodnie.

Białaczka włochatokomórkowa
Zalecaną dawką są 2 miliony j.m./m^2 pc., podawane podskórnie trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) zarówno u pacjentów po splenektomii, jak i u tych, u których nie wykonywano splenektomii. U większości pacjentów z białaczką włochatokomórkową normalizacja jednej lub więcej zmiennych hematologicznych występuje w ciągu jednego do dwóch miesięcy leczenia produktem IntronA. Poprawa w zakresie wszystkich trzech parametrów hematologicznych (liczba granulocytów, liczba płytek krwi i stężenie hemoglobiny) może wymagać sześciu lub więcej miesięcy. Schemat ten należy utrzymywać, chyba że choroba wykazuje szybki postęp lub pojawią się objawy ciężkiej nietolerancji.

Przewlekła białaczka szpikowa
Zalecaną dawką produktu IntronA jest 4 do 5 milionów j.m./m^2 pc., podawane podskórnie codziennie. U niektórych pacjentów nastąpiła poprawa po stosowaniu produktu IntronA w dawce 5 milionów j.m./m^2 pc., podawanym podskórnie codziennie, w leczeniu skojarzonym z cytarybiną (Ara-C) w dawce 20 mg/m^2 pc., podawaną podskórnie codziennie, przez 10 dni w miesiącu (do maksymalnej dawki dobowej 40 mg). Po uzyskaniu kontroli nad liczbą krwinek białych należy podawać maksymalną tolerowaną dawkę produktu IntronA (4 do 5 milionów j.m./m^2 pc. codziennie), aby utrzymać remisję hematologiczną.

Stosowanie produktu IntronA należy przerwać po 8 do 12 tygodniach, jeżeli nie uzyska się co najmniej częściowej remisji hematologicznej lub klinicznie istotnego zmniejszenia liczby komórek białaczkowych.

Szpiczak mnogi
Leczenie podtrzymujące
u pacjentów w fazie plateau (ponad 50% zmniejszenie stężenia białka monoklonalnego) po wstępnej chemioterapii indukcyjnej, interferon alfa-2b można podawać w monoterapii, podskórnie, w dawce 3 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień).

Chłoniak grudkowy
Dodatkowo z chemioterapią można podawać interferon alfa-2b podskórnie w dawce 5 milionów j.m. trzy razy w tygodniu (co drugi dzień) przez okres 18 miesięcy. Zaleca się stosowanie schematów

podobnych do CHOP, ale kliniczne doświadczenie dotyczy tylko schematu CHVP (cyklofosfamid, doksorubicyna, tenipozyd i prednizolon).

Rakowiak
Zwykle stosowaną dawką jest 5 milionów j.m. (3 do 9 milionów j.m.), podawane podskórnie trzy razy w tygodniu (co drugi dzień). Pacjenci z zaawansowaną chorobą mogą wymagać dawki dobowej 5 milionów j.m. Podawanie leku należy przerwać na czas operacji i okres pooperacyjny. Leczenie można kontynuować tak długo, jak długo pacjent reaguje na leczenie interferonem alfa-2b.

Czerniak złośliwy
Jako leczenie indukcyjne, interferon alfa-2b podawany jest dożylnie w dawce 20 milionów j.m./m^2 pc. codziennie przez 5 dni w tygodniu przez okres 4 tygodni; obliczona dawka interferonu alfa-2b jest dodawana do 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań i podawana w 20-minutowym wlewie (patrz punkt 6.6). W leczeniu podtrzymującym zaleca się dawkę 10 milionów j.m./m^2 pc. podawaną podskórnie przez 3 dni w tygodniu (co drugi dzień), przez 48 tygodni.

Jeżeli w czasie leczenia interferonem alfa-2b wystąpią ciężkie działania niepożądane, zwłaszcza jeśli liczba granulocytów zmniejszy się < 500/mm^3 lub stosunek aktywności aminotransferazy alaninowej do aktywności aminotransferazy asparaginowej (AlAT/AspAT) zwiększy się > 5 razy powyżej górnej granicy normy, należy odstawić lek do czasu aż ustąpią działania niepożądane. Podawanie interferonu alfa-2b można ponownie rozpocząć, stosując 50% poprzedniej dawki. Jeśli po zmianie dawki utrzymuje się nietolerancja lub jeśli liczba granulocytów zmniejszy się < 250/mm^3, lub stosunek AlAT/AspAT wzrośnie > 10 razy powyżej górnej granicy normy, leczenie interferonem alfa-2b należy przerwać.

Pomimo iż optymalna (minimalna) dawka konieczna do uzyskania pełnej poprawy klinicznej jest nieznana, należy podawać pacjentom zalecane dawki, a w przypadku wystąpienia toksyczności zmniejszać je jak opisano wyżej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Wcześniej ujawniona ciężka choroba serca w wywiadzie, np. nieleczona zastoinowa niewydolność serca, przebyty niedawno zawał mięśnia serca, ciężkie zaburzenia rytmu serca.
- Ciężkie zaburzenia czynności nerek lub wątroby, w tym wywołane przerzutami.
- Padaczka i (lub) zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (patrz punkt 4.4).
- Przewlekłe zapalenie wątroby ze zdekompensowaną marskością wątroby.
- Przewlekłe zapalenie wątroby u pacjentów leczonych obecnie lub niedawno lekami immunosupresyjnymi, z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia kortykosteroidami.
- Autoimmunologiczne zapalenie wątroby; choroba autoimmunologiczna w wywiadzie; pacjenci po przeszczepach narządów, poddawani terapii immunosupresyjnej.
- Wcześniej ujawniona choroba tarczycy, chyba że może być opanowana konwencjonalnym leczeniem.
- Skojarzone stosowanie produktu leczniczego IntronA z telbiwudyną.

Dzieci i młodzież
- Występujące obecnie lub w wywiadzie ciężkie zaburzenia psychiczne, szczególnie ciężka depresja, myśli samobójcze lub próby samobójcze.

Leczenie skojarzone z rybawiryną
Patrz również ChPL rybawiryny, jeśli IntronA stosuje się w leczeniu skojarzonym z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

<u>Zaburzenia psychiczne oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN)</u>
U niektórych pacjentów w czasie leczenia produktem IntronA, a nawet po jego zakończeniu, przede wszystkim w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia, obserwowano ciężkie objawy ze strony OUN, w szczególności depresję, myśli samobójcze i próby samobójcze. Podczas leczenia produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną i 6 miesięcy po jego zakończeniu myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano inne psychiczne zdarzenia niepożądane (np. depresja, labilność emocjonalna i senność). Podczas leczenia interferonami alfa obserwowano inne objawy ze strony OUN, w tym agresywne zachowanie (czasami skierowane wobec innych, takie jak wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi), zaburzenia afektywne dwubiegunowe, mania, splątanie i zaburzenia stanu psychicznego. Zaleca się uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiekolwiek objawy podmiotowe lub przedmiotowe zaburzeń psychicznych. Jeżeli wystąpią takie objawy niepożądane, lekarz prowadzący musi wziąć pod uwagę zagrożenie, jakie mogą one stanowić i rozważyć konieczność odpowiedniego postępowania leczniczego. Jeżeli objawy zaburzeń psychicznych utrzymują się lub nasilają lub stwierdzi się myśli samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia produktem IntronA. Pacjenta należy poddać leczeniu psychiatrycznemu, jeśli jest to konieczne.

Pacjenci z ciężkimi stanami psychicznymi występującymi aktualnie lub w wywiadzie:
Jeśli stwierdzono konieczność leczenia interferonem alfa-2b u dorosłych pacjentów z ciężkimi stanami psychicznymi, występującymi aktualnie lub w wywiadzie, leczenie należy rozpocząć tylko po upewnieniu się, że wykonano właściwą indywidualną diagnostykę i wdrożono odpowiednie postępowanie medyczne tego stanu psychicznego.
- Stosowanie interferonu alfa-2b u dzieci i młodzieży z występującymi aktualnie lub w wywiadzie ciężkimi stanami psychicznymi jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Pacjenci używający lub nadużywający substancji psychoaktywnych
U pacjentów zakażonych HCV, u których występują zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych (alkoholu, pochodnych konopi indyjskich itp.), jest podwyższone ryzyko rozwoju nowych lub zaostrzenie już istniejących zaburzeń psychicznych podczas leczenia interferonem alfa. Jeśli u tych pacjentów zastosowanie interferonu alfa uzna się za konieczne, przed rozpoczęciem terapii należy określić, czy u pacjenta nie występują choroby psychiczne i uważnie ocenić możliwość używania innych substancji psychoaktywnych oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie. W razie konieczności należy rozważyć wielodyscyplinarne podejście do problemu, uwzględniając w procesie oceny, leczenia i dalszej obserwacji pacjenta udział specjalisty z dziedziny zdrowia psychicznego lub specjalisty od uzależnień. W trakcie leczenia, a nawet po jego zakończeniu, pacjenta należy ściśle kontrolować. Jeśli wystąpią lub powrócą zaburzenia psychiczne lub związane z używaniem substancji psychoaktywnych, zaleca się wczesną interwencję.

<u>Populacja dzieci i młodzieży: wzrost i rozwój (przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C)</u>
W trakcie leczenia skojarzonego interferonem (standardowym i pegylowanym) z rybawiryną, trwającego do 48 tygodni u pacjentów w wieku od 3 do 17 lat, często stwierdzano zmniejszenie masy ciała i zahamowanie wzrostu (patrz punkty 4.8 i 5.1). Dostępne dane z dłuższego okresu, dotyczące dzieci otrzymujących leczenie skojarzone standardowym interferonem z rybawiryną, także wskazują na znaczne spowolnienie wzrostu (zmniejszenie wzrostu > 15 percentyli, w porównaniu do wartości początkowych) u 21% dzieci, pomimo niestosowania leczenia od ponad 5 lat.

Indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka u dzieci
Należy dokładnie rozważyć spodziewane korzyści z leczenia w świetle wyników dotyczących bezpieczeństwa, zaobserwowanych w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.8 i 5.1).
- Ważne jest, aby wziąć pod uwagę, że leczenie skojarzone indukowało zahamowanie wzrostu, nie jest pewne, czy przemijające.

- Zagrożenie to należy rozważyć w świetle cech choroby występującej u dziecka, takich jak objawy progresji choroby (szczególnie włóknienie), choroby współistniejące, które mogą mieć niekorzystny wpływ na postęp choroby (takie jak równoczesne zakażenie wirusem HIV), a także czynniki prognostyczne odpowiedzi (genotyp HCV i miano wirusa).

Jeśli jest to tylko możliwe, dziecko należy leczyć po zakończeniu okresu pokwitania, aby zmniejszyć ryzyko zahamowania wzrostu. Brak danych na temat długotrwałego wpływu na dojrzewanie płciowe.

Reakcje nadwrażliwości
W czasie leczenia produktem IntronA rzadko obserwowano ostre reakcje nadwrażliwości (np. pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, anafilaksję). Jeżeli reakcje takie wystąpią, podawanie leku należy przerwać i zastosować odpowiednie leczenie. Przemijająca wysypka nie wymaga przerwania leczenia.

Działania niepożądane, w tym wydłużenie wskaźników krzepnięcia i zaburzenia czynności wątroby
Jeśli wystąpią umiarkowane lub ciężkie działania niepożądane, może być konieczna modyfikacja schematu dawkowania, a w niektórych przypadkach przerwanie leczenia produktem IntronA.
Należy przerwać leczenie produktem IntronA u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby, u których stwierdzi się wydłużenie czasów będących wskaźnikami krzepnięcia, co może wskazywać na dekompensację czynności wątroby.
Każdego pacjenta, u którego wystąpią nieprawidłowości w czynności wątroby w czasie leczenia produktem IntronA, należy ściśle monitorować, a leczenie należy przerwać w przypadku nasilenia się objawów.

Obniżone ciśnienie krwi
W czasie leczenia produktem IntronA lub do dwóch dni po zakończeniu leczenia może wystąpić obniżenie ciśnienia krwi, które może wymagać leczenia wspomagającego.

Odpowiednie nawodnienie
U pacjentów leczonych produktem IntronA należy utrzymać odpowiednie nawodnienie, ponieważ u niektórych chorych obserwowano spadki ciśnienia krwi związane ze zmniejszeniem objętości płynów. Uzupełnienie płynów może być niezbędne.

Gorączka
Gorączka może być związana z zespołem grypopodobnym, często obserwowanym w czasie leczenia interferonem. Należy wykluczyć inne przyczyny utrzymywania się gorączki.

Pacjenci ze schorzeniami prowadzącymi do wyniszczenia
IntronA należy ostrożnie stosować u pacjentów w ciężkim stanie ogólnym, np. z chorobą płuc w wywiadzie (np. przewlekłą obturacyjną chorobą płuc) lub cukrzycą, w której występuje skłonność do kwasicy ketonowej. Ostrożność należy również zachować u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia (np. z zakrzepowym zapaleniem żył, zatorowością płucną) oraz z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Choroby płuc
Nacieki w płucach, śródmiąższowe zapalenie płuc oraz zapalenie płuc, czasami prowadzące do zgonu pacjenta, obserwowano rzadko u pacjentów leczonych interferonem alfa, w tym u leczonych produktem IntronA. Etiologia nie została określona. Objawy te były zgłaszane częściej, gdy jednocześnie z interferonem alfa stosowano shosaikoto, chiński lek ziołowy (patrz punkt 4.5).
Każdemu pacjentowi, u którego stwierdza się gorączkę, kaszel, duszność czy inne zaburzenia czynności układu oddechowego należy wykonać badanie radiologiczne klatki piersiowej. Jeżeli na zdjęciu klatki piersiowej uwidocznią się nacieki płucne lub wystąpią objawy zaburzenia czynności układu oddechowego, pacjenta należy ściśle monitorować i, jeśli konieczne, przerwać leczenie interferonem alfa. Chociaż powikłanie to częściej obserwowano u leczonych interferonem alfa pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, notowano je również u pacjentów z chorobami nowotworowymi leczonych interferonem alfa. Szybkie zaprzestanie podawania interferonu

alfa i leczenie kortykosteroidami wydaje się powodować ustąpienie działań niepożądanych ze strony układu oddechowego.

Działania niepożądane ze strony narządu wzroku
Działania niepożądane ze strony narządu wzroku (patrz punkt 4.8), w tym krwotoki do siatkówki, kłębki waty i zamknięcie tętnicy lub żyły środkowej siatkówki rzadko obserwowano po leczeniu interferonami alfa. Każdemu pacjentowi należy wykonać wstępne badanie okulistyczne. Każdy pacjent, skarżący się na zmiany ostrości wzroku lub pola widzenia lub zgłaszający inne objawy okulistyczne w czasie leczenia produktem IntronA, musi być szybko poddany pełnemu badaniu okulistycznemu. Okresowe badania wzroku w czasie leczenia produktem IntronA zaleca się szczególnie u pacjentów z chorobami związanymi z retinopatią, takimi jak cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze. Przerwanie leczenia produktem IntronA należy rozważyć u pacjentów, u których rozwinie się nowa lub nastąpi pogorszenie istniejącej choroby oczu.

Zaburzenia świadomości, śpiączka i encefalopatia
Dosyć istotne otępienie i śpiączkę, w tym przypadki encefalopatii, obserwowano u niektórych pacjentów, zazwyczaj w podeszłym wieku, otrzymujących duże dawki. Chociaż te objawy są zwykle przemijające, u niektórych pacjentów pełne ich ustąpienie nastąpiło w okresie do trzech tygodni. Bardzo rzadko, po podaniu dużych dawek produktu IntronA, występowały napady padaczkowe.

Pacjenci z chorobą serca w wywiadzie
Należy ściśle monitorować dorosłych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca w wywiadzie, po przebytym zawale mięśnia serca i (lub) z występującymi wcześniej lub obecnie zaburzeniami rytmu serca, wymagających leczenia produktem IntronA. Zaleca się, aby u pacjentów z chorobą serca i (lub) z zaawansowanym stadium nowotworu wykonywać badanie EKG przed rozpoczęciem oraz w czasie leczenia. Zaburzenia rytmu serca (głównie nadkomorowe) zwykle reagują na konwencjonalne metody leczenia, ale mogą wymagać przerwania leczenia produktem IntronA. Brak danych o dzieciach i młodzieży z chorobą serca w wywiadzie.

Hipertrójglicerydemia
Obserwowano wystąpienie lub zwiększenie hipertrójglicerydemii, czasami ciężkie. Z tego względu zaleca się monitorowanie stężenia lipidów we krwi.

Pacjenci z łuszczycą i sarkoidozą
Z powodu doniesień, że interferon alfa nasila łuszczycę i sarkoidozę, stosowanie produktu IntronA u pacjentów z łuszczycą lub sarkoidozą zaleca się tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.

Odrzucenie przeszczepu nerki i wątroby
Wstępne dane wskazują, że leczenie interferonem alfa może być związane ze wzrostem częstości odrzucania przeszczepu nerki. Notowano także odrzucanie przeszczepu wątroby.

Autoprzeciwciała i choroby autoimmunologiczne
Donoszono o powstawaniu autoprzeciwciał i rozwoju chorób autoimmunologicznych w czasie leczenia interferonami alfa. Zwiększone ryzyko może występować u pacjentów predysponowanych do rozwoju chorób autoimmunologicznych. Pacjentów z objawami odpowiadającymi chorobom autoimmunologicznym należy poddać dokładnej ocenie i ponownie określić stosunek ryzyka do potencjalnych korzyści wynikających z dalszego leczenia interferonem alfa (patrz również punkt 4.4 Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C, Monoterapia (zaburzenia czynności tarczycy) i punkt 4.8).
U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem donoszono o wystąpieniu przypadków zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Zespół ten jest ziarniniakową chorobą o podłożu zapalnym, z objawami dotyczącymi oczu, słuchu, opon mózgowych i skóry. Jeśli istnieje podejrzenie wystąpienia zespołu VKH, należy odstawić leczenie przeciwwirusowe i rozważyć dalszą terapię kortykosteroidami (patrz punkt 4.8).

Równoczesna chemioterapia
Podawanie produktu IntronA w skojarzeniu z chemioterapeutykami (np. Ara-C, cyklofosfamidem, doksorubicyną, tenipozydem) może prowadzić do zwiększenia ryzyka toksyczności (nasilenie i czas trwania), która może zagrażać życiu lub spowodować śmierć. Do najczęściej zgłaszanych, potencjalnie zagrażających życiu lub powodujących zgon działań niepożądanych należą: zapalenie błon śluzowych, biegunka, neutropenia, uszkodzenie nerek i zaburzenia elektrolitowe. Ze względu na ryzyko zwiększenia toksyczności, konieczne jest dokładne dostosowanie dawek, zarówno produktu IntronA, jak i jednocześnie podawanych chemioterapeutyków (patrz punkt 4.5). Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego IntronA i hydroksymocznika, częstość i nasilenie objawów związanych z podskórnym guzkowatym zapaleniem naczyń może wzrastać.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C
Leczenie skojarzone z rybawiryną
Patrz również ChPL rybawiryny, jeśli IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Wszyscy pacjenci podczas diagnozowania przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C mieli wykonaną biopsję wątroby przed zakwalifikowaniem do leczenia, ale w pewnych przypadkach (np. pacjenci z genotypem 2 i 3) rozpoczęcie leczenia może być możliwe bez potwierdzenia histologicznego. W aktualnych wytycznych dotyczących leczenia należy uściślić, czy przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykonanie biopsji wątroby.

Monoterapia
Niezbyt często u dorosłych pacjentów leczonych produktem IntronA z powodu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C rozwijają się zaburzenia czynności tarczycy, albo nadczynność, albo niedoczynność. W badaniach klinicznych, z zastosowaniem leczenia produktem IntronA, zaburzenia czynności tarczycy występowały u 2,8% pacjentów. Zaburzenia opanowywano konwencjonalnymi metodami leczenia zaburzeń tarczycy. Mechanizm zaburzania czynności tarczycy przez IntronA jest nieznany. Przed rozpoczęciem podawania produktu IntronA w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C należy oznaczyć stężenie TSH w surowicy. Jakiekolwiek zaburzenia czynności tarczycy wykryte w tym okresie należy leczyć konwencjonalnymi metodami. Leczenie produktem IntronA można rozpocząć, jeśli stężenie TSH udaje się utrzymać w zakresie normy za pomocą leków. Stężenie TSH należy oznaczyć, jeśli w czasie leczenia produktem IntronA u pacjenta wystąpią objawy świadczące o zaburzeniach czynności tarczycy. W przypadku wystąpienia zaburzeń czynności tarczycy leczenie produktem IntronA można kontynuować, jeśli stężenia TSH udaje się utrzymać w zakresie normy za pomocą leków. Przerwanie podawania produktu IntronA nie powodowało ustąpienia zaburzeń czynności tarczycy powstałych w czasie leczenia (patrz także Dodatkowe monitorowanie czynności tarczycy właściwe u dzieci i młodzieży).

Dodatkowe monitorowanie czynności tarczycy właściwe u dzieci i młodzieży
U około 12% dzieci, którym podawano interferon alfa-2b i rybawirynę w leczeniu skojarzonym, stwierdzono zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę – tyreotropiny (TSH, ang. thyroid stimulating hormone). U kolejnych 4% stwierdzono przemijające zmniejszenie wartości stężenia poniżej dolnej granicy normy. Stężenie TSH należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia produktem IntronA i każdą wykrytą w tym czasie nieprawidłowość czynności tarczycy należy poddać standardowemu leczeniu. Podawanie produktu IntronA można rozpocząć, jeśli możliwe jest utrzymanie stężenia TSH w granicach normy za pomocą stosowanego leczenia. Obserwowano zaburzenia czynności tarczycy w czasie leczenia interferonem alfa 2-b i rybawiryną. Jeśli stwierdzi się zaburzenie czynności tarczycy, należy oceniać stan tarczycy pacjenta i wdrożyć odpowiednie leczenie. Dzieci i młodzież należy badać co 3 miesiące w celu wykrycia zaburzeń czynności tarczycy (np. TSH).

Współistniejące zakażenie HCV i HIV
U pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem HIV i poddawanych intensywnej terapii przeciwretrowirusowej (HAART, ang. Highly Active Anti-Retroviral Therapy) występuje zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej. Należy zachować szczególną ostrożność dołączając IntronA i rybawirynę do terapii HAART (patrz ChPL rybawiryny). U pacjentów leczonych produktem IntronA i

rybawiryną w skojarzeniu z zydowudyną może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości.
U pacjentów zakażonych jednocześnie HCV i HIV, z zaawansowaną marskością wątroby, poddawanych terapii HAART może występować zwiększone ryzyko dekompensacji czynności wątroby i zgonu. Dołączenie samego interferonu alfa lub w skojarzeniu z rybawiryną może zwiększać to ryzyko w tej podgrupie pacjentów.

Zaburzenia zębów i przyzębia
U pacjentów otrzymujących produkt IntronA w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i przyzębia. Mogą one prowadzić do utraty zębów. Ponadto, suchość w jamie ustnej może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej jamy ustnej w czasie długotrwałego leczenia produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjenci powinni dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą wystąpić wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy zalecić pacjentowi dokładne wypłukanie jamy ustnej po wymiotach.

Badania laboratoryjne
Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo podczas leczenia produktem IntronA należy u każdego pacjenta wykonać standardowe badania hematologiczne i biochemiczne (morfologia z rozmazem, liczba płytek, elektrolity, enzymy wątrobowe, białko w surowicy, bilirubina i kreatynina w surowicy).

Podczas leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C zalecany jest następujący schemat wykonywania badań: w 1., 2., 4., 8., 12., 16. tygodniu i następnie co drugi miesiąc do zakończenia leczenia. Jeśli w trakcie leczenia produktem IntronA aktywność AlAT zwiększy się co najmniej dwukrotnie w stosunku do wartości początkowej, leczenie produktem IntronA można kontynuować dopóki nie wystąpią podmiotowe i przedmiotowe objawy niewydolności wątroby. W okresie występowania zwiększonej aktywności AlAT, co dwa tygodnie należy wykonywać następujące badania, oceniające czynność wątroby: AlAT, czas protrombinowy, fosfataza zasadowa, albuminy i bilirubina.

U pacjentów leczonych z powodu czerniaka złośliwego, ocena czynności wątroby oraz leukocytoza z rozmazem musi być wykonana co tydzień w fazie indukcyjnej leczenia i co miesiąc w fazie podtrzymującej.

Wpływ na płodność
Interferon może zmniejszać płodność (patrz punkty 4.6 i 5.3).

Ważne informacje dotyczące niektórych składników produktu IntronA
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 1,2 ml, to znaczy jest zasadniczo wolny od sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Musi być zachowana ostrożność podczas stosowania leków narkotycznych, nasennych i uspokajających równocześnie z produktem IntronA.

Interakcje między produktem IntronA i innymi produktami leczniczymi nie zostały w pełni ocenione. Stosując produkt IntronA w skojarzeniu z innymi lekami o potencjalnym działaniu mielosupresyjnym należy zachować ostrożność.

Interferony mogą wpływać na metaboliczne procesy utleniania. Należy o tym pamiętać w czasie jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które są metabolizowane tą drogą, jak pochodne ksantyny - teofilina lub aminofilina. W czasie jednoczesnego stosowania pochodnych ksantynowych, należy monitorować poziom teofiliny w osoczu i w razie konieczności zmodyfikować dawki leków.

Nacieki w płucach, śródmiąższowe zapalenie płuc oraz zapalenie płuc, czasami prowadzące do zgonu, obserwowano rzadko u pacjentów leczonych interferon alfa, w tym leczonych produktem IntronA. Etiologia nie została określona. Objawy te były zgłaszane częściej, gdy jednocześnie z interferonem alfa stosowano shosaikoto, chiński lek ziołowy (patrz punkt 4.4).

Podawanie produktu IntronA jednocześnie z chemioterapeutykami (np. z Ara-C, cyklofosfamidem, doksorubicyną, tenipozydem) może prowadzić do zwiększenia ryzyka toksyczności (nasilenie i czas trwania) (patrz punkt 4.4).

Patrz również ChPL rybawiryny, jeśli IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Wyniki badania klinicznego, w którym oceniano leczenie skojarzone telbiwudyną w dawce wynoszącej 600 mg na dobę i pegylowanym interferonem alfa-2a, podawanym raz w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych, w dawce wynoszącej 180 mikrogramów, wskazują na to, że takie leczenie skojarzone wiąże się ze zwiększeniem ryzyka rozwoju neuropatii obwodowej. Mechanizm leżący u podłoża tego zjawiska jest nieznany (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego telbiwudyny). Ponadto nie wykazano bezpieczeństwa ani skuteczności skojarzonego leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu B telbiwudyną i interferonami. Z tego względu stosowanie produktu leczniczego IntronA w skojarzeniu z telbiwudyną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia. U kobiet leczonych ludzkim interferonem leukocytarnym stwierdzano zmniejszenie stężenia estradiolu i progesteronu.

IntronA należy ostrożnie stosować u płodnych mężczyzn.

Leczenie skojarzone z rybawiryną
Rybawiryna stosowana w okresie ciąży wywołuje ciężkie wady wrodzone. Pacjentki oraz partnerki pacjentów leczonych produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną powinny zachować szczególne środki ostrożności, aby uniknąć zajścia w ciążę. Pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci lub ich partnerki powinni stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu (patrz ChPL rybawiryny).

Ciąża
Brak wystarczających danych dotyczących stosowania interferonu alfa-2b u kobiet w ciąży.
Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. IntronA można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Leczenie skojarzone z rybawiryną
U kobiet ciężarnych leczenie rybawiryną jest przeciwwskazane.

Karmienie piersią
Nie wiadomo czy składniki produktu przenikają do mleka u ludzi. Z uwagi na możliwość wystąpienia objawów niepożądanych u karmionych niemowląt, należy zaprzestać karmienia piersią przed rozpoczęciem leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Należy pacjenta poinformować, że w czasie leczenia produktem IntronA może odczuwać zmęczenie, senność lub splątanie. Dlatego zaleca się, aby nie prowadził samochodu ani nie obsługiwał maszyn w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane rybawiryny - patrz ChPL rybawiryny, jeśli IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

W badaniach klinicznych wykonanych w szerokim zakresie wskazań i w szerokim zakresie dawek (od 6 milionów j.m./m^2 pc./tydzień w przypadku białaczki włochatokomórkowej do 100 milionów j.m./m^2 pc./tydzień w przypadku czerniaka), do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: gorączka, zmęczenie, bóle głowy i bóle mięśni. Gorączka i zmęczenie często przemijały w ciągu 72 godzin po przerwaniu lub zaprzestaniu podawania leku.

Dorośli
W badaniach klinicznych prowadzonych wśród populacji chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu C, pacjenci otrzymywali produkt IntronA w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną przez 1 rok. Wszyscy pacjenci, uczestniczący w tych badaniach otrzymywali 3 miliony j.m. produktu IntronA trzy razy w tygodniu. W **Tabeli 1** przedstawiona jest częstość zgłaszanych działań niepożądanych (związanych z leczeniem) wśród biorących udział w badaniach klinicznych, nieleczonych wcześniej pacjentów, którym podawano produkt przez 1 rok. Nasilenie objawów było z reguły lekkie do umiarkowanego. Działania niepożądane przedstawione w **Tabeli 1** są oparte na doświadczeniu zdobytym w badaniach klinicznych lub badaniach przeprowadzonych po wprowadzeniu produktu na rynek. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i uporządkowano wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do 1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działań niepożądanych jest wymieniona zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Zapalenie gardła*, zakażenia wirusowe*
Często:	Zapalenie oskrzeli, zapalenie zatok, opryszczka pospolita (oporna), zapalenie błony śluzowej nosa
Niezbyt często:	Zakażenia bakteryjne
Rzadko:	Zapalenie płuc[§], posocznica
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Leukopenia
Często:	Trombocytopenia, limfadenopatia, limfopenia
Bardzo rzadko:	Anemia aplastyczna
Nieznana:	Aplazja czerwonokrwinkowa, idiopatyczna plamica małopłytkowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa
Zaburzenia układu immunologicznego[§]	
Bardzo rzadko:	Sarkoidoza, zaostrzenie sarkoidozy
Nieznana:	Toczeń trzewny układowy, zapalenie naczyń, reumatoidalne zapalenie stawów (nowo zdiagnozowane lub nasilenie objawów), zespół Vogt-Koyanagi-Harada, ostre reakcje nadwrażliwości obejmujące pokrzywkę, obrzęk naczyniowy, skurcz oskrzeli, anafilaksję[§]

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną	
Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Niedoczynność tarczycy [§], nadczynność [§]
Bardzo rzadko:	Cukrzyca, nasilenie cukrzycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Hipokalcemia, odwodnienie, hiperurykemia, pragnienie
Bardzo rzadko:	Hiperglikemia, hipertriglicerydemia[§], nasilenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne[§]	
Bardzo często:	Depresja, bezsenność, niepokój, chwiejność emocjonalna*, pobudzenie, nerwowość
Często:	Splątanie, zaburzenia snu, osłabienie popędu seksualnego
Rzadko:	Myśli samobójcze
Bardzo rzadko:	Samobójstwo, próby samobójcze, agresywne zachowanie (czasami skierowane przeciwko innym), psychoza, również z omamami
Nieznana:	Wyobrażenia zachowań zagrażających życiu ludzi, zmiany stanu psychicznego[§], mania, zaburzenia afektywne dwubiegunowe
Zaburzenia układu nerwowego§	
Bardzo często:	Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia koncentracji, suchość w ustach
Często:	Drżenia, parestezje, hipoestezja, migrena, uderzenia gorąca, senność, wypaczone odczuwanie smaku
Niezbyt często:	Neuropatia obwodowa
Bardzo rzadko:	Krwotok mózgowo- naczyniowy, niedokrwienie mózgowo-naczyniowe, drgawki, upośledzenie świadomości, encefalopatia
Nieznana:	Mononeuropatie, śpiączka§
Zaburzenia oka	
Bardzo często:	Niewyraźne widzenie
Często:	Zapalenie spojówek, nieprawidłowe widzenie, zaburzenie gruczołu łzowego, ból oka
Rzadko:	Wylewy do siatkówki§, retinopatie (również obrzęk plamki), niedrożność tętnicy lub żyły siatkówkowej§, zapalenie nerwu wzrokowego, tarcza zastoinowa, utrata ostrości widzenia lub pola widzenia, objaw „ognisk waty”§
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	Zawroty głowy, szumy uszne
Bardzo rzadko:	Głuchota, zaburzenia słyszenia
Zaburzenia serca	
Często:	Kołatanie serca, tachykardia
Rzadko:	Kardiomiopatia
Bardzo rzadko:	Zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego
Nieznana:	Zastoinowa niewydolność serca, wysięk osierdziowy, arytmia
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Nadciśnienie tętnicze
Bardzo rzadko:	Niedokrwienie obwodowe, niedociśnienie tętnicze§

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych lub już po wprowadzeniu na rynek produktu IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną	
Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często:	Duszność*, kaszel*
Często:	Krwawienie z nosa, zaburzenia oddychania, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, suchy kaszel
Bardzo rzadko:	Nacieki płucne§, zapalenie płuc§
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, zapalenie jamy ustnej, dyspepsja
Często:	Wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, ból w prawym nadbrzuszu, zapalenie języka, zapalenie dziąseł, zaparcie, luźne stolce
Bardzo rzadko:	Zapalenie trzustki, niedokrwienne zapalenie jelita grubego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, krwawienie z dziąseł
Nieznana:	Zaburzenia przyzębia, zaburzenia zębów§
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Hepatomegalia
Bardzo rzadko:	Toksyczne uszkodzenie wątroby (również śmiertelne)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Łysienie, świąd*, suchość skóry*, wysypka*, zwiększona potliwość
Często:	Łuszczyca (nowo zdiagnozowana lub nasilenie objawów)§, wysypka grudkowo-plamkowa, wysypka toczniowa, wyprysk, rumień, zaburzenia skóry
Bardzo rzadko:	Zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozpływna naskórka, rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Ból mięśni, ból stawów, ból mięśniowo-szkieletowy
Często:	Zapalenie stawów
Bardzo rzadko:	Rabdomioliza, zapalenie mięśni, kurcze nóg, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Częstomocz
Bardzo rzadko:	Zaburzenie czynności nerek, niewydolność nerek, zespół nerczycowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Często:	Brak miesiączki, ból piersi, nieprawidłowe miesiączkowanie, krwawienie z dróg rodnych, zaburzenie cyklu miesiączkowego, zaburzenia pochwy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia*, zmęczenie, sztywność, gorączka§, objawy grypopodobne§, astenia, drażliwość, ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie
Często:	Ból w miejscu wstrzyknięcia
Bardzo rzadko:	Martwica w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk twarzy
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Spadek masy ciała

* Te działania niepożądane były wyłącznie związane ze stosowaniem samego produktu IntronA

§ Patrz punkt 4.4

Powyższe działania niepożądane były także zgłaszane w czasie stosowania produktu IntronA w monoterapii.

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C są reprezentatywne dla całej grupy działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem produktu IntronA również w innych wskazaniach, przy czym częstość ich występowania niekiedy zależy od zastosowanej dawki leku. Na przykład w badaniu, w którym stosowano leczenie pomocnicze produktem IntronA w dużych dawkach u pacjentów z czerniakiem, częstość występowania zmęczenia, gorączki, bólów mięśniowych, neutropenii lub niedokrwistości, jadłowstrętu, nudności i wymiotów, biegunki, dreszczy, objawów grypopodobnych, depresji, łysienia, zmian odczuwania smaku oraz zawrotów głowy była większa niż w badaniu dotyczącym zapalenia wątroby typu C. Stopień nasilenia działań niepożądanych także zwiększał się wraz ze zwiększeniem dawki (wg WHO stopień III i IV, odpowiednio u 66% i 14% pacjentów), podczas gdy działania o nasileniu lekkim do średniego związane były zwykle z małymi dawkami. Dzięki modyfikacji dawki zwykle następowało złagodzenie działań niepożądanych.

Działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza arytmia, wydają się być związane z aktualną chorobą serca lub wcześniejszym leczeniem produktami o działaniu kardiotoksycznym (patrz punkt 4.4). Kardiomiopatię, która może przemijać po zaprzestaniu podawania interferonu, obserwowano rzadko u pacjentów, u których wcześniej nie stwierdzano choroby serca (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych interferonami alfa donoszono o występowaniu różnych chorób autoimmunologicznych, w tym chorób tarczycy, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów (ujawnienie lub nasilenie istniejącej choroby), idiopatycznej i zakrzepowej plamicy małopłytkowej, zapalenia naczyń, neuropatii, w tym mononeuropatii (patrz również punkt 4.4).

Do istotnych klinicznie nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, występujących najczęściej po podaniu dawek większych niż 10 milionów j.m. na dobę, należały zmniejszenie liczby granulocytów i leukocytów; zmniejszenie stężenia hemoglobiny i liczby płytek krwi; zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej i LDH oraz stężenia kreatyniny i azotu mocznikowego w surowicy. Obserwowano niedokrwistość aplastyczną o umiarkowanym nasileniu i zwykle przemijającą. Zwiększenie aktywności w surowicy AlAT/AspAT (SGPT/SGOT) obserwowano u niektórych pacjentów, którzy nie chorowali na zapalenie wątroby oraz u chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B, co może wiązać się z eliminacją wirusowego DNAp.

Populacja dzieci i młodzieży

Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby typu C - leczenie skojarzone z rybawiryną

W badaniach klinicznych z udziałem 118 dzieci i młodzieży (w wieku od 3 do 16 lat), u 6% przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych. Chociaż w czasie leczenia występuje specyficzne dla dzieci i młodzieży niebezpieczeństwo zahamowania rozwoju fizycznego, wyrażane jako zmniejszenie percentyla wzrostu (średnie zmniejszenie o 9 percentyli) i masy ciała (średnie zmniejszenie o 13 percentyli), profil działań niepożądanych w badanej, ograniczonej populacji dzieci i młodzieży był podobny do obserwowanego u dorosłych. W 5-letnim okresie obserwacji po zakończeniu leczenia średni wzrost dzieci pozostawał na 44. percentylu, czyli poniżej mediany dla reprezentatywnej populacji i poniżej średniego wzrostu początkowego (48. percentyl). U 20 (21%) z 97 dzieci wystąpiło zmniejszenie percentyla wzrostu o > 15 percentyli, w tym u 10 z tych 20 dzieci nastąpiło zmniejszenie percentyla wzrostu o > 30 percentyli od rozpoczęcia leczenia do zakończenia okresu długotrwałej obserwacji (do 5 lat). Podczas trwającego do 48 tygodni leczenia skojarzonego z zastosowaniem produktu IntronA i rybawiryny zaobserwowano zahamowanie wzrostu, nie jest pewne, czy przemijające. W szczególności zmniejszenie średniego percentyla wzrostu od rozpoczęcia do zakończenia okresu długotrwałej obserwacji był najbardziej wyraźny u dzieci w wieku przedpokwitaniowym (patrz punkt 4.4).

Ponadto w czasie leczenia i 6 miesięcy po jego zakończeniu myśli oraz próby samobójcze występowały częściej wśród dzieci i młodzieży niż wśród dorosłych (2,4% wobec 1%). Tak jak u dorosłych, u dzieci i młodzieży stwierdzano także inne psychiczne działania niepożądane (np.

depresja, labilność emocjonalna i senność) (patrz punkt 4.4). Dodatkowo odczyn w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, jadłowstręt, wymioty i labilność emocjonalna występowały częściej u dzieci i młodzieży niż u dorosłych. U 30% pacjentów była konieczna modyfikacja dawki, najczęściej z powodu niedokrwistości i neutropenii.

Działania niepożądane przedstawione w **Tabeli 2** są oparte na doświadczeniu zdobytym w dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych wśród dzieci i młodzieży. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i uporządkowano wg następujących kategorii częstości występowania: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do 1/10). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2 Działania niepożądane bardzo częste i częste zgłaszane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną
Bardzo często (≥1/10) - Często (≥1/100 do <1/10)

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Bardzo często: Często:	 Zakażenia wirusowe, zapalenie gardła Zakażenia grzybicze, zakażenia bakteryjne, zakażenia płuc, zapalenie ucha środkowego, ropień okołozębowy, opryszczka pospolita, zakażenia układu moczowego, zapalenie pochwy, zapalenie żołądka i jelit
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) Często:	 Nowotwór (nieokreślone)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego Bardzo często: Często:	 Niedokrwistość, neutropenia Trombocytopenia, limfadenopatia
Zaburzenia endokrynologiczne Bardzo często: Często:	 Niedoczynność tarczycy§ Nadczynność tarczycy§, wirylizm
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo często: Często:	 Anoreksja Hipertriglicerydemia§, hiperurykemia, wzmożone łaknienie
Zaburzenia psychiczne§ Bardzo często: Często:	 Depresja, chwiejność emocjonalna, bezsenność Myśli samobójcze, reakcje agresywne, splątanie, zaburzenia zachowania, pobudzenie, somnambulizm, niepokój, nerwowość, zaburzenia snu, niezwykłe sny, apatia
Zaburzenia układu nerwowego§ Bardzo często: Często:	 Bóle głowy, zawroty głowy Hyperkinezja, drżenia, dysfonia, parestezje, hipoestezja, hiperestezja, zaburzenia koncentracji, senność
Zaburzenia oka Często:	 Zapalenie spojówek, ból oka, nieprawidłowe widzenie, nieprawidłowości gruczołu łzowego
Zaburzenia naczyniowe **Często:**	 Uderzenia gorąca, bladość

Tabela 2 Działania niepożądane bardzo częste i częste zgłaszane w badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży leczonych produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną Bardzo często (≥1/10) - Często (≥1/100 do <1/10)	
Klasyfikacja układów i narządów	**Działania niepożądane**
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Często:	Duszność, szybkie oddychanie, krwawienie z nosa, kaszel, przekrwienie błony śluzowej nosa, podrażnienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, kichanie
Zaburzenia żołądka i jelit Bardzo często: Często:	Biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha Owrzodzenie ust, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej, ból z prawej strony nadbrzusza, dyspepsja, zapalenie języka, refluks żołądkowo-przełykowy, zaburzenia odbytnicy, zaparcia, luźne stolce, ból zębów, zaburzenia zębów
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Często:	Zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Bardzo często: Często:	Łysienie, wysypka Reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka grudkowo-plamkowa, wyprysk, trądzik, zaburzenia skóry, zaburzenia paznokci, przebarwienia skóry, świąd, suchość skóry, rumień, siniaki, nasilona potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Bardzo często:	Ból stawów, ból mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Często:	Mimowolne oddawanie moczu, zaburzenia w oddawaniu moczu, nietrzymanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Często:	Kobiety: brak miesiączki, krwawienie z dróg rodnych, zaburzenia miesiączkowania, zaburzenia pochwy Mężczyźni: ból jąder
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Bardzo często: Często:	Zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, sztywność, gorączka§, objawy grypopodobne§, złe samopoczucie, drażliwość Ból w klatce piersiowej, astenia, obrzęk, ból w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne Bardzo często:	Zmniejszenie wskaźnika wzrostu [zmniejszenie wzrostu i (lub) masy ciała w stosunku do wieku]§
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach Często:	Uszkodzenie skóry

§ Patrz punkt 4.4

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania, który by powodował ostre objawy kliniczne. Jednakże, podobnie jak w przypadku jakiegokolwiek farmakologicznie czynnego związku, zaleca się leczenie objawowe z częstym monitorowaniem czynności życiowych oraz ścisłą obserwację pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: interferon alfa-2b, kod ATC: L03A B05

IntronA jest jałową, stabilną postacią wysoko oczyszczonego interferonu alfa-2b otrzymanego metodą rekombinacji DNA. Rekombinowany interferon alfa-2b jest rozpuszczalnym w wodzie białkiem o masie cząsteczkowej wynoszącej około 19 300 daltonów. Uzyskiwany jest ze szczepu *E. coli*, w który wbudowano zmieniony genetycznie plazmid zawierający gen interferonu alfa-2b pochodzący z ludzkich leukocytów.

Aktywność produktu IntronA jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.), przy czym 1 mg rekombinowanego białka interferonu alfa-2b odpowiada 2,6 x 10^8 j.m. Jednostki międzynarodowe określa się przez porównanie aktywności rekombinowanego interferonu alfa-2b z aktywnością międzynarodowego produktu referencyjnego ludzkiego interferonu leukocytarnego, określoną przez Światową Organizację Zdrowia.

Interferony są rodziną niskocząsteczkowych białek o masie cząsteczkowej wynoszącej około 15 000 do 21 000 daltonów. Są one wytwarzane i wydzielane przez komórki w odpowiedzi na zakażenia wirusem lub różne induktory syntetyczne i biologiczne. Zidentyfikowano trzy główne klasy interferonów: alfa, beta i gamma. Te trzy główne klasy nie są jednorodne i mogą zawierać kilka różniących się masą cząsteczkową rodzajów interferonów. Zidentyfikowano ponad 14 genetycznie różnych ludzkich interferonów alfa. IntronA został sklasyfikowany jako rekombinowany interferon alfa-2b.

Interferony oddziałują na komórkę przez wiązanie się ze swoistymi receptorami na powierzchni komórki. Ludzkie receptory interferonów, jakie wyizolowano z ludzkich komórek limfoblastoidalnych (komórek Daudiego), są białkami o bardzo asymetrycznej budowie. Są one selektywne dla interferonów ludzkich, ale nie mysich, co sugeruje swoistość gatunkową. Również badania z innymi interferonami wykazują, że związki te są swoiste gatunkowo. Mimo to, niektóre gatunki małp, np. rezusy, są wrażliwe na farmakodynamiczną stymulację w wyniku kontaktu z ludzkim interferonem typu 1.

Na podstawie wyników kilku badań sugeruje się, że po związaniu z błoną komórkową, interferon inicjuje sekwencję zdarzeń wewnątrzkomórkowych, w tym indukcję określonych enzymów. Uważa się, że ten proces, przynajmniej częściowo warunkuje różne odpowiedzi komórkowe na interferon, w tym hamowanie replikacji wirusów w zakażonych komórkach, zahamowanie proliferacji komórek i takie działania immunomodulujące, jak pobudzenie aktywności fagocytarnej makrofagów oraz pobudzenie aktywności cytotoksycznej limfocytów w stosunku do komórek docelowych. Każdy z tych mechanizmów może składać się na działanie terapeutyczne interferonu.

Rekombinowany interferon alfa-2b wykazywał aktywność antyproliferacyjną w badaniach wykonanych zarówno na hodowlach komórek zwierzęcych i ludzkich, jak i na przeszczepach nowotworów ludzkich u zwierząt. W warunkach *in vitro* wykazano dużą aktywność immunomodulującą.

Rekombinowany interferon alfa-2b hamuje również replikację wirusów tak w warunkach *in vitro*, jak *in vivo*. Chociaż dokładny mechanizm działania rekombinowanego interferonu alfa-2b jest nieznany, wydaje się, że lek zmienia metabolizm komórek gospodarza. Prowadzi to do zahamowania replikacji

wirusów, a jeżeli już do niej dojdzie, potomne wiriony są niezdolne do opuszczenia komórki gospodarza.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B
Obecne doświadczenia kliniczne u pacjentów leczonych interferonem alfa-2b przez 4 do 6 miesięcy wskazują, że terapia ta może powodować eliminację HBV-DNA z surowicy. Obserwuje się poprawę w badaniu histologicznym wątroby. U dorosłych pacjentów, u których nie stwierdza się HBeAg ani HBV-DNA, obserwuje się istotne zmniejszenie chorobowości i umieralności.

Interferon alfa-2b (6 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu przez 6 miesięcy) podawany był dzieciom z przewlekłym, czynnym wirusowym zapaleniem wątroby typu B. Z powodu nieprawidłowości metodologicznych nie można było wykazać skuteczności tego leczenia. Ponadto u dzieci leczonych interferonem alfa-2b obserwowano niższy wskaźnik wzrostu ciała oraz przypadki depresji.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C u dorosłych pacjentów
Trwałą odpowiedź wirusologiczną uzyskano u 47% dorosłych pacjentów otrzymujących interferon w skojarzeniu z rybawiryną. Większą skuteczność stwierdzono stosując pegylowany interferon w skojarzeniu z rybawiryną (w badaniu u wcześniej nieleczonych pacjentów, którym podawano rybawirynę w dawce > 10,6 mg/kg mc., $p < 0,01$, osiągnięto wskaźnik trwałej odpowiedzi wirusologicznej wynoszący 61%).

Skuteczność produktu IntronA stosowanego w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną oceniano w 4 randomizowanych badaniach klinicznych III fazy, w których uczestniczyło 2552 pacjentów dotychczas nieleczonych interferonem, z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. W badaniach tych porównywano skuteczność stosowania produktu IntronA w monoterapii i leczeniu skojarzonym z rybawiryną. Skuteczność definiowana była jako uzyskanie trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. U pacjentów uczestniczących w tych badaniach przewlekłe zapalenie wątroby typu C było potwierdzone dodatnim wynikiem badania HCV-RNA metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) (> 100 kopii/ml), potwierdzonym histologicznie w materiale z biopsji przewlekłym zapaleniem wątroby, przy braku innych przyczyn przewlekłego zapalenia wątroby, oraz zwiększoną aktywnością AlAT w surowicy.

IntronA podawano w dawce 3 milionów j.m. trzy razy w tygodniu w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną. Większość pacjentów w opisywanych badaniach klinicznych była leczona przez jeden rok. Wszyscy pacjenci byli kontrolowani przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia w celu oceny trwałej odpowiedzi wirusologicznej. Wyniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej w grupach leczonych produktem IntronA w monoterapii lub w ramach leczenia skojarzonego z rybawiryną (w dwóch różnych badaniach) przedstawiono w **Tabeli 3**.

Jednoczesne stosowanie produktu IntronA z rybawiryną u dotychczas nieleczonych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, zwiększało skuteczność produktu IntronA co najmniej dwukrotnie. Genotyp HCV oraz początkowe miano wirusa są znanymi czynnikami prognostycznymi wpływającymi na odpowiedź na leczenie. Większy wskaźnik odpowiedzi wirusologicznej po zastosowaniu leczenia skojarzonego produktem IntronA i rybawiryną w porównaniu do monoterapii produktem IntronA, utrzymuje się we wszystkich podgrupach pacjentów. Korzyść z leczenia skojarzonego produktem IntronA + rybawiryna jest szczególnie znacząca w najtrudniejszej do leczenia grupie pacjentów (genotyp 1 i duże miano wirusa) (**Tabela 3**).

Wskaźniki odpowiedzi w tych badaniach zwiększały się wraz z lepszym stosowaniem się pacjentów do zaleceń lekarskich. Niezależnie od genotypu, u pacjentów, którym podawano produkt IntronA w skojarzeniu z rybawiryną i którzy otrzymali ≥ 80% przewidzianego dla nich leczenia, stwierdzono wyższe wskaźniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej w 6 miesięcy po zakończeniu rocznego leczenia, w porównaniu do tych, którzy przyjęli < 80% leczenia (56% vs. 32% w badaniu C/I98-580).

Tabela 3 Trwała odpowiedź wirusologiczna po zastosowaniu produktu IntronA + rybawiryna (jeden rok leczenia) w zależności od genotypu i miana wirusa			
Genotyp HCV	**I** **N=503** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C95-132/I95-143**	**I/R** **N=505** **C/I98-580**
Wszystkie genotypy	**16%**	**41%**	**47%**
Genotyp 1	9%	29%	33%
Genotyp 1 ≤ 2 miliony kopii/ml	25%	33%	45%
Genotyp 1 > 2 miliony kopii/ml	3%	27%	29%
Genotyp 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu)
I/R IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu) + rybawiryna (1000/1200 mg/dobę)

Pacjenci zakażeni jednocześnie wirusem HCV i HIV
Przeprowadzono dwa badania kliniczne u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem wirusem HCV i HIV. Podsumowując wyniki uzyskane z obydwu badań, u pacjentów, którzy przyjmowali produkt IntronA w skojarzeniu z rybawiryną, mniej prawdopodobne było uzyskanie odpowiedzi na leczenie, niż u pacjentów przyjmujących pegylowany interferon alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną. Odpowiedź na leczenie uzyskana w tych dwóch badaniach przedstawiona jest w **Tabeli 4**. Badanie 1 (RIBAVIC; P01017) było randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano 412 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. Pacjenci zostali przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej pegylowany interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/tydzień) w skojarzeniu z rybawiryną (800 mg na dobę) lub produkt IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu) w skojarzeniu z rybawiryną (800 mg na dobę) przez 48 tygodni z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu leczenia. Badanie 2 (P02080) było randomizowanym, jednoośrodkowym badaniem klinicznym, do którego zakwalifikowano 95 wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C oraz współistniejącym zakażeniem wirusem HIV. Pacjenci zostali przyporządkowani losowo do grupy otrzymującej pegylowany interferon alfa-2b (100 lub 150 µg/tydzień w zależności od masy ciała) w skojarzeniu z rybawiryną (800-1200 mg/dobę w zależności od masy ciała) lub produkt IntronA (3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu) w skojarzeniu z rybawiryną (800-1200 mg/dobę w zależności od masy ciała). Czas trwania leczenia wynosił 48 tygodni z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu terapii, z wyjątkiem pacjentów zakażonych wirusem HCV o genotypie 2 lub 3 oraz z mianem wirusa < 800 000 j.m./ml (Amplicor), u których czas trwania leczenia wynosił 24 tygodnie z 6-miesięcznym okresem obserwacji po zakończeniu terapii.

Tabela 4 Trwała odpowiedź wirusologiczna w zależności od genotypu uzyskana po leczeniu produktem IntronA w skojarzeniu z rybawiryną, w porównaniu z odpowiedzią uzyskaną po leczeniu pegylowanym interferonem alfa-2b w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem wirusem HCV i HIV						
	Badanie 1[1]			**Badanie 2**[2]		
	pegylowany interferon alfa-2b (1,5 µg/kg mc./ tydzień) + rybawiryna (800 mg)	IntronA (3 M j.m. TIW) + rybawiryna (800 mg)	wartość p[a]	pegylowany interferon alfa-2b (100 lub 150[c] µg/tydzień) + rybawiryna (800-1200 mg)[d]	IntronA (3 M j.m. TIW) + rybawiryna (800-1200 mg)[d]	wartość p[b]
Wszyscy	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

M j.m. = milion jednostek międzynarodowych; TIW = trzy razy w tygodniu.
a: poziom istotności dla testu Cochran-Mantel Heanszel Chi-kwadrat.
b: poziom istotności dla testu chi-kwadrat.
c: pacjenci o masie ciała < 75 kg otrzymywali 100 µg/tydzień pegylowanego interferonu alfa-2b, natomiast pacjenci o masie ciała ≥ 75 kg otrzymywali 150 µg/tydzień pegylowanego interferonu alfa-2b.
d: stosowano następujące dawki rybawiryny: 800 mg u pacjentów o masie ciała < 60 kg, 1000 mg u pacjentów o masie ciała 60-75 kg, 1200 mg u pacjentów o masie ciała > 75 kg.

[1]Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Pacjenci z nawrotem choroby
W dwóch badaniach klinicznych stosowano IntronA w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z rybawiryną łącznie u 345 pacjentów, u których doszło do nawrotu choroby po zastosowaniu interferonu alfa. U pacjentów tych dodanie rybawiryny do produktu IntronA zwiększyło 10-krotnie skuteczność w stosunku do monoterapii produktem IntronA w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C (48,6% vs. 4,7%). Wzrost skuteczności obejmował zanik HCV w surowicy (< 100 kopii/ml, określone metodą PCR), poprawę w postaci zmniejszenia stanu zapalnego wątroby oraz normalizację aktywności AlAT i utrzymywał się po 6 miesiącach od zakończenia leczenia.

Skuteczność długoterminowa
Do dużego badania zakwalifikowano 1071 pacjentów, leczonych we wcześniejszym badaniu niepegylowanym interferonem alfa-2b lub niepegylowanym interferonem alfa-2b i rybawiryną, aby ocenić czas utrzymywania się trwałej odpowiedzi wirusologicznej i wpływ trwałej eliminacji wirusa na wynik kliniczny. 462 pacjentów obserwowano długotrwale przez okres co najmniej 5 lat. Tylko u 12 z 492 pacjentów z trwałą odpowiedzią nastąpił nawrót w czasie trwania tego badania. Według Kaplana-Meiera, czas utrzymywania się trwałej odpowiedzi powyżej 5 lat wynosi u wszystkich pacjentów 97%, z 95% poziomem ufności [95%, 99%].
Trwała odpowiedź wirusologiczna występująca po leczeniu przewlekłego zakażenia HCV niepegylowanym interferonem alfa-2b (w skojarzeniu z rybawiryną lub bez) polega na długotrwałym usunięciu wirusa i prowadzi do ustąpienia zakażenia wątroby oraz do klinicznego „wyleczenia" przewlekłego zakażenia HCV. Jednakże nie wyklucza to możliwości występowania schorzeń wątroby (w tym raka wątroby) u pacjentów z marskością wątroby.

<u>Przewlekłe wirusowe zapalenia wątroby typu C w populacji dzieci i młodzieży</u>
Przeprowadzono trzy badania kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży; dwa z nich prowadzono z interferonem i rybawiryną, a jedno z pegylowanym interferonem i rybawiryną. Mniej prawdopodobne

było uzyskanie odpowiedzi u pacjentów otrzymujących IntronA i rybawirynę, niż u pacjentów otrzymujących pegylowany interferon alfa-2b i rybawirynę.

Dzieci i młodzież w wieku od 3 do 16 lat ze skompensowanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i dającym się oznaczyć stężeniem HCV RNA (oznaczanym w wybranym labortorium z zastosowaniem doświadczalnej metody RT-PCR) zostały zakwalifikowane do dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych. Pacjenci otrzymywali produkt IntronA w dawce 3 milionów j.m./m^2 pc. trzy razy w tygodniu w skojarzeniu z rybawiryną w dawce 15 mg/kg mc./dobę przez 1 rok i byli obserwowani przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Do badań zakwalifikowano 118 pacjentów: 57% płci męskiej, 80% rasy kaukaskiej, i 78% zakażonych wirusem o genotypie 1, 64% w wieku ≤ 12 lat. W tej populacji przeważały dzieci z lekkim do średnio nasilonego wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Stopień trwałej odpowiedzi wirusologicznej u dzieci i młodzieży w dwóch wieloośrodkowych badaniach klinicznych był podobny do obserwowanego u dorosłych. Z powodu braku danych pochodzących z tych dwóch wieloośrodkowych badań klinicznych u dzieci z szybkim rozwojem choroby oraz możliwości wystąpienia działań niepożądanych, należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka skojarzonego stosowania rybawiryny i interferonu alfa-2b w tej populacji (patrz punkty 4.1, 4.4 i 4.8).

Wyniki badań zebrano w **Tabeli 5**.

Tabela 5 Trwały stopień odpowiedzi wirusologicznej: dzieci i młodzież wcześniej nieleczeni	
	IntronA 3 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu + **rybawiryna 15 mg/kg mc./dobę**
Odpowiedź całkowita[a] (n=118)	54 (46%)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36%)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

* Liczba (%) pacjentów

[a] Definiowana jako HCV RNA poniżej limitu wykrywalności doświadczalnej metody RT-PCR pod koniec okresu leczenia i w czasie obserwacji po zakończeniu leczenia

Skuteczność długoterminowa

W pięcioletnim, długoterminowym, obserwacyjnym badaniu kontrolnym uczestniczyło 97 pacjentów pediatrycznych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C po leczeniu standardowym interferonem prowadzonym w ramach badań wieloośrodkowych. Badanie to ukończyło 70% (68/97) spośród wszystkich zakwalifikowanych do niego pacjentów, przy czym u 75% (42/56) stwierdzono trwałą odpowiedź. Celem badania była coroczna ocena trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) oraz ocena wpływu ciągłych ujemnych wyników wirusologicznych na wyniki kliniczne u pacjentów z trwałą odpowiedzią 24 tygodnie po leczeniu prowadzonym przez 48 tygodni z zastosowaniem interferonu alfa-2b i rybawiryny. U wszystkich pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, poza jednym, utrzymywała się trwała odpowiedź wirusologiczna w długotrwałym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia interferonem alfa-2b z rybawiryną. Trwała odpowiedź w okresie 5 lat oszacowana metodą Kaplana-Meiera wynosi 98% [95% CI: 95%, 100%] dla pacjentów z populacji dzieci i młodzieży, leczonych interferonem alfa-2b i rybawiryną. Ponadto u 98% (51/52) osób z prawidłową aktywnością AlAT podczas kontroli w tygodniu 24. utrzymywała się prawidłowa aktywność AlAT podczas ostatniej wizyty.

Trwała odpowiedź wirusologiczna (SVR) po leczeniu przewlekłego zakażenia HCV z zastosowaniem niepegylowanego interferonu alfa-2b i rybawiryny prowadzi do długoterminowej eliminacji wirusa, co jest związane z ustąpieniem zapalenia wątroby i klinicznym „wyleczeniem" przewlekłego zakażenia HCV. Jednak nie wyklucza to wystąpienia zaburzeń czynności wątroby u pacjentów z marskością (w tym z rakiem wątrobowokomórkowym).

Wyniki badania klinicznego z użyciem pegylowanego interferonu alfa-2b i rybawiryny
W wieloośrodkowym badaniu klinicznym, dzieci i młodzież w wieku od 3 do 17 lat z wyrównanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C i dającym się oznaczyć stężeniem HCV-RNA, leczono peginterferonem alfa-2b w dawce 60 μg/m^2 pc. i rybawiryną w dawce 15 mg/kg mc. na dobę raz w tygodniu, w zależności od genotypu HCV i początkowego miana wirusa. Wszystkich pacjentów obserwowano przez 24 tygodnie po leczeniu. Leczeniu poddawano w sumie 107 pacjentów, z czego 52% było płci żeńskiej, 89% było rasy białej, 67% było zakażonych wirusem HCV o genotypie 1, a 63% było w wieku < 12 lat. W tej populacji przeważały dzieci z lekkim lub średnio nasilonym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Ze względu na brak danych dotyczących dzieci z ostrą progresją choroby oraz możliwość wystąpienia działań niepożądanych, należy dokładnie rozważyć w tej populacji stosunek korzyści do ryzyka skojarzonego stosowania pegylowanego interferonu alfa-2b i rybawiryny (patrz ChPL peginterferonu alfa-2b i rybawiryny punkt 4.4). Wyniki badania są przedstawione w **Tabeli 6**.

Tabela 6 Wskaźniki trwałej odpowiedzi wirusologicznej [n[a, b] (%)] u dzieci i młodzieży, wcześniej nieleczonych, według genotypu i czasu trwania leczenia – wszyscy pacjenci

n = 107

	24 tygodnie	**48 tygodni**
Wszystkie genotypy	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotyp 1	-	38/72 (53%)
Genotyp 2	14/15 (93%)	-
Genotyp 3[c]	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotyp 4	-	4/5 (80%)

a: Odpowiedź na leczenie była zdefiniowana jako niewykrywalny HCV-RNA 24 tygodnie po leczeniu, z dolną granicą wykrywalności = 125 j.m./ml.

b: n = liczba osób z odpowiedzią/liczba pacjentów z danym genotypem oraz takim samym przydzielonym czasem trwania leczenia.

c: Pacjenci z genotypem 3 i niskim mianem wirusa (< 600 000 j.m./ml) mieli być leczeni przez 24 tygodnie, natomiast pacjenci z genotypem 3 i wysokim mianem wirusa (≥ 600 000 j.m./ml) mieli być leczeni przez 48 tygodni.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktu IntronA badane były u zdrowych ochotników po podaniu pojedynczej dawki 5 milionów j.m./m^2 pc. oraz 10 milionów j.m. podskórnie, po podaniu 5 milionów j.m./m^2 pc. domięśniowo oraz po podaniu leku w 30-minutowym wlewie dożylnym. Średnie stężenia interferonu w surowicy po podaniu podskórnym i domięśniowym były porównywalne. Stężenie maksymalne C_{max} wystąpiło po 3-12 godzinach od podania najmniejszej dawki i po 6-8 godzinach po podaniu największej dawki leku. Okres półtrwania interferonu w fazie eliminacji wynosił odpowiednio około 2 do 3 godzin i 6 do 7 godzin. Stężenie w surowicy poniżej granicy wykrywalności stwierdzono odpowiednio po 16 i 24 godzinach po wstrzyknięciu. Zarówno po podaniu podskórnym, jak i domięśniowym, biodostępność była wyższa niż 100%.

Po podaniu dożylnym maksymalne stężenie w surowicy (135 do 273 j.m./ml) występowało pod koniec wlewu, następnie stężenie to zmniejszało się nieco szybciej niż po podaniu podskórnym lub domięśniowym, aż stawało się nieoznaczalne w 4 godziny po ukończeniu wlewu. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił około 2 godzin.

Stężenie interferonu w moczu było poniżej poziomu wykrywalności po podaniu którąkolwiek z trzech dróg.

W badaniach klinicznych monitorowanych przez Schering-Plough, u pacjentów otrzymujących IntronA wykonywano testy w celu wykrycia czynników neutralizujących interferon w próbkach krwi. Czynniki neutralizujące interferon są przeciwciałami, które neutralizują aktywność przeciwwirusową interferonu. Częstość występowania czynników neutralizujących u pacjentów z chorobą nowotworową

leczonych systemowo wynosi 2,9%, a u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby 6,2%. Oznaczane miana są małe prawie we wszystkich przypadkach i nie są zwykle związane z zanikiem odpowiedzi ani z żadnym innym zjawiskiem immunologicznym. U pacjentów z zapaleniem wątroby nie stwierdzono zaniku odpowiedzi, co może być związane z niskimi mianami.

Populacja dzieci i młodzieży
Właściwości farmakokinetyczne produktu IntronA w postaci wstrzyknięć i rybawiryny w postaci kapsułek po podaniu wielokrotnym u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 16 lat z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C zebrano w **Tabeli 7**. Farmakokinetyka produktu IntronA i rybawiryny (dawka znormalizowana) jest podobna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży.

Tabela 7 Średnie wartości (% CV) parametrów farmakokinetycznych dla produktu IntronA i rybawiryny w kapsułkach u dzieci oraz młodzieży z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C po podaniu wielokrotnym

Parametr	**Rybawiryna** 15 mg/kg mc./dobę w 2 dawkach podzielonych (n = 17)	**IntronA** 3 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (n = 54)
T_{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Klirens l/h/kg	0,27 (27)	Nie oznaczany

*AUC_{12} (ng.h/ml) dla rybawiryny; AUC_{0-24} (j.m.h/ml) dla produktu IntronA

Przenikanie do płynu nasiennego
Badano przenikanie rybawiryny do płynu nasiennego. Jej stężenie w płynie nasiennym jest w przybliżeniu dwukrotnie większe niż w surowicy. Oszacowano jednak ogólny wpływ rybawiryny na organizm partnerki po współżyciu płciowym z leczonym pacjentem i okazało się, że pozostaje on znikomy w porównaniu z terapeutycznym stężeniem rybawiryny w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mimo że interferon jest na ogół uważany za substancję swoistą gatunkowo, to jednak badania dotyczące szkodliwego działania leku wykonano na zwierzętach. Wstrzykiwanie ludzkiego rekombinowanego interferonu alfa-2b przez okres do 3 miesięcy nie spowodowało działania toksycznego u myszy, szczurów i królików. Codzienne podawanie leku małpom cynomolgus w dawce 20 x 10^6 j.m./kg mc./dobę przez 3 miesiące nie spowodowało znaczącej toksyczności. Toksyczność wykazano u małp otrzymujących 100 x 10^6 j.m./kg mc./dobę przez 3 miesiące.

W badaniach z zastosowaniem interferonu u ssaków naczelnych, z wyjątkiem ludzi, stwierdzano zaburzenia cyklu miesiączkowego (patrz punkt 4.4).

Wyniki badań wykonane na zwierzętach, dotyczące wpływu na rozmnażanie, wskazują, że rekombinowany interferon alfa-2b nie działał teratogennie u szczurów ani u królików, ani nie wpływał szkodliwie na ciążę, rozwój płodu lub zdolność rozmnażania u potomstwa narażonych szczurów. Wykazano, że interferon alfa-2b ma działanie poronne u *Macaca mulatta* (makak rezus) po podaniu dawki 90 i 180 razy większej od zalecanej dawki 2 milionów j.m./m^2 pc. podawanej domięśniowo lub podskórnie. Poronienia obserwowano we wszystkich poziomach dawkowania (7,5 miliona, 15 milionów oraz 30 milionów j.m./kg mc.). Po podaniu pośredniej i największej dawki (co odpowiada 90 i 180 razy większej dawce niż zalecana dawka domięśniowa lub podskórna wynosząca 2 miliony j.m./m^2 pc.) liczba poronień była statystycznie istotna w porównaniu do grupy kontrolnej. Wiadomo, że duże dawki innych postaci interferonów alfa i beta powodują brak owulacji oraz mają działanie poronne u rezusów.

W badaniach mutagenności interferonu alfa-2b nie wykazano takiego działania.

IntronA z rybawiryną
Nie badano wpływu leczenia z interferonem alfa-2b na wzrost, rozwój, dojrzałość płciową i zachowanie u młodocianych zwierząt. Wyniki badań przedklinicznych dotyczacych toksyksyczności u młodocianych osobników wykazały niewielkie, zależne od dawki zmniejszenie ogólnego wzrostu szczurzych noworodków, którym podawano lek w skojarzeniu z rybawiryną (patrz punkt 5.3 Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebetol, jeśli produkt leczniczy IntronA jest podawany w skojarzeniu z rybawiryną).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorofosforan bezwodny
Sodu diwodorofosforan jednowodny
Wersenian sodu
Sodu chlorek
M-krezol
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań q.s.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

15 miesięcy.
Stabilność chemiczna i fizyczna w czasie stosowania utrzymuje się przez 27 dni w temperaturze 2°C–8°C.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia raz otwarty produkt można przechowywać przez najwyżej 27 dni w temperaturze 2°C–8°C. Za inny czas i warunki przechowywania, w czasie stosowania produktu, odpowiada osoba podająca.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
Warunki przechowywania produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1,2 ml roztworu (ilość odpowiadająca 60 milionom j.m.) w dozowniku z wkładem (szkło typu I) zamkniętym z jednej strony przykrywką (aluminium) z osłonką (guma bromobutylowa), a z drugiej strony tłokiem (guma bromobutylowa),
Opakowanie zawiera również 12 igieł do wstrzykiwań i 12 wacików.
Opakowanie zawiera 1,2 lub 8 zestawów.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Nie wszystkie postaci farmaceutyczne i moce są właściwe dla pewnych wskazań. Należy się upewnić, że wybrano właściwą postać farmaceutyczną i moc.

IntronA, roztwór do wstrzykiwań w automatycznym dozowniku wielodawkowym, jest przeznaczony do podawania podskórnego, po założeniu igły do strzykawki i wybraniu przepisanej dawki leku.

Dozownik wyjąć z lodówki około 30 minut przed podaniem, żeby roztwór do wstrzykiwań osiągnął temperaturę pokojową (nie więcej niż 25°C).

Szczegółowa instrukcja jak podawać produkt podskórnie znajduje się w ulotce dla pacjenta (patrz „Jak samodzielnie wstrzykiwać IntronA").

Każdy dozownik jest przewidziany do stosowania maksymalnie przez cztery tygodnie i należy go następnie wyrzucić. Do podania każdej dawki należy stosować nową igłę do wstrzykiwań. Po każdym użyciu igłę do wstrzykiwań należy wyrzucić z zachowaniem bezpieczeństwa, a dozownik należy natychmiast włożyć do lodówki. W ciągu czterotygodniowego okresu stosowania dozownik może znajdować się w temperaturze 25°C maksymalnie przez 48 godzin (dwie doby), co obejmuje przypadkowe opóźnienia w ponownym włożeniu dozownika do lodówki.
W opakowaniu znajdują się igły i waciki w ilości wystarczającej do podawania produktu IntronA z dozownika w najmniejszej zalecanej dawce. Należy poinstruować pacjenta, aby wszystkie igły i waciki pozostające po podaniu ostatniej dawki z dozownika, były usunięte w sposób odpowiedni i bezpieczny.

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych do podawania pozajelitowego, przed podaniem należy obejrzeć czy roztwór nie zawiera nierozpuszczonych cząsteczek lub nie ma zmienionego koloru. Roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/127/037
EU/1/99/127/038
EU/1/99/127/039

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 9 marzec 2000
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 marzec 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/

ANEKS II

A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) substancji biologicznie czynnej(ych)

SP (Brinny) Company
Innishannon - County Cork
Irlandia

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

- **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA W ODNIESIENIU DO BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO UŻYWANIA PRODUKTÓW LECZNICZYCH**

Nie dotyczy.

- **INNE WARUNKI**

System monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego opisany w wersji 1.3 przedstawiony w Module 1.8.1. wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu został wdrożony, funkcjonuje i będzie funkcjonować przed wprowadzeniem leku na rynek oraz w czasie jego obecności na rynku.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 1.3 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskane nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;

- w ciagu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Kartonowe opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IntronA 3 miliony j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Interferon alfa-2b

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Jedna fiolka zawiera 3 miliony j.m. interferonu alfa-2b w 0,5 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu wodorofosforan bezwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, wersenian sodu, sodu chlorek, m-krezol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

3 miliony j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
1 fiolka jednodawkowa
1 fiolka jednodawkowa, 1 strzykawka, 1 igła do wstrzykiwań i 1 wacik
6 fiolek jednodawkowych, 6 strzykawek, 6 igieł do wstrzykiwań i 6 wacików
12 fiolek jednodawkowych, 12 strzykawek, 12 igieł do wstrzykiwań i 12 wacików

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylne.
Należy rozcieńczyć przed podaniem dożylnym.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Po pobraniu dawki leku pozostały roztwór należy wyrzucić.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/127/011 1 fiolka jednodawkowa
EU/1/99/127/012 1 fiolka jednodawkowa, 1 strzykawka, 1 igła do wstrzykiwań i 1 wacik
EU/1/99/127/013 6 fiolek jednodawkowych
EU/1/99/127/014 12 fiolek jednodawkowych

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. - lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

IntronA 3 m. j.m. roztwór

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Nalepka na fiolce

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

IntronA 3 miliony j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Interferon alfa-2b
sc./iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

3 miliony j.m./0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Kartonowe opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IntronA 5 milionów j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Interferon alfa-2b

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Jedna fiolka zawiera 5 milionów j.m. interferonu alfa-2b w 0,5 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu wodorofosforan bezwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, wersenian sodu, sodu chlorek, m-krezol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 milionów j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
1 fiolka jednodawkowa
1 fiolka jednodawkowa, 1 strzykawka, 1 igła do wstrzykiwań i 1 wacik
6 fiolek jednodawkowych, 6 strzykawek, 6 igieł do wstrzykiwań i 6 wacików
12 fiolek jednodawkowych, 12 strzykawek, 12 igieł do wstrzykiwań i 12 wacików

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylne.
Należy rozcieńczyć przed podaniem dożylnym.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Po pobraniu dawki leku pozostały roztwór należy wyrzucić.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/127/015 1 fiolka jednodawkowa
EU/1/99/127/016 1 fiolka jednodawkowa, 1 strzykawka, 1 igła do wstrzykiwań i 1 wacik
EU/1/99/127/017 6 fiolek jednodawkowych
EU/1/99/127/018 12 fiolek jednodawkowych

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. - lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

IntronA 5 m. j.m. roztwór

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Nalepka na fiolce

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

IntronA 5 milionów j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Interferon alfa-2b
sc./iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

5 milionów j.m./0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Kartonowe opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IntronA 10 milionów j.m./ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Interferon alfa-2b

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Jedna fiolka zawiera 10 milionów j.m. interferonu alfa-2b w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu wodorofosforan bezwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, wersenian sodu, sodu chlorek, m-krezol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 milionów j.m./ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
1 fiolka jednodawkowa
1 fiolka jednodawkowa, 1 strzykawka, 1 igła do wstrzykiwań i 1 wacik
6 fiolek jednodawkowych, 6 strzykawek, 6 igieł do wstrzykiwań i 6 wacików
12 fiolek jednodawkowych, 12 strzykawek, 12 igieł do wstrzykiwań i 12 wacików

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylne.
Należy rozcieńczyć przed podaniem dożylnym.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Po pobraniu dawki leku pozostały roztwór należy wyrzucić.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/127/019 1 fiolka jednodawkowa
EU/1/99/127/020 1 fiolka jednodawkowa, 1 strzykawka, 1 igła do wstrzykiwań i 1 wacik
EU/1/99/127/021 6 fiolek jednodawkowych
EU/1/99/127/022 12 fiolek jednodawkowych

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. - lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

IntronA 10 m. j.m. roztwór

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Nalepka na fiolce

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

IntronA 10 milionów j.m./ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Interferon alfa-2b
sc./iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

10 milionów j.m./1 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Kartonowe opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IntronA 18 milionów j.m./3 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Interferon alfa-2b

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Jedna fiolka zawiera 18 milionów j.m. interferonu alfa-2b w 3 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu wodorofosforan bezwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, wersenian sodu, sodu chlorek, m-krezol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

18 milionów j.m./3 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
1 fiolka wielodawkowa
1 fiolka wielodawkowa, 6 strzykawek, 6 igieł do wstrzykiwań i 12 wacików
2 fiolki wielodawkowe
2 fiolki wielodawkowe, 12 strzykawek, 12 igieł do wstrzykiwań i 24 waciki
12 fiolek wielodawkowych
12 fiolek wielodawkowych, 72 strzykawki, 72 igły do wstrzykiwań i 144 waciki

5. POSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylne.
Należy rozcieńczyć przed podaniem dożylnym.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/127/023 1 fiolka wielodawkowa
EU/1/99/127/024 1 fiolka wielodawkowa, 6 strzykawek, 6 igieł do wstrzykiwań i 12 wacików
EU/1/99/127/025 2 fiolki wielodawkowe
EU/1/99/127/041 2 fiolki wielodawkowe, 12 strzykawek, 12 igieł do wstrzykiwań i 24 waciki
EU/1/99/127/026 12 fiolek wielodawkowych
EU/1/99/127/042 12 fiolek wielodawkowych, 72 strzykawki, 72 igły do wstrzykiwań i 144 waciki

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. - lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

IntronA 18 m. j.m. roztwór

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Nalepka na fiolce

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

IntronA 18 milionów j.m./3 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Interferon alfa-2b
sc./iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

18 milionów j.m./3 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Kartonowe opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IntronA 25 milionów j.m./2,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Interferon alfa-2b

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Jedna fiolka zawiera 25 milionów j.m. interferonu alfa-2b w 2,5 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu wodorofosforan bezwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, wersenian sodu, sodu chlorek, m-krezol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

25 milionów j.m./2,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
1 fiolka wielodawkowa
1 fiolka wielodawkowa, 6 strzykawek, 6 igieł do wstrzykiwań i 12 wacików
2 fiolki wielodawkowe
2 fiolki wielodawkowe, 12 strzykawek, 12 igieł do wstrzykiwań i 24 waciki
12 fiolek wielodawkowych
12 fiolek wielodawkowych, 72 strzykawki, 72 igły do wstrzykiwań i 144 waciki

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylne.
Należy rozcieńczyć przed podaniem dożylnym.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/127/027 1 fiolka wielodawkowa
EU/1/99/127/028 1 fiolka wielodawkowa, 6 strzykawek, 6 igieł do wstrzykiwań i 12 wacików
EU/1/99/127/029 2 fiolki wielodawkowe
EU/1/99/127/043 2 fiolki wielodawkowe, 12 strzykawek, 12 igieł do wstrzykiwań i 24 waciki
EU/1/99/127/030 12 fiolek wielodawkowych
EU/1/99/127/044 12 fiolek wielodawkowych, 72 strzykawki, 72 igły do wstrzykiwań i 144 waciki

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. - lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

IntronA 25 m. j.m. roztwór

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Nalepka na fiolce

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

IntronA 25 milionów j.m./2,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Interferon alfa-2b
sc./iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

25 milionów j.m./2,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Kartonowe opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IntronA 18 milionów j.m. roztwór do wstrzykiwań w automatycznym dozowniku wielodawkowym
Interferon alfa-2b

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Jeden automatyczny dozownik wielodawkowy zawiera 18 milionów j.m. interferonu alfa-2b w 1,2 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu wodorofosforan bezwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, wersenian sodu, sodu chlorek, m-krezol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

18 milionów j.m. roztwór do wstrzykiwań w automatycznym dozowniku wielodawkowym
1 dozownik, 12 igieł do wstrzykiwań i 12 wacików
2 dozowniki, 24 igły do wstrzykiwań i 24 waciki
8 dozowników, 96 igieł do wstrzykiwań i 96 wacików

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/127/031 1 dozownik
EU/1/99/127/032 2 dozowniki
EU/1/99/127/033 8 dozowników

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. - lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

IntronA 18 milionów j.m. dozownik

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Nalepka na wstrzykiwaczu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

IntronA 18 milionów j.m. roztwór do wstrzykiwań w automatycznym dozowniku wielodawkowym
Interferon alfa-2b
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

18 milionów j.m./dozownik

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Kartonowe opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IntronA 30 milionów j.m. roztwór do wstrzykiwań w automatycznym dozowniku wielodawkowym
Interferon alfa-2b

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Jeden automatyczny dozownik wielodawkowy zawiera 30 milionów j.m. interferonu alfa-2b w 1,2 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu wodorofosforan bezwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, wersenian sodu, sodu chlorek, m-krezol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 milionów j.m. roztwór do wstrzykiwań w automatycznym dozowniku wielodawkowym
1 dozownik, 12 igieł do wstrzykiwań i 12 wacików
2 dozowniki, 24 igły do wstrzykiwań i 24 waciki
8 dozowników, 96 igieł do wstrzykiwań i 96 wacików

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/127/034 1 dozownik
EU/1/99/127/035 2 dozowniki
EU/1/99/127/036 8 dozowników

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. - lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

IntronA 30 milionów j.m. dozownik

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Nalepka na wstrzykiwaczu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

IntronA 30 milionów j.m. roztwór do wstrzykiwań w automatycznym dozowniku wielodawkowym
Interferon alfa-2b
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

30 milionów j.m./dozownik

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Kartonowe opakowanie zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

IntronA 60 milionów j.m. roztwór do wstrzykiwań w automatycznym dozowniku wielodawkowym
Interferon alfa-2b

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Jeden automatyczny dozownik wielodawkowy zawiera 60 milionów j.m. interferonu alfa-2b w 1,2 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu wodorofosforan bezwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, wersenian sodu, sodu chlorek, m-krezol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 milionów j.m. roztwór do wstrzykiwań w automatycznym dozowniku wielodawkowym
1 dozownik, 12 igieł do wstrzykiwań i 12 wacików
2 dozowniki, 24 igły do wstrzykiwań i 24 waciki
8 dozowników, 96 igieł do wstrzykiwań i 96 wacików

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/127/037 1 dozownik
EU/1/99/127/038 2 dozowniki
EU/1/99/127/039 8 dozowników

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp. - lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

IntronA 60 milionów j.m. dozownik

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Nalepka na wstrzykiwaczu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

IntronA 60 milionów j.m. roztwór do wstrzykiwań w automatycznym dozowniku wielodawkowym
Interferon alfa-2b
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

60 milionów j.m./dozownik

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

IntronA 3 miliony j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Interferon alfa-2b

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest IntronA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku IntronA
3. Jak stosować IntronA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek IntronA
6. Inne informacje

1. CO TO JEST INTRONA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

IntronA (interferon alfa-2b) zmienia reakcję układu odpornościowego organizmu, co pomaga w zwalczaniu zakażeń i ciężkich chorób. IntronA stosowany jest u dorosłych pacjentów w leczeniu niektórych chorób krwi, szpiku kostnego, węzłów chłonnych lub skóry, które mogą również objąć cały organizm. Do chorób tych należą: białaczka włochatokomórkowa, przewlekła białaczka szpikowa, szpiczak mnogi, chłoniak grudkowy, rakowiak oraz czerniak złośliwy. IntronA jest również stosowany u dorosłych pacjentów w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub C, które są wirusowymi zakażeniami wątroby.

U dzieci w wieku 3 lat lub więcej i młodzieży, wcześniej nieleczonych z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu C, IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU INTRONA

Kiedy nie stosować leku IntronA
- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na interferon lub którykolwiek z pozostałych składników leku IntronA.
- Jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba serca.
- Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lub wątroby.
- Jeśli u pacjenta występuje zaawansowana, zdekompensowana (niekontrolowana) choroba wątroby.
- Jeśli u pacjenta występuje zapalenie wątroby i był ostatnio leczony lekami immunosupresyjnymi (z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia lekami z grupy kortykosteroidów).
- Jeśli u pacjenta występowały kiedyś napady padaczkowe (drgawki).
- Jeśli u pacjenta wystąpiła kiedyś choroba autoimmunologiczna lub pacjent ma przeszczepiony jakiś narząd i przyjmuje leki hamujące układ odpornościowy (układ odpornościowy pomaga bronić się przed zakażeniami).
- Jeśli u pacjenta występuje choroba tarczycy, która nie jest dobrze opanowana.
- Jeśli pacjent jest leczony telbiwudyną (patrz punkt „Stosowanie innych leków”).

Dzieci i młodzież:
- jeśli występowały ciężkie zaburzenia nerwowe lub zaburzenia psychiczne, takie jak ciężka depresja lub myśli samobójcze.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując IntronA
- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajście w ciążę (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią").
- Jeśli u pacjenta występowała kiedyś ciężka choroba neurologiczna lub psychiczna. U dzieci i młodzieży, u których występują lub kiedykolwiek występowały ciężkie zaburzenia psychiczne, stosowanie interferonu alfa-2b jest przeciwwskazane (patrz punkt „Kiedy nie stosować leku IntronA").
- Jeśli u pacjenta występowała kiedyś depresja lub objawy związane z depresją (takie jak: uczucie smutku, przygnębienie, itd.) w czasie stosowania leku IntronA (patrz punkt 4 „MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE").
- Jeśli pacjent ma łuszczycę; w czasie stosowania leku IntronA może dojść do jej nasilenia.
- Gdy stosuje się IntronA, może okresowo zwiększyć się ryzyko zakażeń. Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli uważa, że ma zakażenie.
- Jeśli u pacjenta wystąpią objawy związane z przeziębieniem lub zakażeniem dróg oddechowych, takie jak: gorączka, kaszel czy trudności w oddychaniu, powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.
- Jeśli pacjent zauważy niezwykłe krwawienia lub skłonność do tworzenia siniaków, musi natychmiast skonsultować się z lekarzem prowadzącym.
- Jeśli w czasie leczenia u pacjenta wystąpią objawy ciężkiej reakcji alergicznej (takie jak: trudności w oddychaniu, świszczący oddech lub pokrzywka), musi natychmiast zgłosić się do lekarza.
- Jeśli pacjent dodatkowo jest leczony z powodu zakażenia wirusem HIV (patrz punkt „Stosowanie innych leków")
- Jeśli pacjent ma przeszczepioną nerkę lub wątrobę, leczenie interferonem może zwiększać ryzyko odrzucania przeszczepu. Pacjent musi być pewny, że przedyskutował to z lekarzem prowadzącym.

U pacjentów otrzymujących lek IntronA w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i dziąseł. Mogą one prowadzić do utraty zębów. Ponadto, suchość w jamie ustnej może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej jamy ustnej w czasie długotrwałego stosowania leku IntronA w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjent powinien dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą wystąpić wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy dokładnie wypłukać usta po wymiotach.

Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli przebył atak serca lub miał problemy z sercem lub jeśli kiedykolwiek wystąpiły u niego zaburzenia oddychania lub zapalenie płuc, problemy z krzepnięciem krwi, zaburzenia dotyczące wątroby, problemy z tarczycą, cukrzyca, zbyt wysokie lub za niskie ciśnienie krwi.

Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli był leczony z powodu depresji lub jakichkolwiek innych zaburzeń psychicznych lub jeśli kiedykolwiek wystąpiły u niego zaburzenia świadomości lub utrata przytomności, myśli samobójcze lub próby samobójcze, lub nadużywał substancji psychoaktywnych (np. alkoholu lub niektórych leków).

Jeśli pacjent przyjmuje chiński lek ziołowy Shosaikoto, powinien koniecznie poinformować o tym lekarza.

Stosowanie leku IntronA z innymi lekami
IntronA nasila działanie innych substancji, które osłabiają czynność układu nerwowego, co może prowadzić do senności. Z tego powodu pacjent powinien spytać lekarza prowadzącego lub farmaceutę czy może pić napoje alkoholowe, stosować leki nasenne, uspokajające lub silne leki przeciwbólowe.

Pacjent powinien poinformować lekarza prowadzącego, jeśli stosuje teofilinę lub aminofilinę z powodu astmy; powinien też powiedzieć o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty, ponieważ w czasie leczenia lekiem IntronA może być konieczna zmiana dawki niektórych leków.

Pacjenci zakażeni także HIV: Kwasica mleczanowa i pogorszenie czynności wątroby są objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem terapii przeciwretrowirusowej o dużej aktywności (Highly Active Anti-Retroviral Therapy = HAART), metody leczenia HIV. Jeśli pacjent jest leczony według schematu HAART, dodanie leku IntronA i rybawiryny może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej oraz rozwoju niewydolności wątroby. Lekarz prowadzący będzie kontrolować objawy i oznaki tych stanów (należy koniecznie przeczytać „Ulotkę dla Pacjenta" rybawiryny). Ponadto, u pacjentów leczonych lekiem IntronA i rybawiryną w skojarzeniu z zydowudyną może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości (małej liczby czerwonych krwinek).

Jeśli pacjent przyjmuje telbiwudynę razem z pegylowanym interferonem alfa-2a lub jakimkolwiek innym interferonem we wstrzyknięciach, zwiększa się ryzyko rozwoju neuropatii obwodowej [objawiającej się uczuciem drętwienia, mrowienia i (lub) pieczenia ramion i (lub) nóg]. Zmiany takie mogą być nawet poważniejsze. Dlatego stosowanie leku IntronA w skojarzeniu z telbiwudyną jest przeciwwskazane.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku IntronA z jedzeniem i piciem
Aby zapobiec spadkom ciśnienia krwi w trakcie leczenia, lekarz prowadzący może zalecić picie dodatkowych porcji płynów.

Ciąża i karmienie piersią
Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. W badaniach na ciężarnych zwierzętach interferony powodowały czasami poronienie. Wpływ na przebieg ciąży u człowieka nie jest znany.
Jeśli pacjentowi zalecono stosowanie leku IntronA razem z rybawiryną, rybawiryna może spowodować ciężkie uszkodzenia u nienarodzonego dziecka. Dlatego też, zarówno kobiety, jak mężczyźni leczeni tym lekiem, powinni zachowywać szczególne środki ostrożności podczas kontaktów seksualnych, jeśli tylko istnieje jakakolwiek możliwość zajścia w ciążę:
- jeśli leczona **dziewczyna** lub **kobieta** jest w wieku rozrodczym, wynik testu ciążowego, wykonywanego przed rozpoczęciem leczenia, w każdym miesiącu jego trwania oraz w ciągu 4 miesięcy po jego zakończeniu musi być ujemny. Kobieta powinna stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia rybawiryną i przez 4 miesiące po odstawieniu leku. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym.
- jeśli rybawirynę przyjmuje **mężczyzna**, nie powinien mieć kontaktów seksualnych z kobietą ciężarną, chyba że używa prezerwatyw. Postępowanie takie ma zmniejszyć możliwość przedostawania się rybawiryny do organizmu kobiety. Jeżeli partnerka leczonego mężczyzny nie jest w ciąży, ale jest w wieku rozrodczym, to musi w czasie leczenia partnera oraz przez 7 miesięcy po odstawieniu leku wykonywać co miesiąc testy ciążowe. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym. Mężczyzna leczony rybawiryną lub jego partnerka, powinni stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia mężczyzny i w ciągu 7 miesięcy po odstawieniu leku. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym.

Nie wiadomo czy lek przenika do mleka u ludzi, dlatego też nie należy karmić dziecka piersią podczas stosowania leku IntronA. W przypadku skojarzonego leczenia z rybawiryną należy zapoznać się z odpowiednimi tekstami informacyjnymi o lekach zawierających rybawirynę.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać maszyn, jeśli po podaniu leku odczuwa się senność, zmęczenie lub dezorientację.

Ważne informacje dotyczące niektórych składników produktu IntronA
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 0,5 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

3. JAK STOSOWAĆ INTRONA

Lekarz prowadzący przepisał IntronA konkretnej osobie z uwagi na jej obecny stan zdrowia; nie należy go przekazywać innym.

Lekarz prowadzący określa dokładną dawkę leku IntronA, jaką należy przyjmować, indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawka ta może być różna w zależności od leczonego schorzenia.

Jeśli pacjent samodzielnie wykonuje zastrzyki leku IntronA, musi być pewny, że przepisana dawka jest zgodna z dawką zakupionego leku. W przypadku schematu dawkowania 3 razy w tygodniu, najlepiej podawać lek co drugi dzień.

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa w poszczególnych schorzeniach odpowiada opisanym poniżej. Jednakże dawki stosowane u poszczególnych osób mogą się różnić. Lekarz może zmienić dawkę leku dostosowując ją indywidualnie dla każdego pacjenta.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B: 5 do 10 milionów j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C: *Dorośli* - 3 miliony j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie w skojarzeniu z rybawiryną lub nie. *Dzieci w wieku 3 lat i starsze oraz młodzież* - 3 miliony j.m./m^2 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie w skojarzeniu z rybawiryną (Patrz także ulotka dla Pacjenta rybawiryny).

Białaczka włochatokomórkowa: 2 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Przewlekła białaczka szpikowa: 4-5 milionów j.m./m^2 pc. codziennie wstrzykiwane podskórnie.

Szpiczak mnogi: 3 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Chłoniak grudkowy: Dodatkowo oprócz chemioterapii, 5 milionów j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Rakowiak: 5 milionów j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Czerniak złośliwy, terapia indukcyjna: 20 milionów j.m./m^2 pc., dożylnie, przez 5 dni w tygodniu przez okres 4 tygodni. Terapia podtrzymująca: 10 milionów j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Lekarz prowadzący może zalecić inną dawkę leku IntronA, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi lekami (np. cytarabiną, rybawiryną). Jeśli zalecono podawanie leku IntronA razem z innym lekiem, należy także zapoznać się z „Ulotką dla Pacjenta" tego leku. Dokładny schemat dawkowania określa lekarz prowadzący, odpowiednio dla każdego pacjenta. W przypadku wrażenia, że działanie leku IntronA jest za mocne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Podanie podskórne:
IntronA jest zwykle podawany podskórnie. Oznacza to, że IntronA wstrzykiwany jest za pomocą krótkiej igły w tkankę tłuszczową tuż pod skórą. Jeśli pacjent wykonuje zastrzyk samodzielnie, powinien zostać poinformowany w jaki sposób przygotować i wykonać zastrzyk. Szczegółowe instrukcje dotyczące sposobu podania podskórnego leku znajdują się w tej ulotce (patrz punkt „JAK SAMODZIELNIE WSTRZYKIWAĆ INTRONA" na końcu ulotki).

Podanie dożylne:
Wlew musi być przygotowany bezpośrednio przed podaniem. Można użyć każdą wielkość fiolki do odmierzenia wymaganej dawki. Jednakże ostateczne stężenie interferonu w roztworze chlorku sodu

nie może być mniejsze niż 0,3 miliona j.m./ml. Odpowiednią dawkę produktu IntronA pobiera się z fiolki (fiolek), dodaje do 50 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w pojemniku z PCW lub szklanej butelce i podaje w co najmniej 20-minutowym wlewie.

Jednocześnie z lekiem IntronA nie wolno podawać żadnego innego leku.

Każdego dnia zaplanowanego leczenia podaje się jedną dawkę leku IntronA. IntronA podawany jest albo codziennie (5 lub 7 razy w tygodniu), albo trzy razy w tygodniu, co drugi dzień, na przykład w poniedziałek, środę i piątek. Interferony mogą powodować uczucie nadmiernego zmęczenia, dlatego jeśli zastrzyki wykonuje się samodzielnie lub wykonuje dziecku, należy robić je wieczorem przed snem.

Lek IntronA należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie podawać dawki większej niż zalecana. Przyjmować IntronA tak długo, jak zostało zalecone przez lekarza.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku IntronA
Skontaktować się z lekarzem tak szybko, jak to jest możliwe.

Pominięcie zastosowania leku IntronA
Jeśli pacjent samodzielnie wykonuje zastrzyki lub jest się opiekunem dziecka przyjmującego lek IntronA w skojarzeniu z rybawiryną należy wstrzyknąć, pominiętą dawkę natychmiast po przypomnieniu sobie o tym, a następnie kontynuować leczenie jak zazwyczaj. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli lek powinien być przyjmowany codziennie, a pacjent przez przypadek zapomniał o całej jednodniowej dawce leku, należy kontynuować leczenie według normalnego schematu następnego dnia. W razie konieczności należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, IntronA może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Chociaż nie wszystkie z wymienionych objawów mogą wystąpić, to jednak, gdy wystąpią, może być potrzebna pomoc lekarska.

Zaburzenia psychiczne oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego:
U niektórych pacjentów leczonych lekiem IntronA samym lub w skojarzeniu z rybawiryną, występowała depresja, w niektórych przypadkach pacjenci mieli myśli dotyczące zachowań zagrażających życiu innych, myśli samobójcze lub zachowywali się agresywnie (czasami wobec innych). Niektórzy pacjenci popełnili samobójstwo. Pacjent musi być pewny, że w przypadku wystąpienia depresji, myśli samobójczych lub zmian w zachowaniu będzie natychmiast szukał pomocy. Należy rozważyć poproszenie członka rodziny lub bliskiego przyjaciela, aby pomógł pacjentowi rozpoznać objawy depresji lub zmiany w jego zachowaniu.

Dzieci i młodzież są szczególnie wrażliwe na wystąpienie depresji w czasie stosowania leku IntronA i rybawiryny. .Jeśli wystąpią u nich jakiekolwiek objawy nietypowego zachowania, uczucie depresji lub chęć zadania krzywdy sobie lub komuś, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się na ostry dyżur.

Wzrost i rozwój (dzieci i młodzież):
W okresie jednego roku leczenia skojarzonego produktem IntronA i rybawiryną, u niektórych dzieci i nastolatków nie uzyskano oczekiwanego wzrostu lub przyrostu masy ciała. Niektóre dzieci nie osiągnęły przewidywanego wzrostu w okresie 1–5 lat po zakończeniu leczenia.

Jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, trzeba przerwać przyjmowanie leku IntronA i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do izby przyjęć najbliższego szpitala:
- puchnięcie rąk, stóp, kostek, twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła, które może powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu; pokrzywka; utrata przytomności.

Są to bardzo poważne działania niepożądane. Jeśli któreś z nich wystąpiło, może to oznaczać, że pacjent ma ciężką reakcję alergiczną na IntronA. Może być konieczna szybka pomoc lekarska lub hospitalizacja. Te bardzo poważne działania niepożądane występują bardzo rzadko.

Trzeba natychmiast zgłosić się do lekarza prowadzącego, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów niepożądanych:

- ból w klatce piersiowej lub uporczywy i ciężki kaszel; nieregularna lub szybka praca serca: skrócenie oddechu, zaburzenia świadomości, trudności w utrzymaniu uwagi, drętwienie, mrowienie lub ból rąk lub stóp; napad padaczkowy (drgawki); kłopoty ze snem, zaburzenia myślenia lub koncentracji uwagi; zaburzony stan umysłowy; myśli samobójcze, próby samobójcze, zmienione zachowanie lub agresywne zachowanie (czasami skierowane wobec innych), omamy; silne bóle brzucha; czarne lub smoliste stolce; krew w kale lub w moczu, silne krwawienie z nosa; woskowa bladość, duże stężenie cukru we krwi, gorączka lub dreszcze w kilka tygodni po rozpoczęciu leczenia, bóle krzyża, trudności w oddawaniu moczu, zaburzenia wzroku lub słuchu, utrata słuchu, rozległe lub bolesne zaczerwienienia lub ranki na skórze lub błonach śluzowych.

Objawy te mogą świadczyć o poważnych działaniach niepożądanych - może być konieczna szybka pomoc lekarska. Lekarz prowadzący powinien zlecić badania krwi w celu określenia, czy liczba krwinek białych (komórek, które walczą z zakażeniem), krwinek czerwonych (komórek przenoszących żelazo i tlen), płytek krwi (komórek uczestniczących w krzepnięciu krwi) oraz inne wyniki badań laboratoryjnych są do zaakceptowania. Obserwowano we krwi umiarkowane i zwykle przemijające zmniejszenie liczby białych krwinek, czerwonych krwinek oraz płytek krwi.

Na początku stosowania leku IntronA mogą wystąpić objawy grypopodobne, jak gorączka, zmęczenie, bóle głowy, bóle mięśni, bóle stawów oraz dreszcze. Lekarz prowadzący może zalecić przyjmowanie paracetamolu, jeśli takie objawy wystąpią.

Możliwe działania niepożądane wymieniono poniżej w grupach oznaczonych częstością ich wystepowania:

bardzo często	(występuje częściej niż u 1 pacjenta na 10)
często	(występuje u 1 do 10 pacjentów na 100)
niezbyt często	(występuje u 1 do 10 pacjentów na 1000)
rzadko	(występuje u 1 do 10 pacjentów na 10000)
bardzo rzadko	(występuje rzadziej niż u 1 pacjenta na 10000)
częstość nieznana	(nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Poniżej przedstawiono notowane działania niepożądane.

Bardzo często występujące działania niepożądane:
ból, obrzęk i zaczerwienienie lub uszkodzenie skóry w miejscu wstrzyknięcia, wypadanie włosów, zawroty głowy, zmiany apetytu, bóle żołądka lub brzucha, biegunka, nudności (mdłości), zakażenia wirusowe, depresja, chwiejność emocjonalna, bezsenność, niepokój, ból gardła i ból podczas połykania, zmęczenie, dreszcze lub drgawki, gorączka, objawy grypopodobne, ogólne złe samopoczucie, bóle głowy, zmniejszenie masy ciała, wymioty, drażliwość, osłabienie, wahania nastroju, kaszel (czasem silny), skrócenie oddechu, świąd, sucha skóra, wysypka, gwałtowny i silny ból mięśni, ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe, zmiany wyników badań laboratoryjnych krwi, w tym zmniejszenie liczby białych krwinek. U niektórych dzieci wystąpiło spowolnienie rozwoju fizycznego (wzrostu i masy ciała).

Często występujące działania niepożądane:
pragnienie, odwodnienie, wysokie ciśnienie krwi, migreny, powiększenie węzłów chłonnych, uderzenia gorąca, zaburzenia miesiączkowania, osłabienie popędu seksualnego, zaburzenia dotyczące pochwy, bóle piersi, bóle jąder, zaburzenia dotyczące tarczycy, zaczerwienione dziąsła, suchość w ustach, zaczerwienienie lub ból błon śluzowych jamy ustnej lub języka, bóle zębów lub schorzenia zębów, opryszczka („zimno”), zaburzenia smaku, rozstrój żołądka, niestrawność (zgaga), zaparcia, powiększenie wątroby (zaburzenia czynności wątroby, czasem ciężkie), luźne stolce, moczenie nocne u dzieci, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, ból oczu, zaburzenia dotyczące przewodów łzowych, zapalenie spojówek („czerwone oczy”), pobudzenie, senność, chodzenie w czasie snu, problemy z

zachowaniem, nerwowość, zatkany nos lub katar, kichanie, szybki oddech, blada lub zaczerwieniona skóra, łatwe siniaczenie się, zaburzenia dotyczące skóry lub paznokci, łuszczyca (pojawienie się lub pogorszenie), zwiększona potliwość, częstsza potrzeba oddawania moczu, drobne drżenia mięśniowe, osłabione czucie dotyku, zapalenie stawów.

Niezbyt często występujące działania niepożądane:
zakażenia bakteryjne i uczucie mrowienia.

Rzadko występujące działania niepożądane:
zapalenie płuc.

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane:
niskie ciśnienie krwi, obrzęk twarzy, cukrzyca, kurcze łydek, bóle krzyża, zaburzenia czynności nerek, uszkodzenia nerwów, krwawiące dziąsła, niedokrwistość aplastyczna. Donoszono o występowaniu wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego, stanu, w którym organizm przestaje wytwarzać lub zmniejsza wytwarzanie czerwonych krwinek. Powoduje to wystąpienie ciężkiej niedokrwistości, której objawami mogą być nietypowe zmęczenie i brak energii.
Bardzo rzadko notowano wystąpienie sarkoidozy (choroby charakteryzującej się uporczywą gorączką, zmniejszeniem masy ciała, bólem i obrzękiem stawów, zmianami skórnymi i powiększeniem węzłów chłonnych). Utrata przytomności występowała bardzo rzadko, głównie u pacjentów w podeszłym wieku leczonych dużymi dawkami. Występowały przypadki udaru (zdarzenia mózgowo-naczyniowe). Trzeba natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów.

Częstość nieznana:
zaburzenia dotyczące zębów i przyzębia (dziąseł), zmiany stanu psychicznego, utrata świadomości, ostre reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy (obrzęk rąk, stóp, okolic kostek, twarzy, warg, jamy ustnej lub obrzęk gardła, który może powodować trudności w połykaniu oraz oddychaniu), skurcz oskrzeli i anafilaksja (ciężka, obejmująca całe ciało reakcja alergiczna), były zgłaszane, jednak częstość ich występowania jest nieznana.

Dodatkowo donoszono o występowaniu podczas stosowania leku IntronA zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (autoimmunologiczna choroba zapalna uszkadzająca oczy, skórę i błony ucha, mózg i rdzeń kręgowy), myśli dotyczących zachowań zagrażających życiu innych, manii (zwiększona aktywność i nadmiernie dobre samopoczucie), zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (zaburzenia nastroju charakteryzujące się naprzemiennymi epizodami smutku i pobudzenia), zastoinowa niewydolność serca i wysięk osierdziowy (gromadzenie się płynu między sercem a osierdziem, czyli błoną otaczającą serce).

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK INTRONA

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku IntronA po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).
Nie zamrażać.
W przypadku krótkich podróży, roztwór można przechowywać w temperaturze 25°C lub poniżej przez okres do 7 dni przed użyciem. IntronA może być ponownie włożony do lodówki w każdym momencie tego 7 dniowego okresu. Jeśli produkt nie zostanie zużyty w ciągu tego 7 dniowego okresu, należy go wyrzucić.

Nie stosować leku IntronA jeśli widoczne są jakiekolwiek zmiany w wyglądzie leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek IntronA

- Substancją czynną leku jest rekombinowany interferon alfa-2b. Każda fiolka zawiera 3 miliony j.m. w 0,5 ml roztworu.
- Ponadto lek zawiera: sodu wodorofosforan bezwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, wersenian sodu, sodu chlorek, m-krezol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek IntronA i co zawiera opakowanie

Lek IntronA jest dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.
Przejrzysty i bezbarwny roztwór w szklanych fiolkach z 1 strzykawką, 1 igłą do wstrzykiwań i 1 wacikiem. Opakowanie zawiera 1, 6 lub 12 zestawów. Dostępne jest również opakowanie zawierające samą fiolkę.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny:
Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

Wytwórca:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta
Associated Drug Co. Ltd.
Tel.: +356 22778000
info@associateddrug.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: +31 (0)800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@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 Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
cora.greece.gragcm@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

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
doccen@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@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
Schering-Plough Farma Lda
Tel: +351 21 4465808
clic@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 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/

JAK SAMODZIELNIE WSTRZYKIWAĆ INTRONA

Poniższa instrukcja wyjaśnia jak samodzielnie wstrzykiwać IntronA. Należy ją przeczytać uważnie i postępować według niej, krok po kroku. Lekarz prowadzący lub jego asystent pouczy jak samodzielnie wstrzyknąć IntronA. Nie należy próbować wykonać zastrzyku samodzielnie, dopóki nie jest się pewnym, że procedura i wymagania dotyczące samodzielnego wstrzykiwania są zrozumiałe.

Przygotowanie
Przed rozpoczęciem wstrzykiwania należy zgromadzić niezbędne przedmioty:
- fiolkę z lekiem IntronA, roztwór do wstrzykiwań;
- 1 ml strzykawkę;
- igłę (na przykład 0,4 × 13 mm [27 rozmiar 0,5 cala]) do wykonania zastrzyku podskórnego;
- wacik (dostępny w opakowaniu).

Dokładnie umyć ręce.

Odmierzenie dawki leku IntronA
Usunąć przykrywkę z fiolki. Oczyścić wacikiem górną powierzchnię gumowego korka fiolki zawierającej lek IntronA, roztwór do wstrzykiwań.
Wyjąć strzykawkę z opakowania. Nie dotykać końcówki strzykawki. Wziąć igłę i osadzić mocno na strzykawce.
Zdjąć osłonę igły bez dotykania igły i nabrać do strzykawki powietrza przez odciągnięcie tłoka do poziomu, który odpowiada dawce przepisanej przez lekarza prowadzącego.
Fiolkę z lekiem IntronA trzymać do góry dnem. Nie dotykać rękami oczyszczonej górnej powierzchni fiolki.
Wprowadzić igłę do fiolki zawierającej lek IntronA, roztwór do wstrzykiwań, i wstrzyknąć powietrze do fiolki.
Przekręć fiolkę i strzykawkę do góry dnem jedną ręką. Upewnić się, że czubek igły jest zanurzony w roztworze produktu IntronA. Drugą wolną ręką pociągnąć za tłok. Tłok ciągnąć powoli, aby pobrać do strzykawki odpowiednią dawkę, przepisaną przez lekarza prowadzącego.
Wyjąć igłę z fiolki i sprawdzić, czy w strzykawce nie ma bąbelków powietrza. Jeśli będą jakieś bąbelki, odciągnąć nieco tłok strzykawki, popukać lekko w strzykawkę z igłą skierowaną ku górze i poczekać, aż bąbelki powietrza znikną. Nacisnąć tłok tak, aby odmierzyć odpowiednią dawkę.
Ponownie włożyć osłonę na igłę i odłożyć strzykawkę z igłą na płaską powierzchnię.

Upewnić się, że roztwór ma temperaturę pokojową, do 25°C. Jeśli roztwór jest zimny, ogrzać strzykawkę w dłoniach. Obejrzeć dokładnie otrzymany roztwór przed podaniem. Roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny. Nie podawać, jeśli stwierdzi się zmianę zabarwienia albo zawartość stałych cząstek. Teraz można przystąpić do wstrzyknięcia leku.

Wstrzyknięcie roztworu
Wybrać miejsce wstrzyknięcia. Najlepszymi miejscami do wstrzyknięcia są miejsca, gdzie między skórą a mięśniami występuje warstwa tłuszczu: udo, zewnętrzna powierzchnia ramienia (aby zrobić zastrzyk w tym miejscu może być potrzebna pomoc drugiej osoby), brzuch (z wyjątkiem pępka i linii bioder). Wyjątkowo szczupłe osoby, mogą wykonywać zastrzyk jedynie w udo lub w zewnętrzną powierzchnię ramienia.
Za każdym razem lek należy wstrzykiwać w inne miejsce.

Należy wyczyścić i zdezynfekować skórę w miejscu, w które będzie podany zastrzyk. Poczekać aż skóra przeschnie. Usunąć osłonę igły. Jedną ręką złapać luźny fałd skóry. Drugą ręką trzymać strzykawkę tak, jak się chwyta ołówek. Wbić igłę w uchwycony fałd skóry pod kątem około 45° do 90°. Wstrzyknąć roztwór poprzez naciśnięcie tłoka strzykawki powoli do samego końca.
Wyciągnąć igłę prosto ze skóry. Jeśli potrzeba, miejsce wkłucia można przycisnąć małym bandażem lub sterylną gazą przez kilka sekund. Nie należy masować miejsca wykonania zastrzyku. Jeżeli wystąpi krwawienie, należy przykleić nieduży plaster.
Fiolka, ampułka i materiały do wykonania zastrzyku przeznaczone są do jednorazowego użytku i muszą zostać wyrzucone. Igły i strzykawkę należy wyrzuć odpowiednio zabezpieczone do zamkniętego pojemnika.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

IntronA 5 milionów j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Interferon alfa-2b

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest IntronA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku IntronA
3. Jak stosować IntronA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek IntronA
6. Inne informacje

1. CO TO JEST INTRONA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

IntronA (interferon alfa-2b) zmienia reakcję układu odpornościowego organizmu, co pomaga w zwalczaniu zakażeń i ciężkich chorób. IntronA stosowany jest u dorosłych pacjentów w leczeniu niektórych chorób krwi, szpiku kostnego, węzłów chłonnych lub skóry, które mogą również objąć cały organizm. Do chorób tych należą: białaczka włochatokomórkowa, przewlekła białaczka szpikowa, szpiczak mnogi, chłoniak grudkowy, rakowiak oraz czerniak złośliwy. IntronA jest również stosowany u dorosłych pacjentów w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub C, które są wirusowymi zakażeniami wątroby.

U dzieci w wieku 3 lat lub więcej i młodzieży, wcześniej nieleczonych z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu C, IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU INTRONA

Kiedy nie stosować leku IntronA
- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na interferon lub którykolwiek z pozostałych składników leku IntronA.
- Jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba serca.
- Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lub wątroby.
- Jeśli u pacjenta występuje zaawansowana, zdekompensowana (niekontrolowana) choroba wątroby.
- Jeśli u pacjenta występuje zapalenie wątroby i był ostatnio leczony lekami immunosupresyjnymi (z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia lekami z grupy kortykosteroidów).
- Jeśli u pacjenta występowały kiedyś napady padaczkowe (drgawki).
- Jeśli u pacjenta wystąpiła kiedyś choroba autoimmunologiczna lub pacjent ma przeszczepiony jakiś narząd i przyjmuje leki hamujące układ odpornościowy (układ odpornościowy pomaga bronić się przed zakażeniami).
- Jeśli u pacjenta występuje choroba tarczycy, która nie jest dobrze opanowana.
- Jeśli pacjent jest leczony telbiwudyną (patrz punkt „Stosowanie innych leków”).

Dzieci i młodzież:
- jeśli występowały ciężkie zaburzenia nerwowe lub zaburzenia psychiczne, takie jak ciężka depresja lub myśli samobójcze.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując IntronA
- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajście w ciążę (punkt „Ciąża i karmienie piersią").
- Jeśli u pacjenta występowała kiedyś ciężka choroba neurologiczna lub psychiczna. U dzieci i młodzieży, u których występują lub kiedykolwiek występowały ciężkie zaburzenia psychiczne, stosowanie interferonu alfa-2b jest przeciwwskazane (patrz punkt „Kiedy nie stosować leku IntronA").
- Jeśli u pacjenta występowała kiedyś depresja lub objawy związane z depresją (takie jak: uczucie smutku, przygnębienie, itd.) w czasie stosowania leku IntronA (patrz punkt 4 „MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE").
- Jeśli pacjent ma łuszczycę; w czasie stosowania leku IntronA może dojść do jej nasilenia.
- Gdy stosuje się IntronA, może okresowo zwiększyć się ryzyko zakażeń. Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli uważa, że ma zakażenie.
- Jeśli u pacjenta wystąpią objawy związane z przeziębieniem lub zakażeniem dróg oddechowych, takie jak: gorączka, kaszel czy trudności w oddychaniu, powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.
- Jeśli pacjent zauważy niezwykłe krwawienia lub skłonność do tworzenia siniaków, musi natychmiast skonsultować się z lekarzem prowadzącym.
- Jeśli w czasie leczenia u pacjenta wystąpią objawy ciężkiej reakcji alergicznej (takie jak: trudności w oddychaniu, świszczący oddech lub pokrzywka), musi natychmiast zgłosić się do lekarza.
- Jeśli pacjent dodatkowo jest leczony z powodu zakażenia wirusem HIV (patrz punkt „Stosowanie innych leków").
- Jeśli pacjent ma przeszczepioną nerkę lub wątrobę, leczenie interferonem może zwiększać ryzyko odrzucania przeszczepu. Pacjent musi być pewny, że przedyskutował to z lekarzem prowadzącym.

U pacjentów otrzymujących lek IntronA w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i dziąseł. Mogą one prowadzić do utraty zębów. Ponadto, suchość w jamie ustnej może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej jamy ustnej w czasie długotrwałego stosowania leku IntronA w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjent powinien dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą wystąpić wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy dokładnie wypłukać usta po wymiotach.

Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli przebył atak serca lub miał problemy z sercem lub jeśli kiedykolwiek wystąpiły u niego zaburzenia oddychania lub zapalenie płuc, problemy z krzepnięciem krwi, zaburzenia dotyczące wątroby, problemy z tarczycą, cukrzyca, zbyt wysokie lub za niskie ciśnienie krwi.

Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli był leczony z powodu depresji lub jakichkolwiek innych zaburzeń psychicznych lub jeśli kiedykolwiek wystąpiły u niego zaburzenia świadomości lub utrata przytomności, myśli samobójcze lub próby samobójcze, lub nadużywał substancji psychoaktywnych (np. alkoholu lub niektórych leków).

Jeśli pacjent przyjmuje chiński lek ziołowy Shosaikoto, powinien koniecznie poinformować o tym lekarza.

Stosowanie leku IntronA z innymi lekami
IntronA nasila działanie innych substancji, które osłabiają czynność układu nerwowego, co może prowadzić do senności. Z tego powodu pacjent powinien spytać lekarza prowadzącego lub farmaceutę czy może pić napoje alkoholowe, stosować leki nasenne, uspokajające lub silne leki przeciwbólowe.

Pacjent powinien poinformować lekarza prowadzącego, jeśli stosuje teofilinę lub aminofilinę z powodu astmy; powinien też powiedzieć o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty, ponieważ w czasie leczenia lekiem IntronA może być konieczna zmiana dawki niektórych leków.

Pacjenci zakażeni także HIV: Kwasica mleczanowa i pogorszenie czynności wątroby są objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem terapii przeciwretrowirusowej o dużej aktywności (Highly Active Anti-Retroviral Therapy = HAART), metody leczenia HIV. Jeśli pacjent jest leczony według schematu HAART, dodanie leku IntronA i rybawiryny może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej oraz rozwoju niewydolności wątroby. Lekarz prowadzący będzie kontrolować objawy i oznaki tych stanów (należy koniecznie przeczytać „Ulotkę dla Pacjenta" rybawiryny). Ponadto, u pacjentów leczonych lekiem IntronA i rybawiryną w skojarzeniu z zydowudyną może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości (małej liczby czerwonych krwinek).

Jeśli pacjent przyjmuje telbiwudynę razem z pegylowanym interferonem alfa-2a lub jakimkolwiek innym interferonem we wstrzyknięciach, zwiększa się ryzyko rozwoju neuropatii obwodowej [objawiającej się uczuciem drętwienia, mrowienia i (lub) pieczenia ramion i (lub) nóg]. Zmiany takie mogą być nawet poważniejsze. Dlatego stosowanie leku IntronA w skojarzeniu z telbiwudyną jest przeciwwskazane.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku IntronA z jedzeniem i piciem
Aby zapobiec spadkom ciśnienia krwi w trakcie leczenia, lekarz prowadzący może zalecić picie dodatkowych porcji płynów.

Ciąża i karmienie piersią
Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. W badaniach na ciężarnych zwierzętach interferony powodowały czasami poronienie. Wpływ na przebieg ciąży u człowieka nie jest znany.
Jeśli pacjentowi zalecono stosowanie leku IntronA razem z rybawiryną, rybawiryna może spowodować ciężkie uszkodzenia u nienarodzonego dziecka. Dlatego też, zarówno kobiety, jak mężczyźni leczeni tym lekiem, powinni zachowywać szczególne środki ostrożności podczas kontaktów seksualnych, jeśli tylko istnieje jakakolwiek możliwość zajścia w ciążę:
- jeśli leczona **dziewczyna** lub **kobieta** jest w wieku rozrodczym, wynik testu ciążowego, wykonywanego przed rozpoczęciem leczenia, w każdym miesiącu jego trwania oraz w ciągu 4 miesięcy po jego zakończeniu musi być ujemny. Kobieta powinna stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia rybawiryną i przez 4 miesiące po odstawieniu leku. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym.
- jeśli rybawirynę przyjmuje **mężczyzna**, nie powinien mieć kontaktów seksualnych z kobietą ciężarną, chyba że używa prezerwatyw. Postępowanie takie ma zmniejszyć możliwość przedostawania się rybawiryny do organizmu kobiety. Jeżeli partnerka leczonego mężczyzny nie jest w ciąży, ale jest w wieku rozrodczym, to musi w czasie leczenia partnera oraz przez 7 miesięcy po odstawieniu leku wykonywać co miesiąc testy ciążowe. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym. Mężczyzna leczony rybawiryną lub jego partnerka, powinni stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia mężczyzny i w ciągu 7 miesięcy po odstawieniu leku. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym.

Nie wiadomo czy lek przenika do mleka u ludzi, dlatego też nie należy karmić dziecka piersią podczas stosowania leku IntronA. W przypadku skojarzonego leczenia z rybawiryną należy zapoznać się z odpowiednimi tekstami informacyjnymi o lekach zawierających rybawirynę.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać maszyn, jeśli po podaniu leku odczuwa się senność, zmęczenie lub dezorientację.

Ważne informacje dotyczące niektórych składników produktu IntronA
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 0,5 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

3. JAK STOSOWAĆ INTRONA

Lekarz prowadzący przepisał IntronA konkretnej osobie z uwagi na jej obecny stan zdrowia; nie należy go przekazywać innym.

Lekarz prowadzący określa dokładną dawkę leku IntronA, jaką należy przyjmować, indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawka ta może być różna w zależności od leczonego schorzenia.

Jeśli pacjent samodzielnie wykonuje zastrzyki leku IntronA, musi być pewny, że przepisana dawka jest zgodna z dawką zakupionego leku. W przypadku schematu dawkowania 3 razy w tygodniu, najlepiej podawać lek co drugi dzień.

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa w poszczególnych schorzeniach odpowiada opisanym poniżej. Jednakże dawki stosowane u poszczególnych osób mogą się różnić. Lekarz może zmienić dawkę leku dostosowując ją indywidualnie dla każdego pacjenta.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B: 5 do 10 milionów j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C: *Dorośli* - 3 miliony j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie w skojarzeniu z rybawiryną lub nie. *Dzieci w wieku 3 lat i starsze oraz młodzież* - 3 miliony j.m./m^2 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie w skojarzeniu z rybawiryną (Patrz także ulotka dla Pacjenta rybawiryny).

Białaczka włochatokomórkowa: 2 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Przewlekła białaczka szpikowa: 4-5 milionów j.m./m^2 pc. codziennie wstrzykiwane podskórnie.

Szpiczak mnogi: 3 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Chłoniak grudkowy: Dodatkowo oprócz chemioterapii, 5 milionów j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Rakowiak: 5 milionów j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Czerniak złośliwy, terapia indukcyjna: 20 milionów j.m./m^2 pc., dożylnie, przez 5 dni w tygodniu przez okres 4 tygodni. Terapia podtrzymująca: 10 milionów j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Lekarz prowadzący może zalecić inną dawkę leku IntronA, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi lekami (np. cytarabiną, rybawiryną). Jeśli zalecono podawanie leku IntronA razem z innym lekiem, należy także zapoznać się z „Ulotką dla Pacjenta" tego leku. Dokładny schemat dawkowania określa lekarz prowadzący, odpowiednio dla każdego pacjenta. W przypadku wrażenia, że działanie leku IntronA jest za mocne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Podanie podskórne:
IntronA jest zwykle podawany podskórnie. Oznacza to, że IntronA wstrzykiwany jest za pomocą krótkiej igły w tkankę tłuszczową tuż pod skórą. Jeśli pacjent wykonuje zastrzyk samodzielnie, powinien zostać poinformowany w jaki sposób przygotować i wykonać zastrzyk. Szczegółowe instrukcje dotyczące sposobu podania podskórnego leku znajdują się w tej ulotce (patrz punkt „JAK SAMODZIELNIE WSTRZYKIWAĆ INTRONA" na końcu ulotki).

Podanie dożylne:
Wlew musi być przygotowany bezpośrednio przed podaniem. Można użyć każdą wielkość fiolki do odmierzenia wymaganej dawki. Jednakże ostateczne stężenie interferonu w roztworze chlorku sodu nie może być mniejsze niż 0,3 miliona j.m./ml. Odpowiednią dawkę produktu IntronA pobiera się z fiolki (fiolek), dodaje do 50 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w pojemniku z PCW lub szklanej butelce i podaje w co najmniej 20-minutowym wlewie.

Jednocześnie z lekiem IntronA nie wolno podawać żadnego innego leku.

Każdego dnia zaplanowanego leczenia podaje się jedną dawkę leku IntronA. IntronA podawany jest albo codziennie (5 lub 7 razy w tygodniu), albo trzy razy w tygodniu, co drugi dzień, na przykład w poniedziałek, środę i piątek. Interferony mogą powodować uczucie nadmiernego zmęczenia, dlatego jeśli zastrzyki wykonuje się samodzielnie lub wykonuje dziecku, należy robić je wieczorem przed snem.

Lek IntronA należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie podawać dawki większej niż zalecana. Przyjmować IntronA tak długo, jak zostało zalecone przez lekarza.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku IntronA
Skontaktować się z lekarzem tak szybko, jak to jest możliwe.

Pominięcie zastosowania leku IntronA
Jeśli pacjent samodzielnie wykonuje zastrzyki lub jest się opiekunem dziecka przyjmującego lek IntronA w skojarzeniu z rybawiryną należy wstrzyknąć, pominiętą dawkę natychmiast po przypomnieniu sobie o tym, a następnie kontynuować leczenie jak zazwyczaj. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli lek powinien być przyjmowany codziennie, a pacjent przez przypadek zapomniał o całej jednodniowej dawce leku, należy kontynuować leczenie według normalnego schematu następnego dnia. W razie konieczności należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, IntronA może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Chociaż nie wszystkie z wymienionych objawów mogą wystąpić, to jednak, gdy wystąpią, może być potrzebna pomoc lekarska.

Zaburzenia psychiczne oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego:
U niektórych pacjentów leczonych lekiem IntronA samym lub w skojarzeniu z rybawiryną, występowała depresja, w niektórych przypadkach pacjenci mieli myśli dotyczące zachowań zagrażających życiu innych, myśli samobójcze lub zachowywali się agresywnie (czasami wobec innych). Niektórzy pacjenci popełnili samobójstwo. Pacjent musi być pewny, że w przypadku wystąpienia depresji, myśli samobójczych lub zmian w zachowaniu będzie natychmiast szukał pomocy. Należy rozważyć poproszenie członka rodziny lub bliskiego przyjaciela, aby pomógł pacjentowi rozpoznać objawy depresji lub zmiany w jego zachowaniu.

Dzieci i młodzież są szczególnie wrażliwe na wystąpienie depresji w czasie stosowania leku IntronA i rybawiryny. .Jeśli wystąpią u nich jakiekolwiek objawy nietypowego zachowania, uczucie depresji lub chęć zadania krzywdy sobie lub komuś, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się na ostry dyżur.

Wzrost i rozwój (dzieci i młodzież):
W okresie jednego roku leczenia skojarzonego produktem IntronA i rybawiryną, u niektórych dzieci i nastolatków nie uzyskano oczekiwanego wzrostu lub przyrostu masy ciała. Niektóre dzieci nie osiągnęły przewidywanego wzrostu w okresie 1–5 lat po zakończeniu leczenia.

Jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, trzeba przerwać przyjmowanie leku IntronA i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do izby przyjęć najbliższego szpitala:

- puchnięcie rąk, stóp, kostek, twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła, które może powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu; pokrzywka; utrata przytomności.

Są to bardzo poważne działania niepożądane. Jeśli któreś z nich wystąpiło, może to oznaczać, że pacjent ma ciężką reakcję alergiczną na IntronA. Może być konieczna szybka pomoc lekarska lub hospitalizacja. Te bardzo poważne działania niepożądane występują bardzo rzadko.

Trzeba natychmiast zgłosić się do lekarza prowadzącego, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów niepożądanych:

- ból w klatce piersiowej lub uporczywy i ciężki kaszel; nieregularna lub szybka praca serca: skrócenie oddechu, zaburzenia świadomości, trudności w utrzymaniu uwagi, drętwienie, mrowienie lub ból rąk lub stóp; napad padaczkowy (drgawki); kłopoty ze snem, zaburzenia myślenia lub koncentracji uwagi; zaburzony stan umysłowy; myśli samobójcze, próby samobójcze, zmienione zachowanie lub agresywne zachowanie (czasami skierowane wobec innych), omamy; silne bóle brzucha; czarne lub smoliste stolce; krew w kale lub w moczu, silne krwawienie z nosa; woskowa bladość, duże stężenie cukru we krwi, gorączka lub dreszcze w kilka tygodni po rozpoczęciu leczenia, bóle krzyża, trudności w oddawaniu moczu, zaburzenia wzroku lub słuchu, utrata słuchu, rozległe lub bolesne zaczerwienienia lub ranki na skórze lub błonach śluzowych.

Objawy te mogą świadczyć o poważnych działaniach niepożądanych - może być konieczna szybka pomoc lekarska. Lekarz prowadzący powinien zlecić badania krwi w celu określenia, czy liczba krwinek białych (komórek, które walczą z zakażeniem), krwinek czerwonych (komórek przenoszących żelazo i tlen), płytek krwi (komórek uczestniczących w krzepnięciu krwi) oraz inne wyniki badań laboratoryjnych są do zaakceptowania. Obserwowano we krwi umiarkowane i zwykle przemijające zmniejszenie liczby białych krwinek, czerwonych krwinek oraz płytek krwi.

Na początku stosowania leku IntronA mogą wystąpić objawy grypopodobne, jak gorączka, zmęczenie, bóle głowy, bóle mięśni, bóle stawów oraz dreszcze. Lekarz prowadzący może zalecić przyjmowanie paracetamolu, jeśli takie objawy wystąpią.

Możliwe działania niepożądane wymieniono poniżej w grupach oznaczonych częstością ich wystepowania:

bardzo często	(występuje częściej niż u 1 pacjenta na 10)
często	(występuje u 1 do 10 pacjentów na 100)
niezbyt często	(występuje u 1 do 10 pacjentów na 1000)
rzadko	(występuje u 1 do 10 pacjentów na 10000)
bardzo rzadko	(występuje rzadziej niż u 1 pacjenta na 10000)
częstość nieznana	(nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Poniżej przedstawiono notowane działania niepożądane.

Bardzo często występujące działania niepożądane:
ból, obrzęk i zaczerwienienie lub uszkodzenie skóry w miejscu wstrzyknięcia, wypadanie włosów, zawroty głowy, zmiany apetytu, bóle żołądka lub brzucha, biegunka, nudności (mdłości), zakażenia wirusowe, depresja, chwiejność emocjonalna, bezsenność, niepokój, ból gardła i ból podczas połykania, zmęczenie, dreszcze lub drgawki, gorączka, objawy grypopodobne, ogólne złe samopoczucie, bóle głowy, zmniejszenie masy ciała, wymioty, drażliwość, osłabienie, wahania nastroju, kaszel (czasem silny), skrócenie oddechu, świąd, sucha skóra, wysypka, gwałtowny i silny ból mięśni, ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe, zmiany wyników badań laboratoryjnych krwi, w tym zmniejszenie liczby białych krwinek. U niektórych dzieci wystąpiło spowolnienie rozwoju fizycznego (wzrostu i masy ciała).

Często występujące działania niepożądane:
pragnienie, odwodnienie, wysokie ciśnienie krwi, migreny, powiększenie węzłów chłonnych, uderzenia gorąca, zaburzenia miesiączkowania, osłabienie popędu seksualnego, zaburzenia dotyczące pochwy, bóle piersi, bóle jąder, zaburzenia dotyczące tarczycy, zaczerwienione dziąsła, suchość w ustach, zaczerwienienie lub ból błon śluzowych jamy ustnej lub języka, bóle zębów lub schorzenia

zębów, opryszczka („zimno”), zaburzenia smaku, rozstrój żołądka, niestrawność (zgaga), zaparcia, powiększenie wątroby (zaburzenia czynności wątroby, czasem ciężkie), luźne stolce, moczenie nocne u dzieci, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, ból oczu, zaburzenia dotyczące przewodów łzowych, zapalenie spojówek („czerwone oczy”), pobudzenie, senność, chodzenie w czasie snu, problemy z zachowaniem, nerwowość, zatkany nos lub katar, kichanie, szybki oddech, blada lub zaczerwieniona skóra, łatwe siniaczenie się, zaburzenia dotyczące skóry lub paznokci, łuszczyca (pojawienie się lub pogorszenie), zwiększona potliwość, częstsza potrzeba oddawania moczu, drobne drżenia mięśniowe, osłabione czucie dotyku, zapalenie stawów.

Niezbyt często występujące działania niepożądane:
zakażenia bakteryjne i uczucie mrowienia.

Rzadko występujące działania niepożądane:
zapalenie płuc.

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane:
niskie ciśnienie krwi, obrzęk twarzy, cukrzyca, kurcze łydek, bóle krzyża, zaburzenia czynności nerek, uszkodzenia nerwów, krwawiące dziąsła, niedokrwistość aplastyczna. Donoszono o występowaniu wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego, stanu, w którym organizm przestaje wytwarzać lub zmniejsza wytwarzanie czerwonych krwinek. Powoduje to wystąpienie ciężkiej niedokrwistości, której objawami mogą być nietypowe zmęczenie i brak energii.
Bardzo rzadko notowano wystąpienie sarkoidozy (choroby charakteryzującej się uporczywą gorączką, zmniejszeniem masy ciała, bólem i obrzękiem stawów, zmianami skórnymi i powiększeniem węzłów chłonnych). Utrata przytomności występowała bardzo rzadko, głównie u pacjentów w podeszłym wieku leczonych dużymi dawkami. Występowały przypadki udaru (zdarzenia mózgowo-naczyniowe). Trzeba natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów.

Częstość nieznana:
zaburzenia dotyczące zębów i przyzębia (dziąseł), zmiany stanu psychicznego, utrata świadomości, ostre reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy (obrzęk rąk, stóp, okolic kostek, twarzy, warg, jamy ustnej lub obrzęk gardła, który może powodować trudności w połykaniu oraz oddychaniu), skurcz oskrzeli i anafilaksja (ciężka, obejmująca całe ciało reakcja alergiczna), były zgłaszane, jednak częstość ich występowania jest nieznana.

Dodatkowo donoszono o występowaniu podczas stosowania leku IntronA zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (autoimmunologiczna choroba zapalna uszkadzająca oczy, skórę i błony ucha, mózg i rdzeń kręgowy), myśli dotyczących zachowań zagrażających życiu innych, manii (zwiększona aktywność i nadmiernie dobre samopoczucie), zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (zaburzenia nastroju charakteryzujące się naprzemiennymi epizodami smutku i pobudzenia), zastoinowa niewydolność serca i wysięk osierdziowy (gromadzenie się płynu między sercem a osierdziem, czyli błoną otaczającą serce).

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK INTRONA

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku IntronA po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
W przypadku krótkich podróży, roztwór można przechowywać w temperaturze 25°C lub poniżej przez okres do 7 dni przed użyciem. IntronA może być ponownie włożony do lodówki w każdym momencie

tego 7 dniowego okresu. Jeśli produkt nie zostanie zużyty w ciągu tego 7 dniowego okresu, należy go wyrzucić.

Nie stosować leku IntronA jeśli widoczne są jakiekolwiek zmiany w wyglądzie leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek IntronA

- Substancją czynną leku jest rekombinowany interferon alfa-2b. Każda fiolka zawiera 5 milionów j.m. w 0,5 ml roztworu.
- Ponadto lek zawiera: sodu wodorofosforan bezwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, wersenian sodu, sodu chlorek, m-krezol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek IntronA i co zawiera opakowanie

Lek IntronA jest dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.
Przejrzysty i bezbarwny roztwór w szklanych fiolkach z 1 strzykawką, 1 igłą do wstrzykiwań i 1 wacikiem. Opakowanie zawiera 1, 6 lub 12 zestawów. Dostępne jest również opakowanie zawierające samą fiolkę.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny:
Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

Wytwórca:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta
Associated Drug Co. Ltd.
Tel.: +356 22778000
info@associateddrug.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: +31 (0)800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@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 Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
cora.greece.gragcm@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

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
doccen@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@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
Schering-Plough Farma Lda
Tel: +351 21 4465808
clic@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 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/

JAK SAMODZIELNIE WSTRZYKIWAĆ INTRONA

Poniższa instrukcja wyjaśnia jak samodzielnie wstrzykiwać IntronA. Należy ją przeczytać uważnie i postępować według niej, krok po kroku. Lekarz prowadzący lub jego asystent pouczy jak samodzielnie wstrzyknąć IntronA. Nie należy próbować wykonać zastrzyku samodzielnie, dopóki nie jest się pewnym, że procedura i wymagania dotyczące samodzielnego wstrzykiwania są zrozumiałe.

Przygotowanie
Przed rozpoczęciem wstrzykiwania należy zgromadzić niezbędne przedmioty:
- fiolkę z lekiem IntronA, roztwór do wstrzykiwań;
- 1 ml strzykawkę;
- igłę (na przykład 0,4 × 13 mm [27 rozmiar 0,5 cala]) do wykonania zastrzyku podskórnego;
- wacik (dostępny w opakowaniu).

Dokładnie umyć ręce.

Odmierzenie dawki leku IntronA
Usunąć przykrywkę z fiolki. Oczyścić wacikiem górną powierzchnię gumowego korka fiolki zawierającej lek IntronA, roztwór do wstrzykiwań.
Wyjąć strzykawkę z opakowania. Nie dotykać końcówki strzykawki. Wziąć igłę i osadzić mocno na strzykawce.
Zdjąć osłonę igły bez dotykania igły i nabrać do strzykawki powietrza przez odciągnięcie tłoka do poziomu, który odpowiada dawce przepisanej przez lekarza prowadzącego.
Fiolkę z lekiem IntronA trzymać do góry dnem. Nie dotykać rękami oczyszczonej górnej powierzchni fiolki.
Wprowadzić igłę do fiolki zawierającej lek IntronA, roztwór do wstrzykiwań, i wstrzyknąć powietrze do fiolki.
Przekręć fiolkę i strzykawkę do góry dnem jedną ręką. Upewnić się, że czubek igły jest zanurzony w roztworze produktu IntronA. Drugą wolną ręką pociągnąć za tłok. Tłok ciągnąć powoli, aby pobrać do strzykawki odpowiednią dawkę, przepisaną przez lekarza prowadzącego.
Wyjąć igłę z fiolki i sprawdzić, czy w strzykawce nie ma bąbelków powietrza. Jeśli będą jakieś bąbelki, odciągnąć nieco tłok strzykawki, popukać lekko w strzykawkę z igłą skierowaną ku górze i poczekać, aż bąbelki powietrza znikną. Nacisnąć tłok tak, aby odmierzyć odpowiednią dawkę.
Ponownie włożyć osłonę na igłę i odłożyć strzykawkę z igłą na płaską powierzchnię.

Upewnić się, że roztwór ma temperaturę pokojową, do 25°C. Jeśli roztwór jest zimny, ogrzać strzykawkę w dłoniach. Obejrzeć dokładnie otrzymany roztwór przed podaniem. Roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny. Nie podawać, jeśli stwierdzi się zmianę zabarwienia albo zawartość stałych cząstek. Teraz można przystąpić do wstrzyknięcia leku.

Wstrzyknięcie roztworu
Wybrać miejsce wstrzyknięcia. Najlepszymi miejscami do wstrzyknięcia są miejsca, gdzie między skórą a mięśniami występuje warstwa tłuszczu: udo, zewnętrzna powierzchnia ramienia (aby zrobić zastrzyk w tym miejscu może być potrzebna pomoc drugiej osoby), brzuch (z wyjątkiem pępka i linii bioder). Wyjątkowo szczupłe osoby, mogą wykonywać zastrzyk jedynie w udo lub w zewnętrzną powierzchnię ramienia.
Za każdym razem lek należy wstrzykiwać w inne miejsce.

Należy wyczyścić i zdezynfekować skórę w miejscu, w które będzie podany zastrzyk. Poczekać aż skóra przeschnie. Usunąć osłonę igły. Jedną ręką złapać luźny fałd skóry. Drugą ręką trzymać strzykawkę tak, jak się chwyta ołówek. Wbić igłę w uchwycony fałd skóry pod kątem około 45° do 90°. Wstrzyknąć roztwór poprzez naciśnięcie tłoka strzykawki powoli do samego końca.
Wyciągnąć igłę prosto ze skóry. Jeśli potrzeba, miejsce wkłucia można przycisnąć małym bandażem lub sterylną gazą przez kilka sekund. Nie należy masować miejsca wykonania zastrzyku. Jeżeli wystąpi krwawienie, należy przykleić nieduży plaster.
Fiolka, ampułka i materiały do wykonania zastrzyku przeznaczone są do jednorazowego użytku i muszą zostać wyrzucone. Igły i strzykawkę należy wyrzuć odpowiednio zabezpieczone do zamkniętego pojemnika.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

IntronA 10 milionów j.m./ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Interferon alfa-2b

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest IntronA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku IntronA
3. Jak stosować IntronA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek IntronA
6. Inne informacje

1. CO TO JEST INTRONA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

IntronA (interferon alfa-2b) zmienia reakcję układu odpornościowego organizmu, co pomaga w zwalczaniu zakażeń i ciężkich chorób. IntronA stosowany jest u dorosłych pacjentów w leczeniu niektórych chorób krwi, szpiku kostnego, węzłów chłonnych lub skóry, które mogą również objąć cały organizm. Do chorób tych należą: białaczka włochatokomórkowa, przewlekła białaczka szpikowa, szpiczak mnogi, chłoniak grudkowy, rakowiak oraz czerniak złośliwy. IntronA jest również stosowany u dorosłych pacjentów w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub C, które są wirusowymi zakażeniami wątroby.

U dzieci w wieku 3 lat lub więcej i młodzieży, wcześniej nieleczonych z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu C, IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU INTRONA

Kiedy nie stosować leku IntronA
- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na interferon lub którykolwiek z pozostałych składników leku IntronA.
- Jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba serca.
- Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lub wątroby.
- Jeśli u pacjenta występuje zaawansowana, zdekompensowana (niekontrolowana) choroba wątroby.
- Jeśli u pacjenta występuje zapalenie wątroby i był ostatnio leczony lekami immunosupresyjnymi (z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia lekami z grupy kortykosteroidów).
- Jeśli u pacjenta występowały kiedyś napady padaczkowe (drgawki).
- Jeśli u pacjenta wystąpiła kiedyś choroba autoimmunologiczna lub pacjent ma przeszczepiony jakiś narząd i przyjmuje leki hamujące układ odpornościowy (układ odpornościowy pomaga bronić się przed zakażeniami).
- Jeśli u pacjenta występuje choroba tarczycy, która nie jest dobrze opanowana.
- Jeśli pacjent jest leczony telbiwudyną (patrz punkt „Stosowanie innych leków”).

Dzieci i młodzież:
- jeśli występowały ciężkie zaburzenia nerwowe lub zaburzenia psychiczne, takie jak ciężka depresja lub myśli samobójcze.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując IntronA
- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajście w ciążę (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią").
- Jeśli u pacjenta występowała kiedyś ciężka choroba neurologiczna lub psychiczna. U dzieci i młodzieży, u których występują lub kiedykolwiek występowały ciężkie zaburzenia psychiczne, stosowanie interferonu alfa-2b jest przeciwwskazane (patrz punkt „Kiedy nie stosować leku IntronA").
- Jeśli u pacjenta występowała kiedyś depresja lub objawy związane z depresją (takie jak: uczucie smutku, przygnębienie, itd.) w czasie stosowania leku IntronA (patrz punkt „MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE").
- Jeśli pacjent ma łuszczycę; w czasie stosowania leku IntronA może dojść do jej nasilenia.
- Gdy stosuje się IntronA, może okresowo zwiększyć się ryzyko zakażeń. Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli uważa, że ma zakażenie.
- Jeśli u pacjenta wystąpią objawy związane z przeziębieniem lub zakażeniem dróg oddechowych, takie jak: gorączka, kaszel czy trudności w oddychaniu, powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.
- Jeśli pacjent zauważy niezwykłe krwawienia lub skłonność do tworzenia siniaków, musi natychmiast skonsultować się z lekarzem prowadzącym.
- Jeśli w czasie leczenia u pacjenta wystąpią objawy ciężkiej reakcji alergicznej (takie jak: trudności w oddychaniu, świszczący oddech lub pokrzywka), musi natychmiast zgłosić się do lekarza.
- Jeśli pacjent dodatkowo jest leczony z powodu zakażenia wirusem HIV (patrz punkt „Stosowanie innych leków").
- Jeśli pacjent ma przeszczepioną nerkę lub wątrobę, leczenie interferonem może zwiększać ryzyko odrzucania przeszczepu. Pacjent musi być pewny, że przedyskutował to z lekarzem prowadzącym.

U pacjentów otrzymujących lek IntronA w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i dziąseł. Mogą one prowadzić do utraty zębów. Ponadto, suchość w jamie ustnej może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej jamy ustnej w czasie długotrwałego stosowania leku IntronA w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjent powinien dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą wystąpić wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy dokładnie wypłukać usta po wymiotach.

Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli przebył atak serca lub miał problemy z sercem lub jeśli kiedykolwiek wystąpiły u niego zaburzenia oddychania lub zapalenie płuc, problemy z krzepnięciem krwi, zaburzenia dotyczące wątroby, problemy z tarczycą, cukrzyca, zbyt wysokie lub za niskie ciśnienie krwi.

Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli był leczony z powodu depresji lub jakichkolwiek innych zaburzeń psychicznych lub jeśli kiedykolwiek wystąpiły u niego zaburzenia świadomości lub utrata przytomności, myśli samobójcze lub próby samobójcze, lub nadużywał substancji psychoaktywnych (np. alkoholu lub niektórych leków).

Jeśli pacjent przyjmuje chiński lek ziołowy Shosaikoto, powinien koniecznie poinformować o tym lekarza.

Stosowanie leku IntronA z innymi lekami
IntronA nasila działanie innych substancji, które osłabiają czynność układu nerwowego, co może prowadzić do senności. Z tego powodu pacjent powinien spytać lekarza prowadzącego lub farmaceutę czy może pić napoje alkoholowe, stosować leki nasenne, uspokajające lub silne leki przeciwbólowe.

Pacjent powinien poinformować lekarza prowadzącego, jeśli stosuje teofilinę lub aminofilinę z powodu astmy; powinien też powiedzieć o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty, ponieważ w czasie leczenia lekiem IntronA może być konieczna zmiana dawki niektórych leków.

Pacjenci zakażeni także HIV: Kwasica mleczanowa i pogorszenie czynności wątroby są objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem terapii przeciwretrowirusowej o dużej aktywności (Highly Active Anti-Retroviral Therapy = HAART), metody leczenia HIV. Jeśli pacjent jest leczony według schematu HAART, dodanie leku IntronA i rybawiryny może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej oraz rozwoju niewydolności wątroby. Lekarz prowadzący będzie kontrolować objawy i oznaki tych stanów (należy koniecznie przeczytać „Ulotkę dla Pacjenta" rybawiryny). Ponadto, u pacjentów leczonych lekiem IntronA i rybawiryną w skojarzeniu z zydowudyną może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości (małej liczby czerwonych krwinek).

Jeśli pacjent przyjmuje telbiwudynę razem z pegylowanym interferonem alfa-2a lub jakimkolwiek innym interferonem we wstrzyknięciach, zwiększa się ryzyko rozwoju neuropatii obwodowej [objawiającej się uczuciem drętwienia, mrowienia i (lub) pieczenia ramion i (lub) nóg]. Zmiany takie mogą być nawet poważniejsze. Dlatego stosowanie leku IntronA w skojarzeniu z telbiwudyną jest przeciwwskazane.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku IntronA z jedzeniem i piciem
Aby zapobiec spadkom ciśnienia krwi w trakcie leczenia, lekarz prowadzący może zalecić picie dodatkowych porcji płynów.

Ciąża i karmienie piersią
Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. W badaniach na ciężarnych zwierzętach interferony powodowały czasami poronienie. Wpływ na przebieg ciąży u człowieka nie jest znany.
Jeśli pacjentowi zalecono stosowanie leku IntronA razem z rybawiryną, rybawiryna może spowodować ciężkie uszkodzenia u nienarodzonego dziecka. Dlatego też, zarówno kobiety, jak mężczyźni leczeni tym lekiem, powinni zachowywać szczególne środki ostrożności podczas kontaktów seksualnych, jeśli tylko istnieje jakakolwiek możliwość zajścia w ciążę:
- jeśli leczona **dziewczyna** lub **kobieta** jest w wieku rozrodczym, wynik testu ciążowego, wykonywanego przed rozpoczęciem leczenia, w każdym miesiącu jego trwania oraz w ciągu 4 miesięcy po jego zakończeniu musi być ujemny. Kobieta powinna stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia rybawiryną i przez 4 miesiące po odstawieniu leku. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym.
- jeśli rybawirynę przyjmuje **mężczyzna**, nie powinien mieć kontaktów seksualnych z kobietą ciężarną, chyba że używa prezerwatyw. Postępowanie takie ma zmniejszyć możliwość przedostawania się rybawiryny do organizmu kobiety. Jeżeli partnerka leczonego mężczyzny nie jest w ciąży, ale jest w wieku rozrodczym, to musi w czasie leczenia partnera oraz przez 7 miesięcy po odstawieniu leku wykonywać co miesiąc testy ciążowe. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym. Mężczyzna leczony rybawiryną lub jego partnerka, powinni stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia mężczyzny i w ciągu 7 miesięcy po odstawieniu leku. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym.

Nie wiadomo czy lek przenika do mleka u ludzi, dlatego też nie należy karmić dziecka piersią podczas stosowania leku IntronA. W przypadku skojarzonego leczenia z rybawiryną należy zapoznać się z odpowiednimi tekstami informacyjnymi o lekach zawierających rybawirynę.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać maszyn, jeśli po podaniu leku odczuwa się senność, zmęczenie lub dezorientację.

Ważne informacje dotyczące niektórych składników produktu IntronA
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 0,5 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

3. JAK STOSOWAĆ INTRONA

Lekarz prowadzący przepisał IntronA konkretnej osobie z uwagi na jej obecny stan zdrowia; nie należy go przekazywać innym.

Lekarz prowadzący określa dokładną dawkę leku IntronA, jaką należy przyjmować, indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawka ta może być różna w zależności od leczonego schorzenia.

Jeśli pacjent samodzielnie wykonuje zastrzyki leku IntronA, musi być pewny, że przepisana dawka jest zgodna z dawką zakupionego leku. W przypadku schematu dawkowania 3 razy w tygodniu, najlepiej podawać lek co drugi dzień.

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa w poszczególnych schorzeniach odpowiada opisanym poniżej. Jednakże dawki stosowane u poszczególnych osób mogą się różnić. Lekarz może zmienić dawkę leku dostosowując ją indywidualnie dla każdego pacjenta.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B: 5 do 10 milionów j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C: *Dorośli* - 3 miliony j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie w skojarzeniu z rybawiryną lub nie. *Dzieci w wieku 3 lat i starsze oraz młodzież* - 3 miliony j.m./m^2 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie w skojarzeniu z rybawiryną (Patrz także ulotka dla Pacjenta rybawiryny).

Białaczka włochatokomórkowa: 2 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Przewlekła białaczka szpikowa: 4-5 milionów j.m./m^2 pc. codziennie wstrzykiwane podskórnie.

Szpiczak mnogi: 3 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Chłoniak grudkowy: Dodatkowo oprócz chemioterapii, 5 milionów j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Rakowiak: 5 milionów j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Czerniak złośliwy, terapia indukcyjna: 20 milionów j.m./m^2 pc., dożylnie, przez 5 dni w tygodniu przez okres 4 tygodni. Terapia podtrzymująca: 10 milionów j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Lekarz prowadzący może zalecić inną dawkę leku IntronA, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi lekami (np. cytarabiną, rybawiryną). Jeśli zalecono podawanie leku IntronA razem z innym lekiem, należy także zapoznać się z „Ulotką dla Pacjenta" tego leku. Dokładny schemat dawkowania określa lekarz prowadzący, odpowiednio dla każdego pacjenta. W przypadku wrażenia, że działanie leku IntronA jest za mocne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Podanie podskórne:
IntronA jest zwykle podawany podskórnie. Oznacza to, że IntronA wstrzykiwany jest za pomocą krótkiej igły w tkankę tłuszczową tuż pod skórą. Jeśli pacjent wykonuje zastrzyk samodzielnie, powinien zostać poinformowany w jaki sposób przygotować i wykonać zastrzyk. Szczegółowe instrukcje dotyczące sposobu podania podskórnego leku znajdują się w tej ulotce (patrz punkt „JAK SAMODZIELNIE WSTRZYKIWAĆ INTRONA" na końcu ulotki).

Podanie dożylne:
Wlew musi być przygotowany bezpośrednio przed podaniem. Można użyć każdą wielkość fiolki do odmierzenia wymaganej dawki. Jednakże ostateczne stężenie interferonu w roztworze chlorku sodu nie może być mniejsze niż 0,3 miliona j.m./ml. Odpowiednią dawkę produktu IntronA pobiera się z

fiolki (fiolek), dodaje do 50 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w pojemniku z PCW lub szklanej butelce i podaje w co najmniej 20-minutowym wlewie.

Jednocześnie z lekiem IntronA nie wolno podawać żadnego innego leku.

Każdego dnia zaplanowanego leczenia podaje się jedną dawkę leku IntronA. IntronA podawany jest albo codziennie (5 lub 7 razy w tygodniu), albo trzy razy w tygodniu, co drugi dzień, na przykład w poniedziałek, środę i piątek. Interferony mogą powodować uczucie nadmiernego zmęczenia, dlatego jeśli zastrzyki wykonuje się samodzielnie lub wykonuje dziecku, należy robić je wieczorem przed snem.

Lek IntronA należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie podawać dawki większej niż zalecana. Przyjmować IntronA tak długo, jak zostało zalecone przez lekarza.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku IntronA
Skontaktować się z lekarzem tak szybko, jak to jest możliwe.

Pominięcie zastosowania leku IntronA
Jeśli pacjent samodzielnie wykonuje zastrzyki lub jest się opiekunem dziecka przyjmującego lek IntronA w skojarzeniu z rybawiryną należy wstrzyknąć, pominiętą dawkę natychmiast po przypomnieniu sobie o tym, a następnie kontynuować leczenie jak zazwyczaj. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli lek powinien być przyjmowany codziennie, a pacjent przez przypadek zapomniał o całej jednodniowej dawce leku, należy kontynuować leczenie według normalnego schematu następnego dnia. W razie konieczności należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, IntronA może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Chociaż nie wszystkie z wymienionych objawów mogą wystąpić, to jednak, gdy wystąpią, może być potrzebna pomoc lekarska.

Zaburzenia psychiczne oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego:
U niektórych pacjentów leczonych lekiem IntronA samym lub w skojarzeniu z rybawiryną, występowała depresja, w niektórych przypadkach pacjenci mieli myśli dotyczące zachowań zagrażających życiu innych, myśli samobójcze lub zachowywali się agresywnie (czasami wobec innych). Niektórzy pacjenci popełnili samobójstwo. Pacjent musi być pewny, że w przypadku wystąpienia depresji, myśli samobójczych lub zmian w zachowaniu będzie natychmiast szukał pomocy. Należy rozważyć poproszenie członka rodziny lub bliskiego przyjaciela, aby pomógł pacjentowi rozpoznać objawy depresji lub zmiany w jego zachowaniu.

Dzieci i młodzież są szczególnie wrażliwe na wystąpienie depresji w czasie stosowania leku IntronA i rybawiryny. .Jeśli wystąpią u nich jakiekolwiek objawy nietypowego zachowania, uczucie depresji lub chęć zadania krzywdy sobie lub komuś, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się na ostry dyżur.

Wzrost i rozwój (dzieci i młodzież):
W okresie jednego roku leczenia skojarzonego produktem IntronA i rybawiryną, u niektórych dzieci i nastolatków nie uzyskano oczekiwanego wzrostu lub przyrostu masy ciała. Niektóre dzieci nie osiągnęły przewidywanego wzrostu w okresie 1–5 lat po zakończeniu leczenia.

Jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, trzeba przerwać przyjmowanie leku IntronA i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do izby przyjęć najbliższego szpitala:
- puchnięcie rąk, stóp, kostek, twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła, które może powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu; pokrzywka; utrata przytomności.

Są to bardzo poważne działania niepożądane. Jeśli któreś z nich wystąpiło, może to oznaczać, że pacjent ma ciężką reakcję alergiczną na IntronA. Może być konieczna szybka pomoc lekarska lub hospitalizacja. Te bardzo poważne działania niepożądane występują bardzo rzadko.

Trzeba natychmiast zgłosić się do lekarza prowadzącego, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów niepożądanych:

- ból w klatce piersiowej lub uporczywy i ciężki kaszel; nieregularna lub szybka praca serca: skrócenie oddechu, zaburzenia świadomości, trudności w utrzymaniu uwagi, drętwienie, mrowienie lub ból rąk lub stóp; napad padaczkowy (drgawki); kłopoty ze snem, zaburzenia myślenia lub koncentracji uwagi; zaburzony stan umysłowy; myśli samobójcze, próby samobójcze, zmienione zachowanie lub agresywne zachowanie (czasami skierowane wobec innych), omamy; silne bóle brzucha; czarne lub smoliste stolce; krew w kale lub w moczu, silne krwawienie z nosa; woskowa bladość, duże stężenie cukru we krwi, gorączka lub dreszcze w kilka tygodni po rozpoczęciu leczenia, bóle krzyża, trudności w oddawaniu moczu, zaburzenia wzroku lub słuchu, utrata słuchu, rozległe lub bolesne zaczerwienienia lub ranki na skórze lub błonach śluzowych.

Objawy te mogą świadczyć o poważnych działaniach niepożądanych - może być konieczna szybka pomoc lekarska. Lekarz prowadzący powinien zlecić badania krwi w celu określenia, czy liczba krwinek białych (komórek, które walczą z zakażeniem), krwinek czerwonych (komórek przenoszących żelazo i tlen), płytek krwi (komórek uczestniczących w krzepnięciu krwi) oraz inne wyniki badań laboratoryjnych są do zaakceptowania. Obserwowano we krwi umiarkowane i zwykle przemijające zmniejszenie liczby białych krwinek, czerwonych krwinek oraz płytek krwi.

Na początku stosowania leku IntronA mogą wystąpić objawy grypopodobne, jak gorączka, zmęczenie, bóle głowy, bóle mięśni, bóle stawów oraz dreszcze. Lekarz prowadzący może zalecić przyjmowanie paracetamolu, jeśli takie objawy wystąpią.

Możliwe działania niepożądane wymieniono poniżej w grupach oznaczonych częstością ich wystepowania:

bardzo często	(występuje częściej niż u 1 pacjenta na 10)
często	(występuje u 1 do 10 pacjentów na 100)
niezbyt często	(występuje u 1 do 10 pacjentów na 1000)
rzadko	(występuje u 1 do 10 pacjentów na 10000)
bardzo rzadko	(występuje rzadziej niż u 1 pacjenta na 10000)
częstość nieznana	(nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Poniżej przedstawiono notowane działania niepożądane.

Bardzo często występujące działania niepożądane:
ból, obrzęk i zaczerwienienie lub uszkodzenie skóry w miejscu wstrzyknięcia, wypadanie włosów, zawroty głowy, zmiany apetytu, bóle żołądka lub brzucha, biegunka, nudności (mdłości), zakażenia wirusowe, depresja, chwiejność emocjonalna, bezsenność, niepokój, ból gardła i ból podczas połykania, zmęczenie, dreszcze lub drgawki, gorączka, objawy grypopodobne, ogólne złe samopoczucie, bóle głowy, zmniejszenie masy ciała, wymioty, drażliwość, osłabienie, wahania nastroju, kaszel (czasem silny), skrócenie oddechu, świąd, sucha skóra, wysypka, gwałtowny i silny ból mięśni, ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe, zmiany wyników badań laboratoryjnych krwi, w tym zmniejszenie liczby białych krwinek. U niektórych dzieci wystąpiło spowolnienie rozwoju fizycznego (wzrostu i masy ciała).

Często występujące działania niepożądane:
pragnienie, odwodnienie, wysokie ciśnienie krwi, migreny, powiększenie węzłów chłonnych, uderzenia gorąca, zaburzenia miesiączkowania, osłabienie popędu seksualnego, zaburzenia dotyczące pochwy, bóle piersi, bóle jąder, zaburzenia dotyczące tarczycy, zaczerwienione dziąsła, suchość w ustach, zaczerwienienie lub ból błon śluzowych jamy ustnej lub języka, bóle zębów lub schorzenia zębów, opryszczka („zimno”), zaburzenia smaku, rozstrój żołądka, niestrawność (zgaga), zaparcia, powiększenie wątroby (zaburzenia czynności wątroby, czasem ciężkie), luźne stolce, moczenie nocne u dzieci, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, ból oczu, zaburzenia dotyczące przewodów łzowych, zapalenie spojówek („czerwone oczy”), pobudzenie, senność, chodzenie w czasie snu, problemy z

zachowaniem, nerwowość, zatkany nos lub katar, kichanie, szybki oddech, blada lub zaczerwieniona skóra, łatwe siniaczenie się, zaburzenia dotyczące skóry lub paznokci, łuszczyca (pojawienie się lub pogorszenie), zwiększona potliwość, częstsza potrzeba oddawania moczu, drobne drżenia mięśniowe, osłabione czucie dotyku, zapalenie stawów.

Niezbyt często występujące działania niepożądane:
zakażenia bakteryjne i uczucie mrowienia.

Rzadko występujące działania niepożądane:
zapalenie płuc.

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane:
niskie ciśnienie krwi, obrzęk twarzy, cukrzyca, kurcze łydek, bóle krzyża, zaburzenia czynności nerek, uszkodzenia nerwów, krwawiące dziąsła, niedokrwistość aplastyczna. Donoszono o występowaniu wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego, stanu, w którym organizm przestaje wytwarzać lub zmniejsza wytwarzanie czerwonych krwinek. Powoduje to wystąpienie ciężkiej niedokrwistości, której objawami mogą być nietypowe zmęczenie i brak energii.
Bardzo rzadko notowano wystąpienie sarkoidozy (choroby charakteryzującej się uporczywą gorączką, zmniejszeniem masy ciała, bólem i obrzękiem stawów, zmianami skórnymi i powiększeniem węzłów chłonnych). Utrata przytomności występowała bardzo rzadko, głównie u pacjentów w podeszłym wieku leczonych dużymi dawkami. Występowały przypadki udaru (zdarzenia mózgowo-naczyniowe). Trzeba natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów.

Częstość nieznana:
zaburzenia dotyczące zębów i przyzębia (dziąseł), zmiany stanu psychicznego, utrata świadomości, ostre reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy (obrzęk rąk, stóp, okolic kostek, twarzy, warg, jamy ustnej lub obrzęk gardła, który może powodować trudności w połykaniu oraz oddychaniu), skurcz oskrzeli i anafilaksja (ciężka, obejmująca całe ciało reakcja alergiczna), były zgłaszane, jednak częstość ich występowania jest nieznana.

Dodatkowo donoszono o występowaniu podczas stosowania leku IntronA zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (autoimmunologiczna choroba zapalna uszkadzająca oczy, skórę i błony ucha, mózg i rdzeń kręgowy), myśli dotyczących zachowań zagrażających życiu innych, manii (zwiększona aktywność i nadmiernie dobre samopoczucie), zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (zaburzenia nastroju charakteryzujące się naprzemiennymi epizodami smutku i pobudzenia), zastoinowa niewydolność serca i wysięk osierdziowy (gromadzenie się płynu między sercem a osierdziem, czyli błoną otaczającą serce).

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK INTRONA

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku IntronA po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
W przypadku krótkich podróży, roztwór można przechowywać w temperaturze 25°C lub poniżej przez okres do 7 dni przed użyciem. IntronA może być ponownie włożony do lodówki w każdym momencie tego 7 dniowego okresu. Jeśli produkt nie zostanie zużyty w ciągu tego 7 dniowego okresu, należy go wyrzucić.

Nie stosować leku IntronA jeśli widoczne są jakiekolwiek zmiany w wyglądzie leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek IntronA

- Substancją czynną leku jest rekombinowany interferon alfa-2b. Każda fiolka zawiera 10 milionów j.m. w 1 ml roztworu.
- Ponadto lek zawiera: sodu wodorofosforan bezwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, wersenian sodu, sodu chlorek, m-krezol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek IntronA i co zawiera opakowanie

Lek IntronA jest dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.
Przejrzysty i bezbarwny roztwór w szklanych fiolkach z 1 strzykawką, 1 igłą do wstrzykiwań i 1 wacikiem. Opakowanie zawiera 1, 6 lub 12 zestawów. Dostępne jest również opakowanie zawierające samą fiolkę.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny:
Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

Wytwórca:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta
Associated Drug Co. Ltd.
Tel.: +356 22778000
info@associateddrug.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: +31 (0)800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@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 Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
cora.greece.gragcm@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

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
doccen@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@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
Schering-Plough Farma Lda
Tel: +351 21 4465808
clic@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 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/

JAK SAMODZIELNIE WSTRZYKIWAĆ INTRONA

Poniższa instrukcja wyjaśnia jak samodzielnie wstrzykiwać IntronA. Należy ją przeczytać uważnie i postępować według niej, krok po kroku. Lekarz prowadzący lub jego asystent pouczy jak samodzielnie wstrzyknąć IntronA. Nie należy próbować wykonać zastrzyku samodzielnie, dopóki nie jest się pewnym, że procedura i wymagania dotyczące samodzielnego wstrzykiwania są zrozumiałe.

Przygotowanie
Przed rozpoczęciem wstrzykiwania należy zgromadzić niezbędne przedmioty:
- fiolkę z lekiem IntronA, roztwór do wstrzykiwań;
- 2 ml strzykawkę;
- igłę (na przykład 0,4 × 13 mm [27 rozmiar 0,5 cala]) do wykonania zastrzyku podskórnego;
- wacik (dostępny w opakowaniu).

Dokładnie umyć ręce.

Odmierzenie dawki leku IntronA
Usunąć przykrywkę z fiolki. Oczyścić wacikiem górną powierzchnię gumowego korka fiolki zawierającej lek IntronA, roztwór do wstrzykiwań.
Wyjąć strzykawkę z opakowania. Nie dotykać końcówki strzykawki. Wziąć igłę i osadzić mocno na strzykawce.
Zdjąć osłonę igły bez dotykania igły i nabrać do strzykawki powietrza przez odciągnięcie tłoka do poziomu, który odpowiada dawce przepisanej przez lekarza prowadzącego.
Fiolkę z lekiem IntronA trzymać do góry dnem. Nie dotykać rękami oczyszczonej górnej powierzchni fiolki.
Wprowadzić igłę do fiolki zawierającej lek IntronA, roztwór do wstrzykiwań, i wstrzyknąć powietrze do fiolki.
Przekręć fiolkę i strzykawkę do góry dnem jedną ręką. Upewnić się, że czubek igły jest zanurzony w roztworze produktu IntronA. Drugą wolną ręką pociągnąć za tłok. Tłok ciągnąć powoli, aby pobrać do strzykawki odpowiednią dawkę, przepisaną przez lekarza prowadzącego.
Wyjąć igłę z fiolki i sprawdzić, czy w strzykawce nie ma bąbelków powietrza. Jeśli będą jakieś bąbelki, odciągnąć nieco tłok strzykawki, popukać lekko w strzykawkę z igłą skierowaną ku górze i poczekać, aż bąbelki powietrza znikną. Nacisnąć tłok tak, aby odmierzyć odpowiednią dawkę.
Ponownie włożyć osłonę na igłę i odłożyć strzykawkę z igłą na płaską powierzchnię.

Upewnić się, że roztwór ma temperaturę pokojową, do 25°C. Jeśli roztwór jest zimny, ogrzać strzykawkę w dłoniach. Obejrzeć dokładnie otrzymany roztwór przed podaniem. Roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny. Nie podawać, jeśli stwierdzi się zmianę zabarwienia albo zawartość stałych cząstek. Teraz można przystąpić do wstrzyknięcia leku.

Wstrzyknięcie roztworu
Wybrać miejsce wstrzyknięcia. Najlepszymi miejscami do wstrzyknięcia są miejsca, gdzie między skórą a mięśniami występuje warstwa tłuszczu: udo, zewnętrzna powierzchnia ramienia (aby zrobić zastrzyk w tym miejscu może być potrzebna pomoc drugiej osoby), brzuch (z wyjątkiem pępka i linii bioder). Wyjątkowo szczupłe osoby, mogą wykonywać zastrzyk jedynie w udo lub w zewnętrzną powierzchnię ramienia.
Za każdym razem lek należy wstrzykiwać w inne miejsce.

Należy wyczyścić i zdezynfekować skórę w miejscu, w które będzie podany zastrzyk. Poczekać aż skóra przeschnie. Usunąć osłonę igły. Jedną ręką złapać luźny fałd skóry. Drugą ręką trzymać strzykawkę tak, jak się chwyta ołówek. Wbić igłę w uchwycony fałd skóry pod kątem około 45° do 90°. Wstrzyknąć roztwór poprzez naciśnięcie tłoka strzykawki powoli do samego końca.
Wyciągnąć igłę prosto ze skóry. Jeśli potrzeba, miejsce wkłucia można przycisnąć małym bandażem lub sterylną gazą przez kilka sekund. Nie należy masować miejsca wykonania zastrzyku. Jeżeli wystąpi krwawienie, należy przykleić nieduży plaster.
Fiolka, ampułka i materiały do wykonania zastrzyku przeznaczone są do jednorazowego użytku i muszą zostać wyrzucone. Igły i strzykawkę należy wyrzuć odpowiednio zabezpieczone do zamkniętego pojemnika.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

IntronA 18 milionów j.m./3 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Interferon alfa-2b

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest IntronA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku IntronA
3. Jak stosować IntronA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek IntronA
6. Inne informacje

1. CO TO JEST INTRONA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

IntronA (interferon alfa-2b) zmienia reakcję układu odpornościowego organizmu, co pomaga w zwalczaniu zakażeń i ciężkich chorób. IntronA stosowany jest u dorosłych pacjentów w leczeniu niektórych chorób krwi, szpiku kostnego, węzłów chłonnych lub skóry, które mogą również objąć cały organizm. Do chorób tych należą: białaczka włochatokomórkowa, przewlekła białaczka szpikowa, szpiczak mnogi, chłoniak grudkowy, rakowiak oraz czerniak złośliwy. IntronA jest również stosowany u dorosłych pacjentów w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub C, które są wirusowymi zakażeniami wątroby.

U dzieci w wieku 3 lat lub więcej i młodzieży, wcześniej nieleczonych z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu C, IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU INTRONA

Kiedy nie stosować leku IntronA
- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na interferon lub którykolwiek z pozostałych składników leku IntronA.
- Jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba serca.
- Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lub wątroby.
- Jeśli u pacjenta występuje zaawansowana, zdekompensowana (niekontrolowana) choroba wątroby.
- Jeśli u pacjenta występuje zapalenie wątroby i był ostatnio leczony lekami immunosupresyjnymi (z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia lekami z grupy kortykosteroidów).
- Jeśli u pacjenta występowały kiedyś napady padaczkowe (drgawki).
- Jeśli u pacjenta wystąpiła kiedyś choroba autoimmunologiczna lub pacjent ma przeszczepiony jakiś narząd i przyjmuje leki hamujące układ odpornościowy (układ odpornościowy pomaga bronić się przed zakażeniami).
- Jeśli u pacjenta występuje choroba tarczycy, która nie jest dobrze opanowana.
- Jeśli pacjent jest leczony telbiwudyną (patrz punkt „Stosowanie innych leków”).

Dzieci i młodzież:
- jeśli występowały ciężkie zaburzenia nerwowe lub zaburzenia psychiczne, takie jak ciężka depresja lub myśli samobójcze.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując IntronA
- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajście w ciążę (punkt „Ciąża i karmienie piersią").
- Jeśli u pacjenta występowała kiedyś ciężka choroba neurologiczna lub psychiczna. U dzieci i młodzieży, u których występują lub kiedykolwiek występowały ciężkie zaburzenia psychiczne, stosowanie interferonu alfa-2b jest przeciwwskazane (patrz punkt „Kiedy nie stosować leku IntronA").
- Jeśli u pacjenta występowała kiedyś depresja lub objawy związane z depresją (takie jak: uczucie smutku, przygnębienie, itd.) w czasie stosowania leku IntronA (patrz punkt „MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE").
- Jeśli pacjent ma łuszczycę; w czasie stosowania leku IntronA może dojść do jej nasilenia.
- Gdy stosuje się IntronA, może okresowo zwiększyć się ryzyko zakażeń. Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli uważa, że ma zakażenie.
- Jeśli u pacjenta wystąpią objawy związane z przeziębieniem lub zakażeniem dróg oddechowych, takie jak: gorączka, kaszel czy trudności w oddychaniu, powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.
- Jeśli pacjent zauważy niezwykłe krwawienia lub skłonność do tworzenia siniaków, musi natychmiast skonsultować się z lekarzem prowadzącym.
- Jeśli w czasie leczenia u pacjenta wystąpią objawy ciężkiej reakcji alergicznej (takie jak: trudności w oddychaniu, świszczący oddech lub pokrzywka), musi natychmiast zgłosić się do lekarza.
- Jeśli pacjent dodatkowo jest leczony z powodu zakażenia wirusem HIV (patrz punkt „Stosowanie innych leków")
- Jeśli pacjent ma przeszczepioną nerkę lub wątrobę, leczenie interferonem może zwiększać ryzyko odrzucania przeszczepu. Pacjent musi być pewny, że przedyskutował to z lekarzem prowadzącym.

U pacjentów otrzymujących lek IntronA w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i dziąseł. Mogą one prowadzić do utraty zębów. Ponadto, suchość w jamie ustnej może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej jamy ustnej w czasie długotrwałego stosowania leku IntronA w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjent powinien dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą wystąpić wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy dokładnie wypłukać usta po wymiotach.

Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli przebył atak serca lub miał problemy z sercem lub jeśli kiedykolwiek wystąpiły u niego zaburzenia oddychania lub zapalenie płuc, problemy z krzepnięciem krwi, zaburzenia dotyczące wątroby, problemy z tarczycą, cukrzyca, zbyt wysokie lub za niskie ciśnienie krwi.

Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli był leczony z powodu depresji lub jakichkolwiek innych zaburzeń psychicznych lub jeśli kiedykolwiek wystąpiły u niego zaburzenia świadomości lub utrata przytomności, myśli samobójcze lub próby samobójcze, lub nadużywał substancji psychoaktywnych (np. alkoholu lub niektórych leków).

Jeśli pacjent przyjmuje chiński lek ziołowy Shosaikoto, powinien koniecznie poinformować o tym lekarza.

Stosowanie leku IntronA z innymi lekami
IntronA nasila działanie innych substancji, które osłabiają czynność układu nerwowego, co może prowadzić do senności. Z tego powodu pacjent powinien spytać lekarza prowadzącego lub farmaceutę czy może pić napoje alkoholowe, stosować leki nasenne, uspokajające lub silne leki przeciwbólowe.

Pacjent powinien poinformować lekarza prowadzącego, jeśli stosuje teofilinę lub aminofilinę z powodu astmy; powinien też powiedzieć o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty, ponieważ w czasie leczenia lekiem IntronA może być konieczna zmiana dawki niektórych leków.

Pacjenci zakażeni także HIV: Kwasica mleczanowa i pogorszenie czynności wątroby są objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem terapii przeciwretrowirusowej o dużej aktywności (Highly Active Anti-Retroviral Therapy = HAART), metody leczenia HIV. Jeśli pacjent jest leczony według schematu HAART, dodanie leku IntronA i rybawiryny może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej oraz rozwoju niewydolności wątroby. Lekarz prowadzący będzie kontrolować objawy i oznaki tych stanów (należy koniecznie przeczytać „Ulotkę dla Pacjenta" rybawiryny). Ponadto, u pacjentów leczonych lekiem IntronA i rybawiryną w skojarzeniu z zydowudyną może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości (małej liczby czerwonych krwinek).

Jeśli pacjent przyjmuje telbiwudynę razem z pegylowanym interferonem alfa-2a lub jakimkolwiek innym interferonem we wstrzyknięciach, zwiększa się ryzyko rozwoju neuropatii obwodowej [objawiającej się uczuciem drętwienia, mrowienia i (lub) pieczenia ramion i (lub) nóg]. Zmiany takie mogą być nawet poważniejsze. Dlatego stosowanie leku IntronA w skojarzeniu z telbiwudyną jest przeciwwskazane.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku IntronA z jedzeniem i piciem
Aby zapobiec spadkom ciśnienia krwi w trakcie leczenia, lekarz prowadzący może zalecić picie dodatkowych porcji płynów.

Ciąża i karmienie piersią
Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. W badaniach na ciężarnych zwierzętach interferony powodowały czasami poronienie. Wpływ na przebieg ciąży u człowieka nie jest znany.
Jeśli pacjentowi zalecono stosowanie leku IntronA razem z rybawiryną, rybawiryna może spowodować ciężkie uszkodzenia u nienarodzonego dziecka. Dlatego też, zarówno kobiety, jak mężczyźni leczeni tym lekiem, powinni zachowywać szczególne środki ostrożności podczas kontaktów seksualnych, jeśli tylko istnieje jakakolwiek możliwość zajścia w ciążę:
- jeśli leczona **dziewczyna** lub **kobieta** jest w wieku rozrodczym, wynik testu ciążowego, wykonywanego przed rozpoczęciem leczenia, w każdym miesiącu jego trwania oraz w ciągu 4 miesięcy po jego zakończeniu musi być ujemny. Kobieta powinna stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia rybawiryną i przez 4 miesiące po odstawieniu leku. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym.
- jeśli rybawirynę przyjmuje **mężczyzna**, nie powinien mieć kontaktów seksualnych z kobietą ciężarną, chyba że używa prezerwatyw. Postępowanie takie ma zmniejszyć możliwość przedostawania się rybawiryny do organizmu kobiety. Jeżeli partnerka leczonego mężczyzny nie jest w ciąży, ale jest w wieku rozrodczym, to musi w czasie leczenia partnera oraz przez 7 miesięcy po odstawieniu leku wykonywać co miesiąc testy ciążowe. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym. Mężczyzna leczony rybawiryną lub jego partnerka, powinni stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia mężczyzny i w ciągu 7 miesięcy po odstawieniu leku. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym.

Nie wiadomo czy lek przenika do mleka u ludzi, dlatego też nie należy karmić dziecka piersią podczas stosowania leku IntronA. W przypadku skojarzonego leczenia z rybawiryną należy zapoznać się z odpowiednimi tekstami informacyjnymi o lekach zawierających rybawirynę.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać maszyn, jeśli po podaniu leku odczuwa się senność, zmęczenie lub dezorientację.

Ważne informacje dotyczące niektórych składników produktu IntronA
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 0,5 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

3. JAK STOSOWAĆ INTRONA

Lekarz prowadzący przepisał IntronA konkretnej osobie z uwagi na jej obecny stan zdrowia; nie należy go przekazywać innym.

Lekarz prowadzący określa dokładną dawkę leku IntronA, jaką należy przyjmować, indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawka ta może być różna w zależności od leczonego schorzenia.

Jeśli pacjent samodzielnie wykonuje zastrzyki leku IntronA, musi być pewny, że przepisana dawka jest zgodna z dawką zakupionego leku. W przypadku schematu dawkowania 3 razy w tygodniu, najlepiej podawać lek co drugi dzień.

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa w poszczególnych schorzeniach odpowiada opisanym poniżej. Jednakże dawki stosowane u poszczególnych osób mogą się różnić. Lekarz może zmienić dawkę leku dostosowując ją indywidualnie dla każdego pacjenta.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B: 5 do 10 milionów j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C: *Dorośli* - 3 miliony j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie w skojarzeniu z rybawiryną lub nie. *Dzieci w wieku 3 lat i starsze oraz młodzież* - 3 miliony j.m./m^2 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie w skojarzeniu z rybawiryną (Patrz także ulotka dla Pacjenta rybawiryny).

Białaczka włochatokomórkowa: 2 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Przewlekła białaczka szpikowa: 4-5 milionów j.m./m^2 pc. codziennie wstrzykiwane podskórnie.

Szpiczak mnogi: 3 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Chłoniak grudkowy: Dodatkowo oprócz chemioterapii, 5 milionów j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Rakowiak: 5 milionów j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Czerniak złośliwy, terapia indukcyjna: 20 milionów j.m./m^2 pc., dożylnie, przez 5 dni w tygodniu przez okres 4 tygodni. Terapia podtrzymująca: 10 milionów j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Lekarz prowadzący może zalecić inną dawkę leku IntronA, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi lekami (np. cytarabiną, rybawiryną). Jeśli zalecono podawanie leku IntronA razem z innym lekiem, należy także zapoznać się z „Ulotką dla Pacjenta" tego leku. Dokładny schemat dawkowania określa lekarz prowadzący, odpowiednio dla każdego pacjenta. W przypadku wrażenia, że działanie leku IntronA jest za mocne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Podanie podskórne:
IntronA jest zwykle podawany podskórnie. Oznacza to, że IntronA wstrzykiwany jest za pomocą krótkiej igły w tkankę tłuszczową tuż pod skórą. Jeśli pacjent wykonuje zastrzyk samodzielnie, powinien zostać poinformowany w jaki sposób przygotować i wykonać zastrzyk. Szczegółowe instrukcje dotyczące sposobu podania podskórnego leku znajdują się w tej ulotce (patrz punkt „JAK SAMODZIELNIE WSTRZYKIWAĆ INTRONA" na końcu ulotki).

Podanie dożylne:
Wlew musi być przygotowany bezpośrednio przed podaniem. Można użyć każdą wielkość fiolki do odmierzenia wymaganej dawki. Jednakże ostateczne stężenie interferonu w roztworze chlorku sodu nie może być mniejsze niż 0,3 miliona j.m./ml. Odpowiednią dawkę produktu IntronA pobiera się z

fiolki (fiolek), dodaje do 50 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w pojemniku z PCW lub szklanej butelce i podaje w co najmniej 20-minutowym wlewie.

Jednocześnie z lekiem IntronA nie wolno podawać żadnego innego leku.

Każdego dnia zaplanowanego leczenia podaje się jedną dawkę leku IntronA. IntronA podawany jest albo codziennie (5 lub 7 razy w tygodniu), albo trzy razy w tygodniu, co drugi dzień, na przykład w poniedziałek, środę i piątek. Interferony mogą powodować uczucie nadmiernego zmęczenia, dlatego jeśli zastrzyki wykonuje się samodzielnie lub wykonuje dziecku, należy robić je wieczorem przed snem.

Lek IntronA należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie podawać dawki większej niż zalecana. Przyjmować IntronA tak długo, jak zostało zalecone przez lekarza.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku IntronA
Skontaktować się z lekarzem tak szybko, jak to jest możliwe.

Pominięcie zastosowania leku IntronA
Jeśli pacjent samodzielnie wykonuje zastrzyki lub jest się opiekunem dziecka przyjmującego lek IntronA w skojarzeniu z rybawiryną należy wstrzyknąć, pominiętą dawkę natychmiast po przypomnieniu sobie o tym, a następnie kontynuować leczenie jak zazwyczaj. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli lek powinien być przyjmowany codziennie, a pacjent przez przypadek zapomniał o całej jednodniowej dawce leku, należy kontynuować leczenie według normalnego schematu następnego dnia. W razie konieczności należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, IntronA może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Chociaż nie wszystkie z wymienionych objawów mogą wystąpić, to jednak, gdy wystąpią, może być potrzebna pomoc lekarska.

Zaburzenia psychiczne oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego:
U niektórych pacjentów leczonych lekiem IntronA samym lub w skojarzeniu z rybawiryną, występowała depresja, w niektórych przypadkach pacjenci mieli myśli dotyczące zachowań zagrażających życiu innych, myśli samobójcze lub zachowywali się agresywnie (czasami wobec innych). Niektórzy pacjenci popełnili samobójstwo. Pacjent musi być pewny, że w przypadku wystąpienia depresji, myśli samobójczych lub zmian w zachowaniu będzie natychmiast szukał pomocy. Należy rozważyć poproszenie członka rodziny lub bliskiego przyjaciela, aby pomógł pacjentowi rozpoznać objawy depresji lub zmiany w jego zachowaniu.

Dzieci i młodzież są szczególnie wrażliwe na wystąpienie depresji w czasie stosowania leku IntronA i rybawiryny. .Jeśli wystąpią u nich jakiekolwiek objawy nietypowego zachowania, uczucie depresji lub chęć zadania krzywdy sobie lub komuś, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się na ostry dyżur.

Wzrost i rozwój (dzieci i młodzież):
W okresie jednego roku leczenia skojarzonego produktem IntronA i rybawiryną, u niektórych dzieci i nastolatków nie uzyskano oczekiwanego wzrostu lub przyrostu masy ciała. Niektóre dzieci nie osiągnęły przewidywanego wzrostu w okresie 1–5 lat po zakończeniu leczenia.

Jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, trzeba przerwać przyjmowanie leku IntronA i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do izby przyjęć najbliższego szpitala:
- puchnięcie rąk, stóp, kostek, twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła, które może powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu; pokrzywka; utrata przytomności.

Są to bardzo poważne działania niepożądane. Jeśli któreś z nich wystąpiło, może to oznaczać, że pacjent ma ciężką reakcję alergiczną na IntronA. Może być konieczna szybka pomoc lekarska lub hospitalizacja. Te bardzo poważne działania niepożądane występują bardzo rzadko.

Trzeba natychmiast zgłosić się do lekarza prowadzącego, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów niepożądanych:

- ból w klatce piersiowej lub uporczywy i ciężki kaszel; nieregularna lub szybka praca serca: skrócenie oddechu, zaburzenia świadomości, trudności w utrzymaniu uwagi, drętwienie, mrowienie lub ból rąk lub stóp; napad padaczkowy (drgawki); kłopoty ze snem, zaburzenia myślenia lub koncentracji uwagi; zaburzony stan umysłowy; myśli samobójcze, próby samobójcze, zmienione zachowanie lub agresywne zachowanie (czasami skierowane wobec innych), omamy; silne bóle brzucha; czarne lub smoliste stolce; krew w kale lub w moczu, silne krwawienie z nosa; woskowa bladość, duże stężenie cukru we krwi, gorączka lub dreszcze w kilka tygodni po rozpoczęciu leczenia, bóle krzyża, trudności w oddawaniu moczu, zaburzenia wzroku lub słuchu, utrata słuchu, rozległe lub bolesne zaczerwienienia lub ranki na skórze lub błonach śluzowych.

Objawy te mogą świadczyć o poważnych działaniach niepożądanych - może być konieczna szybka pomoc lekarska. Lekarz prowadzący powinien zlecić badania krwi w celu określenia, czy liczba krwinek białych (komórek, które walczą z zakażeniem), krwinek czerwonych (komórek przenoszących żelazo i tlen), płytek krwi (komórek uczestniczących w krzepnięciu krwi) oraz inne wyniki badań laboratoryjnych są do zaakceptowania. Obserwowano we krwi umiarkowane i zwykle przemijające zmniejszenie liczby białych krwinek, czerwonych krwinek oraz płytek krwi.

Na początku stosowania leku IntronA mogą wystąpić objawy grypopodobne, jak gorączka, zmęczenie, bóle głowy, bóle mięśni, bóle stawów oraz dreszcze. Lekarz prowadzący może zalecić przyjmowanie paracetamolu, jeśli takie objawy wystąpią.

Możliwe działania niepożądane wymieniono poniżej w grupach oznaczonych częstością ich wystepowania:

bardzo często	(występuje częściej niż u 1 pacjenta na 10)
często	(występuje u 1 do 10 pacjentów na 100)
niezbyt często	(występuje u 1 do 10 pacjentów na 1000)
rzadko	(występuje u 1 do 10 pacjentów na 10000)
bardzo rzadko	(występuje rzadziej niż u 1 pacjenta na 10000)
częstość nieznana	(nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Poniżej przedstawiono notowane działania niepożądane.

Bardzo często występujące działania niepożądane:
ból, obrzęk i zaczerwienienie lub uszkodzenie skóry w miejscu wstrzyknięcia, wypadanie włosów, zawroty głowy, zmiany apetytu, bóle żołądka lub brzucha, biegunka, nudności (mdłości), zakażenia wirusowe, depresja, chwiejność emocjonalna, bezsenność, niepokój, ból gardła i ból podczas połykania, zmęczenie, dreszcze lub drgawki, gorączka, objawy grypopodobne, ogólne złe samopoczucie, bóle głowy, zmniejszenie masy ciała, wymioty, drażliwość, osłabienie, wahania nastroju, kaszel (czasem silny), skrócenie oddechu, świąd, sucha skóra, wysypka, gwałtowny i silny ból mięśni, ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe, zmiany wyników badań laboratoryjnych krwi, w tym zmniejszenie liczby białych krwinek. U niektórych dzieci wystąpiło spowolnienie rozwoju fizycznego (wzrostu i masy ciała).

Często występujące działania niepożądane:
pragnienie, odwodnienie, wysokie ciśnienie krwi, migreny, powiększenie węzłów chłonnych, uderzenia gorąca, zaburzenia miesiączkowania, osłabienie popędu seksualnego, zaburzenia dotyczące pochwy, bóle piersi, bóle jąder, zaburzenia dotyczące tarczycy, zaczerwienione dziąsła, suchość w ustach, zaczerwienienie lub ból błon śluzowych jamy ustnej lub języka, bóle zębów lub schorzenia zębów, opryszczka („zimno”), zaburzenia smaku, rozstrój żołądka, niestrawność (zgaga), zaparcia, powiększenie wątroby (zaburzenia czynności wątroby, czasem ciężkie), luźne stolce, moczenie nocne u dzieci, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, ból oczu, zaburzenia dotyczące przewodów łzowych, zapalenie spojówek („czerwone oczy”), pobudzenie, senność, chodzenie w czasie snu, problemy z

zachowaniem, nerwowość, zatkany nos lub katar, kichanie, szybki oddech, blada lub zaczerwieniona skóra, łatwe siniaczenie się, zaburzenia dotyczące skóry lub paznokci, łuszczyca (pojawienie się lub pogorszenie), zwiększona potliwość, częstsza potrzeba oddawania moczu, drobne drżenia mięśniowe, osłabione czucie dotyku, zapalenie stawów.

Niezbyt często występujące działania niepożądane:
zakażenia bakteryjne i uczucie mrowienia.

Rzadko występujące działania niepożądane:
zapalenie płuc.

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane:
niskie ciśnienie krwi, obrzęk twarzy, cukrzyca, kurcze łydek, bóle krzyża, zaburzenia czynności nerek, uszkodzenia nerwów, krwawiące dziąsła, niedokrwistość aplastyczna. Donoszono o występowaniu wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego, stanu, w którym organizm przestaje wytwarzać lub zmniejsza wytwarzanie czerwonych krwinek. Powoduje to wystąpienie ciężkiej niedokrwistości, której objawami mogą być nietypowe zmęczenie i brak energii.
Bardzo rzadko notowano wystąpienie sarkoidozy (choroby charakteryzującej się uporczywą gorączką, zmniejszeniem masy ciała, bólem i obrzękiem stawów, zmianami skórnymi i powiększeniem węzłów chłonnych). Utrata przytomności występowała bardzo rzadko, głównie u pacjentów w podeszłym wieku leczonych dużymi dawkami. Występowały przypadki udaru (zdarzenia mózgowo-naczyniowe). Trzeba natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów.

Częstość nieznana:
zaburzenia dotyczące zębów i przyzębia (dziąseł), zmiany stanu psychicznego, utrata świadomości, ostre reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy (obrzęk rąk, stóp, okolic kostek, twarzy, warg, jamy ustnej lub obrzęk gardła, który może powodować trudności w połykaniu oraz oddychaniu), skurcz oskrzeli i anafilaksja (ciężka, obejmująca całe ciało reakcja alergiczna), były zgłaszane, jednak częstość ich występowania jest nieznana.

Dodatkowo donoszono o występowaniu podczas stosowania leku IntronA zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (autoimmunologiczna choroba zapalna uszkadzająca oczy, skórę i błony ucha, mózg i rdzeń kręgowy), myśli dotyczących zachowań zagrażających życiu innych, manii (zwiększona aktywność i nadmiernie dobre samopoczucie), zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (zaburzenia nastroju charakteryzujące się naprzemiennymi epizodami smutku i pobudzenia), zastoinowa niewydolność serca i wysięk osierdziowy (gromadzenie się płynu między sercem a osierdziem, czyli błoną otaczającą serce).

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK INTRONA

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku IntronA po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
W przypadku krótkich podróży, roztwór można przechowywać w temperaturze 25°C lub poniżej przez okres do 7 dni przed użyciem. IntronA może być ponownie włożony do lodówki w każdym momencie tego 7 dniowego okresu. Jeśli produkt nie zostanie zużyty w ciągu tego 7 dniowego okresu, należy go wyrzucić.

Po otwarciu przechowywać w temperaturze 2°C–8°C, nie dłużej niż 28 dni.

Nie stosować leku IntronA jeśli widoczne są jakiekolwiek zmiany w wyglądzie leku.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek IntronA

- Substancją czynną leku jest rekombinowany interferon alfa-2b. Każda fiolka zawiera 18 milionów j.m. w 3 ml roztworu.
- Ponadto lek zawiera: sodu wodorofosforan bezwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, wersenian sodu, sodu chlorek, m-krezol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.
- jeden ml roztworu zawiera 6 milionów j.m. interferonu alfa-2b

Jak wygląda lek IntronA i co zawiera opakowanie

Lek IntronA jest dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.
Przejrzysty i bezbarwny roztwór w szklanych fiolkach.

IntronA dostępny jest w opakowaniach o sześciu różnych wielkościach:
- Opakowanie zawierające 1 fiolkę
- Opakowanie zawierające 1 fiolkę, 6 strzykawek, 6 igieł do wstrzykiwań i 12 wacików
- Opakowanie zawierające 2 fiolki
- Opakowanie zawierające 2 fiolki, 12 strzykawek, 12 igieł do wstrzykiwań i 24 waciki
- Opakowanie zawierające 12 fiolek
- Opakowanie zawierające 12 fiolek, 72 strzykawki, 72 igły do wstrzykiwań i 144 waciki

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny:
Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

Wytwórca:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta
Associated Drug Co. Ltd.
Tel.: +356 22778000
info@associateddrug.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
cora.greece.gragcm@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

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
doccen@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: +31 (0)800 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
Schering-Plough Farma Lda
Tel: +351 21 4465808
clic@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 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/

JAK SAMODZIELNIE WSTRZYKIWAĆ INTRONA

Poniższa instrukcja wyjaśnia jak samodzielnie wstrzykiwać IntronA. Należy ją przeczytać uważnie i postępować według niej, krok po kroku. Lekarz prowadzący lub jego asystent pouczy jak samodzielnie wstrzyknąć IntronA. Nie należy próbować wykonać zastrzyku samodzielnie, dopóki nie jest się pewnym, że procedura i wymagania dotyczące samodzielnego wstrzykiwania są zrozumiałe.

Przygotowanie
Przed rozpoczęciem wstrzykiwania należy zgromadzić niezbędne przedmioty:
- fiolkę z lekiem IntronA, roztwór do wstrzykiwań;
- 1 ml strzykawkę;
- igłę (na przykład 0,4 × 13 mm [27 rozmiar 0,5 cala]) do wykonania zastrzyku podskórnego;
- wacik (dostępny w opakowaniu).

Dokładnie umyć ręce.

Odmierzenie dawki leku IntronA
Usunąć przykrywkę z fiolki. Jeśli jest to fiolka wielodawkowa, przykrywkę trzeba usunąć tylko w czasie pobierania pierwszej dawki. Oczyścić wacikiem górną powierzchnię gumowego korka fiolki zawierającej lek IntronA, roztwór do wstrzykiwań.
Wyjąć strzykawkę z opakowania. Nie dotykać końcówki strzykawki. Wziąć igłę i osadzić mocno na strzykawce.
Zdjąć osłonę igły bez dotykania igły i nabrać do strzykawki powietrza przez odciągnięcie tłoka do poziomu, który odpowiada dawce przepisanej przez lekarza prowadzącego.
Fiolkę z lekiem IntronA trzymać do góry dnem. Nie dotykać rękami oczyszczonej górnej powierzchni fiolki.
Wprowadzić igłę do fiolki zawierającej lek IntronA, roztwór do wstrzykiwań, i wstrzyknąć powietrze do fiolki.
Przekręć fiolkę i strzykawkę do góry dnem jedną ręką. Upewnić się, że czubek igły jest zanurzony w roztworze produktu IntronA. Drugą wolną ręką pociągnąć za tłok. Tłok ciągnąć powoli, aby pobrać do strzykawki odpowiednią dawkę, przepisaną przez lekarza prowadzącego.
Wyjąć igłę z fiolki i sprawdzić, czy w strzykawce nie ma bąbelków powietrza. Jeśli będą jakieś bąbelki, odciągnąć nieco tłok strzykawki, popukać lekko w strzykawkę z igłą skierowaną ku górze i poczekać, aż bąbelki powietrza znikną. Nacisnąć tłok tak, aby odmierzyć odpowiednią dawkę.

Aby odmierzyć odpowiednią dawkę należy pobrać:

Objętość (ml)	Odpowiadająca dawka (w milionach j.m.) kiedy stosuje się lek IntronA 18 milionów j.m./3 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Ponownie włożyć osłonę na igłę i odłożyć strzykawkę z igłą na płaską powierzchnię.

Upewnić się, że roztwór ma temperaturę pokojową, do 25°C. Jeśli roztwór jest zimny, ogrzać strzykawkę w dłoniach. Obejrzeć dokładnie otrzymany roztwór przed podaniem. Roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny. Nie podawać, jeśli stwierdzi się zmianę zabarwienia albo zawartość stałych cząstek. Teraz można przystąpić do wstrzyknięcia leku.

Wstrzyknięcie roztworu

Wybrać miejsce wstrzyknięcia. Najlepszymi miejscami do wstrzyknięcia są miejsca, gdzie między skórą a mięśniami występuje warstwa tłuszczu: udo, zewnętrzna powierzchnia ramienia (aby zrobić zastrzyk w tym miejscu może być potrzebna pomoc drugiej osoby), brzuch (z wyjątkiem pępka i linii bioder). Wyjątkowo szczupłe osoby, mogą wykonywać zastrzyk jedynie w udo lub w zewnętrzną powierzchnię ramienia.
Za każdym razem lek należy wstrzykiwać w inne miejsce.

Należy wyczyścić i zdezynfekować skórę w miejscu, w które będzie podany zastrzyk. Poczekać aż skóra przeschnie. Usunąć osłonę igły. Jedną ręką złapać luźny fałd skóry. Drugą ręką trzymać strzykawkę tak, jak się chwyta ołówek. Wbić igłę w uchwycony fałd skóry pod kątem około 45° do 90°. Wstrzyknąć roztwór poprzez naciśnięcie tłoka strzykawki powoli do samego końca. Wyciągnąć igłę prosto ze skóry. Jeśli potrzeba, miejsce wkłucia można przycisnąć małym bandażem lub sterylną gazą przez kilka sekund. Nie należy masować miejsca wykonania zastrzyku. Jeżeli wystąpi krwawienie, należy przykleić nieduży plaster.
Fiolka, ampułka i materiały do wykonania zastrzyku przeznaczone są do jednorazowego użytku i muszą zostać wyrzucone. Igły i strzykawkę należy wyrzuć odpowiednio zabezpieczone do zamkniętego pojemnika. W przypadku fiolek wielodawkowych należy upewnić się, że fiolka została ponownie włożona do lodówki.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

IntronA 25 milionów j.m./2,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
Interferon alfa-2b

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest IntronA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku IntronA
3. Jak stosować IntronA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek IntronA
6. Inne informacje

1. CO TO JEST INTRONA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

IntronA (interferon alfa-2b) zmienia reakcję układu odpornościowego organizmu, co pomaga w zwalczaniu zakażeń i ciężkich chorób. IntronA stosowany jest u dorosłych pacjentów w leczeniu niektórych chorób krwi, szpiku kostnego, węzłów chłonnych lub skóry, które mogą również objąć cały organizm. Do chorób tych należą: białaczka włochatokomórkowa, przewlekła białaczka szpikowa, szpiczak mnogi, chłoniak grudkowy, rakowiak oraz czerniak złośliwy. IntronA jest również stosowany u dorosłych pacjentów w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub C, które są wirusowymi zakażeniami wątroby.

U dzieci w wieku 3 lat lub więcej i młodzieży, wcześniej nieleczonych z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu C, IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU INTRONA

Kiedy nie stosować leku IntronA
- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na interferon lub którykolwiek z pozostałych składników leku IntronA.
- Jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba serca.
- Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lub wątroby.
- Jeśli u pacjenta występuje zaawansowana, zdekompensowana (niekontrolowana) choroba wątroby.
- Jeśli u pacjenta występuje zapalenie wątroby i był ostatnio leczony lekami immunosupresyjnymi (z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia lekami z grupy kortykosteroidów).
- Jeśli u pacjenta występowały kiedyś napady padaczkowe (drgawki).
- Jeśli u pacjenta wystąpiła kiedyś choroba autoimmunologiczna lub pacjent ma przeszczepiony jakiś narząd i przyjmuje leki hamujące układ odpornościowy (układ odpornościowy pomaga bronić się przed zakażeniami).
- Jeśli u pacjenta występuje choroba tarczycy, która nie jest dobrze opanowana.
- Jeśli pacjent jest leczony telbiwudyną (patrz punkt „Stosowanie innych leków”).

Dzieci i młodzież:
- jeśli występowały ciężkie zaburzenia nerwowe lub zaburzenia psychiczne, takie jak ciężka depresja lub myśli samobójcze.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując IntronA
- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajście w ciążę (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią").
- Jeśli u pacjenta występowała kiedyś ciężka choroba neurologiczna lub psychiczna. U dzieci i młodzieży, u których występują lub kiedykolwiek występowały ciężkie zaburzenia psychiczne, stosowanie interferonu alfa-2b jest przeciwwskazane (patrz punkt „Kiedy nie stosować leku IntronA").
- Jeśli u pacjenta występowała kiedyś depresja lub objawy związane z depresją (takie jak: uczucie smutku, przygnębienie, itd.) w czasie stosowania leku IntronA (patrz punkt „MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE").
- Jeśli pacjent ma łuszczycę; w czasie stosowania leku IntronA może dojść do jej nasilenia.
- Gdy stosuje się IntronA, może okresowo zwiększyć się ryzyko zakażeń. Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli uważa, że ma zakażenie.
- Jeśli u pacjenta wystąpią objawy związane z przeziębieniem lub zakażeniem dróg oddechowych, takie jak: gorączka, kaszel czy trudności w oddychaniu, powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.
- Jeśli pacjent zauważy niezwykłe krwawienia lub skłonność do tworzenia siniaków, musi natychmiast skonsultować się z lekarzem prowadzącym.
- Jeśli w czasie leczenia u pacjenta wystąpią objawy ciężkiej reakcji alergicznej (takie jak: trudności w oddychaniu, świszczący oddech lub pokrzywka), musi natychmiast zgłosić się do lekarza.
- Jeśli pacjent dodatkowo jest leczony z powodu zakażenia wirusem HIV (patrz punkt „Stosowanie innych leków")
- Jeśli pacjent ma przeszczepioną nerkę lub wątrobę, leczenie interferonem może zwiększać ryzyko odrzucania przeszczepu. Pacjent musi być pewny, że przedyskutował to z lekarzem prowadzącym.

U pacjentów otrzymujących lek IntronA w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i dziąseł. Mogą one prowadzić do utraty zębów. Ponadto, suchość w jamie ustnej może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej jamy ustnej w czasie długotrwałego stosowania leku IntronA w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjent powinien dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą wystąpić wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy dokładnie wypłukać usta po wymiotach.

Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli przebył atak serca lub miał problemy z sercem lub jeśli kiedykolwiek wystąpiły u niego zaburzenia oddychania lub zapalenie płuc, problemy z krzepnięciem krwi, zaburzenia dotyczące wątroby, problemy z tarczycą, cukrzyca, zbyt wysokie lub za niskie ciśnienie krwi.

Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli był leczony z powodu depresji lub jakichkolwiek innych zaburzeń psychicznych lub jeśli kiedykolwiek wystąpiły u niego zaburzenia świadomości lub utrata przytomności, myśli samobójcze lub próby samobójcze, lub nadużywał substancji psychoaktywnych (np. alkoholu lub niektórych leków).

Jeśli pacjent przyjmuje chiński lek ziołowy Shosaikoto, powinien koniecznie poinformować o tym lekarza.

Stosowanie leku IntronA z innymi lekami
IntronA nasila działanie innych substancji, które osłabiają czynność układu nerwowego, co może prowadzić do senności. Z tego powodu pacjent powinien spytać lekarza prowadzącego lub farmaceutę czy może pić napoje alkoholowe, stosować leki nasenne, uspokajające lub silne leki przeciwbólowe.

Pacjent powinien poinformować lekarza prowadzącego, jeśli stosuje teofilinę lub aminofilinę z powodu astmy; powinien też powiedzieć o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty, ponieważ w czasie leczenia lekiem IntronA może być konieczna zmiana dawki niektórych leków.

Pacjenci zakażeni także HIV: Kwasica mleczanowa i pogorszenie czynności wątroby są objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem terapii przeciwretrowirusowej o dużej aktywności (Highly Active Anti-Retroviral Therapy = HAART), metody leczenia HIV. Jeśli pacjent jest leczony według schematu HAART, dodanie leku IntronA i rybawiryny może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej oraz rozwoju niewydolności wątroby. Lekarz prowadzący będzie kontrolować objawy i oznaki tych stanów (należy koniecznie przeczytać „Ulotkę dla Pacjenta" rybawiryny). Ponadto, u pacjentów leczonych lekiem IntronA i rybawiryną w skojarzeniu z zydowudyną może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości (małej liczby czerwonych krwinek).

Jeśli pacjent przyjmuje telbiwudynę razem z pegylowanym interferonem alfa-2a lub jakimkolwiek innym interferonem we wstrzyknięciach, zwiększa się ryzyko rozwoju neuropatii obwodowej [objawiającej się uczuciem drętwienia, mrowienia i (lub) pieczenia ramion i (lub) nóg]. Zmiany takie mogą być nawet poważniejsze. Dlatego stosowanie leku IntronA w skojarzeniu z telbiwudyną jest przeciwwskazane.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku IntronA z jedzeniem i piciem
Aby zapobiec spadkom ciśnienia krwi w trakcie leczenia, lekarz prowadzący może zalecić picie dodatkowych porcji płynów.

Ciąża i karmienie piersią
Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. W badaniach na ciężarnych zwierzętach interferony powodowały czasami poronienie. Wpływ na przebieg ciąży u człowieka nie jest znany.
Jeśli pacjentowi zalecono stosowanie leku IntronA razem z rybawiryną, rybawiryna może spowodować ciężkie uszkodzenia u nienarodzonego dziecka. Dlatego też, zarówno kobiety, jak mężczyźni leczeni tym lekiem, powinni zachowywać szczególne środki ostrożności podczas kontaktów seksualnych, jeśli tylko istnieje jakakolwiek możliwość zajścia w ciążę:
- jeśli leczona **dziewczyna** lub **kobieta** jest w wieku rozrodczym, wynik testu ciążowego, wykonywanego przed rozpoczęciem leczenia, w każdym miesiącu jego trwania oraz w ciągu 4 miesięcy po jego zakończeniu musi być ujemny. Kobieta powinna stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia rybawiryną i przez 4 miesiące po odstawieniu leku. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym.
- jeśli rybawirynę przyjmuje **mężczyzna**, nie powinien mieć kontaktów seksualnych z kobietą ciężarną, chyba że używa prezerwatyw. Postępowanie takie ma zmniejszyć możliwość przedostawania się rybawiryny do organizmu kobiety. Jeżeli partnerka leczonego mężczyzny nie jest w ciąży, ale jest w wieku rozrodczym, to musi w czasie leczenia partnera oraz przez 7 miesięcy po odstawieniu leku wykonywać co miesiąc testy ciążowe. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym. Mężczyzna leczony rybawiryną lub jego partnerka, powinni stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia mężczyzny i w ciągu 7 miesięcy po odstawieniu leku. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym.

Nie wiadomo czy lek przenika do mleka u ludzi, dlatego też nie należy karmić dziecka piersią podczas stosowania leku IntronA. W przypadku skojarzonego leczenia z rybawiryną należy zapoznać się z odpowiednimi tekstami informacyjnymi o lekach zawierających rybawirynę.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać maszyn, jeśli po podaniu leku odczuwa się senność, zmęczenie lub dezorientację.

Ważne informacje dotyczące niektórych składników produktu IntronA
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 0,5 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

3. JAK STOSOWAĆ INTRONA

Lekarz prowadzący przepisał IntronA konkretnej osobie z uwagi na jej obecny stan zdrowia; nie należy go przekazywać innym.

Lekarz prowadzący określa dokładną dawkę leku IntronA, jaką należy przyjmować, indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawka ta może być różna w zależności od leczonego schorzenia.

Jeśli pacjent samodzielnie wykonuje zastrzyki leku IntronA, musi być pewny, że przepisana dawka jest zgodna z dawką zakupionego leku. W przypadku schematu dawkowania 3 razy w tygodniu, najlepiej podawać lek co drugi dzień.

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa w poszczególnych schorzeniach odpowiada opisanym poniżej. Jednakże dawki stosowane u poszczególnych osób mogą się różnić. Lekarz może zmienić dawkę leku dostosowując ją indywidualnie dla każdego pacjenta.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B: 5 do 10 milionów j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C: *Dorośli* - 3 miliony j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie w skojarzeniu z rybawiryną lub nie. *Dzieci w wieku 3 lat i starsze oraz młodzież* - 3 miliony j.m./m^2 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie w skojarzeniu z rybawiryną (Patrz także ulotka dla Pacjenta rybawiryny).

Białaczka włochatokomórkowa: 2 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Przewlekła białaczka szpikowa: 4-5 milionów j.m./m^2 pc. codziennie wstrzykiwane podskórnie.

Szpiczak mnogi: 3 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Chłoniak grudkowy: Dodatkowo oprócz chemioterapii, 5 milionów j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Rakowiak: 5 milionów j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Czerniak złośliwy, terapia indukcyjna: 20 milionów j.m./m^2 pc., dożylnie, przez 5 dni w tygodniu przez okres 4 tygodni. Terapia podtrzymująca: 10 milionów j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Lekarz prowadzący może zalecić inną dawkę leku IntronA, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi lekami (np. cytarabiną, rybawiryną). Jeśli zalecono podawanie leku IntronA razem z innym lekiem, należy także zapoznać się z „Ulotką dla Pacjenta" tego leku. Dokładny schemat dawkowania określa lekarz prowadzący, odpowiednio dla każdego pacjenta. W przypadku wrażenia, że działanie leku IntronA jest za mocne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Podanie podskórne:
IntronA jest zwykle podawany podskórnie. Oznacza to, że IntronA wstrzykiwany jest za pomocą krótkiej igły w tkankę tłuszczową tuż pod skórą. Jeśli pacjent wykonuje zastrzyk samodzielnie, powinien zostać poinformowany w jaki sposób przygotować i wykonać zastrzyk. Szczegółowe instrukcje dotyczące sposobu podania podskórnego leku znajdują się w tej ulotce (patrz punkt „JAK SAMODZIELNIE WSTRZYKIWAĆ INTRONA" na końcu ulotki).

Podanie dożylne:
Wlew musi być przygotowany bezpośrednio przed podaniem. Można użyć każdą wielkość fiolki do odmierzenia wymaganej dawki. Jednakże ostateczne stężenie interferonu w roztworze chlorku sodu nie może być mniejsze niż 0,3 miliona j.m./ml. Odpowiednią dawkę produktu IntronA pobiera się z

fiolki (fiolek), dodaje do 50 ml 0,9% (9 mg/ml) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań w pojemniku z PCW lub szklanej butelce i podaje w co najmniej 20-minutowym wlewie.

Jednocześnie z lekiem IntronA nie wolno podawać żadnego innego leku.

Każdego dnia zaplanowanego leczenia podaje się jedną dawkę leku IntronA. IntronA podawany jest albo codziennie (5 lub 7 razy w tygodniu), albo trzy razy w tygodniu, co drugi dzień, na przykład w poniedziałek, środę i piątek. Interferony mogą powodować uczucie nadmiernego zmęczenia, dlatego jeśli zastrzyki wykonuje się samodzielnie lub wykonuje dziecku, należy robić je wieczorem przed snem.

Lek IntronA należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie podawać dawki większej niż zalecana. Przyjmować IntronA tak długo, jak zostało zalecone przez lekarza.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku IntronA
Skontaktować się z lekarzem tak szybko, jak to jest możliwe.

Pominięcie zastosowania leku IntronA
Jeśli pacjent samodzielnie wykonuje zastrzyki lub jest się opiekunem dziecka przyjmującego lek IntronA w skojarzeniu z rybawiryną należy wstrzyknąć, pominiętą dawkę natychmiast po przypomnieniu sobie o tym, a następnie kontynuować leczenie jak zazwyczaj. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli lek powinien być przyjmowany codziennie, a pacjent przez przypadek zapomniał o całej jednodniowej dawce leku, należy kontynuować leczenie według normalnego schematu następnego dnia. W razie konieczności należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, IntronA może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Chociaż nie wszystkie z wymienionych objawów mogą wystąpić, to jednak, gdy wystąpią, może być potrzebna pomoc lekarska.

Zaburzenia psychiczne oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego:
U niektórych pacjentów leczonych lekiem IntronA samym lub w skojarzeniu z rybawiryną, występowała depresja, w niektórych przypadkach pacjenci mieli myśli dotyczące zachowań zagrażających życiu innych, myśli samobójcze lub zachowywali się agresywnie (czasami wobec innych). Niektórzy pacjenci popełnili samobójstwo. Pacjent musi być pewny, że w przypadku wystąpienia depresji, myśli samobójczych lub zmian w zachowaniu będzie natychmiast szukał pomocy. Należy rozważyć poproszenie członka rodziny lub bliskiego przyjaciela, aby pomógł pacjentowi rozpoznać objawy depresji lub zmiany w jego zachowaniu.

Dzieci i młodzież są szczególnie wrażliwe na wystąpienie depresji w czasie stosowania leku IntronA i rybawiryny. .Jeśli wystąpią u nich jakiekolwiek objawy nietypowego zachowania, uczucie depresji lub chęć zadania krzywdy sobie lub komuś, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się na ostry dyżur.

Wzrost i rozwój (dzieci i młodzież):
W okresie jednego roku leczenia skojarzonego produktem IntronA i rybawiryną, u niektórych dzieci i nastolatków nie uzyskano oczekiwanego wzrostu lub przyrostu masy ciała. Niektóre dzieci nie osiągnęły przewidywanego wzrostu w okresie 1–5 lat po zakończeniu leczenia.

Jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, trzeba przerwać przyjmowanie leku IntronA i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do izby przyjęć najbliższego szpitala:
- puchnięcie rąk, stóp, kostek, twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła, które może powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu; pokrzywka; utrata przytomności.

Są to bardzo poważne działania niepożądane. Jeśli któreś z nich wystąpiło, może to oznaczać, że pacjent ma ciężką reakcję alergiczną na IntronA. Może być konieczna szybka pomoc lekarska lub hospitalizacja. Te bardzo poważne działania niepożądane występują bardzo rzadko.

Trzeba natychmiast zgłosić się do lekarza prowadzącego, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów niepożądanych:

- ból w klatce piersiowej lub uporczywy i ciężki kaszel; nieregularna lub szybka praca serca: skrócenie oddechu, zaburzenia świadomości, trudności w utrzymaniu uwagi, drętwienie, mrowienie lub ból rąk lub stóp; napad padaczkowy (drgawki); kłopoty ze snem, zaburzenia myślenia lub koncentracji uwagi; zaburzony stan umysłowy; myśli samobójcze, próby samobójcze, zmienione zachowanie lub agresywne zachowanie (czasami skierowane wobec innych), omamy; silne bóle brzucha; czarne lub smoliste stolce; krew w kale lub w moczu, silne krwawienie z nosa; woskowa bladość, duże stężenie cukru we krwi, gorączka lub dreszcze w kilka tygodni po rozpoczęciu leczenia, bóle krzyża, trudności w oddawaniu moczu, zaburzenia wzroku lub słuchu, utrata słuchu, rozległe lub bolesne zaczerwienienia lub ranki na skórze lub błonach śluzowych.

Objawy te mogą świadczyć o poważnych działaniach niepożądanych - może być konieczna szybka pomoc lekarska. Lekarz prowadzący powinien zlecić badania krwi w celu określenia, czy liczba krwinek białych (komórek, które walczą z zakażeniem), krwinek czerwonych (komórek przenoszących żelazo i tlen), płytek krwi (komórek uczestniczących w krzepnięciu krwi) oraz inne wyniki badań laboratoryjnych są do zaakceptowania. Obserwowano we krwi umiarkowane i zwykle przemijające zmniejszenie liczby białych krwinek, czerwonych krwinek oraz płytek krwi.

Na początku stosowania leku IntronA mogą wystąpić objawy grypopodobne, jak gorączka, zmęczenie, bóle głowy, bóle mięśni, bóle stawów oraz dreszcze. Lekarz prowadzący może zalecić przyjmowanie paracetamolu, jeśli takie objawy wystąpią.

Możliwe działania niepożądane wymieniono poniżej w grupach oznaczonych częstością ich wystepowania:

bardzo często	(występuje częściej niż u 1 pacjenta na 10)
często	(występuje u 1 do 10 pacjentów na 100)
niezbyt często	(występuje u 1 do 10 pacjentów na 1000)
rzadko	(występuje u 1 do 10 pacjentów na 10000)
bardzo rzadko	(występuje rzadziej niż u 1 pacjenta na 10000)
częstość nieznana	(nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Poniżej przedstawiono notowane działania niepożądane.

Bardzo często występujące działania niepożądane:
ból, obrzęk i zaczerwienienie lub uszkodzenie skóry w miejscu wstrzyknięcia, wypadanie włosów, zawroty głowy, zmiany apetytu, bóle żołądka lub brzucha, biegunka, nudności (mdłości), zakażenia wirusowe, depresja, chwiejność emocjonalna, bezsenność, niepokój, ból gardła i ból podczas połykania, zmęczenie, dreszcze lub drgawki, gorączka, objawy grypopodobne, ogólne złe samopoczucie, bóle głowy, zmniejszenie masy ciała, wymioty, drażliwość, osłabienie, wahania nastroju, kaszel (czasem silny), skrócenie oddechu, świąd, sucha skóra, wysypka, gwałtowny i silny ból mięśni, ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe, zmiany wyników badań laboratoryjnych krwi, w tym zmniejszenie liczby białych krwinek. U niektórych dzieci wystąpiło spowolnienie rozwoju fizycznego (wzrostu i masy ciała).

Często występujące działania niepożądane:
pragnienie, odwodnienie, wysokie ciśnienie krwi, migreny, powiększenie węzłów chłonnych, uderzenia gorąca, zaburzenia miesiączkowania, osłabienie popędu seksualnego, zaburzenia dotyczące pochwy, bóle piersi, bóle jąder, zaburzenia dotyczące tarczycy, zaczerwienione dziąsła, suchość w ustach, zaczerwienienie lub ból błon śluzowych jamy ustnej lub języka, bóle zębów lub schorzenia zębów, opryszczka („zimno”), zaburzenia smaku, rozstrój żołądka, niestrawność (zgaga), zaparcia, powiększenie wątroby (zaburzenia czynności wątroby, czasem ciężkie), luźne stolce, moczenie nocne u dzieci, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, ból oczu, zaburzenia dotyczące przewodów łzowych, zapalenie spojówek („czerwone oczy”), pobudzenie, senność, chodzenie w czasie snu, problemy z

zachowaniem, nerwowość, zatkany nos lub katar, kichanie, szybki oddech, blada lub zaczerwieniona skóra, łatwe siniaczenie się, zaburzenia dotyczące skóry lub paznokci, łuszczyca (pojawienie się lub pogorszenie), zwiększona potliwość, częstsza potrzeba oddawania moczu, drobne drżenia mięśniowe, osłabione czucie dotyku, zapalenie stawów.

Niezbyt często występujące działania niepożądane:
zakażenia bakteryjne i uczucie mrowienia.

Rzadko występujące działania niepożądane:
zapalenie płuc.

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane:
niskie ciśnienie krwi, obrzęk twarzy, cukrzyca, kurcze łydek, bóle krzyża, zaburzenia czynności nerek, uszkodzenia nerwów, krwawiące dziąsła, niedokrwistość aplastyczna. Donoszono o występowaniu wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego, stanu, w którym organizm przestaje wytwarzać lub zmniejsza wytwarzanie czerwonych krwinek. Powoduje to wystąpienie ciężkiej niedokrwistości, której objawami mogą być nietypowe zmęczenie i brak energii.
Bardzo rzadko notowano wystąpienie sarkoidozy (choroby charakteryzującej się uporczywą gorączką, zmniejszeniem masy ciała, bólem i obrzękiem stawów, zmianami skórnymi i powiększeniem węzłów chłonnych). Utrata przytomności występowała bardzo rzadko, głównie u pacjentów w podeszłym wieku leczonych dużymi dawkami. Występowały przypadki udaru (zdarzenia mózgowo-naczyniowe). Trzeba natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów.

Częstość nieznana:
zaburzenia dotyczące zębów i przyzębia (dziąseł), zmiany stanu psychicznego, utrata świadomości, ostre reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy (obrzęk rąk, stóp, okolic kostek, twarzy, warg, jamy ustnej lub obrzęk gardła, który może powodować trudności w połykaniu oraz oddychaniu), skurcz oskrzeli i anafilaksja (ciężka, obejmująca całe ciało reakcja alergiczna), były zgłaszane, jednak częstość ich występowania jest nieznana.

Dodatkowo donoszono o występowaniu podczas stosowania leku IntronA zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (autoimmunologiczna choroba zapalna uszkadzająca oczy, skórę i błony ucha, mózg i rdzeń kręgowy), myśli dotyczących zachowań zagrażających życiu innych, manii (zwiększona aktywność i nadmiernie dobre samopoczucie), zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (zaburzenia nastroju charakteryzujące się naprzemiennymi epizodami smutku i pobudzenia), zastoinowa niewydolność serca i wysięk osierdziowy (gromadzenie się płynu między sercem a osierdziem, czyli błoną otaczającą serce).

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK INTRONA

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku IntronA po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
W przypadku krótkich podróży, roztwór można przechowywać w temperaturze 25°C lub poniżej przez okres do 7 dni przed użyciem. IntronA może być ponownie włożony do lodówki w każdym momencie tego 7 dniowego okresu. Jeśli produkt nie zostanie zużyty w ciągu tego 7 dniowego okresu, należy go wyrzucić.

Po otwarciu przechowywać w temperaturze 2°C–8°C, nie dłużej niż 28 dni.

Nie stosować leku IntronA jeśli widoczne są jakiekolwiek zmiany w wyglądzie leku.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek IntronA

- Substancją czynną leku jest rekombinowany interferon alfa-2b. Każda fiolka zawiera 25 milionów j.m. w 2,5 ml roztworu.
- Ponadto lek zawiera: sodu wodorofosforan bezwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, wersenian sodu, sodu chlorek, m-krezol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.
- jeden ml roztworu zawiera 10 milionów j.m. interferonu alfa-2b

Jak wygląda lek IntronA i co zawiera opakowanie

Lek IntronA jest dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.
Przejrzysty i bezbarwny roztwór w szklanych fiolkach.

IntronA dostępny jest w opakowaniach o sześciu różnych wielkościach:
- Opakowanie zawierające 1 fiolkę
- Opakowanie zawierające 1 fiolkę, 6 strzykawek, 6 igieł do wstrzykiwań i 12 wacików
- Opakowanie zawierające 2 fiolki
- Opakowanie zawierające 2 fiolki, 12 strzykawek, 12 igieł do wstrzykiwań i 24 waciki
- Opakowanie zawierające 12 fiolek
- Opakowanie zawierające 12 fiolek, 72 strzykawki, 72 igły do wstrzykiwań i 144 waciki

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny:
Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

Wytwórca:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta
Associated Drug Co. Ltd.
Tel.: +356 22778000
info@associateddrug.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
cora.greece.gragcm@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

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
doccen@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: +31 (0)800 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
Schering-Plough Farma Lda
Tel: +351 21 4465808
clic@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 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/

JAK SAMODZIELNIE WSTRZYKIWAĆ INTRONA

Poniższa instrukcja wyjaśnia jak samodzielnie wstrzykiwać IntronA. Należy ją przeczytać uważnie i postępować według niej, krok po kroku. Lekarz prowadzący lub jego asystent pouczy jak samodzielnie wstrzyknąć IntronA. Nie należy próbować wykonać zastrzyku samodzielnie, dopóki nie jest się pewnym, że procedura i wymagania dotyczące samodzielnego wstrzykiwania są zrozumiałe.

Przygotowanie
Przed rozpoczęciem wstrzykiwania należy zgromadzić niezbędne przedmioty:
- fiolkę z lekiem IntronA, roztwór do wstrzykiwań;
- 1 ml strzykawkę;
- igłę (na przykład 0,4 × 13 mm [27 rozmiar 0,5 cala]) do wykonania zastrzyku podskórnego;
- wacik (dostępny w opakowaniu).

Dokładnie umyć ręce.

Odmierzenie dawki leku IntronA
Usunąć przykrywkę z fiolki. Jeśli jest to fiolka wielodawkowa, przykrywkę trzeba usunąć tylko w czasie pobierania pierwszej dawki. Oczyścić wacikiem górną powierzchnię gumowego korka fiolki zawierającej lek IntronA, roztwór do wstrzykiwań.
Wyjąć strzykawkę z opakowania. Nie dotykać końcówki strzykawki. Wziąć igłę i osadzić mocno na strzykawce.
Zdjąć osłonę igły bez dotykania igły i nabrać do strzykawki powietrza przez odciągnięcie tłoka do poziomu, który odpowiada dawce przepisanej przez lekarza prowadzącego.
Fiolkę z lekiem IntronA trzymać do góry dnem. Nie dotykać rękami oczyszczonej górnej powierzchni fiolki.
Wprowadzić igłę do fiolki zawierającej lek IntronA, roztwór do wstrzykiwań, i wstrzyknąć powietrze do fiolki.
Przekręć fiolkę i strzykawkę do góry dnem jedną ręką. Upewnić się, że czubek igły jest zanurzony w roztworze produktu IntronA. Drugą wolną ręką pociągnąć za tłok. Tłok ciągnąć powoli, aby pobrać do strzykawki odpowiednią dawkę, przepisaną przez lekarza prowadzącego.
Wyjąć igłę z fiolki i sprawdzić, czy w strzykawce nie ma bąbelków powietrza. Jeśli będą jakieś bąbelki, odciągnąć nieco tłok strzykawki, popukać lekko w strzykawkę z igłą skierowaną ku górze i poczekać, aż bąbelki powietrza znikną. Nacisnąć tłok tak, aby odmierzyć odpowiednią dawkę.

Aby odmierzyć odpowiednią dawkę należy pobrać:

Objętość (ml)	Odpowiadająca dawka (w milionach j.m.) kiedy stosuje się lek IntronA 25 milionów j.m./2,5 ml roztwór do wstrzykiwań lub infuzji
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Ponownie włożyć osłonę na igłę i odłożyć strzykawkę z igłą na płaską powierzchnię.

Upewnić się, że roztwór ma temperaturę pokojową, do 25°C. Jeśli roztwór jest zimny, ogrzać strzykawkę w dłoniach. Obejrzeć dokładnie otrzymany roztwór przed podaniem. Roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny. Nie podawać, jeśli stwierdzi się zmianę zabarwienia albo zawartość stałych cząstek. Teraz można przystąpić do wstrzyknięcia leku.

Wstrzyknięcie roztworu

Wybrać miejsce wstrzyknięcia. Najlepszymi miejscami do wstrzyknięcia są miejsca, gdzie między skórą a mięśniami występuje warstwa tłuszczu: udo, zewnętrzna powierzchnia ramienia (aby zrobić zastrzyk w tym miejscu może być potrzebna pomoc drugiej osoby), brzuch (z wyjątkiem pępka i linii bioder). Wyjątkowo szczupłe osoby, mogą wykonywać zastrzyk jedynie w udo lub w zewnętrzną powierzchnię ramienia.
Za każdym razem lek należy wstrzykiwać w inne miejsce.

Należy wyczyścić i zdezynfekować skórę w miejscu, w które będzie podany zastrzyk. Poczekać aż skóra przeschnie. Usunąć osłonę igły. Jedną ręką złapać luźny fałd skóry. Drugą ręką trzymać strzykawkę tak, jak się chwyta ołówek. Wbić igłę w uchwycony fałd skóry pod kątem około 45° do 90°. Wstrzyknąć roztwór poprzez naciśnięcie tłoka strzykawki powoli do samego końca. Wyciągnąć igłę prosto ze skóry. Jeśli potrzeba, miejsce wkłucia można przycisnąć małym bandażem lub sterylną gazą przez kilka sekund. Nie należy masować miejsca wykonania zastrzyku. Jeżeli wystąpi krwawienie, należy przykleić nieduży plaster.
Fiolka, ampułka i materiały do wykonania zastrzyku przeznaczone są do jednorazowego użytku i muszą zostać wyrzucone. Igły i strzykawkę należy wyrzuć odpowiednio zabezpieczone do zamkniętego pojemnika. W przypadku fiolek wielodawkowych należy upewnić się, że fiolka została ponownie włożona do lodówki.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

IntronA 18 milionów j.m. roztwór do wstrzykiwań, automatyczny dozownik wielodawkowy
Interferon alfa-2b

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest IntronA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku IntronA
3. Jak stosować IntronA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek IntronA
6. Inne informacje

1. CO TO JEST INTRONA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

IntronA (interferon alfa-2b) zmienia reakcję układu odpornościowego organizmu, co pomaga w zwalczaniu zakażeń i ciężkich chorób. IntronA stosowany jest u dorosłych pacjentów w leczeniu niektórych chorób krwi, szpiku kostnego, węzłów chłonnych lub skóry, które mogą również objąć cały organizm. Do chorób tych należą: białaczka włochatokomórkowa, przewlekła białaczka szpikowa, szpiczak mnogi, chłoniak grudkowy, rakowiak oraz czerniak złośliwy. IntronA jest również stosowany u dorosłych pacjentów w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub C, które są wirusowymi zakażeniami wątroby.

U dzieci w wieku 3 lat lub więcej i młodzieży, wcześniej nieleczonych z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu C, IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU INTRONA

Kiedy nie stosować leku IntronA
- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na interferon lub którykolwiek z pozostałych składników leku IntronA.
- Jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba serca.
- Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lub wątroby.
- Jeśli u pacjenta występuje zaawansowana, zdekompensowana (niekontrolowana) choroba wątroby.
- Jeśli u pacjenta występuje zapalenie wątroby i był ostatnio leczony lekami immunosupresyjnymi (z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia lekami z grupy kortykosteroidów).
- Jeśli u pacjenta występowały kiedyś napady padaczkowe (drgawki).
- Jeśli u pacjenta wystąpiła kiedyś choroba autoimmunologiczna lub pacjent ma przeszczepiony jakiś narząd i przyjmuje leki hamujące układ odpornościowy (układ odpornościowy pomaga bronić się przed zakażeniami).
- Jeśli u pacjenta występuje choroba tarczycy, która nie jest dobrze opanowana.
- Jeśli pacjent jest leczony telbiwudyną (patrz punkt „Stosowanie innych leków”).

Dzieci i młodzież:
- jeśli występowały ciężkie zaburzenia nerwowe lub zaburzenia psychiczne, takie jak ciężka depresja lub myśli samobójcze.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując IntronA
- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajście w ciążę (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią").
- Jeśli u pacjenta występowała kiedyś ciężka choroba neurologiczna lub psychiczna. U dzieci i młodzieży, u których występują lub kiedykolwiek występowały ciężkie zaburzenia psychiczne, stosowanie interferonu alfa-2b jest przeciwwskazane (patrz punkt „Kiedy nie stosować leku IntronA").
- Jeśli u pacjenta występowała kiedyś depresja lub objawy związane z depresją (takie jak: uczucie smutku, przygnębienie, itd.) w czasie stosowania leku IntronA (patrz punkt „MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE").
- Jeśli pacjent ma łuszczycę; w czasie stosowania leku IntronA może dojść do jej nasilenia.
- Gdy stosuje się IntronA, może okresowo zwiększyć się ryzyko zakażeń. Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli uważa, że ma zakażenie.
- Jeśli u pacjenta wystąpią objawy związane z przeziębieniem lub zakażeniem dróg oddechowych, takie jak: gorączka, kaszel czy trudności w oddychaniu, powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.
- Jeśli pacjent zauważy niezwykłe krwawienia lub skłonność do tworzenia siniaków, musi natychmiast skonsultować się z lekarzem prowadzącym.
- Jeśli w czasie leczenia u pacjenta wystąpią objawy ciężkiej reakcji alergicznej (takie jak: trudności w oddychaniu, świszczący oddech lub pokrzywka), musi natychmiast zgłosić się do lekarza.
- Jeśli pacjent dodatkowo jest leczony z powodu zakażenia wirusem HIV (patrz punkt „Stosowanie innych leków").
- Jeśli pacjent ma przeszczepioną nerkę lub wątrobę, leczenie interferonem może zwiększać ryzyko odrzucania przeszczepu. Pacjent musi być pewny, że przedyskutował to z lekarzem prowadzącym.

U pacjentów otrzymujących lek IntronA w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i dziąseł. Mogą one prowadzić do utraty zębów. Ponadto, suchość w jamie ustnej może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej jamy ustnej w czasie długotrwałego stosowania leku IntronA w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjent powinien dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą wystąpić wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy dokładnie wypłukać usta po wymiotach.

Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli przebył atak serca lub miał problemy z sercem lub jeśli kiedykolwiek wystąpiły u niego zaburzenia oddychania lub zapalenie płuc, problemy z krzepnięciem krwi, zaburzenia dotyczące wątroby, problemy z tarczycą, cukrzyca, zbyt wysokie lub za niskie ciśnienie krwi.

Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli był leczony z powodu depresji lub jakichkolwiek innych zaburzeń psychicznych lub jeśli kiedykolwiek wystąpiły u niego zaburzenia świadomości lub utrata przytomności, myśli samobójcze lub próby samobójcze, lub nadużywał substancji psychoaktywnych (np. alkoholu lub niektórych leków).

Jeśli pacjent przyjmuje chiński lek ziołowy Shosaikoto, powinien koniecznie poinformować o tym lekarza.

Stosowanie leku IntronA z innymi lekami
IntronA nasila działanie innych substancji, które osłabiają czynność układu nerwowego, co może prowadzić do senności. Z tego powodu pacjent powinien spytać lekarza prowadzącego lub farmaceutę czy może pić napoje alkoholowe, stosować leki nasenne, uspokajające lub silne leki przeciwbólowe.

Pacjent powinien poinformować lekarza prowadzącego, jeśli stosuje teofilinę lub aminofilinę z powodu astmy; powinien też powiedzieć o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty, ponieważ w czasie leczenia lekiem IntronA może być konieczna zmiana dawki niektórych leków.

Pacjenci zakażeni także HIV: Kwasica mleczanowa i pogorszenie czynności wątroby są objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem terapii przeciwretrowirusowej o dużej aktywności (Highly Active Anti-Retroviral Therapy = HAART), metody leczenia HIV. Jeśli pacjent jest leczony według schematu HAART, dodanie leku IntronA i rybawiryny może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej oraz rozwoju niewydolności wątroby. Lekarz prowadzący będzie kontrolować objawy i oznaki tych stanów (należy koniecznie przeczytać „Ulotkę dla Pacjenta" rybawiryny). Ponadto, u pacjentów leczonych lekiem IntronA i rybawiryną w skojarzeniu z zydowudyną może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości (małej liczby czerwonych krwinek).

Jeśli pacjent przyjmuje telbiwudynę razem z pegylowanym interferonem alfa-2a lub jakimkolwiek innym interferonem we wstrzyknięciach, zwiększa się ryzyko rozwoju neuropatii obwodowej [objawiającej się uczuciem drętwienia, mrowienia i (lub) pieczenia ramion i (lub) nóg]. Zmiany takie mogą być nawet poważniejsze. Dlatego stosowanie leku IntronA w skojarzeniu z telbiwudyną jest przeciwwskazane.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku IntronA z jedzeniem i piciem
Aby zapobiec spadkom ciśnienia krwi w trakcie leczenia, lekarz prowadzący może zalecić picie dodatkowych porcji płynów.

Ciąża i karmienie piersią
Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. W badaniach na ciężarnych zwierzętach interferony powodowały czasami poronienie. Wpływ na przebieg ciąży u człowieka nie jest znany.
Jeśli pacjentowi zalecono stosowanie leku IntronA razem z rybawiryną, rybawiryna może spowodować ciężkie uszkodzenia u nienarodzonego dziecka. Dlatego też, zarówno kobiety, jak mężczyźni leczeni tym lekiem, powinni zachowywać szczególne środki ostrożności podczas kontaktów seksualnych, jeśli tylko istnieje jakakolwiek możliwość zajścia w ciążę:
- jeśli leczona **dziewczyna** lub **kobieta** jest w wieku rozrodczym, wynik testu ciążowego, wykonywanego przed rozpoczęciem leczenia, w każdym miesiącu jego trwania oraz w ciągu 4 miesięcy po jego zakończeniu musi być ujemny. Kobieta powinna stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia rybawiryną i przez 4 miesiące po odstawieniu leku. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym.
- jeśli rybawirynę przyjmuje **mężczyzna**, nie powinien mieć kontaktów seksualnych z kobietą ciężarną, chyba że używa prezerwatyw. Postępowanie takie ma zmniejszyć możliwość przedostawania się rybawiryny do organizmu kobiety. Jeżeli partnerka leczonego mężczyzny nie jest w ciąży, ale jest w wieku rozrodczym, to musi w czasie leczenia partnera oraz przez 7 miesięcy po odstawieniu leku wykonywać co miesiąc testy ciążowe. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym. Mężczyzna leczony rybawiryną lub jego partnerka, powinni stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia mężczyzny i w ciągu 7 miesięcy po odstawieniu leku. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym.

Nie wiadomo czy lek przenika do mleka u ludzi, dlatego też nie należy karmić dziecka piersią podczas stosowania leku IntronA. W przypadku skojarzonego leczenia z rybawiryną należy zapoznać się z odpowiednimi tekstami informacyjnymi o lekach zawierających rybawirynę.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać maszyn, jeśli po podaniu leku odczuwa się senność, zmęczenie lub dezorientację.

Ważne informacje dotyczące niektórych składników produktu IntronA
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 0,5 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

3. JAK STOSOWAĆ INTRONA

Lekarz prowadzący przepisał IntronA konkretnej osobie z uwagi na jej obecny stan zdrowia; nie należy go przekazywać innym.

Lekarz prowadzący określa dokładną dawkę leku IntronA, jaką należy przyjmować, indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawka ta może być różna w zależności od leczonego schorzenia. Dozownik zaprojektowano tak, aby zawarte w nim 18 milionów j.m. można było podać w dawkach od 1,5 do 6 milionów j.m. Dozownik dostarczy maksymalnie 12 dawek po 1,5 miliona j.m. w okresie nieprzekraczającym 4 tygodnie.

Jeśli pacjent samodzielnie wykonuje zastrzyki leku IntronA, musi być pewny, że przepisana dawka jest zgodna z dawką zakupionego leku. W przypadku schematu dawkowania 3 razy w tygodniu, najlepiej podawać lek co drugi dzień.

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa w poszczególnych schorzeniach odpowiada opisanym poniżej. Jednakże dawki stosowane u poszczególnych osób mogą się różnić. Lekarz może zmienić dawkę leku dostosowując ją indywidualnie dla każdego pacjenta.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B: 5 do 10 milionów j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C: *Dorośli* - 3 miliony j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie w skojarzeniu z rybawiryną lub nie. *Dzieci w wieku 3 lat i starsze oraz młodzież* - 3 miliony j.m./m^2 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie w skojarzeniu z rybawiryną (Patrz także ulotka dla Pacjenta rybawiryny).

Białaczka włochatokomórkowa: 2 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Przewlekła białaczka szpikowa: 4-5 milionów j.m./m^2 pc. codziennie wstrzykiwane podskórnie.

Szpiczak mnogi: 3 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Chłoniak grudkowy: Dodatkowo oprócz chemioterapii, 5 milionów j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Rakowiak: 5 milionów j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Czerniak złośliwy, terapia indukcyjna: 20 milionów j.m./m^2 pc., dożylnie, przez 5 dni w tygodniu przez okres 4 tygodni. Terapia podtrzymująca: 10 milionów j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Lekarz prowadzący może zalecić inną dawkę leku IntronA, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi lekami (np. cytarabiną, rybawiryną). Jeśli zalecono podawanie leku IntronA razem z innym lekiem, należy także zapoznać się z „Ulotką dla Pacjenta" tego leku. Dokładny schemat dawkowania określa lekarz prowadzący, odpowiednio dla każdego pacjenta. W przypadku wrażenia, że działanie leku IntronA jest za mocne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Podanie podskórne:
IntronA jest zwykle podawany podskórnie. Oznacza to, że IntronA wstrzykiwany jest za pomocą krótkiej igły w tkankę tłuszczową tuż pod skórą. Jeśli pacjent wykonuje zastrzyk samodzielnie, powinien zostać poinformowany w jaki sposób przygotować i wykonać zastrzyk. Szczegółowe instrukcje dotyczące sposobu podania podskórnego leku znajdują się w tej ulotce (patrz punkt „JAK SAMODZIELNIE WSTRZYKIWAĆ INTRONA" na końcu ulotki).

Każdego dnia zaplanowanego leczenia podaje się jedną dawkę leku IntronA. IntronA podawany jest albo codziennie (5 lub 7 razy w tygodniu), albo trzy razy w tygodniu, co drugi dzień, na przykład w poniedziałek, środę i piątek. Interferony mogą powodować uczucie nadmiernego zmęczenia, dlatego jeśli zastrzyki wykonuje się samodzielnie lub wykonuje dziecku, należy robić je wieczorem przed snem.

Lek IntronA należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie podawać dawki większej niż zalecana. Przyjmować IntronA tak długo, jak zostało zalecone przez lekarza.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku IntronA
Skontaktować się z lekarzem tak szybko, jak to jest możliwe.

Pominięcie zastosowania leku IntronA
Jeśli pacjent samodzielnie wykonuje zastrzyki lub jest się opiekunem dziecka przyjmującego lek IntronA w skojarzeniu z rybawiryną należy wstrzyknąć, pominiętą dawkę natychmiast po przypomnieniu sobie o tym, a następnie kontynuować leczenie jak zazwyczaj. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli lek powinien być przyjmowany codziennie, a pacjent przez przypadek zapomniał o całej jednodniowej dawce leku, należy kontynuować leczenie według normalnego schematu następnego dnia. W razie konieczności należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, IntronA może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Chociaż nie wszystkie z wymienionych objawów mogą wystąpić, to jednak, gdy wystąpią, może być potrzebna pomoc lekarska.

Zaburzenia psychiczne oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego:
U niektórych pacjentów leczonych lekiem IntronA samym lub w skojarzeniu z rybawiryną, występowała depresja, w niektórych przypadkach pacjenci mieli myśli dotyczące zachowań zagrażających życiu innych, myśli samobójcze lub zachowywali się agresywnie (czasami wobec innych). Niektórzy pacjenci popełnili samobójstwo. Pacjent musi być pewny, że w przypadku wystąpienia depresji, myśli samobójczych lub zmian w zachowaniu będzie natychmiast szukał pomocy. Należy rozważyć poproszenie członka rodziny lub bliskiego przyjaciela, aby pomógł pacjentowi rozpoznać objawy depresji lub zmiany w jego zachowaniu.

Dzieci i młodzież są szczególnie wrażliwe na wystąpienie depresji w czasie stosowania leku IntronA i rybawiryny. .Jeśli wystąpią u nich jakiekolwiek objawy nietypowego zachowania, uczucie depresji lub chęć zadania krzywdy sobie lub komuś, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się na ostry dyżur.

Wzrost i rozwój (dzieci i młodzież):
W okresie jednego roku leczenia skojarzonego produktem IntronA i rybawiryną, u niektórych dzieci i nastolatków nie uzyskano oczekiwanego wzrostu lub przyrostu masy ciała. Niektóre dzieci nie osiągnęły przewidywanego wzrostu w okresie 1–5 lat po zakończeniu leczenia.

Jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, trzeba przerwać przyjmowanie leku IntronA i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do izby przyjęć najbliższego szpitala:

- puchnięcie rąk, stóp, kostek, twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła, które może powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu; pokrzywka; utrata przytomności.

Są to bardzo poważne działania niepożądane. Jeśli któreś z nich wystąpiło, może to oznaczać, że pacjent ma ciężką reakcję alergiczną na IntronA. Może być konieczna szybka pomoc lekarska lub hospitalizacja. Te bardzo poważne działania niepożądane występują bardzo rzadko.

Trzeba natychmiast zgłosić się do lekarza prowadzącego, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów niepożądanych:

- ból w klatce piersiowej lub uporczywy i ciężki kaszel; nieregularna lub szybka praca serca: skrócenie oddechu, zaburzenia świadomości, trudności w utrzymaniu uwagi, drętwienie, mrowienie lub ból rąk lub stóp; napad padaczkowy (drgawki); kłopoty ze snem, zaburzenia myślenia lub koncentracji uwagi; zaburzony stan umysłowy; myśli samobójcze, próby samobójcze, zmienione zachowanie lub agresywne zachowanie (czasami skierowane wobec innych), omamy; silne bóle brzucha; czarne lub smoliste stolce; krew w kale lub w moczu, silne krwawienie z nosa; woskowa bladość, duże stężenie cukru we krwi, gorączka lub dreszcze w kilka tygodni po rozpoczęciu leczenia, bóle krzyża, trudności w oddawaniu moczu, zaburzenia wzroku lub słuchu, utrata słuchu, rozległe lub bolesne zaczerwienienia lub ranki na skórze lub błonach śluzowych.

Objawy te mogą świadczyć o poważnych działaniach niepożądanych - może być konieczna szybka pomoc lekarska. Lekarz prowadzący powinien zlecić badania krwi w celu określenia, czy liczba krwinek białych (komórek, które walczą z zakażeniem), krwinek czerwonych (komórek przenoszących żelazo i tlen), płytek krwi (komórek uczestniczących w krzepnięciu krwi) oraz inne wyniki badań laboratoryjnych są do zaakceptowania. Obserwowano we krwi umiarkowane i zwykle przemijające zmniejszenie liczby białych krwinek, czerwonych krwinek oraz płytek krwi.

Na początku stosowania leku IntronA mogą wystąpić objawy grypopodobne, jak gorączka, zmęczenie, bóle głowy, bóle mięśni, bóle stawów oraz dreszcze. Lekarz prowadzący może zalecić przyjmowanie paracetamolu, jeśli takie objawy wystąpią.

Możliwe działania niepożądane wymieniono poniżej w grupach oznaczonych częstością ich wystepowania:

bardzo często	(występuje częściej niż u 1 pacjenta na 10)
często	(występuje u 1 do 10 pacjentów na 100)
niezbyt często	(występuje u 1 do 10 pacjentów na 1000)
rzadko	(występuje u 1 do 10 pacjentów na 10000)
bardzo rzadko	(występuje rzadziej niż u 1 pacjenta na 10000)
częstość nieznana	(nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Poniżej przedstawiono notowane działania niepożądane.

Bardzo często występujące działania niepożądane:
ból, obrzęk i zaczerwienienie lub uszkodzenie skóry w miejscu wstrzyknięcia, wypadanie włosów, zawroty głowy, zmiany apetytu, bóle żołądka lub brzucha, biegunka, nudności (mdłości), zakażenia wirusowe, depresja, chwiejność emocjonalna, bezsenność, niepokój, ból gardła i ból podczas połykania, zmęczenie, dreszcze lub drgawki, gorączka, objawy grypopodobne, ogólne złe samopoczucie, bóle głowy, zmniejszenie masy ciała, wymioty, drażliwość, osłabienie, wahania nastroju, kaszel (czasem silny), skrócenie oddechu, świąd, sucha skóra, wysypka, gwałtowny i silny ból mięśni, ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe, zmiany wyników badań laboratoryjnych krwi, w tym zmniejszenie liczby białych krwinek. U niektórych dzieci wystąpiło spowolnienie rozwoju fizycznego (wzrostu i masy ciała).

Często występujące działania niepożądane:
pragnienie, odwodnienie, wysokie ciśnienie krwi, migreny, powiększenie węzłów chłonnych, uderzenia gorąca, zaburzenia miesiączkowania, osłabienie popędu seksualnego, zaburzenia dotyczące pochwy, bóle piersi, bóle jąder, zaburzenia dotyczące tarczycy, zaczerwienione dziąsła, suchość w ustach, zaczerwienienie lub ból błon śluzowych jamy ustnej lub języka, bóle zębów lub schorzenia zębów, opryszczka („zimno”), zaburzenia smaku, rozstrój żołądka, niestrawność (zgaga), zaparcia, powiększenie wątroby (zaburzenia czynności wątroby, czasem ciężkie), luźne stolce, moczenie nocne u dzieci, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, ból oczu, zaburzenia dotyczące przewodów łzowych, zapalenie spojówek („czerwone oczy”), pobudzenie, senność, chodzenie w czasie snu, problemy z zachowaniem, nerwowość, zatkany nos lub katar, kichanie, szybki oddech, blada lub zaczerwieniona skóra, łatwe siniaczenie się, zaburzenia dotyczące skóry lub paznokci, łuszczyca (pojawienie się lub pogorszenie), zwiększona potliwość, częstsza potrzeba oddawania moczu, drobne drżenia mięśniowe, osłabione czucie dotyku, zapalenie stawów.

Niezbyt często występujące działania niepożądane:
zakażenia bakteryjne i uczucie mrowienia.

Rzadko występujące działania niepożądane:
zapalenie płuc.

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane:
niskie ciśnienie krwi, obrzęk twarzy, cukrzyca, kurcze łydek, bóle krzyża, zaburzenia czynności nerek, uszkodzenia nerwów, krwawiące dziąsła, niedokrwistość aplastyczna. Donoszono o występowaniu wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego, stanu, w którym organizm przestaje wytwarzać lub zmniejsza wytwarzanie czerwonych krwinek. Powoduje to wystąpienie ciężkiej niedokrwistości, której objawami mogą być nietypowe zmęczenie i brak energii.
Bardzo rzadko notowano wystąpienie sarkoidozy (choroby charakteryzującej się uporczywą gorączką, zmniejszeniem masy ciała, bólem i obrzękiem stawów, zmianami skórnymi i powiększeniem węzłów chłonnych). Utrata przytomności występowała bardzo rzadko, głównie u pacjentów w podeszłym wieku leczonych dużymi dawkami. Występowały przypadki udaru (zdarzenia mózgowo-naczyniowe). Trzeba natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów.

Częstość nieznana:
zaburzenia dotyczące zębów i przyzębia (dziąseł), zmiany stanu psychicznego, utrata świadomości, ostre reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy (obrzęk rąk, stóp, okolic kostek, twarzy, warg, jamy ustnej lub obrzęk gardła, który może powodować trudności w połykaniu oraz oddychaniu), skurcz oskrzeli i anafilaksja (ciężka, obejmująca całe ciało reakcja alergiczna), były zgłaszane, jednak częstość ich występowania jest nieznana.

Dodatkowo donoszono o występowaniu podczas stosowania leku IntronA zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (autoimmunologiczna choroba zapalna uszkadzająca oczy, skórę i błony ucha, mózg i rdzeń kręgowy), myśli dotyczących zachowań zagrażających życiu innych, manii (zwiększona aktywność i nadmiernie dobre samopoczucie), zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (zaburzenia nastroju charakteryzujące się naprzemiennymi epizodami smutku i pobudzenia), zastoinowa niewydolność serca i wysięk osierdziowy (gromadzenie się płynu między sercem a osierdziem, czyli błoną otaczającą serce).

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK INTRONA

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku IntronA po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
Każdy dozownik jest przewidziany do maksymalnie czterotygodniowego stosowania i musi być następnie wyrzucony. W ciągu czterotygodniowego okresu stosowania dozownik może być narażony na temperaturę 25°C maksymalnie przez 48 godzin (dwie doby), co obejmuje przypadkowe opóźnienia w ponownym włożeniu dozownika do lodówki.

Nie stosować leku IntronA jeśli widoczne są jakiekolwiek zmiany w wyglądzie leku.

W zależności od przepisanej dawki, w opakowaniu mogą pozostać dodatkowe igły i waciki. Należy usunąć je w sposób odpowiedni i bezpieczny.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek IntronA

- Substancją czynną leku jest rekombinowany interferon alfa-2b. Każdy dozownik zawiera 18 milionów j.m.
- Ponadto lek zawiera: sodu wodorofosforan bezwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, wersenian sodu, sodu chlorek, m-krezol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek IntronA i co zawiera opakowanie

Lek IntronA jest dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu wielodawkowym. Przejrzysty i bezbarwny roztwór w szklanym wkładzie.

IntronA dostępny jest w opakowaniach o trzech różnych wielkościach:
- Opakowanie zawierające 1 dozownik, 12 igieł do wstrzykiwań i 12 wacików
- Opakowanie zawierające 2 dozowniki, 24 igły do wstrzykiwań i 24 waciki
- Opakowanie zawierające 8 dozowników, 96 igieł do wstrzykiwań i 96 wacików

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny:
Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

Wytwórca:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta
Associated Drug Co. Ltd.
Tel.: +356 22778000
info@associateddrug.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: +31 (0)800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@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 Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
cora.greece.gragcm@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

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
doccen@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@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
Schering-Plough Farma Lda
Tel: +351 21 4465808
clic@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 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/

JAK SAMODZIELNIE WSTRZYKIWAĆ INTRONA

Poniższa instrukcja wyjaśnia jak samodzielnie wstrzykiwać IntronA. Należy ją przeczytać uważnie i postępować według niej, krok po kroku. Lekarz prowadzący lub jego asystent pouczy jak samodzielnie wstrzyknąć IntronA. Nie należy próbować wykonać zastrzyku samodzielnie, dopóki nie jest się pewnym, że procedura i wymagania dotyczące samodzielnego wstrzykiwania są zrozumiałe.

Przygotowanie

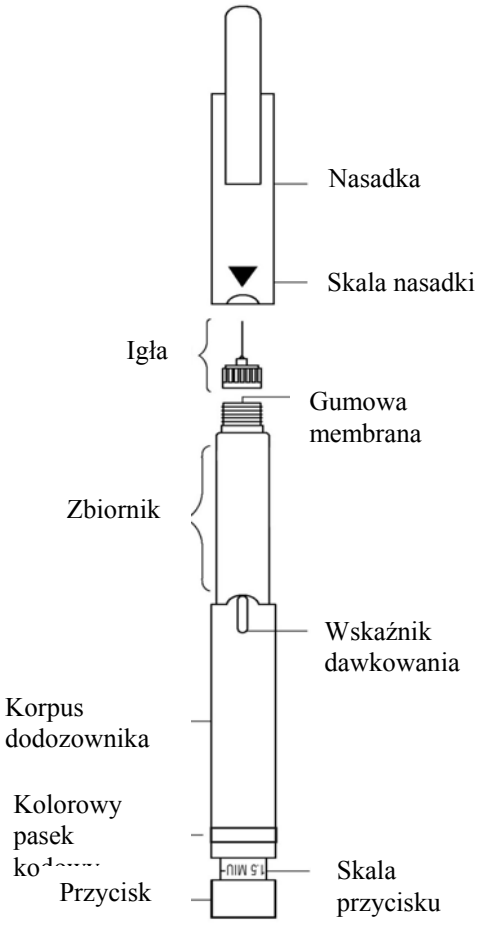
Przed rozpoczęciem należy zgromadzić niezbędne przedmioty:

- automatyczny dozownik wielodawkowy z lekiem IntronA;
- igłę do wstrzykiwań podskórnych (dostarczoną w opakowaniu);
- wacik (dostępny w opakowaniu).

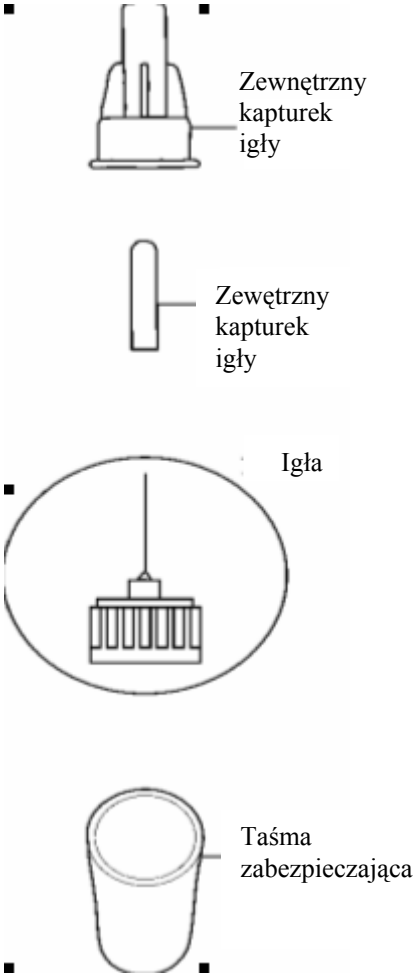
Dokładnie umyć ręce. Igły znajdujące się w opakowaniu należy stosować tylko do podawania leku IntronA. Do podania każdej dawki stosować nową igłę. Przed podaniem należy upewnić się, że roztwór ma temperaturę pokojową (poniżej 25°C).

Ryciny A i B przedstawiają wszystkie części wstrzykiwacza i igły do wstrzykiwań. Najważniejszymi częściami są:

- Skala przycisku określająca wybraną dawkę.
- Kolorowy pasek kodowy o barwie brązowej oraz przycisk umieszczony na dole dozownika gdy dozownik jest trzymany nasadką do góry.
- Dozownik jest dokładnie zamknięty tylko wtedy, gdy trójkąt na skali nasadki jest ustawiony w jednej linii ze wskaźnikiem dawkowania na korpusie.



Rycina A



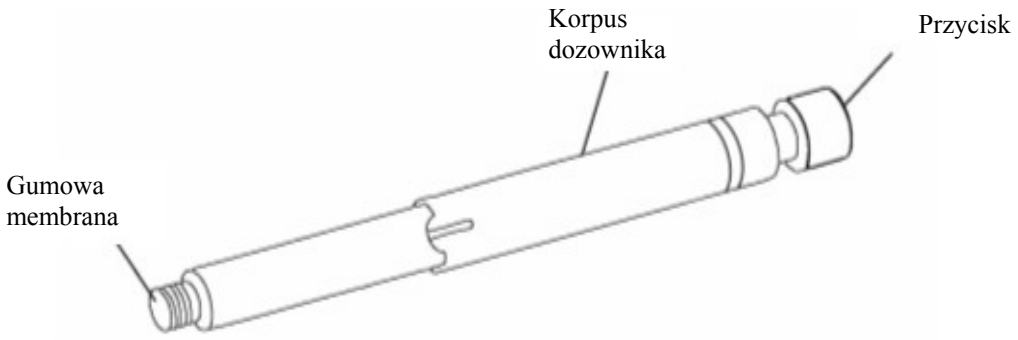
Rycina B

Odmierzenie dawki leku IntronA
Dozownik wyjąć z lodówki około pół godziny przed podaniem, żeby roztwór w dozowniku osiągnął temperaturę pokojową w momencie podania.

Kiedy pacjent jest gotowy do zastrzyku, powinien przygotować dozownik w następujący sposób:

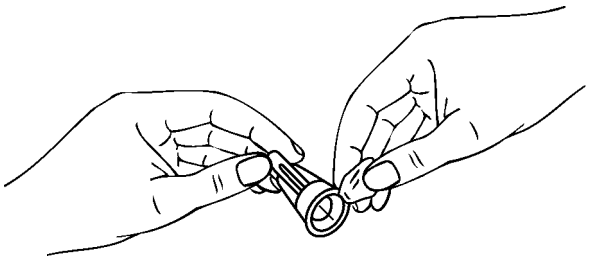
Przed podaniem należy sprawdzić czy lek IntronA roztwór do wstrzykiwań jest przezroczysty i bezbarwny. Jeśli nie jest przezroczysty lub zawiera stałe cząstki, nie należy go stosować.

Zdjąć nasadkę dozownika i zdezynfekować gumową membranę (patrz Rycina C) za pomocą wacika.



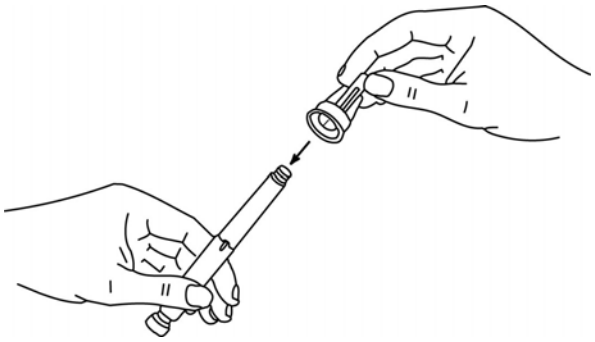
Rycina C

Usunąć taśmę zabezpieczającą igłę. Należy zwrócić uwagę, że po zdjęciu taśmy ochronnej tylna część igły jest odsłonięta (patrz Rycina D).

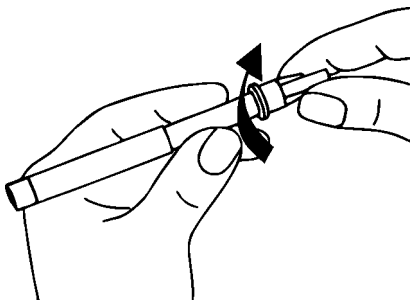


Rycina D

Tak jak pokazano na rycinie E, igłę należy delikatnie nasadzić na dozownik. (Należy zwrócić uwagę, że tylna część igły przebije się przez wcześniej zdezynfekowaną gumową membranę). Teraz należy mocno dokręcić igłę do dozownika, obracając ją w kierunku zgodnym ze wskazówkami zegara (patrz Rycina F).

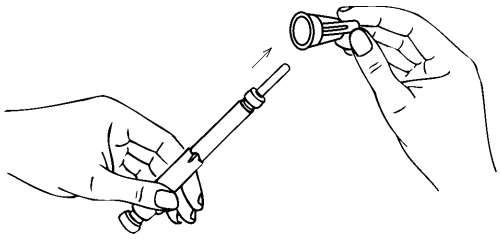


Rycina E

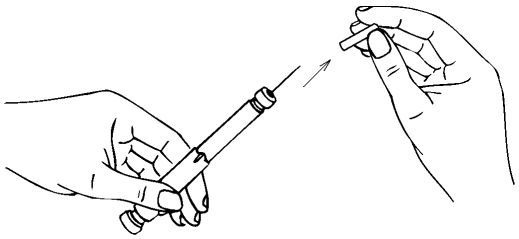


Rycina F

Najpierw należy zdjąć zewnętrzny kapturek igły (Rycina G). Następnie ostrożnie zdjąć wewnętrzny, mając na względzie, że igła jest teraz odsłonięta (Rycina H). Zewnętrzny kapturek należy zachować do późniejszego użytku.



Rycina G

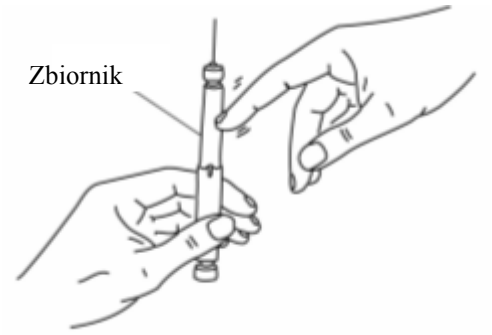


Rycina H

Dozownik jest gotowy do użycia. Ponieważ w czasie przechowywania może zebrać się niewielka ilość powietrza w igle i zbiorniku, kolejną czynnością jest usunięcie wszystkich pęcherzyków powietrza.

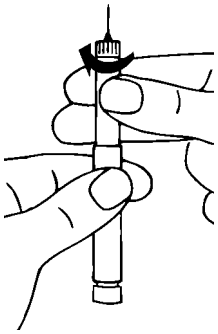
Trzymać dozownik igłą skierowaną do góry.

Popukać palcem w zbiornik tak, aby wszystkie pęcherzyki powietrza podniosły się do szczytu zbiornika, tuż poniżej igły (Rycina I).



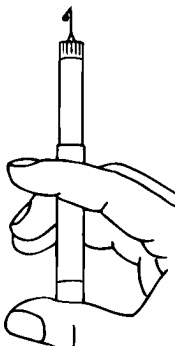
Rycina I

Trzymając dozownik za korpus, obrócić zbiornik w kierunku pokazanym strzałką na Rycinie J (zgodnym z ruchem wskazówek zegara) aż poczuje się kliknięcie.



Rycina J

Trzymając dozownik skierowany do góry, wcisnąć całkowicie przycisk i sprawdzić czy na czubku igły pojawiła się kropla roztworu. (Należy zwrócić uwagę na kroplę znajdującą się na czubku igły, Rycina K, poniżej).

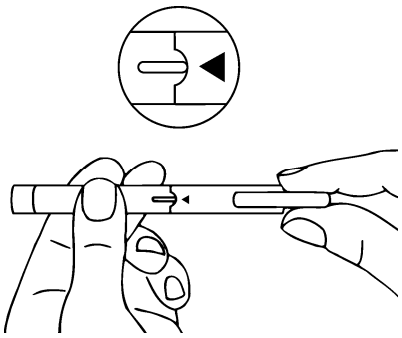


Rycina K

Jeśli nie pojawi się kropla, należy zastosować inny dozownik, a zepsuty zwrócić dostawcy.

Uwaga: pewna ilość powietrza może pozostać w dozowniku. Jest to nieistotne, ponieważ usunięto powietrze z igły i podana dawka będzie odpowiednia.

Nałożyć nasadkę dozownika „trójkątem” naprzeciwko wskaźnika dawkowania, tak jak to pokazano na Rycinie L.

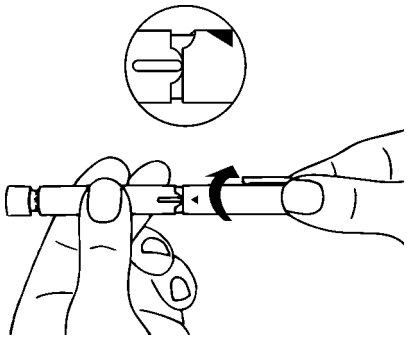


Rycina L

Dozownik jest teraz gotowy do ustawienia dawki. Dozownik należy trzymać za środek zbiornika. Umożliwi to łatwe poruszanie przyciskiem, aby wybrać właściwą dawkę.

W celu ustawienia wymaganej dawki, należy jedną ręką trzymać dozownik za zbiornik w pozycji poziomej. Drugą ręką obrócić nasadkę w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, jak to pokazuje strzałka na Rycinie M. Następuje podnoszenie się przycisku, wskazującego wybraną dawkę. W celu ustawienia właściwej dawki, należy obrócić kapturek tyle razy, ile zalecono poniżej:

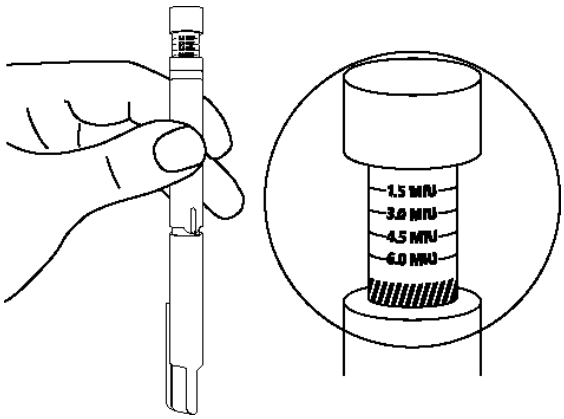
Ilość pełnych obrotów i kliknięć	Odpowiadająca dawka (w milionach j.m.) kiedy stosuje się lek IntronA, roztwór do wstrzykiwań, w automatycznym dozowniku wielodawkowym 18 milionów j.m./dozownik
1 pełny obrót (5 kliknięć)	1,5
6 kliknięć	1,8
7 kliknięć	2,1
8 kliknięć	2,4
9 kliknięć	2,7
2 pełne obroty (10 kliknięć)	3
11 kliknięć	3,3
12 kliknięć	3,6
13 kliknięć	3,9
14 kliknięć	4,2
3 pełne obroty (15 kliknięć)	4,5
16 kliknięć	4,8
17 kliknięć	5,1
18 kliknięć	5,4
19 kliknięć	5,7
4 pełne obroty (20 kliknięć)*	6



Rycina M

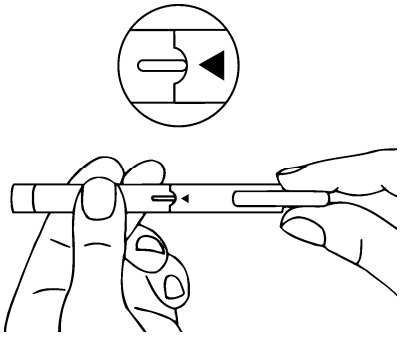
* 4 pełne obroty odpowiadają maksymalnej dawce, którą można podać podczas jednego wstrzyknięcia. Dozownik zaprojektowano tak, aby zawarte w nim 18 milionów j.m. można było podać w dawkach od 1,5 do 6 milionów j.m. Dozownik dostarczy maksymalnie 12 dawek po 1,5 miliona j.m. w okresie nieprzekraczającym 4 tygodnie.

Skala przycisku pokaże wybraną dawkę (patrz Rycina N, poniżej). W przypadku dawek odpowiadających pełnym obrotom skala powinna pokrywać się z oznaczeniem wybranej dawki. W przypadku dawek pośrednich otrzymywanych przy użyciu niepełnego obrotu skala powinna znajdować się pomiędzy dwoma odpowiednimi oznaczeniami dawek, które otrzymuje się stosując pełne obroty. Należy teraz sprawdzić czy dawka jest właściwie ustawiona.



Rycina N

Po każdym pełnym obrocie należy sprawdzić czy trójkąt na nasadce dozownika ustawiony jest naprzeciwko wskaźnika dawkowania (patrz rycina O). Jeżeli dawka została ustawiona niewłaściwie, nasadkę należy obrócić do tyłu (przeciwnie do ruchu wskazówek zegara) na tyle, na ile jest to możliwe, aż przycisk znajdzie się w punkcie wyjściowym, i ponownie ustawić właściwą dawkę. Kiedy właściwa dawka zostanie wybrana, można wykonać zastrzyk.



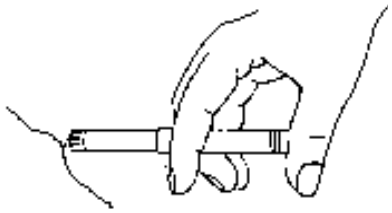
Rycina O

Wstrzyknięcie roztworu

Wybrać miejsce wstrzyknięcia. Najlepszymi miejscami do wykonania wstrzyknięcia są miejsca, gdzie między skórą a mięśniami występuje warstwa tłuszczu: udo, zewnętrzna powierzchnia ramienia (aby zrobić zastrzyk w tym miejscu może być potrzebna pomoc drugiej osoby), brzuch (z wyjątkiem pępka i linii bioder). Wyjątkowo szczupłe osoby, mogą wykonywać zastrzyk jedynie w udo lub w zewnętrzną powierzchnię ramienia. Za każdym razem lek należy wstrzykiwać w inne miejsce.

Należy wyczyścić i zdezynfekować skórę w miejscu, w które będzie podany zastrzyk. Poczekać aż skóra przeschnie. Usunąć osłonę igły. Jedną ręką złapać luźny fałd skóry. Drugą ręką trzymać strzykawkę tak, jak się chwyta ołówek. Wbić igłę w uchwycony fałd skóry pod kątem około 45°.

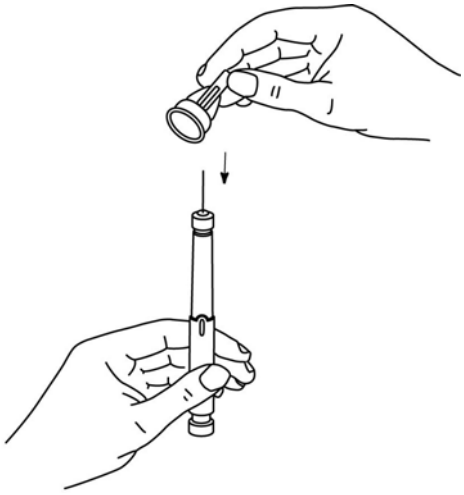
Wcisnąć całkowicie przycisk (patrz Rycina P).



Rycina P

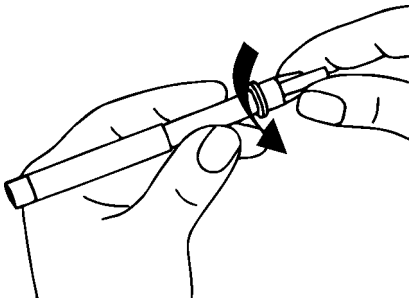
Trzymając przycisk pozostawić igłę w miejscu wstrzyknięcia przez kilka sekund, aby roztwór rozprzestrzenił się pod skórą, a następnie wyjąć.

Ostrożnie nałożyć zewnętrzny kapturek igły (patrz Rycina Q).

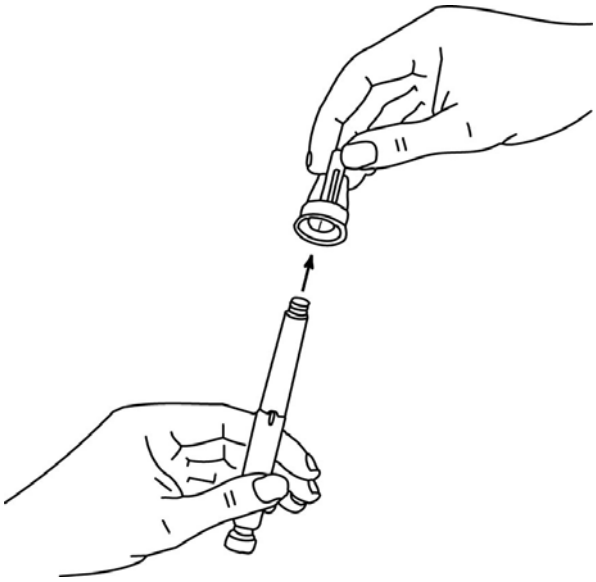


Rycina Q

Odkręcić igłę ruchem przeciwnym do ruchu wskazówek zegara, jak pokazano na Rycinie R. Następnie ostrożnie zdjąć igłę z dozownika, zakryć ją kapturkiem i wyrzucić (patrz Rycina S).

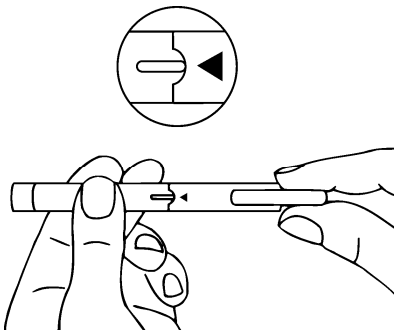


Rycina R



Rycina S

Ponownie nałożyć nasadkę na dozownik, trójkątem naprzeciwko wskaźnika dawkowania, tak jak to pokazano na rycinie T. Następnie schować dozownik do lodówki.



Rycina T

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

IntronA 30 milionów j.m. roztwór do wstrzykiwań, automatyczny dozownik wielodawkowy
Interferon alfa-2b

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest IntronA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku IntronA
3. Jak stosować IntronA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek IntronA
6. Inne informacje

1. CO TO JEST INTRONA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

IntronA (interferon alfa-2b) zmienia reakcję układu odpornościowego organizmu, co pomaga w zwalczaniu zakażeń i ciężkich chorób. IntronA stosowany jest u dorosłych pacjentów w leczeniu niektórych chorób krwi, szpiku kostnego, węzłów chłonnych lub skóry, które mogą również objąć cały organizm. Do chorób tych należą: białaczka włochatokomórkowa, przewlekła białaczka szpikowa, szpiczak mnogi, chłoniak grudkowy, rakowiak oraz czerniak złośliwy. IntronA jest również stosowany u dorosłych pacjentów w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub C, które są wirusowymi zakażeniami wątroby.

U dzieci w wieku 3 lat lub więcej i młodzieży, wcześniej nieleczonych z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu C, IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU INTRONA

Kiedy nie stosować leku IntronA
- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na interferon lub którykolwiek z pozostałych składników leku IntronA.
- Jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba serca.
- Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lub wątroby.
- Jeśli u pacjenta występuje zaawansowana, zdekompensowana (niekontrolowana) choroba wątroby.
- Jeśli u pacjenta występuje zapalenie wątroby i był ostatnio leczony lekami immunosupresyjnymi (z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia lekami z grupy kortykosteroidów).
- Jeśli u pacjenta występowały kiedyś napady padaczkowe (drgawki).
- Jeśli u pacjenta wystąpiła kiedyś choroba autoimmunologiczna lub pacjent ma przeszczepiony jakiś narząd i przyjmuje leki hamujące układ odpornościowy (układ odpornościowy pomaga bronić się przed zakażeniami).
- Jeśli u pacjenta występuje choroba tarczycy, która nie jest dobrze opanowana.
- Jeśli pacjent jest leczony telbiwudyną (patrz punkt „Stosowanie innych leków”).

Dzieci i młodzież:
- jeśli występowały ciężkie zaburzenia nerwowe lub zaburzenia psychiczne, takie jak ciężka depresja lub myśli samobójcze.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując IntronA
- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajście w ciążę (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią").
- Jeśli u pacjenta występowała kiedyś ciężka choroba neurologiczna lub psychiczna. U dzieci i młodzieży, u których występują lub kiedykolwiek występowały ciężkie zaburzenia psychiczne, stosowanie interferonu alfa-2b jest przeciwwskazane (patrz punkt „Kiedy nie stosować leku IntronA").
- Jeśli u pacjenta występowała kiedyś depresja lub objawy związane z depresją (takie jak: uczucie smutku, przygnębienie, itd.) w czasie stosowania leku IntronA (patrz punkt „MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE").
- Jeśli pacjent ma łuszczycę; w czasie stosowania leku IntronA może dojść do jej nasilenia.
- Gdy stosuje się IntronA, może okresowo zwiększyć się ryzyko zakażeń. Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli uważa, że ma zakażenie.
- Jeśli u pacjenta wystąpią objawy związane z przeziębieniem lub zakażeniem dróg oddechowych, takie jak: gorączka, kaszel czy trudności w oddychaniu, powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.
- Jeśli pacjent zauważy niezwykłe krwawienia lub skłonność do tworzenia siniaków, musi natychmiast skonsultować się z lekarzem prowadzącym.
- Jeśli w czasie leczenia u pacjenta wystąpią objawy ciężkiej reakcji alergicznej (takie jak: trudności w oddychaniu, świszczący oddech lub pokrzywka), musi natychmiast zgłosić się do lekarza.
- Jeśli pacjent dodatkowo jest leczony z powodu zakażenia wirusem HIV (patrz punkt „Stosowanie innych leków")
- Jeśli pacjent ma przeszczepioną nerkę lub wątrobę, leczenie interferonem może zwiększać ryzyko odrzucania przeszczepu. Pacjent musi być pewny, że przedyskutował to z lekarzem prowadzącym.

U pacjentów otrzymujących lek IntronA w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i dziąseł. Mogą one prowadzić do utraty zębów. Ponadto, suchość w jamie ustnej może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej jamy ustnej w czasie długotrwałego stosowania leku IntronA w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjent powinien dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą wystąpić wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy dokładnie wypłukać usta po wymiotach.

Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli przebył atak serca lub miał problemy z sercem lub jeśli kiedykolwiek wystąpiły u niego zaburzenia oddychania lub zapalenie płuc, problemy z krzepnięciem krwi, zaburzenia dotyczące wątroby, problemy z tarczycą, cukrzyca, zbyt wysokie lub za niskie ciśnienie krwi.

Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli był leczony z powodu depresji lub jakichkolwiek innych zaburzeń psychicznych lub jeśli kiedykolwiek wystąpiły u niego zaburzenia świadomości lub utrata przytomności, myśli samobójcze lub próby samobójcze, lub nadużywał substancji psychoaktywnych (np. alkoholu lub niektórych leków).

Jeśli pacjent przyjmuje chiński lek ziołowy Shosaikoto, powinien koniecznie poinformować o tym lekarza.

Stosowanie leku IntronA z innymi lekami
IntronA nasila działanie innych substancji, które osłabiają czynność układu nerwowego, co może prowadzić do senności. Z tego powodu pacjent powinien spytać lekarza prowadzącego lub farmaceutę czy może pić napoje alkoholowe, stosować leki nasenne, uspokajające lub silne leki przeciwbólowe.

Pacjent powinien poinformować lekarza prowadzącego, jeśli stosuje teofilinę lub aminofilinę z powodu astmy; powinien też powiedzieć o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty, ponieważ w czasie leczenia lekiem IntronA może być konieczna zmiana dawki niektórych leków.

Pacjenci zakażeni także HIV: Kwasica mleczanowa i pogorszenie czynności wątroby są objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem terapii przeciwretrowirusowej o dużej aktywności (Highly Active Anti-Retroviral Therapy = HAART), metody leczenia HIV. Jeśli pacjent jest leczony według schematu HAART, dodanie leku IntronA i rybawiryny może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej oraz rozwoju niewydolności wątroby. Lekarz prowadzący będzie kontrolować objawy i oznaki tych stanów (należy koniecznie przeczytać „Ulotkę dla Pacjenta" rybawiryny). Ponadto, u pacjentów leczonych lekiem IntronA i rybawiryną w skojarzeniu z zydowudyną może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości (małej liczby czerwonych krwinek).

Jeśli pacjent przyjmuje telbiwudynę razem z pegylowanym interferonem alfa-2a lub jakimkolwiek innym interferonem we wstrzyknięciach, zwiększa się ryzyko rozwoju neuropatii obwodowej [objawiającej się uczuciem drętwienia, mrowienia i (lub) pieczenia ramion i (lub) nóg]. Zmiany takie mogą być nawet poważniejsze. Dlatego stosowanie leku IntronA w skojarzeniu z telbiwudyną jest przeciwwskazane.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku IntronA z jedzeniem i piciem
Aby zapobiec spadkom ciśnienia krwi w trakcie leczenia, lekarz prowadzący może zalecić picie dodatkowych porcji płynów.

Ciąża i karmienie piersią
Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. W badaniach na ciężarnych zwierzętach interferony powodowały czasami poronienie. Wpływ na przebieg ciąży u człowieka nie jest znany.
Jeśli pacjentowi zalecono stosowanie leku IntronA razem z rybawiryną, rybawiryna może spowodować ciężkie uszkodzenia u nienarodzonego dziecka. Dlatego też, zarówno kobiety, jak mężczyźni leczeni tym lekiem, powinni zachowywać szczególne środki ostrożności podczas kontaktów seksualnych, jeśli tylko istnieje jakakolwiek możliwość zajścia w ciążę:
- jeśli leczona **dziewczyna** lub **kobieta** jest w wieku rozrodczym, wynik testu ciążowego, wykonywanego przed rozpoczęciem leczenia, w każdym miesiącu jego trwania oraz w ciągu 4 miesięcy po jego zakończeniu musi być ujemny. Kobieta powinna stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia rybawiryną i przez 4 miesiące po odstawieniu leku. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym.
- jeśli rybawirynę przyjmuje **mężczyzna**, nie powinien mieć kontaktów seksualnych z kobietą ciężarną, chyba że używa prezerwatyw. Postępowanie takie ma zmniejszyć możliwość przedostawania się rybawiryny do organizmu kobiety. Jeżeli partnerka leczonego mężczyzny nie jest w ciąży, ale jest w wieku rozrodczym, to musi w czasie leczenia partnera oraz przez 7 miesięcy po odstawieniu leku wykonywać co miesiąc testy ciążowe. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym. Mężczyzna leczony rybawiryną lub jego partnerka, powinni stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia mężczyzny i w ciągu 7 miesięcy po odstawieniu leku. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym.

Nie wiadomo czy lek przenika do mleka u ludzi, dlatego też nie należy karmić dziecka piersią podczas stosowania leku IntronA. W przypadku skojarzonego leczenia z rybawiryną należy zapoznać się z odpowiednimi tekstami informacyjnymi o lekach zawierających rybawirynę.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać maszyn, jeśli po podaniu leku odczuwa się senność, zmęczenie lub dezorientację.

Ważne informacje dotyczące niektórych składników produktu IntronA
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 0,5 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu".

3. JAK STOSOWAĆ INTRONA

Lekarz prowadzący przepisał IntronA konkretnej osobie z uwagi na jej obecny stan zdrowia; nie należy go przekazywać innym.

Lekarz prowadzący określa dokładną dawkę leku IntronA, jaką należy przyjmować, indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawka ta może być różna w zależności od leczonego schorzenia. Dozownik zaprojektowano tak, aby zawarte w nim 30 milionów j.m. można było podać w dawkach od 2,5 do 10 milionów j.m. Dozownik dostarczy maksymalnie 12 dawek po 2,5 miliona j.m. w okresie nieprzekraczającym 4 tygodnie.

Jeśli pacjent samodzielnie wykonuje zastrzyki leku IntronA, musi być pewny, że przepisana dawka jest zgodna z dawką zakupionego leku. W przypadku schematu dawkowania 3 razy w tygodniu, najlepiej podawać lek co drugi dzień.

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa w poszczególnych schorzeniach odpowiada opisanym poniżej. Jednakże dawki stosowane u poszczególnych osób mogą się różnić. Lekarz może zmienić dawkę leku dostosowując ją indywidualnie dla każdego pacjenta.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B: 5 do 10 milionów j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C: *Dorośli* - 3 miliony j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie w skojarzeniu z rybawiryną lub nie. *Dzieci w wieku 3 lat i starsze oraz młodzież* - 3 miliony j.m./m^2 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie w skojarzeniu z rybawiryną (Patrz także ulotka dla Pacjenta rybawiryny).

Białaczka włochatokomórkowa: 2 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Przewlekła białaczka szpikowa: 4-5 milionów j.m./m^2 pc. codziennie wstrzykiwane podskórnie.

Szpiczak mnogi: 3 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Chłoniak grudkowy: Dodatkowo oprócz chemioterapii, 5 milionów j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Rakowiak: 5 milionów j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Czerniak złośliwy, terapia indukcyjna: 20 milionów j.m./m^2 pc., dożylnie, przez 5 dni w tygodniu przez okres 4 tygodni. Terapia podtrzymująca: 10 milionów j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Lekarz prowadzący może zalecić inną dawkę leku IntronA, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi lekami (np. cytarabiną, rybawiryną). Jeśli zalecono podawanie leku IntronA razem z innym lekiem, należy także zapoznać się z „Ulotką dla Pacjenta" tego leku. Dokładny schemat dawkowania określa lekarz prowadzący, odpowiednio dla każdego pacjenta. W przypadku wrażenia, że działanie leku IntronA jest za mocne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Podanie podskórne:
IntronA jest zwykle podawany podskórnie. Oznacza to, że IntronA wstrzykiwany jest za pomocą krótkiej igły w tkankę tłuszczową tuż pod skórą. Jeśli pacjent wykonuje zastrzyk samodzielnie, powinien zostać poinformowany w jaki sposób przygotować i wykonać zastrzyk. Szczegółowe instrukcje dotyczące sposobu podania podskórnego leku znajdują się w tej ulotce (patrz punkt „JAK SAMODZIELNIE WSTRZYKIWAĆ INTRONA" na końcu ulotki).

Każdego dnia zaplanowanego leczenia podaje się jedną dawkę leku IntronA. IntronA podawany jest albo codziennie (5 lub 7 razy w tygodniu), albo trzy razy w tygodniu, co drugi dzień, na przykład w poniedziałek, środę i piątek. Interferony mogą powodować uczucie nadmiernego zmęczenia, dlatego jeśli zastrzyki wykonuje się samodzielnie lub wykonuje dziecku, należy robić je wieczorem przed snem.

Lek IntronA należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie podawać dawki większej niż zalecana. Przyjmować IntronA tak długo, jak zostało zalecone przez lekarza.
Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku IntronA
Skontaktować się z lekarzem tak szybko, jak to jest możliwe.

Pominięcie zastosowania leku IntronA
Jeśli pacjent samodzielnie wykonuje zastrzyki lub jest się opiekunem dziecka przyjmującego lek IntronA w skojarzeniu z rybawiryną należy wstrzyknąć, pominiętą dawkę natychmiast po przypomnieniu sobie o tym, a następnie kontynuować leczenie jak zazwyczaj. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli lek powinien być przyjmowany codziennie, a pacjent przez przypadek zapomniał o całej jednodniowej dawce leku, należy kontynuować leczenie według normalnego schematu następnego dnia. W razie konieczności należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, IntronA może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Chociaż nie wszystkie z wymienionych objawów mogą wystąpić, to jednak, gdy wystąpią, może być potrzebna pomoc lekarska.

Zaburzenia psychiczne oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego:
U niektórych pacjentów leczonych lekiem IntronA samym lub w skojarzeniu z rybawiryną, występowała depresja, w niektórych przypadkach pacjenci mieli myśli dotyczące zachowań zagrażających życiu innych, myśli samobójcze lub zachowywali się agresywnie (czasami wobec innych). Niektórzy pacjenci popełnili samobójstwo. Pacjent musi być pewny, że w przypadku wystąpienia depresji, myśli samobójczych lub zmian w zachowaniu będzie natychmiast szukał pomocy. Należy rozważyć poproszenie członka rodziny lub bliskiego przyjaciela, aby pomógł pacjentowi rozpoznać objawy depresji lub zmiany w jego zachowaniu.

Dzieci i młodzież są szczególnie wrażliwe na wystąpienie depresji w czasie stosowania leku IntronA i rybawiryny. .Jeśli wystąpią u nich jakiekolwiek objawy nietypowego zachowania, uczucie depresji lub chęć zadania krzywdy sobie lub komuś, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się na ostry dyżur.

Wzrost i rozwój (dzieci i młodzież):
W okresie jednego roku leczenia skojarzonego produktem IntronA i rybawiryną, u niektórych dzieci i nastolatków nie uzyskano oczekiwanego wzrostu lub przyrostu masy ciała. Niektóre dzieci nie osiągnęły przewidywanego wzrostu w okresie 1–5 lat po zakończeniu leczenia.

Jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, trzeba przerwać przyjmowanie leku IntronA i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do izby przyjęć najbliższego szpitala:
- puchnięcie rąk, stóp, kostek, twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła, które może powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu; pokrzywka; utrata przytomności.

Są to bardzo poważne działania niepożądane. Jeśli któreś z nich wystąpiło, może to oznaczać, że pacjent ma ciężką reakcję alergiczną na IntronA. Może być konieczna szybka pomoc lekarska lub hospitalizacja. Te bardzo poważne działania niepożądane występują bardzo rzadko.

Trzeba natychmiast zgłosić się do lekarza prowadzącego, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów niepożądanych:

- ból w klatce piersiowej lub uporczywy i ciężki kaszel; nieregularna lub szybka praca serca: skrócenie oddechu, zaburzenia świadomości, trudności w utrzymaniu uwagi, drętwienie, mrowienie lub ból rąk lub stóp; napad padaczkowy (drgawki); kłopoty ze snem, zaburzenia myślenia lub koncentracji uwagi; zaburzony stan umysłowy; myśli samobójcze, próby samobójcze, zmienione zachowanie lub agresywne zachowanie (czasami skierowane wobec innych), omamy; silne bóle brzucha; czarne lub smoliste stolce; krew w kale lub w moczu, silne krwawienie z nosa; woskowa bladość, duże stężenie cukru we krwi, gorączka lub dreszcze w kilka tygodni po rozpoczęciu leczenia, bóle krzyża, trudności w oddawaniu moczu, zaburzenia wzroku lub słuchu, utrata słuchu, rozległe lub bolesne zaczerwienienia lub ranki na skórze lub błonach śluzowych.

Objawy te mogą świadczyć o poważnych działaniach niepożądanych - może być konieczna szybka pomoc lekarska. Lekarz prowadzący powinien zlecić badania krwi w celu określenia, czy liczba krwinek białych (komórek, które walczą z zakażeniem), krwinek czerwonych (komórek przenoszących żelazo i tlen), płytek krwi (komórek uczestniczących w krzepnięciu krwi) oraz inne wyniki badań laboratoryjnych są do zaakceptowania. Obserwowano we krwi umiarkowane i zwykle przemijające zmniejszenie liczby białych krwinek, czerwonych krwinek oraz płytek krwi.

Na początku stosowania leku IntronA mogą wystąpić objawy grypopodobne, jak gorączka, zmęczenie, bóle głowy, bóle mięśni, bóle stawów oraz dreszcze. Lekarz prowadzący może zalecić przyjmowanie paracetamolu, jeśli takie objawy wystąpią.

Możliwe działania niepożądane wymieniono poniżej w grupach oznaczonych częstością ich wystepowania:

bardzo często	(występuje częściej niż u 1 pacjenta na 10)
często	(występuje u 1 do 10 pacjentów na 100)
niezbyt często	(występuje u 1 do 10 pacjentów na 1000)
rzadko	(występuje u 1 do 10 pacjentów na 10000)
bardzo rzadko	(występuje rzadziej niż u 1 pacjenta na 10000)
częstość nieznana	(nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Poniżej przedstawiono notowane działania niepożądane.

Bardzo często występujące działania niepożądane:
ból, obrzęk i zaczerwienienie lub uszkodzenie skóry w miejscu wstrzyknięcia, wypadanie włosów, zawroty głowy, zmiany apetytu, bóle żołądka lub brzucha, biegunka, nudności (mdłości), zakażenia wirusowe, depresja, chwiejność emocjonalna, bezsenność, niepokój, ból gardła i ból podczas połykania, zmęczenie, dreszcze lub drgawki, gorączka, objawy grypopodobne, ogólne złe samopoczucie, bóle głowy, zmniejszenie masy ciała, wymioty, drażliwość, osłabienie, wahania nastroju, kaszel (czasem silny), skrócenie oddechu, świąd, sucha skóra, wysypka, gwałtowny i silny ból mięśni, ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe, zmiany wyników badań laboratoryjnych krwi, w tym zmniejszenie liczby białych krwinek. U niektórych dzieci wystąpiło spowolnienie rozwoju fizycznego (wzrostu i masy ciała).

Często występujące działania niepożądane:
pragnienie, odwodnienie, wysokie ciśnienie krwi, migreny, powiększenie węzłów chłonnych, uderzenia gorąca, zaburzenia miesiączkowania, osłabienie popędu seksualnego, zaburzenia dotyczące pochwy, bóle piersi, bóle jąder, zaburzenia dotyczące tarczycy, zaczerwienione dziąsła, suchość w ustach, zaczerwienienie lub ból błon śluzowych jamy ustnej lub języka, bóle zębów lub schorzenia zębów, opryszczka („zimno”), zaburzenia smaku, rozstrój żołądka, niestrawność (zgaga), zaparcia, powiększenie wątroby (zaburzenia czynności wątroby, czasem ciężkie), luźne stolce, moczenie nocne u dzieci, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, ból oczu, zaburzenia dotyczące przewodów łzowych, zapalenie spojówek („czerwone oczy”), pobudzenie, senność, chodzenie w czasie snu, problemy z zachowaniem, nerwowość, zatkany nos lub katar, kichanie, szybki oddech, blada lub zaczerwieniona skóra, łatwe siniaczenie się, zaburzenia dotyczące skóry lub paznokci, łuszczyca (pojawienie się lub pogorszenie), zwiększona potliwość, częstsza potrzeba oddawania moczu, drobne drżenia mięśniowe, osłabione czucie dotyku, zapalenie stawów.

Niezbyt często występujące działania niepożądane:
zakażenia bakteryjne i uczucie mrowienia.

Rzadko występujące działania niepożądane:
zapalenie płuc.

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane:
niskie ciśnienie krwi, obrzęk twarzy, cukrzyca, kurcze łydek, bóle krzyża, zaburzenia czynności nerek, uszkodzenia nerwów, krwawiące dziąsła, niedokrwistość aplastyczna. Donoszono o występowaniu wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego, stanu, w którym organizm przestaje wytwarzać lub zmniejsza wytwarzanie czerwonych krwinek. Powoduje to wystąpienie ciężkiej niedokrwistości, której objawami mogą być nietypowe zmęczenie i brak energii.
Bardzo rzadko notowano wystąpienie sarkoidozy (choroby charakteryzującej się uporczywą gorączką, zmniejszeniem masy ciała, bólem i obrzękiem stawów, zmianami skórnymi i powiększeniem węzłów chłonnych). Utrata przytomności występowała bardzo rzadko, głównie u pacjentów w podeszłym wieku leczonych dużymi dawkami. Występowały przypadki udaru (zdarzenia mózgowo-naczyniowe). Trzeba natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów.

Częstość nieznana:
zaburzenia dotyczące zębów i przyzębia (dziąseł), zmiany stanu psychicznego, utrata świadomości, ostre reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy (obrzęk rąk, stóp, okolic kostek, twarzy, warg, jamy ustnej lub obrzęk gardła, który może powodować trudności w połykaniu oraz oddychaniu), skurcz oskrzeli i anafilaksja (ciężka, obejmująca całe ciało reakcja alergiczna), były zgłaszane, jednak częstość ich występowania jest nieznana.

Dodatkowo donoszono o występowaniu podczas stosowania leku IntronA zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (autoimmunologiczna choroba zapalna uszkadzająca oczy, skórę i błony ucha, mózg i rdzeń kręgowy), myśli dotyczących zachowań zagrażających życiu innych, manii (zwiększona aktywność i nadmiernie dobre samopoczucie), zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (zaburzenia nastroju charakteryzujące się naprzemiennymi epizodami smutku i pobudzenia), zastoinowa niewydolność serca i wysięk osierdziowy (gromadzenie się płynu między sercem a osierdziem, czyli błoną otaczającą serce).

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK INTRONA

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku IntronA po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
Każdy dozownik jest przewidziany do maksymalnie czterotygodniowego stosowania i musi być następnie wyrzucony. W ciągu czterotygodniowego okresu stosowania dozownik może być narażony na temperaturę 25°C maksymalnie przez 48 godzin (dwie doby), co obejmuje przypadkowe opóźnienia w ponownym włożeniu dozownika do lodówki.

Nie stosować leku IntronA jeśli widoczne są jakiekolwiek zmiany w wyglądzie leku.

W zależności od przepisanej dawki, w opakowaniu mogą pozostać dodatkowe igły i waciki. Należy usunąć je w sposób odpowiedni i bezpieczny.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek IntronA

- Substancją czynną leku jest rekombinowany interferon alfa-2b. Każdy wstrzykiwacz zawiera 30 milionów j.m.
- Ponadto lek zawiera: sodu wodorofosforan bezwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, wersenian sodu, sodu chlorek, m-krezol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek IntronA i co zawiera opakowanie

Lek IntronA jest dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu wielodawkowym. Przejrzysty i bezbarwny roztwór w szklanym wkładzie.

IntronA dostępny jest w opakowaniach o trzech różnych wielkościach:
- Opakowanie zawierające 1 dozownik, 12 igieł do wstrzykiwań i 12 wacików
- Opakowanie zawierające 2 dozowniki, 24 igły do wstrzykiwań i 24 waciki
- Opakowanie zawierające 8 dozowników, 96 igieł do wstrzykiwań i 96 wacików

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny:
Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

Wytwórca:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta
Associated Drug Co. Ltd.
Tel.: +356 22778000
info@associateddrug.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: +31 (0)800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@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 Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
cora.greece.gragcm@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

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
doccen@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@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
Schering-Plough Farma Lda
Tel: +351 21 4465808
clic@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 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/

JAK SAMODZIELNIE WSTRZYKIWAĆ INTRONA

Poniższa instrukcja wyjaśnia jak samodzielnie wstrzykiwać IntronA. Należy ją przeczytać uważnie i postępować według niej, krok po kroku. Lekarz prowadzący lub jego asystent pouczy jak samodzielnie wstrzyknąć IntronA. Nie należy próbować wykonać zastrzyku samodzielnie, dopóki nie jest się pewnym, że procedura i wymagania dotyczące samodzielnego wstrzykiwania są zrozumiałe.

Przygotowanie

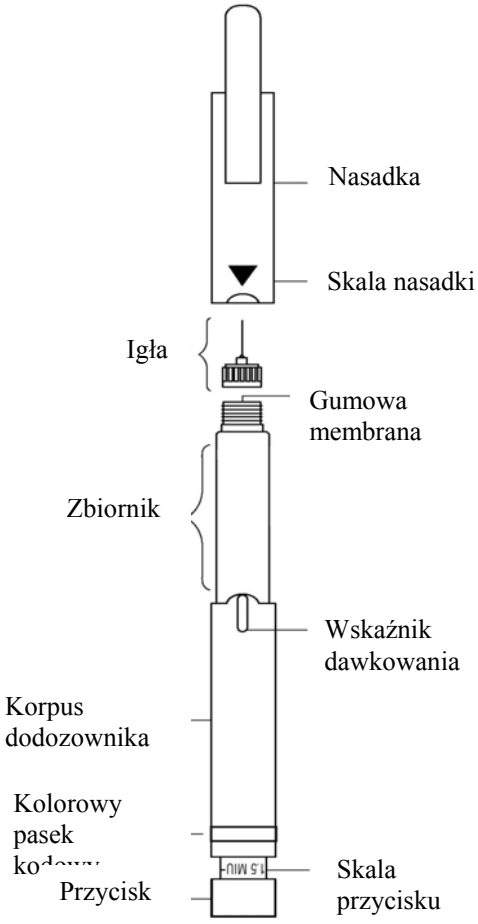
Przed rozpoczęciem należy zgromadzić niezbędne przedmioty:

- automatyczny dozownik wielodawkowy z lekiem IntronA;
- igłę do wstrzykiwań podskórnych (dostarczoną w opakowaniu);
- wacik (dostępny w opakowaniu).

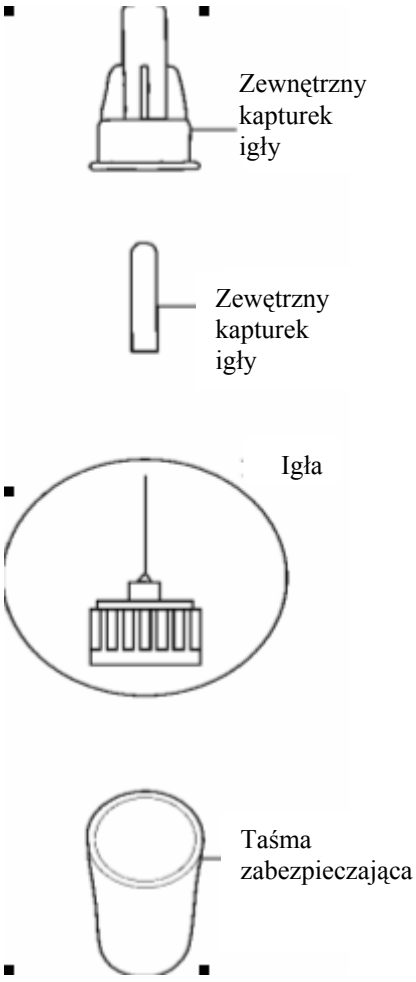
Dokładnie umyć ręce. Igły znajdujące się w opakowaniu należy stosować tylko do podawania leku IntronA. Do podania każdej dawki stosować nową igłę. Przed podaniem należy upewnić się, że roztwór ma temperaturę pokojową (poniżej 25°C).

Ryciny A i B przedstawiają wszystkie części wstrzykiwacza i igły do wstrzykiwań. Najważniejszymi częściami są:

- Skala przycisku określająca wybraną dawkę.
- Kolorowy pasek kodowy o barwie niebieskiej oraz przycisk umieszczony na dole dozownika gdy dozownik jest trzymany nasadką do góry.
- Dozownik jest dokładnie zamknięty tylko wtedy, gdy trójkąt na skali nasadki jest ustawiony w jednej linii ze wskaźnikiem dawkowania na korpusie.



Rycina A



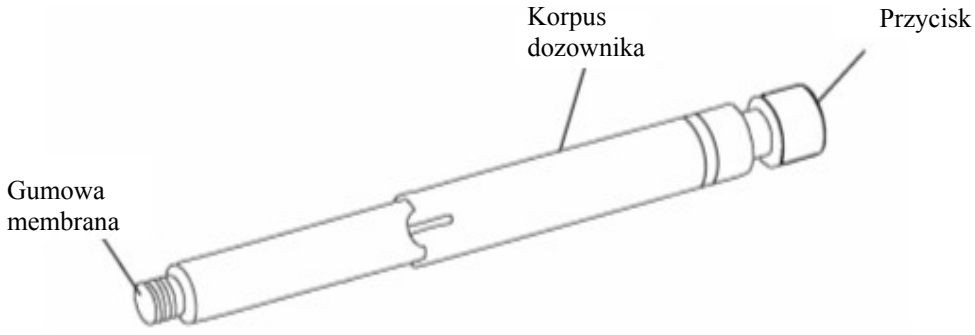
Rycina B

Odmierzenie dawki leku IntronA
Dozownik wyjąć z lodówki około pół godziny przed podaniem, żeby roztwór w dozowniku osiągnął temperaturę pokojową w momencie podania.

Kiedy pacjent jest gotowy do zastrzyku, powinien przygotować dozownik w następujący sposób:

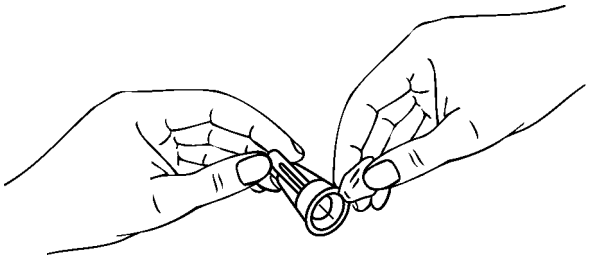
Przed podaniem należy sprawdzić czy lek IntronA, roztwór do wstrzykiwań, jest przezroczysty i bezbarwny. Jeśli nie jest przezroczysty lub zawiera stałe cząstki, nie należy go stosować.

Zdjąć nasadkę dozownika i zdezynfekować gumową membranę (patrz Rycina C) za pomocą wacika.



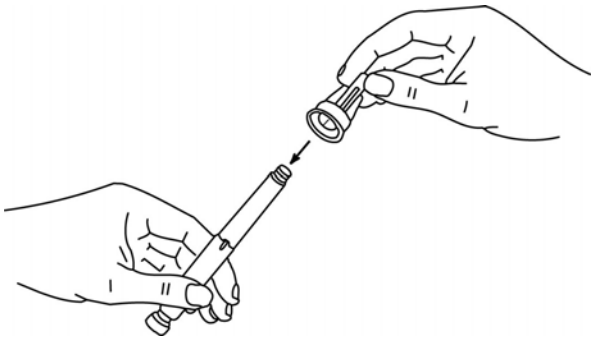
Rycina C

Usunąć taśmę zabezpieczającą igłę. Należy zwrócić uwagę, że po zdjęciu taśmy ochronnej tylna część igły jest odsłonięta (patrz Rycina D).

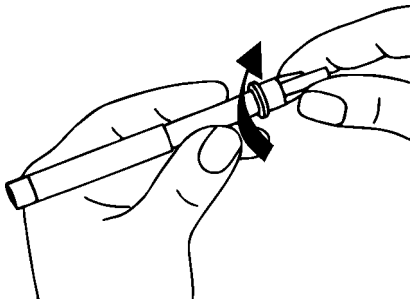


Rycina D

Tak jak pokazano na rycinie E, igłę należy delikatnie nasadzić na dozownik. (Należy zwrócić uwagę, że tylna część igły przebije się przez wcześniej zdezynfekowaną gumową membranę). Teraz należy mocno dokręcić igłę do dozownika, obracając ją w kierunku zgodnym ze wskazówkami zegara (patrz Rycina F).

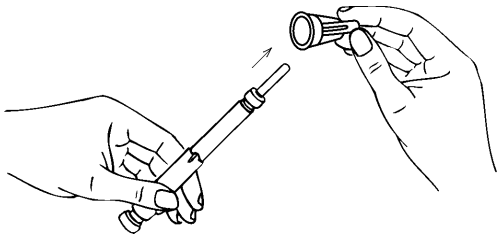


Rycina E

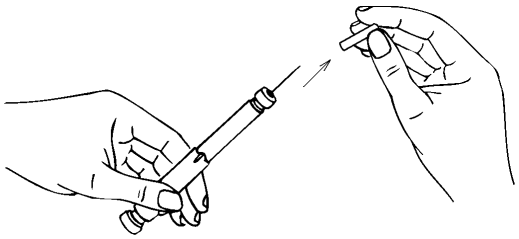


Rycina F

Najpierw należy zdjąć zewnętrzny kapturek igły (Rycina G). Następnie ostrożnie zdjąć wewnętrzny, mając na względzie, że igła jest teraz odsłonięta (Rycina H). Zewnętrzny kapturek należy zachować do późniejszego użytku.



Rycina G

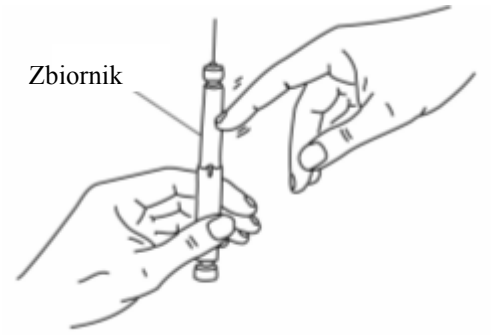


Rycina H

Dozownik jest gotowy do użycia. Ponieważ w czasie przechowywania może zebrać się niewielka ilość powietrza w igle i zbiorniku, kolejną czynnością jest usunięcie wszystkich pęcherzyków powietrza.

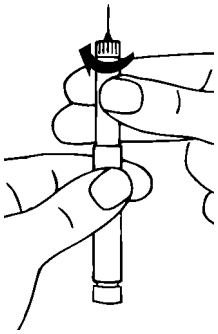
Trzymać dozownik igłą skierowaną do góry.

Popukać palcem w zbiornik tak, aby wszystkie pęcherzyki powietrza podniosły się do szczytu zbiornika, tuż poniżej igły (Rycina I).



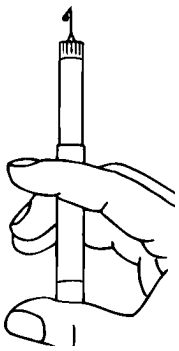
Rycina I

Trzymając dozownik za korpus, obrócić zbiornik w kierunku pokazanym strzałką na Rycinie J (zgodnym z ruchem wskazówek zegara) aż poczuje się kliknięcie.



Rycina J

Trzymając dozownik skierowany do góry, wcisnąć całkowicie przycisk i sprawdzić czy na czubku igły pojawiła się kropla roztworu. (Należy zwrócić uwagę na kroplę znajdującą się na czubku igły, Rycina K, poniżej).

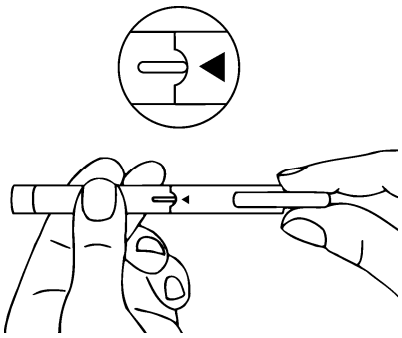


Rycina K

Jeśli nie pojawi się kropla, należy zastosować inny dozownik, a zepsuty zwrócić dostawcy.

Uwaga: pewna ilość powietrza może pozostać w dozowniku. Jest to nieistotne, ponieważ usunięto powietrze z igły i podana dawka będzie odpowiednia.

Nałożyć nasadkę dozownika „trójkątem” naprzeciwko wskaźnika dawkowania, tak jak to pokazano na Rycinie L.

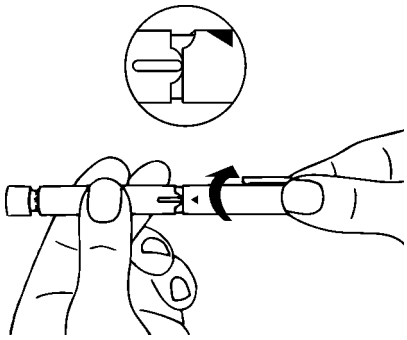


Rycina L

Dozownik jest teraz gotowy do ustawienia dawki. Dozownik należy trzymać za środek zbiornika. Umożliwi to łatwe poruszanie przyciskiem, aby wybrać właściwą dawkę.

W celu ustawienia wymaganej dawki, należy jedną ręką trzymać dozownik za zbiornik w pozycji poziomej. Drugą ręką obrócić nasadkę w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, jak to pokazuje strzałka na Rycinie M. Następuje podnoszenie się przycisku, wskazującego wybraną dawkę. W celu ustawienia właściwej dawki, należy obrócić kapturek tyle razy, ile zalecono poniżej:

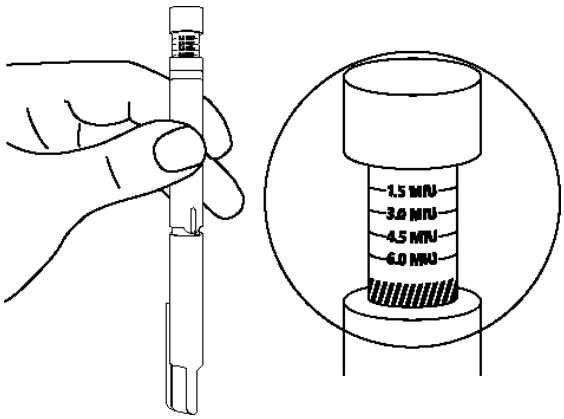
Ilość pełnych obrotów i kliknięć	Odpowiadająca dawka (w milionach j.m.) kiedy stosuje się lek IntronA, roztwór do wstrzykiwań, w automatycznym dozowniku wielodawkowym 30 milionów j.m./dozownik
1 pełny obrót (5 kliknięć)	2,5
6 kliknięć	3
7 kliknięć	3,5
8 kliknięć	4
9 kliknięć	4,5
2 pełne obroty (10 kliknięć)	5
11 kliknięć	5,5
12 kliknięć	6
13 kliknięć	6,5
14 kliknięć	7
3 pełne obroty (15 kliknięć)	7,5
16 kliknięć	8
17 kliknięć	8,5
18 kliknięć	9
19 kliknięć	9,5
4 pełne obroty (20 kliknięć)*	10



Rycina M

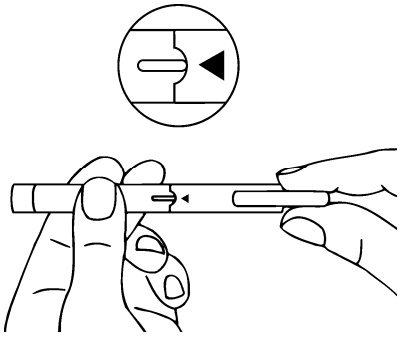
* 4 pełne obroty odpowiadają maksymalnej dawce, którą można podać podczas jednego wstrzyknięcia. Dozownik zaprojektowano tak, aby zawarte w nim 30 milionów j.m. można było podać w dawkach od 2,5 do 10 milionów j.m. Dozownik dostarczy maksymalnie 12 dawek po 2,5 miliona j.m. w okresie nieprzekraczającym 4 tygodnie.

Skala przycisku pokaże wybraną dawkę (patrz Rycina N, poniżej). W przypadku dawek odpowiadających pełnym obrotom skala powinna pokrywać się z oznaczeniem wybranej dawki. W przypadku dawek pośrednich otrzymywanych przy użyciu niepełnego obrotu skala powinna znajdować się pomiędzy dwoma odpowiednimi oznaczeniami dawek, które otrzymuje się stosując pełne obroty. Należy teraz sprawdzić czy dawka jest właściwie ustawiona.



Rycina N

Po każdym pełnym obrocie należy sprawdzić czy trójkąt na nasadce dozownika ustawiony jest naprzeciwko wskaźnika dawkowania (patrz rycina O). Jeżeli dawka została ustawiona niewłaściwie, nasadkę należy obrócić do tyłu (przeciwnie do ruchu wskazówek zegara) na tyle, na ile jest to możliwe, aż przycisk znajdzie się w punkcie wyjściowym, i ponownie ustawić właściwą dawkę. Kiedy właściwa dawka zostanie wybrana, można wykonać zastrzyk.

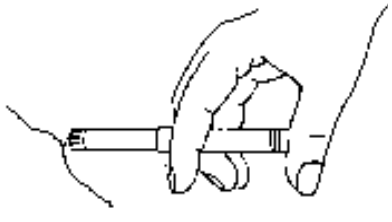


Rycina O

<u>Wstrzyknięcie roztworu</u>
Wybrać miejsce wstrzyknięcia. Najlepszymi miejscami do wykonania wstrzyknięcia są miejsca, gdzie między skórą a mięśniami występuje warstwa tłuszczu: udo, zewnętrzna powierzchnia ramienia (aby zrobić zastrzyk w tym miejscu może być potrzebna pomoc drugiej osoby), brzuch (z wyjątkiem pępka i linii bioder). Wyjątkowo szczupłe osoby, mogą wykonywać zastrzyk jedynie w udo lub w zewnętrzną powierzchnię ramienia. Za każdym razem lek należy wstrzykiwać w inne miejsce.

Należy wyczyścić i zdezynfekować skórę w miejscu, w które będzie podany zastrzyk. Poczekać aż skóra przeschnie. Usunąć osłonę igły. Jedną ręką złapać luźny fałd skóry. Drugą ręką trzymać strzykawkę tak, jak się chwyta ołówek. Wbić igłę w uchwycony fałd skóry pod kątem około 45°.

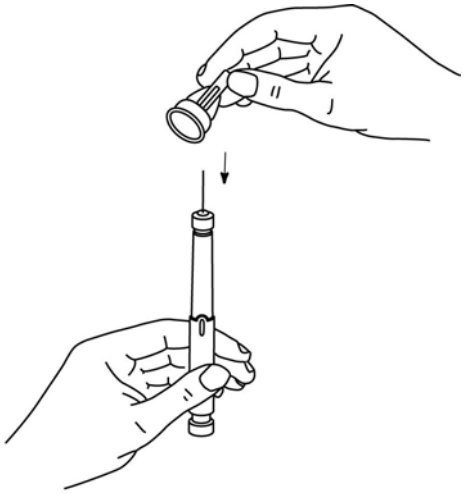
Wcisnąć całkowicie przycisk (patrz Rycina P).



Rycina P

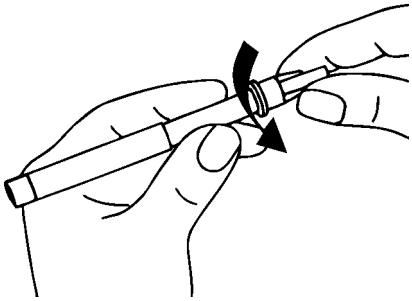
Trzymając przycisk pozostawić igłę w miejscu wstrzyknięcia przez kilka sekund, aby roztwór rozprzestrzenił się pod skórą, a następnie wyjąć.

Ostrożnie nałożyć zewnętrzny kapturek igły (patrz Rycina Q).

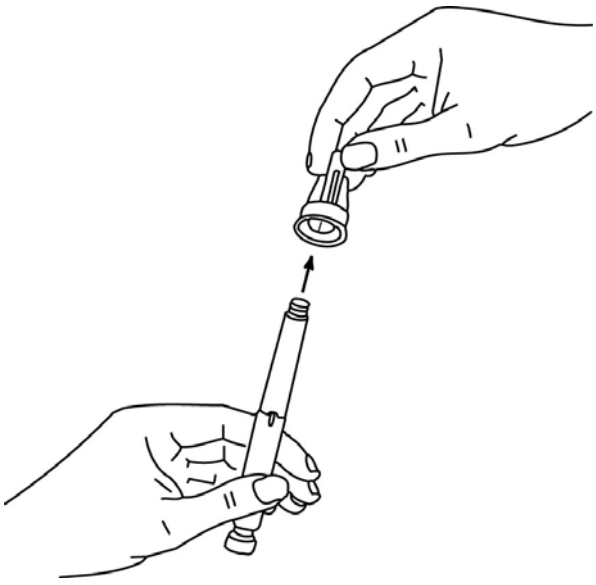


Rycina Q

Odkręcić igłę ruchem przeciwnym do ruchu wskazówek zegara, jak pokazano na Rycinie R. Następnie ostrożnie zdjąć igłę z dozownika, zakryć ją kapturkiem i wyrzucić (patrz Rycina S).

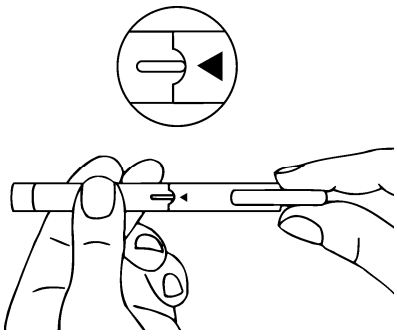


Rycina R



Rycina S

Ponownie nałożyć nasadkę na dozownik, trójkątem naprzeciwko wskaźnika dawkowania, tak jak to pokazano na rycinie T. Następnie schować dozownik do lodówki.



Rycina T

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

IntronA 60 milionów j.m. roztwór do wstrzykiwań, automatyczny dozownik wielodawkowy
Interferon alfa-2b

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest IntronA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku IntronA
3. Jak stosować IntronA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek IntronA
6. Inne informacje

1. CO TO JEST INTRONA I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

IntronA (interferon alfa-2b) zmienia reakcję układu odpornościowego organizmu, co pomaga w zwalczaniu zakażeń i ciężkich chorób. IntronA stosowany jest u dorosłych pacjentów w leczeniu niektórych chorób krwi, szpiku kostnego, węzłów chłonnych lub skóry, które mogą również objąć cały organizm. Do chorób tych należą: białaczka włochatokomórkowa, przewlekła białaczka szpikowa, szpiczak mnogi, chłoniak grudkowy, rakowiak oraz czerniak złośliwy. IntronA jest również stosowany u dorosłych pacjentów w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B lub C, które są wirusowymi zakażeniami wątroby.

U dzieci w wieku 3 lat lub więcej i młodzieży, wcześniej nieleczonych z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu C, IntronA jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU INTRONA

Kiedy nie stosować leku IntronA
- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na interferon lub którykolwiek z pozostałych składników leku IntronA.
- Jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba serca.
- Jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lub wątroby.
- Jeśli u pacjenta występuje zaawansowana, zdekompensowana (niekontrolowana) choroba wątroby.
- Jeśli u pacjenta występuje zapalenie wątroby i był ostatnio leczony lekami immunosupresyjnymi (z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia lekami z grupy kortykosteroidów).
- Jeśli u pacjenta występowały kiedyś napady padaczkowe (drgawki).
- Jeśli u pacjenta wystąpiła kiedyś choroba autoimmunologiczna lub pacjent ma przeszczepiony jakiś narząd i przyjmuje leki hamujące układ odpornościowy (układ odpornościowy pomaga bronić się przed zakażeniami).
- Jeśli u pacjenta występuje choroba tarczycy, która nie jest dobrze opanowana.
- Jeśli pacjent jest leczony telbiwudyną (patrz punkt „Stosowanie innych leków”).

Dzieci i młodzież:
- jeśli występowały ciężkie zaburzenia nerwowe lub zaburzenia psychiczne, takie jak ciężka depresja lub myśli samobójcze.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując IntronA
- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajście w ciążę (patrz punkt „Ciąża i karmienie piersią").
- Jeśli u pacjenta występowała kiedyś ciężka choroba neurologiczna lub psychiczna. U dzieci i młodzieży, u których występują lub kiedykolwiek występowały ciężkie zaburzenia psychiczne, stosowanie interferonu alfa-2b jest przeciwwskazane (patrz punkt „Kiedy nie stosować leku IntronA").
- Jeśli u pacjenta występowała kiedyś depresja lub objawy związane z depresją (takie jak: uczucie smutku, przygnębienie, itd.) w czasie stosowania leku IntronA (patrz punkt „MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE").
- Jeśli pacjent ma łuszczycę; w czasie stosowania leku IntronA może dojść do jej nasilenia.
- Gdy stosuje się IntronA, może okresowo zwiększyć się ryzyko zakażeń. Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli uważa, że ma zakażenie.
- Jeśli u pacjenta wystąpią objawy związane z przeziębieniem lub zakażeniem dróg oddechowych, takie jak: gorączka, kaszel czy trudności w oddychaniu, powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.
- Jeśli pacjent zauważy niezwykłe krwawienia lub skłonność do tworzenia siniaków, musi natychmiast skonsultować się z lekarzem prowadzącym.
- Jeśli w czasie leczenia u pacjenta wystąpią objawy ciężkiej reakcji alergicznej (takie jak: trudności w oddychaniu, świszczący oddech lub pokrzywka), musi natychmiast zgłosić się do lekarza.
- Jeśli pacjent dodatkowo jest leczony z powodu zakażenia wirusem HIV (patrz punkt „Stosowanie innych leków")
- Jeśli pacjent ma przeszczepioną nerkę lub wątrobę, leczenie interferonem może zwiększać ryzyko odrzucania przeszczepu. Pacjent musi być pewny, że przedyskutował to z lekarzem prowadzącym.

U pacjentów otrzymujących lek IntronA w skojarzeniu z rybawiryną obserwowano zaburzenia zębów i dziąseł. Mogą one prowadzić do utraty zębów. Ponadto, suchość w jamie ustnej może powodować uszkodzenie zębów i błony śluzowej jamy ustnej w czasie długotrwałego stosowania leku IntronA w skojarzeniu z rybawiryną. Pacjent powinien dokładnie myć zęby dwa razy na dobę i poddawać się regularnym badaniom stomatologicznym. Ponadto u niektórych pacjentów mogą wystąpić wymioty. Jeśli wystąpi taka reakcja, należy dokładnie wypłukać usta po wymiotach.

Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli przebył atak serca lub miał problemy z sercem lub jeśli kiedykolwiek wystąpiły u niego zaburzenia oddychania lub zapalenie płuc, problemy z krzepnięciem krwi, zaburzenia dotyczące wątroby, problemy z tarczycą, cukrzyca, zbyt wysokie lub za niskie ciśnienie krwi.

Pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli był leczony z powodu depresji lub jakichkolwiek innych zaburzeń psychicznych lub jeśli kiedykolwiek wystąpiły u niego zaburzenia świadomości lub utrata przytomności, myśli samobójcze lub próby samobójcze, lub nadużywał substancji psychoaktywnych (np. alkoholu lub niektórych leków).

Jeśli pacjent przyjmuje chiński lek ziołowy Shosaikoto, powinien koniecznie poinformować o tym lekarza.

Stosowanie leku IntronA z innymi lekami
IntronA nasila działanie innych substancji, które osłabiają czynność układu nerwowego, co może prowadzić do senności. Z tego powodu pacjent powinien spytać lekarza prowadzącego lub farmaceutę czy może pić napoje alkoholowe, stosować leki nasenne, uspokajające lub silne leki przeciwbólowe.

Pacjent powinien poinformować lekarza prowadzącego, jeśli stosuje teofilinę lub aminofilinę z powodu astmy; powinien też powiedzieć o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, nawet tych, które wydawane są bez recepty, ponieważ w czasie leczenia lekiem IntronA może być konieczna zmiana dawki niektórych leków.

Pacjenci zakażeni także HIV: Kwasica mleczanowa i pogorszenie czynności wątroby są objawami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem terapii przeciwretrowirusowej o dużej aktywności (Highly Active Anti-Retroviral Therapy = HAART), metody leczenia HIV. Jeśli pacjent jest leczony według schematu HAART, dodanie leku IntronA i rybawiryny może zwiększyć ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej oraz rozwoju niewydolności wątroby. Lekarz prowadzący będzie kontrolować objawy i oznaki tych stanów (należy koniecznie przeczytać „Ulotkę dla Pacjenta" rybawiryny). Ponadto, u pacjentów leczonych lekiem IntronA i rybawiryną w skojarzeniu z zydowudyną może istnieć zwiększone ryzyko wystąpienia niedokrwistości (małej liczby czerwonych krwinek).

Jeśli pacjent przyjmuje telbiwudynę razem z pegylowanym interferonem alfa-2a lub jakimkolwiek innym interferonem we wstrzyknięciach, zwiększa się ryzyko rozwoju neuropatii obwodowej [objawiającej się uczuciem drętwienia, mrowienia i (lub) pieczenia ramion i (lub) nóg]. Zmiany takie mogą być nawet poważniejsze. Dlatego stosowanie leku IntronA w skojarzeniu z telbiwudyną jest przeciwwskazane.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku IntronA z jedzeniem i piciem
Aby zapobiec spadkom ciśnienia krwi w trakcie leczenia, lekarz prowadzący może zalecić picie dodatkowych porcji płynów.

Ciąża i karmienie piersią
Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. W badaniach na ciężarnych zwierzętach interferony powodowały czasami poronienie. Wpływ na przebieg ciąży u człowieka nie jest znany.
Jeśli pacjentowi zalecono stosowanie leku IntronA razem z rybawiryną, rybawiryna może spowodować ciężkie uszkodzenia u nienarodzonego dziecka. Dlatego też, zarówno kobiety, jak mężczyźni leczeni tym lekiem, powinni zachowywać szczególne środki ostrożności podczas kontaktów seksualnych, jeśli tylko istnieje jakakolwiek możliwość zajścia w ciążę:
- jeśli leczona **dziewczyna** lub **kobieta** jest w wieku rozrodczym, wynik testu ciążowego, wykonywanego przed rozpoczęciem leczenia, w każdym miesiącu jego trwania oraz w ciągu 4 miesięcy po jego zakończeniu musi być ujemny. Kobieta powinna stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia rybawiryną i przez 4 miesiące po odstawieniu leku. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym.
- jeśli rybawirynę przyjmuje **mężczyzna**, nie powinien mieć kontaktów seksualnych z kobietą ciężarną, chyba że używa prezerwatyw. Postępowanie takie ma zmniejszyć możliwość przedostawania się rybawiryny do organizmu kobiety. Jeżeli partnerka leczonego mężczyzny nie jest w ciąży, ale jest w wieku rozrodczym, to musi w czasie leczenia partnera oraz przez 7 miesięcy po odstawieniu leku wykonywać co miesiąc testy ciążowe. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym. Mężczyzna leczony rybawiryną lub jego partnerka, powinni stosować skuteczne środki zapobiegania ciąży w czasie leczenia mężczyzny i w ciągu 7 miesięcy po odstawieniu leku. Należy to omówić z lekarzem prowadzącym.

Nie wiadomo czy lek przenika do mleka u ludzi, dlatego też nie należy karmić dziecka piersią podczas stosowania leku IntronA. W przypadku skojarzonego leczenia z rybawiryną należy zapoznać się z odpowiednimi tekstami informacyjnymi o lekach zawierających rybawirynę.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać maszyn, jeśli po podaniu leku odczuwa się senność, zmęczenie lub dezorientację.

Ważne informacje dotyczące niektórych składników produktu IntronA
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 0,5 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. JAK STOSOWAĆ INTRONA

Lekarz prowadzący przepisał IntronA konkretnej osobie z uwagi na jej obecny stan zdrowia; nie należy go przekazywać innym.

Lekarz prowadzący określa dokładną dawkę leku IntronA, jaką należy przyjmować, indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawka ta może być różna w zależności od leczonego schorzenia. Dozownik zaprojektowano tak, aby zawarte w nim 60 milionów j.m. można było podać w dawkach od 5 do 20 milionów j.m. Dozownik dostarczy maksymalnie 12 dawek po 5 milionów j.m. w okresie nieprzekraczającym 4 tygodnie.

Jeśli pacjent samodzielnie wykonuje zastrzyki leku IntronA, musi być pewny, że przepisana dawka jest zgodna z dawką zakupionego leku. W przypadku schematu dawkowania 3 razy w tygodniu, najlepiej podawać lek co drugi dzień.

Zazwyczaj stosowana dawka początkowa w poszczególnych schorzeniach odpowiada opisanym poniżej. Jednakże dawki stosowane u poszczególnych osób mogą się różnić. Lekarz może zmienić dawkę leku dostosowując ją indywidualnie dla każdego pacjenta.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B: 5 do 10 milionów j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C: *Dorośli* - 3 miliony j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie w skojarzeniu z rybawiryną lub nie. *Dzieci w wieku 3 lat i starsze oraz młodzież* - 3 miliony j.m./m^2 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie w skojarzeniu z rybawiryną (Patrz także ulotka dla Pacjenta rybawiryny).

Białaczka włochatokomórkowa: 2 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Przewlekła białaczka szpikowa: 4-5 milionów j.m./m^2 pc. codziennie wstrzykiwane podskórnie.

Szpiczak mnogi: 3 miliony j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Chłoniak grudkowy: Dodatkowo oprócz chemioterapii, 5 milionów j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Rakowiak: 5 milionów j.m. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Czerniak złośliwy, terapia indukcyjna: 20 milionów j.m./m^2 pc., dożylnie, przez 5 dni w tygodniu przez okres 4 tygodni. Terapia podtrzymująca: 10 milionów j.m./m^2 pc. 3 razy w tygodniu (co drugi dzień) wstrzykiwane podskórnie.

Lekarz prowadzący może zalecić inną dawkę leku IntronA, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi lekami (np. cytarabiną, rybawiryną). Jeśli zalecono podawanie leku IntronA razem z innym lekiem, należy także zapoznać się z „Ulotką dla Pacjenta” tego leku. Dokładny schemat dawkowania określa lekarz prowadzący, odpowiednio dla każdego pacjenta. W przypadku wrażenia, że działanie leku IntronA jest za mocne lub za słabe, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Podanie podskórne:
IntronA jest zwykle podawany podskórnie. Oznacza to, że IntronA wstrzykiwany jest za pomocą krótkiej igły w tkankę tłuszczową tuż pod skórą. Jeśli pacjent wykonuje zastrzyk samodzielnie, powinien zostać poinformowany w jaki sposób przygotować i wykonać zastrzyk. Szczegółowe instrukcje dotyczące

sposobu podania podskórnego leku znajdują się w tej ulotce (patrz punkt „JAK SAMODZIELNIE WSTRZYKIWAĆ INTRONA” na końcu ulotki).

Każdego dnia zaplanowanego leczenia podaje się jedną dawkę leku IntronA. IntronA podawany jest albo codziennie (5 lub 7 razy w tygodniu), albo trzy razy w tygodniu, co drugi dzień, na przykład w poniedziałek, środę i piątek. Interferony mogą powodować uczucie nadmiernego zmęczenia, dlatego jeśli zastrzyki wykonuje się samodzielnie lub wykonuje dziecku, należy robić je wieczorem przed snem.

Lek IntronA należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. Nie podawać dawki większej niż zalecana. Przyjmować IntronA tak długo, jak zostało zalecone przez lekarza.
Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku IntronA
Skontaktować się z lekarzem tak szybko, jak to jest możliwe.

Pominięcie zastosowania leku IntronA
Jeśli pacjent samodzielnie wykonuje zastrzyki lub jest się opiekunem dziecka przyjmującego lek IntronA w skojarzeniu z rybawiryną należy wstrzyknąć, pominiętą dawkę natychmiast po przypomnieniu sobie o tym, a następnie kontynuować leczenie jak zazwyczaj. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Jeśli lek powinien być przyjmowany codziennie, a pacjent przez przypadek zapomniał o całej jednodniowej dawce leku, należy kontynuować leczenie według normalnego schematu następnego dnia. W razie konieczności należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, IntronA może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Chociaż nie wszystkie z wymienionych objawów mogą wystąpić, to jednak, gdy wystąpią, może być potrzebna pomoc lekarska.

Zaburzenia psychiczne oraz objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego:
U niektórych pacjentów leczonych lekiem IntronA samym lub w skojarzeniu z rybawiryną, występowała depresja, w niektórych przypadkach pacjenci mieli myśli dotyczące zachowań zagrażających życiu innych, myśli samobójcze lub zachowywali się agresywnie (czasami wobec innych). Niektórzy pacjenci popełnili samobójstwo. Pacjent musi być pewny, że w przypadku wystąpienia depresji, myśli samobójczych lub zmian w zachowaniu będzie natychmiast szukał pomocy. Należy rozważyć poproszenie członka rodziny lub bliskiego przyjaciela, aby pomógł pacjentowi rozpoznać objawy depresji lub zmiany w jego zachowaniu.

Dzieci i młodzież są szczególnie wrażliwe na wystąpienie depresji w czasie stosowania leku IntronA i rybawiryny. .Jeśli wystąpią u nich jakiekolwiek objawy nietypowego zachowania, uczucie depresji lub chęć zadania krzywdy sobie lub komuś, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub udać się na ostry dyżur.

Wzrost i rozwój (dzieci i młodzież):
W okresie jednego roku leczenia skojarzonego produktem IntronA i rybawiryną, u niektórych dzieci i nastolatków nie uzyskano oczekiwanego wzrostu lub przyrostu masy ciała. Niektóre dzieci nie osiągnęły przewidywanego wzrostu w okresie 1–5 lat po zakończeniu leczenia.

Jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, trzeba przerwać przyjmowanie leku IntronA i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub zgłosić się do izby przyjęć najbliższego szpitala:
- puchnięcie rąk, stóp, kostek, twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła, które może powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu; pokrzywka; utrata przytomności.

Są to bardzo poważne działania niepożądane. Jeśli któreś z nich wystąpiło, może to oznaczać, że pacjent ma ciężką reakcję alergiczną na IntronA. Może być konieczna szybka pomoc lekarska lub hospitalizacja. Te bardzo poważne działania niepożądane występują bardzo rzadko.

Trzeba natychmiast zgłosić się do lekarza prowadzącego, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów niepożądanych:

- ból w klatce piersiowej lub uporczywy i ciężki kaszel; nieregularna lub szybka praca serca: skrócenie oddechu, zaburzenia świadomości, trudności w utrzymaniu uwagi, drętwienie, mrowienie lub ból rąk lub stóp; napad padaczkowy (drgawki); kłopoty ze snem, zaburzenia myślenia lub koncentracji uwagi; zaburzony stan umysłowy; myśli samobójcze, próby samobójcze, zmienione zachowanie lub agresywne zachowanie (czasami skierowane wobec innych), omamy; silne bóle brzucha; czarne lub smoliste stolce; krew w kale lub w moczu, silne krwawienie z nosa; woskowa bladość, duże stężenie cukru we krwi, gorączka lub dreszcze w kilka tygodni po rozpoczęciu leczenia, bóle krzyża, trudności w oddawaniu moczu, zaburzenia wzroku lub słuchu, utrata słuchu, rozległe lub bolesne zaczerwienienia lub ranki na skórze lub błonach śluzowych.

Objawy te mogą świadczyć o poważnych działaniach niepożądanych - może być konieczna szybka pomoc lekarska. Lekarz prowadzący powinien zlecić badania krwi w celu określenia, czy liczba krwinek białych (komórek, które walczą z zakażeniem), krwinek czerwonych (komórek przenoszących żelazo i tlen), płytek krwi (komórek uczestniczących w krzepnięciu krwi) oraz inne wyniki badań laboratoryjnych są do zaakceptowania. Obserwowano we krwi umiarkowane i zwykle przemijające zmniejszenie liczby białych krwinek, czerwonych krwinek oraz płytek krwi.

Na początku stosowania leku IntronA mogą wystąpić objawy grypopodobne, jak gorączka, zmęczenie, bóle głowy, bóle mięśni, bóle stawów oraz dreszcze. Lekarz prowadzący może zalecić przyjmowanie paracetamolu, jeśli takie objawy wystąpią.

Możliwe działania niepożądane wymieniono poniżej w grupach oznaczonych częstością ich wystepowania:

bardzo często	(występuje częściej niż u 1 pacjenta na 10)
często	(występuje u 1 do 10 pacjentów na 100)
niezbyt często	(występuje u 1 do 10 pacjentów na 1000)
rzadko	(występuje u 1 do 10 pacjentów na 10000)
bardzo rzadko	(występuje rzadziej niż u 1 pacjenta na 10000)
częstość nieznana	(nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Poniżej przedstawiono notowane działania niepożądane.

Bardzo często występujące działania niepożądane:
ból, obrzęk i zaczerwienienie lub uszkodzenie skóry w miejscu wstrzyknięcia, wypadanie włosów, zawroty głowy, zmiany apetytu, bóle żołądka lub brzucha, biegunka, nudności (mdłości), zakażenia wirusowe, depresja, chwiejność emocjonalna, bezsenność, niepokój, ból gardła i ból podczas połykania, zmęczenie, dreszcze lub drgawki, gorączka, objawy grypopodobne, ogólne złe samopoczucie, bóle głowy, zmniejszenie masy ciała, wymioty, drażliwość, osłabienie, wahania nastroju, kaszel (czasem silny), skrócenie oddechu, świąd, sucha skóra, wysypka, gwałtowny i silny ból mięśni, ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe, zmiany wyników badań laboratoryjnych krwi, w tym zmniejszenie liczby białych krwinek. U niektórych dzieci wystąpiło spowolnienie rozwoju fizycznego (wzrostu i masy ciała).

Często występujące działania niepożądane:
pragnienie, odwodnienie, wysokie ciśnienie krwi, migreny, powiększenie węzłów chłonnych, uderzenia gorąca, zaburzenia miesiączkowania, osłabienie popędu seksualnego, zaburzenia dotyczące pochwy, bóle piersi, bóle jąder, zaburzenia dotyczące tarczycy, zaczerwienione dziąsła, suchość w ustach, zaczerwienienie lub ból błon śluzowych jamy ustnej lub języka, bóle zębów lub schorzenia zębów, opryszczka („zimno”), zaburzenia smaku, rozstrój żołądka, niestrawność (zgaga), zaparcia, powiększenie wątroby (zaburzenia czynności wątroby, czasem ciężkie), luźne stolce, moczenie nocne u dzieci, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, ból oczu, zaburzenia dotyczące przewodów łzowych, zapalenie spojówek („czerwone oczy”), pobudzenie, senność, chodzenie w czasie snu, problemy z zachowaniem, nerwowość, zatkany nos lub katar, kichanie, szybki oddech, blada lub zaczerwieniona skóra, łatwe siniaczenie się, zaburzenia dotyczące skóry lub paznokci, łuszczyca (pojawienie się lub pogorszenie), zwiększona potliwość, częstsza potrzeba oddawania moczu, drobne drżenia mięśniowe, osłabione czucie dotyku, zapalenie stawów.

Niezbyt często występujące działania niepożądane:
zakażenia bakteryjne i uczucie mrowienia.

Rzadko występujące działania niepożądane:
zapalenie płuc.

Bardzo rzadko występujące działania niepożądane:
niskie ciśnienie krwi, obrzęk twarzy, cukrzyca, kurcze łydek, bóle krzyża, zaburzenia czynności nerek, uszkodzenia nerwów, krwawiące dziąsła, niedokrwistość aplastyczna. Donoszono o występowaniu wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego, stanu, w którym organizm przestaje wytwarzać lub zmniejsza wytwarzanie czerwonych krwinek. Powoduje to wystąpienie ciężkiej niedokrwistości, której objawami mogą być nietypowe zmęczenie i brak energii.
Bardzo rzadko notowano wystąpienie sarkoidozy (choroby charakteryzującej się uporczywą gorączką, zmniejszeniem masy ciała, bólem i obrzękiem stawów, zmianami skórnymi i powiększeniem węzłów chłonnych). Utrata przytomności występowała bardzo rzadko, głównie u pacjentów w podeszłym wieku leczonych dużymi dawkami. Występowały przypadki udaru (zdarzenia mózgowo-naczyniowe). Trzeba natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów.

Częstość nieznana:
zaburzenia dotyczące zębów i przyzębia (dziąseł), zmiany stanu psychicznego, utrata świadomości, ostre reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy (obrzęk rąk, stóp, okolic kostek, twarzy, warg, jamy ustnej lub obrzęk gardła, który może powodować trudności w połykaniu oraz oddychaniu), skurcz oskrzeli i anafilaksja (ciężka, obejmująca całe ciało reakcja alergiczna), były zgłaszane, jednak częstość ich występowania jest nieznana.

Dodatkowo donoszono o występowaniu podczas stosowania leku IntronA zespołu Vogt-Koyanagi-Harada (autoimmunologiczna choroba zapalna uszkadzająca oczy, skórę i błony ucha, mózg i rdzeń kręgowy), myśli dotyczących zachowań zagrażających życiu innych, manii (zwiększona aktywność i nadmiernie dobre samopoczucie), zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (zaburzenia nastroju charakteryzujące się naprzemiennymi epizodami smutku i pobudzenia), zastoinowa niewydolność serca i wysięk osierdziowy (gromadzenie się płynu między sercem a osierdziem, czyli błoną otaczającą serce).

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK INTRONA

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku IntronA po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
Każdy dozownik jest przewidziany do maksymalnie czterotygodniowego stosowania i musi być następnie wyrzucony. W ciągu czterotygodniowego okresu stosowania dozownik może być narażony na temperaturę 25°C maksymalnie przez 48 godzin (dwie doby), co obejmuje przypadkowe opóźnienia w ponownym włożeniu dozownika do lodówki.

Nie stosować leku IntronA jeśli widoczne są jakiekolwiek zmiany w wyglądzie leku.

W zależności od przepisanej dawki, w opakowaniu mogą pozostać dodatkowe igły i waciki. Należy usunąć je w sposób odpowiedni i bezpieczny.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek IntronA

- Substancją czynną leku jest rekombinowany interferon alfa-2b. Każdy wstrzykiwacz zawiera 60 milionów j.m.
- Ponadto lek zawiera: sodu wodorofosforan bezwodny, sodu diwodorofosforan jednowodny, wersenian sodu, sodu chlorek, m-krezol, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek IntronA i co zawiera opakowanie

Lek IntronA jest dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu wielodawkowym. Przejrzysty i bezbarwny roztwór w szklanym wkładzie.

IntronA dostępny jest w opakowaniach o trzech różnych wielkościach:
- Opakowanie zawierające 1 dozownik, 12 igieł do wstrzykiwań i 12 wacików
- Opakowanie zawierające 2 dozowniki, 24 igły do wstrzykiwań i 24 waciki
- Opakowanie zawierające 8 dozowników, 96 igieł do wstrzykiwań i 96 wacików

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny:
Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Wielka Brytania

Wytwórca:
SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
msd_cr@merck.com

Malta
Associated Drug Co. Ltd.
Tel.: +356 22778000
info@associateddrug.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: +31 (0)800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@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 Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
cora.greece.gragcm@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

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
doccen@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@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
Schering-Plough Farma Lda
Tel: +351 21 4465808
clic@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 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
msd_sk@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/

JAK SAMODZIELNIE WSTRZYKIWAĆ INTRONA

Poniższa instrukcja wyjaśnia jak samodzielnie wstrzykiwać IntronA. Należy ją przeczytać uważnie i postępować według niej, krok po kroku. Lekarz prowadzący lub jego asystent pouczy jak samodzielnie wstrzyknąć IntronA. Nie należy próbować wykonać zastrzyku samodzielnie, dopóki nie jest się pewnym, że procedura i wymagania dotyczące samodzielnego wstrzykiwania są zrozumiałe.

Przygotowanie

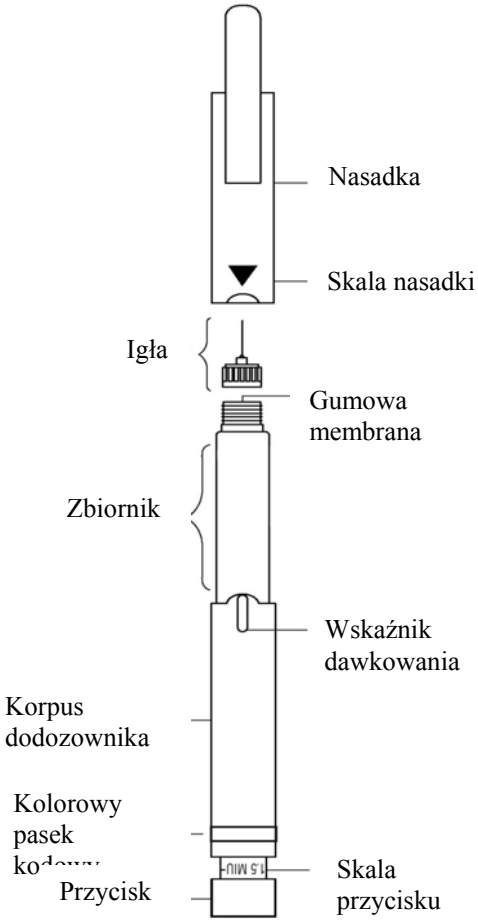
Przed rozpoczęciem należy zgromadzić niezbędne przedmioty:

- automatyczny dozownik wielodawkowy z lekiem IntronA;
- igłę do wstrzykiwań podskórnych (dostarczoną w opakowaniu);
- wacik (dostępny w opakowaniu).

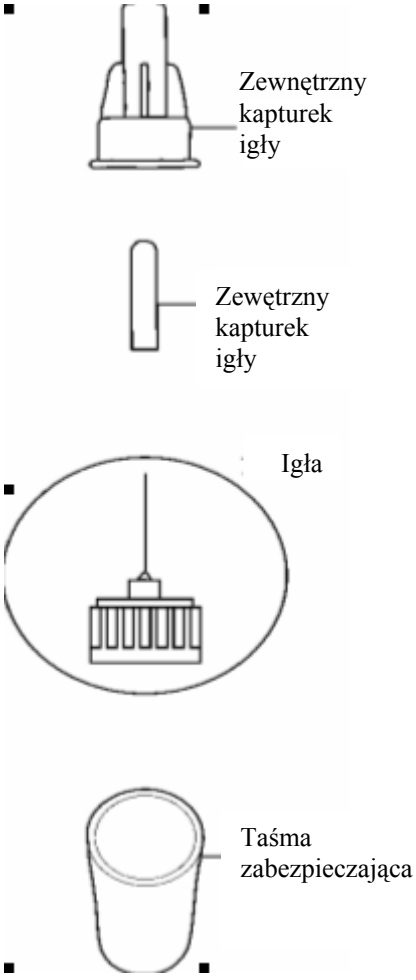
Dokładnie umyć ręce. Igły znajdujące się w opakowaniu należy stosować tylko do podawania leku IntronA. Do podania każdej dawki stosować nową igłę. Przed podaniem należy upewnić się, że roztwór ma temperaturę pokojową (poniżej 25°C).

Ryciny A i B przedstawiają wszystkie części wstrzykiwacza i igły do wstrzykiwań. Najważniejszymi częściami są:

- Skala przycisku określająca wybraną dawkę.
- Kolorowy pasek kodowy o barwie różowej oraz przycisk umieszczony na dole dozownika gdy dozownik jest trzymany nasadką do góry.
- Dozownik jest dokładnie zamknięty tylko wtedy, gdy trójkąt na skali nasadki jest ustawiony w jednej linii ze wskaźnikiem dawkowania na korpusie.



Rycina A



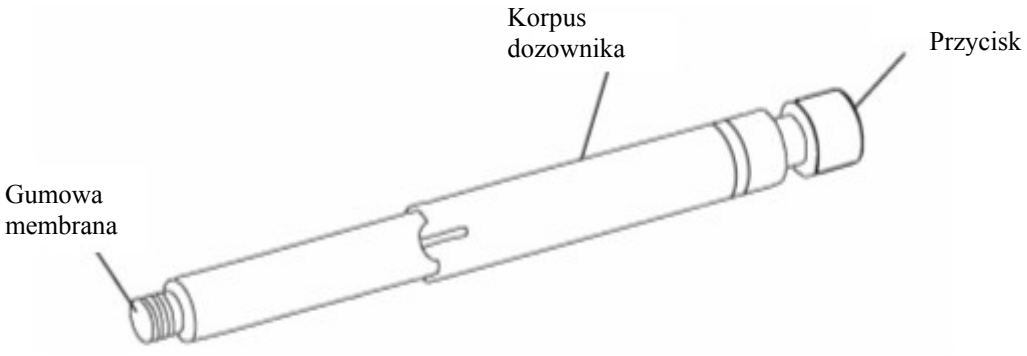
Rycina B

Odmierzenie dawki leku IntronA
Dozownik wyjąć z lodówki około pół godziny przed podaniem, żeby roztwór w dozowniku osiągnął temperaturę pokojową w momencie podania.

Kiedy pacjent jest gotowy do zastrzyku, powinien przygotować dozownik w następujący sposób:

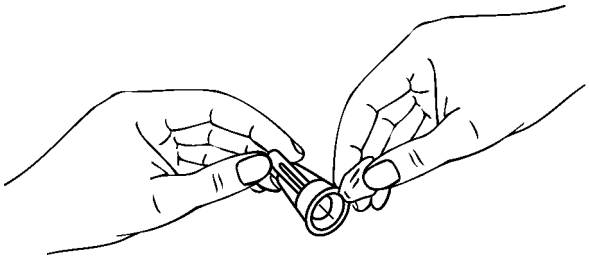
Przed podaniem należy sprawdzić czy lek IntronA roztwór do wstrzykiwań, jest przezroczysty i bezbarwny. Jeśli nie jest przezroczysty lub zawiera stałe cząstki, nie należy go stosować.

Zdjąć nasadkę dozownika i zdezynfekować gumową membranę (patrz Rycina C) za pomocą wacika.



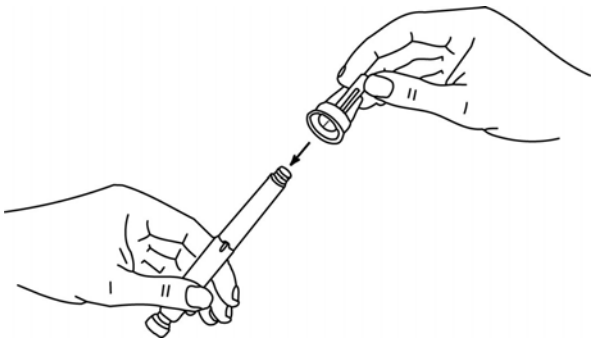
Rycina C

Usunąć taśmę zabezpieczającą igłę. Należy zwrócić uwagę, że po zdjęciu taśmy ochronnej tylna część igły jest odsłonięta (patrz Rycina D).

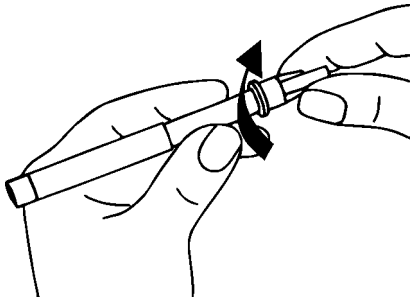


Rycina D

Tak jak pokazano na rycinie E, igłę należy delikatnie nasadzić na dozownik. (Należy zwrócić uwagę, że tylna część igły przebije się przez wcześniej zdezynfekowaną gumową membranę). Teraz należy mocno dokręcić igłę do dozownika, obracając ją w kierunku zgodnym ze wskazówkami zegara (patrz Rycina F).

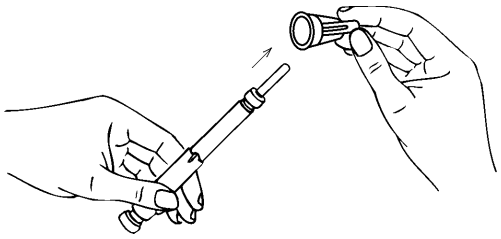


Rycina E

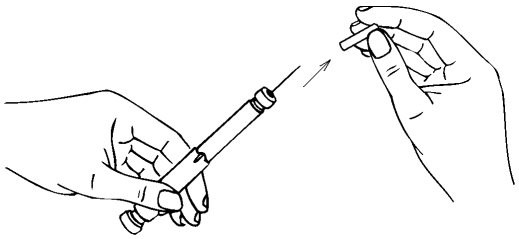


Rycina F

Najpierw należy zdjąć zewnętrzny kapturek igły (Rycina G). Następnie ostrożnie zdjąć wewnętrzny, mając na względzie, że igła jest teraz odsłonięta (Rycina H). Zewnętrzny kapturek należy zachować do późniejszego użytku.



Rycina G

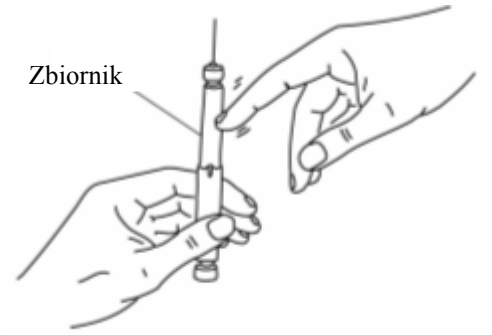


Rycina H

Dozownik jest gotowy do użycia. Ponieważ w czasie przechowywania może zebrać się niewielka ilość powietrza w igle i zbiorniku, kolejną czynnością jest usunięcie wszystkich pęcherzyków powietrza.

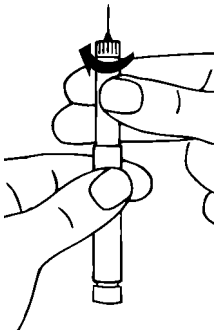
Trzymać dozownik igłą skierowaną do góry.

Popukać palcem w zbiornik tak, aby wszystkie pęcherzyki powietrza podniosły się do szczytu zbiornika, tuż poniżej igły (Rycina I).



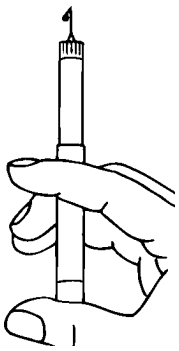
Rycina I

Trzymając dozownik za korpus, obrócić zbiornik w kierunku pokazanym strzałką na Rycinie J (zgodnym z ruchem wskazówek zegara) aż poczuje się kliknięcie.



Rycina J

Trzymając dozownik skierowany do góry, wcisnąć całkowicie przycisk i sprawdzić czy na czubku igły pojawiła się kropla roztworu. (Należy zwrócić uwagę na kroplę znajdującą się na czubku igły, Rycina K, poniżej).

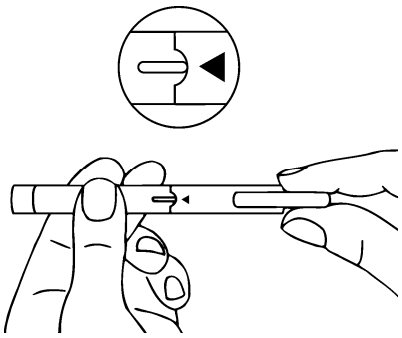


Rycina K

Jeśli nie pojawi się kropla, należy zastosować inny dozownik, a zepsuty zwrócić dostawcy.

Uwaga: pewna ilość powietrza może pozostać w dozowniku. Jest to nieistotne, ponieważ usunięto powietrze z igły i podana dawka będzie odpowiednia.

Nałożyć nasadkę dozownika „trójkątem” naprzeciwko wskaźnika dawkowania, tak jak to pokazano na Rycinie L.

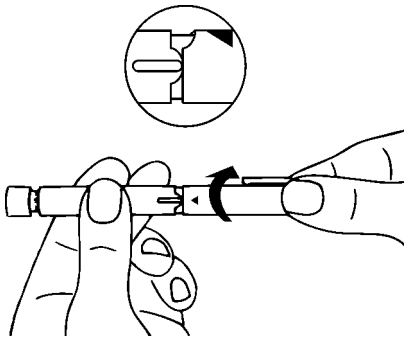


Rycina L

Dozownik jest teraz gotowy do ustawienia dawki. Dozownik należy trzymać za środek zbiornika. Umożliwi to łatwe poruszanie przyciskiem, aby wybrać właściwą dawkę.

W celu ustawienia wymaganej dawki, należy jedną ręką trzymać dozownik za zbiornik w pozycji poziomej. Drugą ręką obrócić nasadkę w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara, jak to pokazuje strzałka na Rycinie M. Następuje podnoszenie się przycisku, wskazującego wybraną dawkę. W celu ustawienia właściwej dawki, należy obrócić kapturek tyle razy, ile zalecono poniżej:

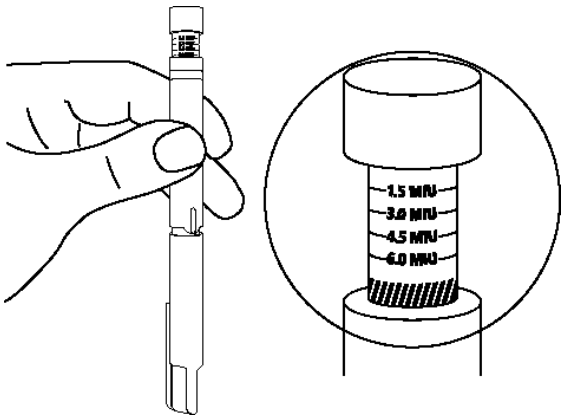
Ilość pełnych obrotów i kliknięć	Odpowiadająca dawka (w milionach j.m.) kiedy stosuje się lek IntronA, roztwór do wstrzykiwań, w automatycznym dozowniku wielodawkowym 60 milionów j.m./dozownik
1 pełny obrót (5 kliknięć)	5
6 kliknięć	6
7 kliknięć	7
8 kliknięć	8
9 kliknięć	9
2 pełne obroty (10 kliknięć)	10
11 kliknięć	11
12 kliknięć	12
13 kliknięć	13
14 kliknięć	14
3 pełne obroty (15 kliknięć)	15
16 kliknięć	16
17 kliknięć	17
18 kliknięć	18
19 kliknięć	19
4 pełne obroty (20 kliknięć)*	20



Rycina M

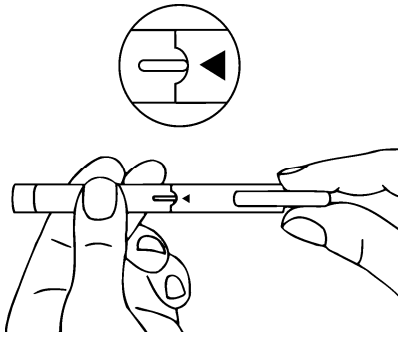
* 4 pełne obroty odpowiadają maksymalnej dawce, którą można podać podczas jednego wstrzyknięcia. Dozownik zaprojektowano tak, aby zawarte w nim 60 milionów j.m. można było podać w dawkach od 5 do 20 milionów j.m. Dozownik dostarczy maksymalnie 12 dawek po 5 milionów j.m. w okresie nieprzekraczającym 4 tygodnie.

Skala przycisku pokaże wybraną dawkę (patrz Rycina N, poniżej). W przypadku dawek odpowiadających pełnym obrotom skala powinna pokrywać się z oznaczeniem wybranej dawki. W przypadku dawek pośrednich otrzymywanych przy użyciu niepełnego obrotu skala powinna znajdować się pomiędzy dwoma odpowiednimi oznaczeniami dawek, które otrzymuje się stosując pełne obroty. Należy teraz sprawdzić czy dawka jest właściwie ustawiona.



Rycina N

Po każdym pełnym obrocie należy sprawdzić czy trójkąt na nasadce dozownika ustawiony jest naprzeciwko wskaźnika dawkowania (patrz rycina O). Jeżeli dawka została ustawiona niewłaściwie, nasadkę należy obrócić do tyłu (przeciwnie do ruchu wskazówek zegara) na tyle, na ile jest to możliwe, aż przycisk znajdzie się w punkcie wyjściowym, i ponownie ustawić właściwą dawkę. Kiedy właściwa dawka zostanie wybrana, można wykonać zastrzyk.



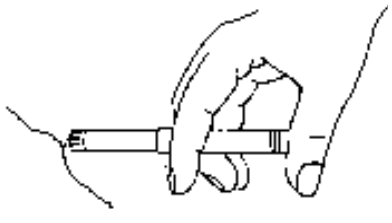
Rycina O

Wstrzyknięcie roztworu

Wybrać miejsce wstrzyknięcia. Najlepszymi miejscami do wykonania wstrzyknięcia są miejsca, gdzie między skórą a mięśniami występuje warstwa tłuszczu: udo, zewnętrzna powierzchnia ramienia (aby zrobić zastrzyk w tym miejscu może być potrzebna pomoc drugiej osoby), brzuch (z wyjątkiem pępka i linii bioder). Wyjątkowo szczupłe osoby, mogą wykonywać zastrzyk jedynie w udo lub w zewnętrzną powierzchnię ramienia. Za każdym razem lek należy wstrzykiwać w inne miejsce.

Należy wyczyścić i zdezynfekować skórę w miejscu, w które będzie podany zastrzyk. Poczekać aż skóra przeschnie. Usunąć osłonę igły. Jedną ręką złapać luźny fałd skóry. Drugą ręką trzymać strzykawkę tak, jak się chwyta ołówek. Wbić igłę w uchwycony fałd skóry pod kątem około 45°.

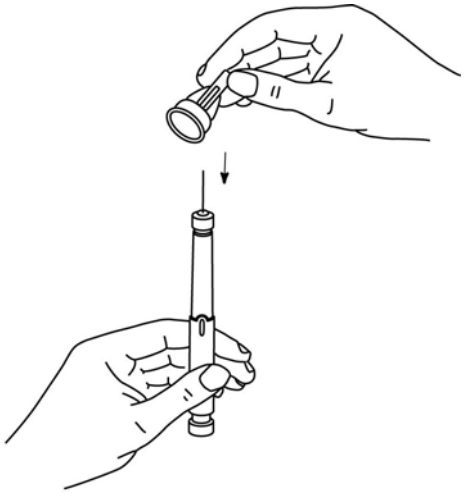
Wcisnąć całkowicie przycisk (patrz Rycina P).



Rycina P

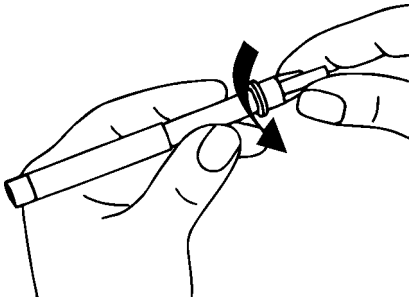
Trzymając przycisk pozostawić igłę w miejscu wstrzyknięcia przez kilka sekund, aby roztwór rozprzestrzenił się pod skórą, a następnie wyjąć.

Ostrożnie nałożyć zewnętrzny kapturek igły (patrz Rycina Q).

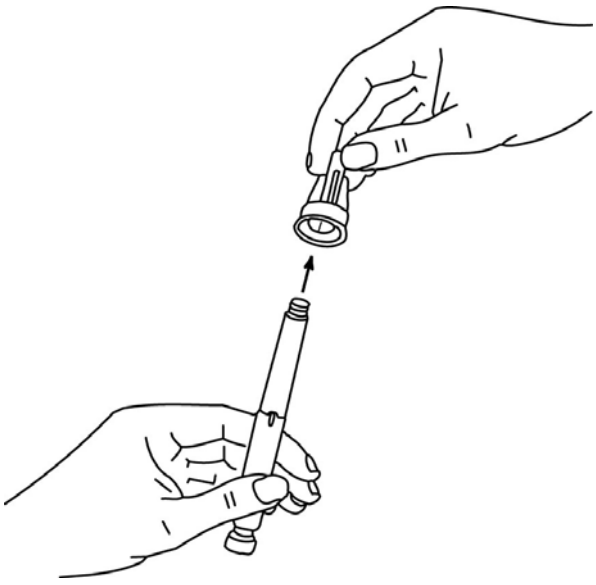


Rycina Q

Odkręcić igłę ruchem przeciwnym do ruchu wskazówek zegara, jak pokazano na Rycinie R. Następnie ostrożnie zdjąć igłę z dozownika, zakryć ją kapturkiem i wyrzucić (patrz Rycina S).

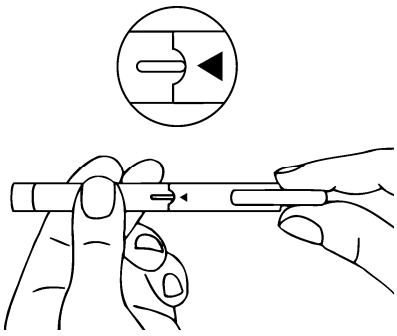


Rycina R



Rycina S

Ponownie nałożyć nasadkę na dozownik, trójkątem naprzeciwko wskaźnika dawkowania, tak jak to pokazano na rycinie T. Następnie schować dozownik do lodówki.



Rycina T