

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IntronA 3 milioane UI/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu soluție injectabilă sau perfuzabilă, conține interferon alfa-2b recombinant produs de *E. coli* prin tehnologia ADN recombinant 3 milioane UI în 0,5 ml soluție.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Soluție limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hepatită cronică B

Tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică B asociată cu dovezi de replicare a virusului hepatitic B [prezența ADN-ului virusului hepatitic B (ADN-VHB) și a antigenului hepatitei B (AgHBe)], valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) și inflamație hepatică activă și/sau fibroză dovedite histologic.

Hepatită cronică C

Înainte de inițierea tratamentului cu IntronA, trebuie luate în considerare rezultatele din cadrul studiilor clinice ce au comparat IntronA cu interferon pegilat (vezi pct. 5.1).

Adulți

IntronA este indicat în tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică C, care prezintă valori crescute ale transaminazelor, fără decompensare hepatică și care sunt pozitivi pentru ARN-ul virusului hepatitic C (ARN-VHC) (vezi pct. 4.4).

Pentru această indicație cea mai bună utilizare a IntronA este în asociere cu ribavirină.

Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți

IntronA este indicat, în asociere cu ribavirină, în tratamentul copiilor cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenților cu hepatită cronică C, netratați anterior, fără decompensare hepatică și care au ARN-VHC pozitiv.

Când este luată decizia de a nu amâna tratamentul până la vârsta adultă, este important de luat în considerare faptul că terapia în asociere induce o inhibare a creșterii ce are ca rezultat o înălțime finală redusă la unii pacienți adulți. Decizia de tratament trebuie luată pentru fiecare caz în parte (vezi pct. 4.4).

Leucemie cu celule păroase

Tratamentul pacienților cu leucemie cu celule păroase.

Leucemie mieloidă cronică

Monoterapie

Tratamentul pacienților adulți cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocatie bcr/abl pozitivă.

Experiența clinică arată că, la majoritatea pacienților tratați, se poate obține un răspuns hematologic și citogenetic major/minor. Un răspuns citogenetic major este definit de < 34% celule leucemice Ph+ prezente în măduva osoasă, în timp ce un răspuns citogenetic minor este definit de $\geq 34\%$, dar < 90% celule Ph+ în măduva osoasă.

Tratament asociat

S-a demonstrat că tratamentul asociat cu interferon alfa-2b și citarabină (Ara-C) administrat în cursul primelor 12 luni de tratament a crescut în mod semnificativ rata răspunsurilor citogenetice majore și a prelungit semnificativ durata supraviețuirii globale la trei ani, în comparație cu monoterapia cu interferon alfa-2b.

Mielom multiplu

Ca terapie de întreținere, la pacienții la care s-a obținut o remisiune obiectivă (o scădere cu peste 50% a proteinelor mielomatoase), ca urmare a chimioterapiei inițiale de inducție.

Experiența clinică curentă arată faptul că terapia de întreținere cu interferon alfa-2b prelungeste faza de platou; cu toate acestea, nu au fost concluzionate efectele asupra supraviețuirii globale.

Limfom folicular

Tratamentul limfomului folicular cu o încărcătură tumorală mare, ca terapie adjuvantă la chimioterapia de inducție într-o asociere adecvată, cum ar fi o schemă asemănătoare schemei CHOP. Încărcătura tumorală mare este definită ca având cel puțin una dintre următoarele caracteristici: masă tumorală mare (> 7 cm), implicarea unui număr de 3 sau mai multe determinări ganglionare (fiecare > 3 cm), simptome sistemice (pierdere în greutate > 10%, febră > 38° C, timp de peste opt zile sau transpirații nocturne), splenomegalie depășind zona ombilicului, obstrucție majoră a organelor sau sindrom de compresie, afectare orbitală sau epidurală, efuziune seroasă sau leucemie.

Tumoră carcinoidă

Tratamentul tumorilor carcinoidice cu metastaze la nivelul ganglionilor limfatici sau al ficatului și cu „sindrom carcinoid”.

Melanom malign

Ca terapie adjuvantă la pacienții care după intervenția chirurgicală nu mai prezintă tumoră, dar la care există un risc crescut de recurență sistemică, de exemplu pacienții cu interesare primară sau recurentă (clinică sau patologică) a ganglionilor limfatici.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în managementul afecțiunii respective.

Nu toate formele de prezentare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Trebuie selectată forma de prezentare și concentrația potrivită.

Dacă apar reacții adverse în cursul tratamentului cu IntronA pentru oricare indicație, dozajul trebuie modificat sau terapia va fi întreruptă temporar, până la remiterea reacțiilor adverse. Dacă în urma ajustării corespunzătoare a dozei se dezvoltă o intoleranță persistentă sau recurentă sau dacă boala progresează, tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt. Medicul va decide dacă în cazul schemelor de tratament de întreținere cu injecții subcutanate pacientul își poate autoadministra doza.

Hepatita cronică B

Doza recomandată este cuprinsă în intervalul 5 până la 10 milioane UI, administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 4 până la 6 luni.

Doza administrată trebuie scăzută cu 50% în cazul apariției unor tulburări hematologice (leucocite < 1500/mm³, granulocite < 1000/mm³, trombocite < 100000/mm³). Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției leucopeniei severe (< 1200/mm³), a neutropeniei severe (< 750/mm³) sau a trombocitopeniei severe (< 70000/mm³).

Pentru toți pacienții, în cazul în care, după 3 – 4 luni de tratament (cu doza maximă tolerată), nu se observă o îmbunătățire a valorilor ADN-VHB seric, tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt.

Hepatita cronică C

Adulți

IntronA se administrează subcutanat în doza recomandată de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) la adulți, în monoterapie, sau în asociere cu ribavirină.

Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți

Se administrează subcutanat IntronA 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) în asociere cu ribavirină, capsule sau soluție orală administrată oral, divizată în 2 prize zilnice, în timpul meselor (dimineața și seara).

(Vezi RCP pentru ribavirină capsule pentru dozele de ribavirină capsule și ghidurile de modificare a dozelor pentru terapia asociată. Pentru pacienții pediatrici cu greutate < 47 kg sau care nu pot înghiți capsule, vezi RCP pentru ribavirină soluție orală.)

Pacienți cu recădere (adulți)

IntronA se administrează în asociere cu ribavirină. Pe baza rezultatelor studiilor clinice, în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 6 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu IntronA în asociere cu ribavirină timp de 6 luni.

Pacienți netratați anterior (adulți)

Eficacitatea IntronA este crescută dacă se administrează în asociere cu ribavirină. IntronA trebuie administrat în monoterapie în special în caz de intoleranță sau contraindicație la ribavirină.

- IntronA în asociere cu ribavirină

Pe baza rezultatelor studiilor clinice în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 12 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu IntronA în asociere cu ribavirină, timp de cel puțin 6 luni.

Tratamentul trebuie continuat pe o perioadă de încă 6 luni (adică în total 12 luni) la pacienții care prezintă ARN-VHC negativ la 6 luni, cu genotip viral 1 (determinat într-o probă prelevată anterior tratamentului) și o încărcătură virală ridicată anterior tratamentului.

În vederea extinderii tratamentului la 12 luni, trebuie să se ia în considerare și alți factori de prognostic negativ (vârsta > 40 ani, sexul masculin, fibroza în punți).

În timpul studiilor clinice, pacienții care nu au obținut un răspuns virologic după 6 luni de tratament (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție) nu au obținut răspuns virologic susținut (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție la șase luni de la întreruperea tratamentului).

- IntronA administrat în monoterapie

Durata optimă a monoterapiei cu IntronA nu a fost deocamdată stabilită definitiv; se recomandă însă ca tratamentul să aibă o durată cuprinsă între 12 - 18 luni.

Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu IntronA administrat în monoterapie timp de cel puțin 3 - 4 luni, moment în care trebuie să se determine statusul ARN-VHC. Tratamentul trebuie continuat de către pacienții care prezintă ARN-VHC negativ.

Pacienți netratați anterior (copii și adolescenți)

Eficacitatea și siguranța IntronA în asociere cu ribavirină s-au studiat la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, netratați anterior.

Durata tratamentului la copii și adolescenți

- Genotip 1: Durata recomandată a tratamentului este 1 an. Pacienții la care nu se observă răspuns virologic la 12 săptămâni este foarte puțin probabil să prezinte răspuns virologic susținut (valoare predictivă negativă 96%). Ca urmare, se recomandă întreruperea tratamentului cu asocierea IntronA/ribavirină la copii și adolescenți dacă ARN-VHC la săptămâna 12 a scăzut $< 2 \log_{10}$ comparativ cu perioada anterioară tratamentului sau dacă prezintă ARN-VHC detectabil la săptămâna 24 de tratament.
- Genotip 2/3: Durata recomandată a tratamentului este de 24 săptămâni.

Leucemie cu celule păroase

Doza recomandată este de 2 milioane UI/m², administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), atât pentru pacienții care au fost, cât și pentru cei care nu au fost supuși splenectomiei. La majoritatea pacienților cu leucemie cu celule păroase, normalizarea uneia sau mai multor variabile hematologice apare într-o perioadă cuprinsă între una până la două luni de tratament cu IntronA. Ameliorarea celor trei variabile hematologice (numărul de granulocite, numărul de trombocite și nivelul de hemoglobină) pot necesita șase luni sau mai mult. Dacă boala nu prezintă o evoluție rapidă sau dacă nu se manifestă o intoleranță severă, trebuie menținută această schemă de tratament.

Leucemie mieloidă cronică

Doza recomandată de IntronA este de 4 până la 5 milioane UI/m², administrate zilnic, subcutanat. S-a demonstrat că unii pacienți obțin un beneficiu în urma tratamentului cu IntronA 5 milioane UI/m², administrat zilnic, subcutanat, în asociere cu citarabina (Ara-C) 20 mg/m², administrată zilnic, subcutanat, timp de 10 zile pe lună (până la o doză maximă zilnică de 40 mg). Când numărul de leucocite este sub control, pentru a menține remisia hematologică se administrează doza maximă tolerată de IntronA (4 – 5 milioane UI/m² și zi).

Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt după 8 – 12 săptămâni, dacă nu se realizează cel puțin o remisie hematologică parțială sau o citoreducție relevantă din punct de vedere clinic.

Mielom multiplu

Terapie de întreținere

La pacienții care se află în faza de platou (o reducere de peste 50% a proteinei mielomatoase) după chimioterapia inițială de inducție, interferon alfa-2b poate fi administrat în monoterapie, subcutanat, în doză de 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile).

Limfom folicular

Interferon alfa-2b poate fi administrat subcutanat, ca adjuvant la chimioterapie, în doză de 5 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 18 luni. Sunt recomandate schemele de tratament de tip CHOP, dar experiența clinică este disponibilă numai pentru schemele de tratament CHVP (asocierea de ciclofosamidă, doxorubicină, tenipozidă și prednisolonă).

Tumoră carcinoidă

Doza uzuală este de 5 milioane UI (3 – 9 milioane UI), administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile). Pentru pacienții cu boală avansată poate fi necesară o doză zilnică de 5 milioane UI. Tratamentul trebuie întrerupt temporar în timpul și după intervenția chirurgicală. Tratamentul poate continua atât timp cât pacientul răspunde la tratamentul cu interferon alfa-2b.

Melanom malign

Ca terapie de inducție, interferon alfa-2b se administrează intravenos, în doză de 20 milioane UI/m², zilnic, timp de cinci zile pe săptămână, pe o perioadă de patru săptămâni; doza de interferon alfa-2b calculată se adaugă în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și se administrează sub forma unei perfuzii cu o durată de 20 minute (vezi pct. 6.6). Ca tratament de întreținere, doza

recomandată este de 10 milioane UI/m², administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 48 săptămâni.

Dacă în timpul tratamentului cu interferon alfa-2b apar reacții adverse severe, îndeosebi dacă granulocitele scad la < 500/mm³ sau dacă alanin aminotransferaza/aspartat aminotransferaza (ALT/AST) cresc la > 5 x limita superioară a valorii normale, tratamentul trebuie întrerupt temporar până când se remite reacția adversă. Tratamentul cu interferon alfa-2b se va relua la 50% din doza anterioară. Dacă intoleranța persistă după ajustarea dozei sau dacă granulocitele scad la < 250/mm³ sau dacă ALT/AST cresc la > 10 x limita superioară a valorii normale, tratamentul cu interferon alfa-2b trebuie întrerupt.

Deși nu se cunoaște doza optimă (minimă) pentru un beneficiu clinic maxim, pacienților trebuie să li se administreze doza recomandată, aceasta putând fi redusă așa cum a fost descris, dacă apar manifestări toxice.

IntronA poate fi administrat utilizând seringi de unică folosință din sticlă sau din plastic.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Antecedente de afecțiuni cardiace severe preexistente, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe.
- Disfuncție renală sau hepatică severă; incluzând cea produsă de metastaze.
- Epilepsie și/sau funcție compromisă a sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 4.4).
- Hepatită cronică cu ciroză hepatică decompensată.
- Hepatită cronică la pacienți care sunt sau au fost tratați recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea pe termen scurt a corticosteroizilor.
- Hepatită autoimună; o boală autoimună în antecedente; sau pacienți cu transplant cu tratament imunosupresor.
- Afecțiune tiroidiană preexistentă, cu excepția cazului în care aceasta poate fi controlată prin tratament convențional.
- Administrarea asociată de IntronA și telbivudină.

Copii și adolescenți

- Existența sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideeație suicidară sau tentativă de suicid.

Tratament asociat cu ribavirină

Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care IntronA se administrează în asociere cu ribavirină la pacienți cu hepatită cronică C.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tulburări psihice și ale sistemului nervos central (SNC)

În cursul tratamentului cu IntronA și chiar după întreruperea tratamentului mai ales în perioada de urmărire de 6 luni, la unii pacienți s-au observat efecte severe la nivelul SNC, în special depresie, ideeație suicidară și tentativă de suicid. Ideeația suicidară sau tentativele de suicid s-au raportat mai frecvent la copiii și adolescenții tratați cu IntronA în asociere cu ribavirină comparativ cu pacienții adulți (2,4% comparativ cu 1%) în timpul tratamentului și a celor 6 luni de urmărire. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au prezentat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență). Alte efecte la nivelul SNC, incluzând comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora, cum ar fi ideeație de omucidere), tulburări bipolare, manie, stare de confuzie sau tulburări ale stării mintale au fost observate cu interferoni alfa. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru orice semne sau simptome de tulburări psihice. Dacă apar astfel de simptome, medicul care a prescris tratamentul trebuie să aibă în vedere gravitatea potențială a acestor reacții adverse, precum și necesitatea instituirii unor măsuri terapeutice adecvate. Dacă simptomele

psihice persistă sau se agravează sau se semnalează ideea de suicidare sau de omucidere, se recomandă întreruperea tratamentului cu IntronA, iar pacientul trebuie urmărit și tratat psihiatric dacă este nevoie.

Pacienți cu tulburări psihice severe prezente sau în antecedente:

Dacă tratamentul cu interferon alfa-2b este considerat necesar la pacienți adulți cu tulburări psihice severe prezente sau în antecedente, acesta poate fi inițiat numai după un diagnostic individualizat corespunzător și un control terapeutic al tulburării psihice.

- Utilizarea de interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu tulburări psihice severe prezente sau în antecedente este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Pacienții care utilizează/consumă abuziv o substanță

Pacienții infectați cu VHC care au concomitent o tulburare legată de consumul unei substanțe (alcool, canabis etc) prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea tulburărilor psihice sau exacerbarea tulburărilor psihice preexistente atunci când sunt tratați cu interferon alfa. Dacă tratamentul cu interferon alfa este considerat necesar la acești pacienți, prezența tulburărilor psihice asociate și potențialul de consum al altor substanțe trebuie evaluate cu atenție și trebuie avută în vedere o abordare terapeutică adecvată înaintea inițierii tratamentului. Dacă este necesar, trebuie luată în considerare o abordare interdisciplinară incluzând un profesionist din domeniul sănătății mintale sau un specialist în dependența de substanțe pentru a evalua, trata și urmări pacientul. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului și chiar după terminarea acestuia. Se recomandă intervenția precoce în cazul reapariției sau dezvoltării tulburărilor psihice sau a tulburărilor legate de consumul unei substanțe.

Copii și adolescenți: creșterea și dezvoltarea (hepatita cronică de tip C)

În timpul tratamentului cu asocierea ribavirină/interferon (standard și pegilat) care durează până la 48 de săptămâni, la pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani au fost observate frecvent scădere în greutate și inhibare a creșterii (vezi pct. 4.8 și 5.1). Datele pe termen lung disponibile la copii tratați cu asocierea interferon standard/ribavirină indică, de asemenea, o întârziere substanțială a creșterii (o scădere > 15 percentile a percentilei înălțimii corespunzătoare vârstei, comparativ cu valorile de referință) la 21% dintre copii (n=20), deși aceștia nu mai urmau tratamentul de mai mult de 5 ani. Înălțimea finală la adult a fost disponibilă la 14 dintre acești copii și s-a demonstrat faptul că 12 au continuat să prezinte deficiențe de creștere în înălțime > 15 percentile, timp de 10 până la 12 ani după încheierea tratamentului.

Evaluarea raportului beneficiu/risc la copii, în funcție de fiecare caz în parte:

Beneficiul așteptat al tratamentului trebuie evaluat cu atenție în funcție de datele de siguranță observate la copii și adolescenți în studiile clinice (vezi pct. 4.8 și 5.1)

- Este important de luat în considerare faptul că tratamentul asociat a indus o inhibare a creșterii care ca rezultat o înălțime finală redusă la unii pacienți adulți.
- Riscul trebuie evaluat în funcție de caracteristicile bolii la copil, cum sunt dovezile de progresie a bolii (în special fibroză), afecțiuni concomitente care pot influența negativ progresia bolii (cum este infecția concomitentă cu HIV), precum și factorii de prognostic ai răspunsului la tratament (genotipul VHC și încărcarea virală).

Oricând este posibil, copilul trebuie tratat după debutul creșterii pubertale, pentru a reduce riscul de inhibare a creșterii. Nu sunt disponibile date despre efectele pe termen lung asupra maturării sexuale.

Reacțiile de hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate acută (de exemplu urticarie, angioedem, bronhoconstricție, anafilaxie) la interferon alfa-2b s-au constatat rar în timpul tratamentului cu IntronA. Dacă apare o astfel de reacție, administrarea acestui medicament trebuie întreruptă și se va institui imediat un tratament medical adecvat. Erupecțiile cutanate temporare nu necesită întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse, incluzând valori prelungite ale parametrilor de coagulare și anomalii ale funcției hepatice

Reacțiile adverse moderate până la severe pot impune modificarea schemei de tratament a pacientului sau, în unele cazuri, întreruperea tratamentului cu IntronA. IntronA crește riscul de decompensare hepatică și deces la pacienții cu ciroză hepatică.

Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care prezintă valori prelungite ale parametrilor de coagulare, care pot indica o decompensare hepatică.

Orice pacient care dezvoltă disfuncții hepatice în timpul tratamentului cu IntronA trebuie monitorizat cu atenție, iar tratamentul trebuie întrerupt dacă se constată o evoluție a semnelor și a simptomelor bolii.

Enzimele hepatice și funcția hepatică trebuie monitorizate cu atenție la pacienții cu ciroză hepatică.

Hipotensiunea arterială

Hipotensiunea arterială poate să apară în cursul tratamentului cu IntronA sau în timp de până la două zile post-tratament și poate necesita tratament de susținere.

Necesitatea hidratării adecvate

La pacienții tratați cu IntronA, trebuie să se mențină o hidratare adecvată, întrucât la unii dintre pacienți s-a observat hipotensiune arterială determinată de depleție lichidiană. Poate fi necesară reechilibrarea hidrică.

Febra

Deoarece febra poate fi asociată cu sindromul pseudogripal, semnalat în mod frecvent în timpul tratamentului cu interferon, trebuie eliminate alte posibile cauze ale febrei persistente.

Pacienții cu afecțiuni medicale debilitante

IntronA se va utiliza cu precauție la pacienții debilitați, cum ar fi cei cu antecedente de boli pulmonare (de exemplu, bronhopneumopatie obstructivă cronică) sau diabet zaharat cu predispoziție la cetoacidoză. Totodată, este necesară prudență la pacienții care prezintă tulburări de coagulare (de exemplu tromboflebită, embolie pulmonară) sau mielosupresie severă.

Afecțiuni pulmonare

La pacienții tratați cu interferon alfa, incluzând la cei tratați cu IntronA, s-au raportat rar apariția de infiltrate pulmonare, pneumonită și pneumonie, care ocazional au fost letale. Nu s-a putut stabili o etiologie certă. Aceste simptome au fost semnalate mai frecvent când shosaikoto, un medicament chinezesc pe bază de plante, s-a administrat concomitent cu interferon alfa (vezi pct. 4.5). La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografia toracică. Dacă radiografia arată prezența infiltratelor pulmonare sau dacă există dovezi ale afectării funcției pulmonare, pacientul trebuie monitorizat cu atenție, iar dacă este cazul, tratamentul cu interferon alfa trebuie întrerupt. Deși s-au semnalat mai frecvent la pacienții cu hepatită cronică C tratați cu interferon alfa, acestea s-au observat și la pacienții cu afecțiuni oncologice, tratați cu interferon alfa. Întreruperea promptă a administrării interferonului alfa și tratamentul cu corticosteroizi par fie asociate cu remiterea evenimentelor adverse pulmonare.

Reacțiile adverse oculare

Rareori, după tratamentul cu interferoni alfa s-au raportat evenimente adverse oculare (vezi pct. 4.8), incluzând hemoragii retiniene, exudate moi vătuite, dezlipire de retină seroasă și obstrucție de arteră sau venă retiniană. Înainte de inițierea tratamentului, la toți pacienții trebuie efectuat un examen oftalmologic. Toți pacienții care acuză modificarea acuității vizuale sau a câmpului vizual sau care prezintă alte simptome de natură oftalmologică în timpul tratamentului cu IntronA trebuie să efectueze imediat un examen oftalmologic complet. În timpul tratamentului cu IntronA se recomandă controlul periodic al vederii, mai ales la pacienții care prezintă boli ce pot fi asociate cu retinopatie, cum ar fi diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială. La pacienții la care apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu IntronA.

Obnubilarea, coma și encefalopatia

Starea de obnubilare semnificativă și coma, inclusiv cazuri de encefalopatie, s-au observat la unii pacienți, de obicei vârstnici, cărora li s-au administrat doze mai mari. Deși aceste efecte sunt în general reversibile, la câțiva pacienți remiterea lor a necesitat o perioadă de timp de până la trei săptămâni. Foarte rar, la doze mari de IntronA s-au semnalat crize convulsive.

Pacienții cu boli cardiace preexistente

Pacienții adulți care prezintă în antecedente insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau aritmii anterioare sau curente și care necesită tratament cu IntronA trebuie monitorizați cu atenție. Este recomandat ca pacienților cu tulburări cardiace preexistente și/sau care sunt în stadii avansate de cancer să li se efectueze electrocardiogramă înainte și în timpul tratamentului. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) răspund, de obicei, la terapia convențională, însă pot impune întreruperea tratamentului cu IntronA. Nu sunt disponibile date la copii și adolescenți cu antecedente de boală cardiacă.

Hipertrigliceridemia

S-au semnalat hipertrigliceridemia și agravarea hipertrigliceridemiei, uneori severă. De aceea, se recomandă monitorizarea nivelului lipidelor.

Pacienții cu psoriazis și sarcoidoză

Având în vedere datele privind exacerbarea bolilor psoriazice preexistente și a sarcoidozei în urma administrării de interferon alfa, se recomandă utilizarea de IntronA la pacienții cu psoriazis sau sarcoidoză numai dacă beneficiul potențial justifică potențialele riscuri.

Rejecția grefei hepatice și renale

Datele preliminare sugerează faptul că tratamentul cu interferon alfa poate fi asociat cu o rată crescută a rejetului de greafă în transplantul de rinichi. Rejetul de greafă de ficat a fost, de asemenea, raportat.

Autoanticorpi și boli autoimune

În timpul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția autoanticorpilor și a bolilor autoimune. Pacienții predispuși la apariția bolilor autoimune pot prezenta un risc mai mare. Pacienții cu semne sau simptome compatibile cu tulburările autoimune trebuie evaluați cu atenție, iar la aceștia trebuie reevaluat raportul risc-beneficiu al continuării tratamentului cu interferon [vezi de asemenea pct. 4.4 Hepatita cronică C, Monoterapie (afecțiuni tiroidiene) și pct. 4.8)].

La pacienții cu hepatită cronică C tratați cu interferon, au fost raportate cazuri de sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (sindrom VKH). Acest sindrom este o afecțiune inflamatorie granulomatoasă care afectează ochii, aparatul auditiv, meningele și pielea. Dacă se suspectează sindromul VKH, tratamentul antiviral trebuie întrerupt și trebuie luat în considerare tratamentul cu corticosteroizi (vezi pct. 4.8).

Chimioterapie concomitentă

Administrarea IntronA în asociere cu alte chimioterapice (de exemplu Ara-C, ciclofosamidă, doxorubicină, tenipozidă) poate duce la creșterea riscului de toxicitate (din punct de vedere al severității și duratei), care poate pune în pericol viața pacientului sau poate fi letală, ca rezultat al administrării concomitente a medicamentului. Evenimentele adverse cel mai frecvent raportate și care prezintă potențial de a pune viața în pericol sau pot fi letale, includ: mucozită, diaree, neutropenie, insuficiență renală și tulburări electrolitice. Din cauza riscului de toxicitate crescută, se impun ajustări atente ale dozelor de IntronA și ale dozelor medicamentelor chimioterapice administrate concomitent (vezi pct. 4.5). Atunci când IntronA este utilizat în asociere cu hidroxiuree, poate crește frecvența și severitatea vasculitei cutanate.

Hepatită cronică C

Terapia asociată cu ribavirină

A se vedea și RCP pentru ribavirină în cazul în care IntronA urmează să se administreze în asociere cu ribavirină pacienților cu hepatită cronică C.

La toți pacienții în studiile cu hepatită cronică C s-a efectuat o puncție biopsie hepatică înainte de includere, dar în unele cazuri (adică la pacienții cu genotip 2 și 3) tratamentul poate fi posibil și fără a avea confirmarea histologică. Trebuie consultate recomandările de tratament actuale pentru a se stabili dacă este necesară efectuarea puncției biopsie hepatică înainte de începerea tratamentului.

Monoterapie

Rar, pacienții adulți tratați pentru hepatită cronică C cu IntronA au dezvoltat tulburări tiroidiene, fie hipotiroidie, fie hipertiroidie. În studiile clinice utilizând tratament cu IntronA, 2,8% dintre pacienți au dezvoltat tulburări tiroidiene. Tulburările au fost controlate prin administrarea terapiei convenționale pentru disfuncții tiroidiene. Nu se cunoaște mecanismul prin care IntronA poate modifica statusul tiroidian. Înaintea inițierii tratamentului cu IntronA pentru tratarea hepatitei cronice C, trebuie evaluate valorile concentrației plasmatice a hormonului de stimulare a tiroidei (TSH). Orice tulburare tiroidiană detectată la acel moment trebuie tratată prin terapie convențională. Tratamentul cu IntronA poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute, prin medicație, în limite normale. Dacă în timpul tratamentului cu IntronA, pacienții dezvoltă simptome care indică o posibilă disfuncție tiroidiană, trebuie să se evalueze valorile TSH. În prezența disfuncției tiroidiene, tratamentul cu IntronA poate fi continuat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. Întreruperea tratamentului cu IntronA nu a condus la rezolvarea disfuncției tiroidiene, apărute în timpul tratamentului (vezi de asemenea Monitorizare tiroidiană suplimentară tiroidiană specifică pentru copii și adolescenți).

Monitorizare tiroidiană suplimentară specifică pentru copii și adolescenți

Aproximativ 12% din copiii tratați cu tratamentul asociat cu interferon alfa-2b și ribavirină au prezentat creșteri ale valorilor hormonului de stimulare tiroidiană (TSH). Alți 4% au avut o scădere temporară sub limita inferioară a valorilor normale. Înainte de inițierea tratamentului cu IntronA, trebuie evaluate valorile TSH și orice tulburare tiroidiană detectată la acel moment trebuie tratată cu terapia convențională. Tratamentul cu IntronA poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. S-au observat disfuncții tiroidiene pe durata tratamentului cu interferon alfa-2b și ribavirină. Dacă se depistează tulburări tiroidiene, statusul tiroidian al pacientului trebuie evaluat și tratat clinic adecvat. Copiii și adolescenții trebuie monitorizați la fiecare 3 luni pentru determinarea unei disfuncții tiroidiene (de exemplu TSH).

Infecție concomitentă VHC/HIV

Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV și la care se administrează terapie antiretrovirală cu activitate intensă (TARAI) pot prezenta un risc mai mare de dezvoltare a acidozei lactice. Este necesară prudență la adăugarea de IntronA și ribavirină la tratamentul TARAI (vezi RCP pentru ribavirină). Pacienții tratați cu IntronA și ribavirină, tratament asociat și cu zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie.

Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu ciroză în stadiu avansat și cărora li se administrează TARAI pot prezenta un risc mai mare de decompensare hepatică și deces. Suplimentarea tratamentului cu interferoni alfa în monoterapie sau în asociere cu ribavirină poate crește riscul la acest subgrup de pacienți.

Infecție concomitentă VHC/VHB

La pacienții cu infecție concomitentă cu virus hepatitic B și C tratați cu interferon au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B (unele cu consecințe grave). Se pare că frecvența acestei reactivări este scăzută.

Toți pacienții trebuie să fie testați pentru existența hepatitei B înaintea inițierii tratamentului cu interferon pentru hepatită C; ulterior, pacienții cu infecție concomitentă cu virus hepatitic B și C trebuie monitorizați și tratați conform ghidurilor clinice curente.

Tulburări dentare și parodontale

Tulburările dentare și parodontale care pot conduce la pierderea danturii au fost raportate la pacienții la care s-a administrat IntronA asociat cu ribavirină. În plus, uscăciunea gurii poate avea un efect dăunător asupra danturii și mucoasei bucale în timpul administrării pe termen lung a tratamentului asociat cu IntronA și ribavirină. Pacienții trebuie să se spele pe dinți de două ori pe zi și să facă

examene dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă această reacție apare, pacienții trebuie sfătuiți să își clătească bine gura după episod.

Teste de laborator

Testele hematologice standard și analizele de biochimie a sângelui (numărul total și diferențiat de elemente sanguine, numărul de trombocite, electroliți, enzime hepatice, proteine serice, bilirubină serică și creatinină serică) trebuie efectuate la toți pacienții înainte și apoi periodic în timpul tratamentului sistemic cu IntronA.

În timpul tratamentului pentru hepatită B și C, se recomandă efectuarea de teste în săptămânile 1, 2, 4, 8, 12, 16, și apoi din două în două luni, pe întreg parcursul tratamentului. Dacă în timpul tratamentului cu IntronA, se observă o creștere bruscă a ALT la valori mai mari sau egale cu de două ori valoarea inițială, tratamentul cu IntronA poate fi continuat, numai dacă nu se constată semne sau simptome de insuficiență hepatică. În timpul creșterii bruște a ALT, trebuie monitorizate o dată la două săptămâni următoarele teste funcționale hepatice: ALT, timpul de protrombină, fosfataza alcalină, albumina și bilirubina.

La pacienții tratați pentru melanom malign, funcția hepatică, numărul de leucocite și formula leucocitară trebuie să fie monitorizate săptămânal în timpul fazei de inducție a terapiei și lunar în timpul fazei de întreținere a terapiei.

Efecte asupra fertilității

Interferonul poate avea efecte negative asupra fertilității (vezi pct. 4.6 și pct. 5.3).

Informații importante referitoare la anumite componente ale IntronA

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per 0,5 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Narcoticele, hipnoticele sau sedativele trebuie administrate cu precauție când sunt folosite concomitent cu IntronA.

Nu au fost încă evaluate complet interacțiunile dintre IntronA și alte medicamente. Trebuie să se manifeste precauție la administrarea IntronA în asocieri cu alte medicamente cu potențial mielosupresor.

Interferonii pot afecta procesele metabolice oxidative. Acest aspect trebuie avut în vedere în timpul tratamentului concomitent cu medicamente metabolizate pe această cale, cum ar fi derivații xantinici teofilina sau aminofilina. În timpul terapiei concomitente cu derivați xantinici, trebuie monitorizate concentrațiile de teofilină din ser, iar doza trebuie ajustată, dacă este cazul.

Infiltratele pulmonare, pneumonita și pneumonia, având uneori drept consecință decesul pacientului, au fost observate rar la pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei cărora li s-a administrat IntronA. Nu a fost definită etiologia. Aceste simptome s-au semnalat mai frecvent în cazul administrării concomitente de interferon alfa și shosaikoto, un medicament chinezesc pe bază de plante (vezi pct. 4.4).

Administrarea IntronA împreună cu alte chimioterapice (de exemplu, Ara-C, ciclofosfamidă, doxorubicină, tenipozidă) poate să determine un risc crescut de toxicitate (din punct de vedere al severității și duratei) (vezi pct. 4.4.).

Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care IntronA se administrează în asocieri cu ribavirină la pacienții cu hepatită cronică C.

Un studiu clinic care a investigat administrarea asociată de telbivudină, 600 mg pe zi, cu interferon alfa-2a pegilat, 180 micrograme administrat subcutanat o dată pe săptămână, indică faptul că această asociere implică un risc crescut de dezvoltare a neuropatiei periferice. Nu este cunoscut mecanismul care stă la baza acestor evenimente (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5 din RCP-ul pentru telbivudină). Mai mult, siguranța și eficacitatea administrării de telbivudină în asociere cu interferonii în tratamentul hepatitei cronice tip B nu au fost demonstrate. Prin urmare, administrarea asociată de IntronA și telbivudină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului. La pacientele tratate cu interferon leucocitar uman, s-au observat concentrații plasmatiche scăzute de estradiol și progesteron.

IntronA trebuie utilizat cu prudență la bărbații aflați la vârsta fertilă.

Tratamentul asociat cu ribavirină

Ribavirina determină malformații congenitale grave atunci când se administrează în timpul sarcinii. Atunci când se administrează IntronA în asociere cu ribavirină, pentru a evita sarcina, este necesară precauție extremă la pacienții de sex feminin și la partenerii lor de sex masculin. În timpul tratamentului și 4 luni după terminarea acestuia, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă. Pacienții de sex masculin sau partenerii lor trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă pe durata tratamentului și timp de 7 luni după terminarea tratamentului (vezi RCP pentru ribavirină).

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea interferon alfa-2b la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. IntronA se va utiliza în cursul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Tratamentul asociat cu ribavirină

Tratamentul cu ribavirină este contraindicat la femeile gravide.

Alăptarea

Nu se știe dacă componentele acestui medicament se excretă în laptele uman.

Din cauza potențialului de apariție a reacțiilor adverse ale IntronA la sugari, trebuie să se întrerupă alăptarea înainte de inițierea tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții trebuie avertizați că pot dezvolta oboseală, somnolență sau stare de confuzie în timpul tratamentului cu IntronA și de aceea este recomandat să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Vezi RCP-ul pentru ribavirină – reacții adverse, în cazul în care IntronA urmează să se administreze în asociere cu ribavirină, la pacienții cu hepatită cronică C.

În studiile clinice efectuate pentru o gamă largă de afecțiuni și utilizând o gamă variată de doze (de la 6 milioane UI/m² și săptămână în leucemia cu celule păroase, până la 100 milioane UI/m² și săptămână în melanom), cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost: febră, oboseală, cefalee și

mialgie. Febra și oboseala au fost adesea reversibile în decurs de 72 ore după întreruperea sau sistarea tratamentului.

Adulți

În studiile clinice efectuate la pacienți cu hepatită C, aceștia au fost tratați cu IntronA în monoterapie sau în asociere cu ribavirină, timp de un an. Tuturor pacienților din aceste studii li s-au administrat 3 milioane UI IntronA, de trei ori pe săptămână. În **Tabelul 1** este prezentată frecvența reacțiilor adverse (legate de tratament) raportate în studiile clinice, la pacienți netratați anterior, tratați timp de un an. Severitatea a fost, în general, ușoară până la moderată.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 1** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice și din cea de după punerea pe piață a medicamentului. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice sau ca urmare a utilizării după punerea pe piață a IntronA în monoterapie sau în asociere cu ribavirină	
Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare: Cu frecvență necunoscută:	Faringită*, infecții virale* Bronșită, sinuzită, herpes simplex (rezistent), rinită Infecție bacteriană Pneumonie [§] , sepsis Reactivarea hepatitei B la pacienții cu infecție concomitentă VHC/VHB
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Leucopenie Trombocitopenie, limfadenopatie, limfopenie Anemie aplastică Aplazia pură a seriei eritrocitare, purpura trombocitopenică idiopatică, purpura trombocitopenică trombotică
Tulburări ale sistemului imunitar[§] Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Sarcoidoză, exacerbarea sarcoidozei Lupus eritematos sistemic, vasculită, artrită reumatoidă (nouă sau agravată), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, reacții de hipersensibilitate acută incluzând urticarie, angioedem, bronhoconstricție, anafilaxie [§]
Tulburări endocrine Frecvente: Foarte rare:	Hipotiroidism [§] , hipertiroidism [§] Diabet zaharat, agravarea diabetului zaharat
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Anorexie Hipocalcemie, deshidratare, hiperuricemie, sete Hiperglicemie, hipertrigliceridemie [§] , creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice[§] Foarte frecvente: Frecvente: Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Depresie, insomnie, anxietate, labilitate emoțională*, agitație, nervozitate Stare de confuzie, tulburări de somn, libido scăzut Ideeație suicidară Suicid, tentative de suicid, comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), psihoză, incluzând halucinații Ideeație homicidă, modificări ale stării mintale, manie, tulburări bipolare

<p>Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente: Mai puțin frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:</p>	<p>Amețeli, cefalee, tulburări de concentrare, xerostomie Tremor, parestezie, hipoestezie, migrenă, hiperemie facială, somnolență, pervertirea gustului Neuropatie periferică Hemoragie cerebrovasculară, ischemie cerebrovasculară, convulsii, afectarea stării de conștiență, encefalopatie Mononeuropatie, comă[§]</p>
<p>Tulburări oculare Foarte frecvente: Frecvente: Rare: Cu frecvență necunoscută:</p>	<p>Vedere încețoșată Conjunctivită, vedere anormală, tulburări ale glandelor lacrimale, durere oculară Hemoragii retiniene[§], retinopatii (incluzând edem macular), obstrucție de arteră sau venă retiniană[§], nevrită optică, edem papilar, scăderea acuității vizuale sau micșorarea câmpului vizual, exudate moi vătuite[§] Dezlipire de retină seroasă</p>
<p>Tulburări acustice și vestibulare Frecvente: Foarte rare:</p>	<p>Vertij, tinitus Pierderea auzului, tulburări auditive</p>
<p>Tulburări cardiace Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:</p>	<p>Palpitații, tahicardie Pericardită Cardiomiopatie Infarct miocardic, ischemie cardiacă Insuficiență cardiacă congestivă, revărsat pericardic, aritmie</p>
<p>Tulburări vasculare Frecvente: Foarte rare:</p>	<p>Hipertensiune arterială Ischemie periferică, hipotensiune arterială[§]</p>
<p>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:</p>	<p>Dispnee*, tuse* Epistaxis, tulburări respiratorii, congestie nazală, rinoree, tuse neproductivă Infiltrate pulmonare[§], pneumonită[§] Fibroză pulmonară, hipertensiune arterială pulmonară[#]</p>
<p>Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:</p>	<p>Greață/vărsături, durere abdominală, diaree, stomatită, dispepsie Stomatită ulcerativă, durere în hipocondrul drept, glosită, gingivită, constipație, scaune moi Pancreatită, colită ischemică, colită ulcerativă, sângerări gingivale Tulburări parodontale NOS, tulburări dentare NOS[§], pigmentarea limbii</p>
<p>Tulburări hepatobiliare Frecvente: Foarte rare:</p>	<p>Hepatomegalie Hepatotoxicitate, (incluzând deces)</p>

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Alopecie, prurit*, xerodermie*, erupție cutanată*, transpirații abundente Psoriazis (nou sau agravat) [§] , erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată eritematoasă, eczeme, eritem, afecțiuni cutanate Sindrom Steven-Jonson, necroliză toxică epidermică, eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Mialgii, artralгии, dureri musculo-scheletice Artrită Rabdomioliză, miozită, crampe musculare, dureri de spate
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente: Foarte rare:	Micțiuni frecvente Anurie, insuficiență renală, sindrom nefrotic
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	Amenoree, mastodinie, dismenoree, menoragie, tulburări menstruale, tulburări vaginale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării*, oboseală, frison, febră [§] , simptome pseudogripale [§] , astenie, iritabilitate, durere toracică, stare generală de rău Durere la locul injectării Necroză la locul injectării, edem facial
Investigații diagnostice Foarte frecvente:	Scădere în greutate

*Aceste evenimente au fost frecvente doar cu IntronA în monoterapie

[§]Vezi pct. 4.4

[#]Efect de clasă pentru medicamentele care conțin interferon, vezi mai jos Hipertensiune arterială pulmonară

Aceste reacții adverse au fost raportate și în cazul monoterapiei cu IntronA.

Reacțiile adverse raportate în cazul hepatitei C sunt reprezentative și pentru situațiile în care IntronA este administrat pentru alte indicații, cu anumite creșteri anticipate ale incidenței dependente de doză. De exemplu, într-un studiu în care s-a analizat tratamentul adjuvant cu IntronA în doză mare la pacienți cu melanom, incidența oboselii, febrei, mialgiilor, neutropeniei/anemiei, anorexiei, stării de greață și vărsături, diareii, frisoanelor, sindromului pseudogripal, depresiei, alopeciei, tulburărilor de gust și ametelelor a fost mai mare decât în studiile efectuate la pacienți cu hepatită C. De asemenea, severitatea a crescut (OMS gradele 3 și 4, la 66 % și, respectiv, 14 % din pacienți) în contextul unui tratament cu doze mai mari, în comparație cu severitatea ușoară până la moderată înregistrată de obicei la doze mici. Reacțiile adverse s-au rezolvat de obicei prin ajustarea dozei.

Evenimentele adverse cardiovasculare (CV), în special aritmiile, par să se coreleze în cea mai mare parte cu o afecțiune CV preexistentă și cu un tratament anterior cu medicamente cardiotoxice (vezi pct. 4.4). Cardiomiopatia, care poate fi reversibilă prin întreruperea tratamentului cu interferon alfa, a fost raportată rar la pacienți care nu prezentau în antecedente semne de boală cardiacă (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială pulmonară (HAP) asociate cu administrarea de medicamente care conțin interferon alfa, în special la pacienții cu factori de risc pentru HAP (cum

sunt hipertensiune portală, infecție cu HIV, ciroză). Evenimentele au fost raportate la intervale de timp diferite, de obicei după câteva luni de la inițierea tratamentului cu interferon alfa.

În cadrul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția unui spectru larg de afecțiuni autoimune și mediate imun, incluzând tulburări tiroidiene, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă (nouă sau agravată), purpură trombocitopenică idiopatică și trombotică, vasculită, neuropatii, incluzând mononeuropatii (vezi și pct. 4.4).

Valorile anormale ale testelor de laborator, semnificative din punct de vedere clinic, care s-au înregistrat mai frecvent în cazul administrării unor doze mai mari de 10 milioane UI zilnic, includ: scăderea numărului de granulocite și de leucocite; scăderi ale concentrației de hemoglobină și ale numărului de trombocite; creșteri ale valorilor fosfatazei alcaline, LDH și ale creatininei serice și azotului ureic din ser. A fost raportată pancitopenie moderată și de cele mai multe ori reversibilă. Creșterea concentrațiilor plasmatice de ALT/AST (SGPT/SGOT) a fost observată ca o anomalie la unii pacienți care nu prezentau hepatită, precum și la pacienți cu hepatită cronică B, care a coincis cu clearance-ul ADN ν viral.

Copii și adolescenți

Hepatită cronică C – Tratamentul în asocieră cu ribavirină

În studiile clinice, din 118 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 16 ani), 6% au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse. În general, profilul reacțiilor adverse la populația limitată de copii și adolescenți studiată a fost similar cu cel observat la adulți, deși există un motiv de îngrijorare specific pediatric, referitor la inhibarea creșterii, deoarece pe durata tratamentului s-a observat scăderea percentilei corespunzătoare înălțimii (scădere medie a percentilei de 9 percentile) și a percentilei greutatei (scădere medie a percentilei de 13 percentile). În decursul perioadei de urmărire de 5 ani după tratament, copiii au avut o înălțime medie corespunzătoare celei de-a 44-a percentilă, care este sub mediana populației standard și mai mică decât creșterea inițială medie (a 48-a percentilă). Douăzeci (21%) din 97 copii au avut o scădere a percentilei corespunzătoare înălțimii > 15 percentile, iar dintre acești 20 de copii, 10 au avut o scădere a percentilei corespunzătoare înălțimii > 30 percentile de la debutul tratamentului până la terminarea perioadei de urmărire (până la 5 ani). Înălțimea finală la adult a fost disponibilă la 14 dintre acești copii și s-a demonstrat faptul că 12 au continuat să prezinte deficiențe de creștere în înălțime > 15 percentile, timp de 10 până la 12 ani după încheierea tratamentului. Pe durata tratamentului de asociat cu IntronA și ribavirină pentru o perioadă de până la 48 de săptămâni, a fost observată inhibarea creșterii ce are ca rezultat o înălțime finală redusă la unii pacienți adulți. În particular, scăderea valorii medii a percentilei corespunzătoare înălțimii, de la valorile inițiale până la terminarea perioadei de urmărire, a fost mai marcată la copiii de vârstă prepubertară (vezi pct. 4.4).

În plus, ideea suicidară sau tentativa de suicid s-au raportat mai frecvent comparativ cu pacienții adulți (2,4% comparativ cu 1%) pe durata tratamentului și pe parcursul perioadei de 6 luni de urmărire după tratament. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au manifestat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență) (vezi pct. 4.4). În plus, tulburările de la locul de injectării, febra, anorexia, vărsăturile și labilitatea emoțională au apărut mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți. La 30% din pacienți au fost necesare modificări ale dozelor, cel mai frecvent pentru anemie și neutropenie.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 2** se bazează pe experiența acumulată din două studii clinice multicentrice la copii și adolescenți. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, < 1/10). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Reacții adverse raportate foarte frecvent și frecvent în studiile clinice la copii și adolescenți tratați cu IntronA în asociere cu ribavirină	
Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente:	Infecții virale, faringită Infecții fungice, infecții bacteriene, infecții pulmonare, otită medie, abcese dentare, herpes simplex, infecții ale tractului urinar, vaginită, gastroenterită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi) Frecvente:	Neoplasm (nespecificat)
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente:	Anemie, neutropenie Trombocitopenie, limfadenopatie
Tulburări endocrine: Foarte frecvente: Frecvente:	Hipotiroidism [§] Hipertiroidism [§] , virilizare
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente:	Anorexie Hipertrigliceridemie [§] , hiperuricemie, creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Depresie, labilitate emoțională, insomnie Ideație suicidară, reacții agresive, confuzie, tulburări de comportament, agitație, somnambulism, anxietate, nervozitate, tulburări de somn, vise anormale, apatie
Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Cefalee, amețeli Hiperkinezie, tremor, disfonie, parestezie, hipoestezie, hiperestezie, afectarea concentrării, somnolență
Tulburări oculare Frecvente:	Conjunctivită, dureri oculare, anomalii de vedere, tulburări ale glandelor lacrimale
Tulburări vasculare Frecvente:	Hiperemie facială, paloare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Frecvente:	Dispnee, tahipnee, epistaxis, tuse, congestie nazală, iritație nazală, rinoree, strănut
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente:	Diaree, vărsături, greață, dureri abdominale Ulcerații orale, stomatită ulcerativă, stomatită, durere în hipocondrul drept, dispepsie, glosită, reflux gastroesofagian, afecțiuni rectale, tulburări gastrointestinale, constipație, scaune moi, dureri dentare, afecțiuni ale dinților

Tulburări hepatobiliare Frecvente:	Anomalii ale funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente:	Alopecie, erupții cutanate Reacții de fotosensibilitate, erupție cutanată maculopapulară, eczemă, acnee, afecțiuni cutanate, afecțiuni ale unghiilor, depigmentări ale pielii, prurit, xerodermie, eritem, echimoze, transpirații abundente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente:	Artralгии, mialгии, dureri musculo-scheletice
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente:	Enurezis, tulburări ale micțiunii, incontinență urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	<u>Femei:</u> amenoree, menoragie, tulburări menstruale, afecțiuni vaginale <u>Bărbați:</u> dureri testiculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente:	Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării, oboseală, frisoane, febră [§] , simptome pseudogripale [§] , stare generală de rău, iritabilitate Dureri toracice, astenie, edem, durere la locul injectării
Investigații diagnostice Foarte frecvente:	Scăderea ratei de creștere (înălțime și/sau greutate scăzute pentru vârsta respectivă) [§]
Leziuni și intoxicații Frecvente:	Leziuni cutanate

[§] Vezi pct. 4.4

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj care să determine manifestări clinice acute. Cu toate acestea, similar altor compuși activi din punct de vedere farmacologic, se recomandă tratamentul simptomatic, cu monitorizarea frecventă a semnelor vitale și supravegherea atentă a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: interferon alfa-2b, codul ATC: L03A B05

IntronA este o formă farmaceutică sterilă, stabilă de interferon alfa-2b înalt purificat, produs prin tehnica ADN-ului recombinant. Interferon alfa-2b recombinant este o proteină solubilă în apă, cu o greutate moleculară de aproximativ 19300 daltoni. Se obține dintr-o clonă de E.coli care găzduiește

un hibrid plasmidic modificat prin inginerie genetică, care cuprinde o genă de interferon alfa-2b din leucocitele umane.

Activitatea IntronA este exprimată în UI, 1 mg de proteină de interferon alfa-2b recombinant corespunzând la $2,6 \times 10^8$ UI. Unitățile Internaționale sunt determinate prin compararea activității interferonului alfa-2b recombinant cu activitatea preparatului de referință internațional de interferon leucocitar uman, stabilit de Organizația Mondială a Sănătății.

Interferonii sunt o familie de molecule proteice mici cu greutatea moleculară de aproximativ 15000 - 21000 daltoni. Aceștia sunt produși și secretați de celule ca răspuns la infecții virale sau la diferiți inductori sintetici și biologici. S-au identificat trei clase majore de interferoni: alfa, beta și gama. Aceste trei clase principale nu sunt omogene și pot conține mai multe specii moleculare diferite de interferon. S-au identificat peste 14 tipuri de interferoni alfa umani, distincți din punct de vedere genetic. IntronA a fost clasificat ca interferon alfa-2b recombinant.

Interferonii își exercită activitățile celulare prin legare de receptori membranari specifici de pe suprafața celulei. Receptorii interferonului uman, izolați din celule limfoblastice umane (Daudi), par să fie proteine foarte asimetrice. Ei prezintă selectivitate pentru interferonii umani, dar nu și pentru cei murinici, sugerând o specificitate dependentă de specie. Studiile cu alte tipuri de interferon au demonstrat existența unei specificități dependente de specie. Cu toate acestea, anumite specii de maimuțe, de exemplu maimuțele rhesus, sunt susceptibile de stimulare farmacodinamică la expunerea la interferoni umani de tip 1.

Rezultatele mai multor studii sugerează faptul că, după legarea de membrana celulară, interferonul inițiază o secvență complexă de evenimente intracelulare care includ inducția anumitor enzime. Se crede că acest proces este cel puțin parțial responsabil de răspunsurile celulare variate la interferon, incluzând inhibarea replicării virale în celulele infectate de virus, supresia proliferării celulare, precum și de activități imunomodulatoare, cum ar fi creșterea activității fagocitare a macrofagelor și creșterea citotoxicității specifice a limfocitelor pentru celulele țintă. Fiecare dintre aceste activități sau toate împreună pot contribui la efectele terapeutice ale interferonului.

În studii care utilizează sisteme de culturi celulare atât animale, cât și umane, precum și xenogrefe de tumori umane la animale, interferonul alfa-2b recombinant a dovedit că are efecte antiproliferative. Acesta a demonstrat o activitate imunomodulatoare semnificativă *in vitro*.

Interferonul alfa-2b recombinant inhibă, de asemenea, replicarea virală *in vitro* și *in vivo*. Deși nu se cunoaște cu exactitate modul de acțiune antivirală a interferonului alfa-2b recombinant, acesta pare să modifice metabolismul celulei gazdă. Această acțiune inhibă replicarea virală sau, dacă replicarea apare, virionii descendenți nu pot părăsi celula.

Hepatita cronică B

Experiența clinică curentă la pacienții cărora continuă să li se administreze tratament cu interferon alfa-2b timp de 4 până la 6 luni arată că terapia poate produce eliminarea ADN-VHB seric. S-a observat o ameliorare a histologiei hepatice. La pacienții adulți care prezintă o pierdere a AgHBe și ADN-VHB, s-a observat o scădere semnificativă a morbidității și mortalității.

Interferonul alfa-2b ($6 \text{ milioane UI/m}^2$, de trei ori pe săptămână, timp de 6 luni) a fost administrat pacienților copii cu hepatită cronică activă de tip B. Din cauza unei deficiențe metodologice, nu a putut fi demonstrată eficacitatea. Mai mult chiar, la copiii tratați cu interferon alfa-2b s-a observat o scădere a ratei de creștere și s-au semnalat unele cazuri de depresie.

Hepatita cronică C la adulți

La pacienții adulți cărora li se administrează interferon în asociere cu ribavirină, rata de răspuns susținut atinsă este de 47%. Eficacitate superioară a fost demonstrată cu asocierea interferon pegilat și ribavirină (rata de răspuns susținut de 61% obținută într-un studiu realizat cu pacienți netratați anterior, folosind doze de ribavirină $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

IntronA administrat în monoterapie sau în asociere cu ribavirină a fost investigat în patru studii clinice randomizate de fază III, la 2552 pacienți netratați anterior cu interferon, care prezentau hepatită cronică C. În cadrul studiilor, s-a comparat eficacitatea IntronA utilizat în monoterapie sau în asociere cu ribavirină. Eficacitatea a fost definită ca răspuns virologic susținut, la 6 luni după încheierea tratamentului. Pacienții eligibili pentru includerea în aceste studii prezentau hepatită cronică C, confirmată de un test ARN-VHC pozitiv realizat prin tehnica reacției în lanț a polimerazei (RLP) (> 100 copii/ml), o biopsie hepatică care confirmă diagnosticul histologic de hepatită cronică, fără o altă cauză care să determine hepatita cronică și valori anormale ale ALT plasmatică.

IntronA s-a administrat în doză de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână, în monoterapie sau în asociere cu ribavirină. Majoritatea pacienților din aceste studii clinice au primit tratament timp de 1 an. Toți pacienții au fost urmăriți timp de încă 6 luni după încheierea tratamentului, în vederea determinării răspunsului virologic susținut. Ratele de răspuns virologic susținut în grupele de pacienți tratați timp de 1 an cu IntronA, în monoterapie sau în asociere cu ribavirină (din 2 studii), sunt prezentate în **Tabelul 3**.

Administrarea concomitentă a IntronA cu ribavirină a crescut de cel puțin două ori eficacitatea IntronA, în tratamentul hepatitei cronice C la pacienții netratați anterior. Genotipul VHC și încărcătura virală inițială sunt factori prognostici despre care se cunoaște că afectează ratele de răspuns. Rata crescută de răspuns la asocierea IntronA + ribavirină, în comparație cu IntronA administrat în monoterapie, se menține la toate subgrupele de pacienți. Beneficiul relativ al asocierii terapeutice IntronA + ribavirină este deosebit de semnificativ în subgrupa de pacienți cea mai dificil de tratat (genotip 1 și încărcătură virală mare) (**Tabelul 3**).

Ratele de răspuns observate în aceste studii au crescut odată cu complianța. Indiferent de genotip, pacienții cărora li s-a administrat IntronA în asociere cu ribavirină și care au primit $\geq 80\%$ din tratament au prezentat un răspuns susținut mai mare la 6 luni după 1 an de tratament, decât pacienții cărora li s-a administrat $< 80\%$ din tratament (56% comparativ cu 32 % în studiul C/198-580).

Tabelul 3 Ratele de răspuns virologic susținut la administrarea IntronA + ribavirină (un an de tratament), în funcție de genotip și încărcătura virală			
Genotip VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Toate genotipurile	16%	41%	47%
Genotip 1	9%	29%	33%
Genotip 1 ≤ 2 milioane copii/ml	25%	33%	45%
Genotip 1 > 2 milioane copii/ml	3%	27%	29%
Genotip 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 milioane UI de trei ori pe săptămână)

I/R IntronA (3 milioane UI de trei ori pe săptămână) + ribavirină (1000/1200 mg/zi)

Pacienții care au infecție concomitentă cu VHC/HIV

Au fost efectuate două studii clinice la pacienți cu infecție concomitentă cu HIV și VHC. Per total, în ambele studii, pacienții la care s-a administrat IntronA plus ribavirină au avut o probabilitate mai mică

de răspuns la tratament, comparativ cu pacienții la care s-a administrat interferon alfa-2b pegilat plus ribavirină. În **Tabelul 4** sunt prezentate răspunsurile la tratament în cele două studii clinice. Studiul 1 (RIBAVIC; P01017) a fost un studiu randomizat, multicentric, care a înrolat 412 pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie interferon alfa-2b pegilat (1,5 μg/kg/săptămână) + ribavirină (800 mg/zi), fie IntronA (3 milioane UI, de trei ori pe săptămână) + ribavirină (800 mg/zi), timp de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni. Studiul 2 (P02080) a fost un studiu randomizat, unicentric, care a înrolat 95 de pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie interferon alfa-2b pegilat (100 sau 150 μg/săptămână, în funcție de greutate) + ribavirină (800-1200 mg/zi, în funcție de greutate), fie IntronA (3 milioane UI, de trei ori pe săptămână) + ribavirină (800-1200 mg/zi, în funcție de greutate). Durata tratamentului a fost de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni, cu excepția pacienților infectați cu genotipurile 2 sau 3 și încărcare virală < 800000 UI/ml (Amplicor) care au fost tratați timp de 24 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni.

Tabelul 4 Răspunsul virologic susținut în funcție de genotip după tratamentul cu IntronA în asociere cu ribavirină comparativ cu interferon alfa-2b pegilat în asociere cu ribavirină la pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV.						
	Studiul 1¹			Studiul 2²		
	interferon alfa-2b pegilat (1,5 μg/kg și săptămână) + ribavirină (800 mg)	IntronA (3 milioane UI TPS) + ribavirină (800 mg)	Valoarea p ^a	interferon alfa-2b pegilat (100 sau 150 ^c μg/săptămână) + ribavirină (800-1200 mg) ^d	IntronA (3 milioane UI TPS) + ribavirină (800-1200 mg) ^d	Valoarea p ^b
Global	27 % (56/205)	20% (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17 % (21/125)	6% (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44 % (35/80)	43% (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

UI = unități internaționale; TPS = de 3 ori pe săptămână.

a: valoarea p pe baza testului Chi pătrat Cochran-Mantel Haenszel.

b: valoarea p pe baza testului chi-pătrat.

c: la subiecții cu greutate < 75 kg s-a administrat interferon alfa-2b pegilat în doză de 100 μg/săptămână, iar la subiecții cu greutate ≥ 75 kg s-a administrat interferon alfa-2b pegilat în doză de 150 μg/săptămână.

d: doza de ribavirină a fost de 800 mg la pacienții < 60 kg, 1000 mg la pacienții cu greutatea cuprinsă între 60-75 kg și de 1200 mg la pacienții > 75 kg.

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

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

Pacienți cu recăderi

Un număr total de 345 pacienți care au prezentat recăderi după tratament cu interferon alfa au fost tratați în două studii clinice în care li s-a administrat IntronA în monoterapie sau în asociere cu ribavirină. La acești pacienți, asocierea ribavirinei la IntronA a crescut de 10 ori eficacitatea IntronA administrat în monoterapie în tratamentul hepatitei cronice C (48,6% comparativ cu 4,7%). Această creștere a eficacității a inclus pierderea VHC seric (< 100 copii/ml, prin RLP), ameliorarea inflamației hepatice și normalizarea ALT și s-a menținut la 6 luni de la încheierea tratamentului.

Date privind eficacitatea pe termen lung

Într-un studiu amplu, au fost înrolați 1071 pacienți, după un tratament anterior în studii cu interferon alfa-2b non-pegilat sau interferon alfa-2b non-pegilat/ribavirină, pentru a evalua durabilitatea răspunsului virologic susținut și pentru a determina impactul negativării virale continue asupra

rezultatelor clinice.. 462 pacienți au terminat cel puțin 5 ani de urmărire și numai 12 din 492 pacienții care au avut răspuns susținut, au prezentat recădere pe durata acestui studiu.

Estimarea Kaplan-Meier pentru răspunsul susținut continuu pe o perioadă de 5 ani este de 97% pentru toți pacienții, cu un interval de încredere de 95% [95%, 99%].

Răspunsul virologic susținut după tratamentul cu interferon alfa-2b non-pegilat (cu sau fără ribavirină) al infecției cronice cu VHC are ca rezultat eliminarea pe termen lung a virusului, oferind o remisie a infecției hepatice și o „vindecare” clinică a infecției cronice cu VHC. Totuși, aceasta nu exclude apariția unor evenimente hepatice la pacienții cu ciroză (incluzând carcinom hepatocelular).

Hepatita cronică C la copii și adolescenți

Au fost realizate trei studii clinice care au inclus copii și adolescenți; două cu interferon standard și ribavirină și unul cu interferon pegilat și ribavirină. Probabilitatea răspunsului a fost mai mică în cazul pacienților care au primit IntronA și ribavirină comparativ cu pacienții care au primit interferon alfa-2b pegilat și ribavirină.

Pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 16 ani cu hepatită cronică C compensată și ARN-VHC detectabil (evaluat de către un laborator central utilizând un test de cercetare a reacției în lanț a polimerazei în timp real – RLP TR) au fost înrolați în două studii multicentrice și li s-a administrat IntronA 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână, plus ribavirină 15 mg/kg și zi, timp de 1 an, urmat de 6 luni de urmărire. Un total de 118 pacienți au fost înrolați: 57% de sex masculin, 80% caucazieni și 78% genotip 1, 64% cu vârsta ≤ 12 ani. Populația înrolată a constat în principal din copii cu hepatită cronică C ușoară până la moderată. În cele două studii multicentrice, ratele de răspuns virologic susținut la copii și adolescenți au fost similare cu cele ale adulților. Din cauza lipsei datelor provenite din aceste două studii clinice multicentrice pentru copii cu progresie severă a bolii precum și din cauza riscului de reacții adverse, raportul beneficiu/risc al asocierii de ribavirină și interferon alfa-2b trebuie evaluat cu atenție la această populație de pacienți (vezi pct. 4.1, 4.4 și 4.8).

Rezultatele studiului sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 5**.

Tabelul 5	Răspuns virologic susținut la pacienții copii și adolescenți netratați anterior
	IntronA 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână + ribavirină 15 mg/kg și zi
Răspuns global ^a (n=118)	54 (46%)*
Genotip 1 (n=92)	33 (36%)*
Genotip 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

*Număr (%) de pacienți

^aDefinit ca ARN-VHC sub limita de detecție utilizând un test de cercetare RLP TR la sfârșitul tratamentului și pe perioada de urmărire

Date privind eficacitatea pe termen lung

Un studiu de urmărire pe termen lung, observațional, cu o durată de 5 ani, a inclus 97 de pacienți pediatrici cu hepatită cronică de tip C, după tratamentul cu interferon standard administrat în studiile multicentrice. Șaptezeci la sută (68/97) dintre subiecții înrolați au terminat acest studiu, dintre care 75% (42/56) au prezentat răspuns susținut. Obiectivul acestui studiu a fost evaluarea anuală a durabilității răspunsului virologic susținut (RVS) și estimarea impactului negativității virale continue asupra rezultatelor clinice la pacienții care au avut răspuns susținut la 24 săptămâni, după 48 săptămâni de tratament cu asocierea interferon alfa-2b și ribavirină. Toți pacienții, cu excepția unui copil, au rămas în categoria cu răspuns virologic susținut în timpul perioadei de urmărire pe termen lung, după terminarea tratamentului asociat cu interferon alfa-2b și ribavirină. Valoarea estimată Kaplan-Meier pentru răspunsul virologic susținut pe o perioadă de 5 ani este 98% [ÎI 95%: 95%, 100%], la pacienții copii și adolescenți tratați cu interferon alfa-2b și ribavirină. În plus, la 98% dintre

pacienți (51/52) cu valori serice ale ALT în limite normale la săptămâna 24 de urmărire, la ultima evaluare s-au menținut valori serice normale ale ALT.

RVS după tratamentul infecției cronice cu VHC cu interferon alfa-2b non-pegilat asociat cu ribavirină determină îndepărtarea pe termen lung a virusului, asigurând remisia infecției hepatice și „vindecarea” clinică a infecției cronice cu VHC. Totuși, aceasta nu exclude apariția evenimentelor hepatice la pacienți cu ciroză (incluzând carcinomul hepatocelular).

Rezultate din studiile clinice cu interferon alfa-2b pegilat și ribavirină

Într-un studiu multicentric, copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 3 și 17 ani, cu hepatită cronică de tip C compensată și cu ARN-VHC detectabil, au fost tratați cu peginterferon alfa-2b, 60 μg /m² plus ribavirină 15 mg/kg pe zi, o dată pe săptămână, pentru o perioadă de 24 sau 48 de săptămâni, pe baza genotipului VHC și a încărcăturii virale inițiale. Toți pacienții au fost planificați pentru o urmărire de 24 de luni după tratament. În total, 107 pacienți au primit tratamentul, din care 52% au fost de sex feminin, 89% caucazieni, 67% cu genotip VHC 1 și 63% cu vârsta < 12 ani. Populația înrolată a inclus în principal copii cu forme ușoare până la moderate de hepatită C. Din cauza lipsei informațiilor provenite de la copii cu progresie severă a bolii, precum și din cauza riscului de efecte adverse, raportul risc/beneficiu al combinației peginterferon alfa-2b și ribavirină trebuie să fie evaluat cu mare atenție la această populație (vezi RCP pentru peginterferon alfa-2b și ribavirină pct. 4.4).

Rezultatele studiului sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 6**.

Toate genotipurile	24 săptămâni	48 săptămâni
	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotipul 1	-	38/72 (53 %)
Genotipul 2	14/15 (93%)	-
Genotipul 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotipul 4	-	4/5 (80%)

a: Răspunsul la tratament a fost definit ca valoare nedetectabilă a ARN-VHC la 24 săptămâni post-tratament, limita inferioară de detecție = 125 UI/ml.

b: n = numărul de respondenți/numărul de subiecți cu un anumit genotip și durata de tratament alocată.

c: Pacienților cu genotip 3 și încărcătură virală mică (< 600000 UI/ml) li s-a administrat tratament pentru o perioadă de 24 săptămâni în timp ce pacienților cu genotipul 3 și încărcătură virală mare (≥ 600000 UI/ml) li s-a administrat tratament pentru o perioadă de 48 săptămâni.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica IntronA s-a studiat la voluntari sănătoși după administrarea subcutanată a unor doze unice de 5 milioane UI/m² și 10 milioane UI, după 5 milioane UI/m² administrate intramuscular și sub forma unei perfuzii intravenoase cu o durată de 30 minute. Concentrațiile medii plasmatice de interferon după injecțiile subcutanate și intramusculare au fost comparabile. C_{max} s-a obținut după 3 până la 12 ore de la administrarea dozei mai mici și după 6 până la 8 ore de la administrarea dozei mai mari. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a interferonului administrat prin injecție a fost de aproximativ 2 până la 3 ore și, respectiv, 6 până la 7 ore. Concentrațiile plasmatice au fost sub limita de detecție după 16 și, respectiv, 24 ore post-injecție. Atât administrarea subcutanată, cât și cea intramusculară au avut drept rezultat biodisponibilitate mai mare de 100%.

După administrarea intravenoasă, concentrațiile plasmatice de interferon au atins valoarea maximă (135 până la 273 UI/ml) până la sfârșitul perfuziei, apoi au scăzut într-un ritm ușor mai rapid decât după administrarea subcutanată sau intramusculară a medicamentului, devenind nedetectabile la patru ore de la administrarea perfuziei. Timpul de înjumătățire prin eliminare a fost de aproximativ 2 ore.

Concentrațiile de interferon din urină au fost sub limita de detecție, în cazul tuturor celor trei căi de administrare.

Testele de evaluare a factorului de neutralizare a interferonului s-au efectuat pe probe de ser prelevate de la pacienți cărora li s-a administrat IntronA, în cadrul unor studii clinice monitorizate de Schering-Plough. Factorii de neutralizare a interferonului sunt anticorpi care blochează activitatea antivirală a interferonului. Incidența clinică a factorilor de neutralizare care se dezvoltă la pacienții bolnavi de cancer, tratați sistemic, este de 2,9%, iar la pacienții cu hepatită cronică este de 6,2%. Titrurile detectabile sunt mici la majoritatea cazurilor și nu au fost asociate în mod regulat cu pierderea răspunsului sau cu orice alt fenomen autoimun. La pacienții cu hepatită nu s-a observat pierderea răspunsului în prezența titrurilor scăzute.

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice după doze multiple pentru IntronA injectabil și ribavirină capsule la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, cu vârsta cuprinsă între 5 și 16 ani, sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 7**. Farmacocinetica IntronA și a ribavirinei (doze normale) este similară la adulți și copii sau adolescenți.

Tabelul 7 Parametri medii farmacocinetici multidoză (% CV) pentru IntronA și ribavirină capsule când sunt administrate la pacienții copii sau adolescenți cu hepatită cronică C		
Parametri	Ribavirină 15 mg/kg și zi divizat în 2 doze (n = 17)	IntronA 3 milioane UI/m ² de trei ori pe săptămână (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
ASC*	29774 (26)	622 (48)
Clearance aparent l/h și kg	0,27 (27)	Nu s-a efectuat

*ASC₁₂ (ng.h/ml) pentru ribavirină; ASC₀₋₂₄ (UI.h/ml) pentru IntronA

Transfer în lichidul seminal

A fost studiat transferul ribavirinei în lichidul seminal. Concentrația de ribavirină în lichidul seminal este de aproximativ două ori mai mare comparativ cu cea din ser. Cu toate acestea, a fost estimată expunerea sistemică la ribavirină a partenerei unui pacient tratat, după un act sexual penetrant, și s-a dovedit a fi extrem de limitată comparativ cu concentrația plasmatică terapeutică a ribavirinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Deși interferonul este, în general, recunoscut ca fiind specific speciei, s-au efectuat studii de toxicitate la animale. Injecțiile cu interferon alfa-2b recombinant uman, administrate timp de până la trei luni, nu au scos în evidență semne de toxicitate la șoareci, șobolani și iepuri. Administrarea zilnică de 20 x 10⁶ UI/kg și zi, timp de 3 luni, la maimuțele cynomolgus, nu a condus la instalarea unor semne importante de toxicitate. Toxicitatea a apărut la maimuțele care au primit 100 x 10⁶ UI/kg și zi, timp de 3 luni.

În studiile privind utilizarea interferonului la alte primat decât omul au apărut tulburări ale ciclului menstrual (vezi pct. 4.4).

Rezultatele studiilor privind reproducerea la animale arată că interferon alfa-2b recombinant nu a fost teratogen la șobolan sau iepure și nici nu a afectat negativ sarcina, dezvoltarea fetală sau capacitatea de reproducere la puii șobolanilor tratați. Interferonul alfa-2b a demonstrat că are efecte abortive la *Macaca mulatta* (maimuțe rhesus) la doze de 90 și 180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrate intramuscular sau subcutanat. Efectele abortive s-au observat la toate grupele de doze (7,5 milioane, 15 milioane și 30 milioane UI/kg) și au fost semnificative din punct de vedere statistic în comparație cu grupele martor, cărora li s-au administrat doze medii și mari (corespunzând la 90 și

180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrată intramuscular sau subcutanat). Se cunoaște că dozele mari de alte forme de interferoni alfa și beta produc efecte anovulatoare și abortive dependente de doză, la maimuțele rhesus.

Studiile de mutagenitate pentru interferon alfa-2b nu au arătat reacții adverse.

IntronA plus ribavirină

Nu au fost efectuate studii la animalele tinere pentru a examina efectele tratamentului cu interferon alfa-2b asupra creșterii, dezvoltării, maturizării sexuale și comportamentului. Rezultatele studiilor preclinice de toxicitate juvenilă au demonstrat o scădere minoră, dependentă de doză, a ratei generale de creștere la șobolanii nou-născuți la care s-a administrat ribavirină (vezi pct. 5.3 al RCP-ului pentru Rebetol, în cazul în care IntronA se administrează în asociere cu ribavirină).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic anhidru
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat
Edetat disodic
Clorură de sodiu
M-crezol
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni.

Pe perioada de valabilitate, pentru a fi transportată, soluția trebuie păstrată la temperaturi de 25°C sau sub 25°C timp de cel mult șapte zile înainte de utilizare. IntronA poate fi reintrodus la frigider în orice moment pe perioada acestor șapte zile. Dacă medicamentul nu este utilizat în această perioadă de șapte zile, nu mai poate fi reintrodus la frigider pentru o nouă perioadă de păstrare și trebuie aruncat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,5 ml soluție (corespunzător la 3 milioane UI) sunt conținuți într-un flacon cu doză unică (sticlă tip I) cu un dop (cauciuc halobutilic), sigiliu (aluminiu) și capac (polipropilenă).

IntronA este disponibil în:

- Cutie cu 1 flacon
- Cutie cu 1 flacon, 1 seringă pentru injecție a 1 ml, 1 ac pentru injecție și 1 tampon dezinfectant
- Cutie cu 6 flacoane, 6 seringi pentru injecție a 1 ml, 6 ace pentru injecție și 6 tampoane dezinfectante

- Cutie cu 12 flacoane, 12 seringi pentru injecție a 1 ml, 12 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Nu toate formele de ambalare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Vă rugăm să selectați cu grijă forma de dozare și concentrația potrivită.

IntronA soluție injectabilă sau perfuzabilă poate fi injectată direct după extragerea dozei necesare din flacon cu o seringă sterilă pentru injecție.

Instrucțiuni detaliate pentru administrarea subcutanată a medicamentului sunt furnizate în prospect (vezi „Cum să vă administrați singur IntronA”).

Prepararea soluției perfuzabile de IntronA pentru administrare intravenoasă: Perfuzia trebuie pregătită imediat înaintea administrării. Pentru a măsura doza necesară se poate utiliza orice mărime a flaconului; cu toate acestea, concentrația finală de interferon din soluția de clorură de sodiu nu trebuie să fie mai mică de 0,3 milioane UI/ml. Doza necesară de IntronA se extrage din flacon (flacoane), se adaugă la 50 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) într-o pungă de PVC sau flacon din sticlă pentru administrare intravenoasă și se administrează în interval de 20 minute.

Nu se administrează niciun alt medicament prin perfuzie concomitent cu IntronA.

La fel ca în cazul tuturor medicamentelor cu administrare parenterală, se verifică vizual soluția injectabilă sau perfuzabilă de IntronA înainte de administrare, pentru a se observa dacă există particule și dacă apar modificări de culoare. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră.

După extragerea dozei orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 martie 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 9 martie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IntronA 5 milioane UI/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu soluție injectabilă sau perfuzabilă, conține interferon alfa-2b recombinant produs de *E. coli* prin tehnologia ADN recombinant 5 milioane UI în 0,5 ml soluție.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Soluție limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hepatită cronică B

Tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică B asociată cu dovezi de replicare a virusului hepatitic B [prezența ADN-ului virusului hepatitic B (ADN-VHB) și a antigenului hepatitei B (AgHBe)], valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) și inflamație hepatică activă și/sau fibroză dovedite histologic.

Hepatită cronică C

Înainte de inițierea tratamentului cu IntronA, trebuie luate în considerare rezultatele din cadrul studiilor clinice ce au comparat IntronA cu interferon pegilat (vezi pct. 5.1).

Adulți

IntronA este indicat în tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică C, care prezintă valori crescute ale transaminazelor, fără decompensare hepatică și care sunt pozitivi pentru ARN-ul virusului hepatitic C (ARN-VHC) (vezi pct. 4.4).

Pentru această indicație cea mai bună utilizare a IntronA este în asociere cu ribavirină.

Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți

IntronA este indicat, în asociere cu ribavirină, în tratamentul copiilor cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenților cu hepatită cronică C, netratați anterior, fără decompensare hepatică și care au ARN-VHC pozitiv.

Când este luată decizia de a nu amâna tratamentul până la vârsta adultă, este important de luat în considerare faptul că terapia în asociere induce o inhibare a creșterii ce are ca rezultat o înălțime finală redusă la unii pacienți adulți. Decizia de tratament trebuie luată pentru fiecare caz în parte (vezi pct. 4.4).

Leucemie cu celule păroase

Tratamentul pacienților cu leucemie cu celule păroase.

Leucemie mieloidă cronică

Monoterapie

Tratamentul pacienților adulți cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocatie bcr/abl pozitivă.

Experiența clinică arată că, la majoritatea pacienților tratați, se poate obține un răspuns hematologic și citogenetic major/minor. Un răspuns citogenetic major este definit de < 34% celule leucemice Ph+ prezente în măduva osoasă, în timp ce un răspuns citogenetic minor este definit de $\geq 34\%$, dar < 90% celule Ph+ în măduva osoasă.

Tratament asociat

S-a demonstrat că tratamentul asociat cu interferon alfa-2b și citarabină (Ara-C) administrat în cursul primelor 12 luni de tratament a crescut în mod semnificativ rata răspunsurilor citogenetice majore și a prelungit semnificativ durata supraviețuirii globale la trei ani, în comparație cu monoterapia cu interferon alfa-2b.

Mielom multiplu

Ca terapie de întreținere, la pacienții la care s-a obținut o remisiune obiectivă (o scădere cu peste 50% a proteinelor mielomatoase), ca urmare a chimioterapiei inițiale de inducție.

Experiența clinică curentă arată faptul că terapia de întreținere cu interferon alfa-2b prelungeste faza de platou; cu toate acestea, nu au fost concluzionate efectele asupra supraviețuirii globale.

Limfom folicular

Tratamentul limfomului folicular cu o încărcătură tumorală mare, ca terapie adjuvantă la chimioterapia de inducție într-o asociere adecvată, cum ar fi o schemă asemănătoare schemei CHOP. Încărcătura tumorală mare este definită ca având cel puțin una dintre următoarele caracteristici: masă tumorală mare (> 7 cm), implicarea unui număr de 3 sau mai multe determinări ganglionare (fiecare > 3 cm), simptome sistemice (pierdere în greutate > 10%, febră > 38° C, timp de peste opt zile sau transpirații nocturne), splenomegalie depășind zona ombilicului, obstrucție majoră a organelor sau sindrom de compresie, afectare orbitală sau epidurală, efuziune seroasă sau leucemie.

Tumoră carcinoidă

Tratamentul tumorilor carcinoidice cu metastaze la nivelul ganglionilor limfatici sau al ficatului și cu „sindrom carcinoid”.

Melanom malign

Ca terapie adjuvantă la pacienții care după intervenția chirurgicală nu mai prezintă tumoră, dar la care există un risc crescut de recurență sistemică, de exemplu pacienții cu interesare primară sau recurentă (clinică sau patologică) a ganglionilor limfatici.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în managementul afecțiunii respective.

Nu toate formele de prezentare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Trebuie selectată forma de prezentare și concentrația potrivită.

Dacă apar reacții adverse în cursul tratamentului cu IntronA pentru oricare indicație, dozajul trebuie modificat sau terapia va fi întreruptă temporar, până la remiterea reacțiilor adverse. Dacă în urma ajustării corespunzătoare a dozei se dezvoltă o intoleranță persistentă sau recurentă sau dacă boala progresează, tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt. Medicul va decide dacă în cazul schemelor de tratament de întreținere cu injecții subcutanate pacientul își poate autoadministra doza.

Hepatita cronică B

Doza recomandată este cuprinsă în intervalul 5 până la 10 milioane UI, administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 4 până la 6 luni.

Doza administrată trebuie scăzută cu 50% în cazul apariției unor tulburări hematologice (leucocite < 1500/mm³, granulocite < 1000/mm³, trombocite < 100000/mm³). Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției leucopeniei severe (< 1200/mm³), a neutropeniei severe (< 750/mm³) sau a trombocitopeniei severe (< 70000/mm³).

Pentru toți pacienții, în cazul în care, după 3 – 4 luni de tratament (cu doza maximă tolerată), nu se observă o îmbunătățire a valorilor ADN-VHB seric, tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt.

Hepatita cronică C

Adulți

IntronA se administrează subcutanat în doza recomandată de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) la adulți, în monoterapie, sau în asociere cu ribavirină.

Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți

Se administrează subcutanat IntronA 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) în asociere cu ribavirină, capsule sau soluție orală administrată oral, divizată în 2 prize zilnice, în timpul meselor (dimineața și seara).

(Vezi RCP pentru ribavirină capsule pentru dozele de ribavirină capsule și ghidurile de modificare a dozelor pentru terapia asociată. Pentru pacienții pediatrici cu greutate < 47 kg sau care nu pot înghiți capsule, vezi RCP pentru ribavirină soluție orală.)

Pacienți cu recădere (adulți)

IntronA se administrează în asociere cu ribavirină. Pe baza rezultatelor studiilor clinice, în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 6 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu IntronA în asociere cu ribavirină timp de 6 luni.

Pacienți netratați anterior (adulți)

Eficacitatea IntronA este crescută dacă se administrează în asociere cu ribavirină. IntronA trebuie administrat în monoterapie în special în caz de intoleranță sau contraindicație la ribavirină.

- IntronA în asociere cu ribavirină

Pe baza rezultatelor studiilor clinice în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 12 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu IntronA în asociere cu ribavirină, timp de cel puțin 6 luni.

Tratamentul trebuie continuat pe o perioadă de încă 6 luni (adică în total 12 luni) la pacienții care prezintă ARN-VHC negativ la 6 luni, cu genotip viral 1 (determinat într-o probă prelevată anterior tratamentului) și o încărcătură virală ridicată anterior tratamentului.

În vederea extinderii tratamentului la 12 luni, trebuie să se ia în considerare și alți factori de prognostic negativ (vârsta > 40 ani, sexul masculin, fibroza în punți).

În timpul studiilor clinice, pacienții care nu au obținut un răspuns virologic după 6 luni de tratament (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție) nu au obținut răspuns virologic susținut (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție la șase luni de la întreruperea tratamentului).

- IntronA administrat în monoterapie

Durata optimă a monoterapiei cu IntronA nu a fost deocamdată stabilită definitiv; se recomandă însă ca tratamentul să aibă o durată cuprinsă între 12 - 18 luni.

Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu IntronA administrat în monoterapie timp de cel puțin 3 - 4 luni, moment în care trebuie să se determine statusul ARN-VHC. Tratamentul trebuie continuat de către pacienții care prezintă ARN-VHC negativ.

Pacienți netratați anterior (copii și adolescenți)

Eficacitatea și siguranța IntronA în asociere cu ribavirină s-au studiat la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, netratați anterior.

Durata tratamentului la copii și adolescenți

- Genotip 1: Durata recomandată a tratamentului este 1 an. Pacienții la care nu se observă răspuns virologic la 12 săptămâni este foarte puțin probabil să prezinte răspuns virologic susținut (valoare predictivă negativă 96%). Ca urmare, se recomandă întreruperea tratamentului cu asocierea IntronA/ribavirină la copii și adolescenți dacă ARN-VHC la săptămâna 12 a scăzut $< 2 \log_{10}$ comparativ cu perioada anterioară tratamentului sau dacă prezintă ARN-VHC detectabil la săptămâna 24 de tratament.
- Genotip 2/3: Durata recomandată a tratamentului este de 24 săptămâni.

Leucemie cu celule păroase

Doza recomandată este de 2 milioane UI/m², administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), atât pentru pacienții care au fost, cât și pentru cei care nu au fost supuși splenectomiei. La majoritatea pacienților cu leucemie cu celule păroase, normalizarea uneia sau mai multor variabile hematologice apare într-o perioadă cuprinsă între una până la două luni de tratament cu IntronA. Ameliorarea celor trei variabile hematologice (numărul de granulocite, numărul de trombocite și nivelul de hemoglobină) pot necesita șase luni sau mai mult. Dacă boala nu prezintă o evoluție rapidă sau dacă nu se manifestă o intoleranță severă, trebuie menținută această schemă de tratament.

Leucemie mieloidă cronică

Doza recomandată de IntronA este de 4 până la 5 milioane UI/m², administrate zilnic, subcutanat. S-a demonstrat că unii pacienți obțin un beneficiu în urma tratamentului cu IntronA 5 milioane UI/m², administrat zilnic, subcutanat, în asociere cu citarabina (Ara-C) 20 mg/m², administrată zilnic, subcutanat, timp de 10 zile pe lună (până la o doză maximă zilnică de 40 mg). Când numărul de leucocite este sub control, pentru a menține remisia hematologică se administrează doza maximă tolerată de IntronA (4 – 5 milioane UI/m² și zi).

Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt după 8 – 12 săptămâni, dacă nu se realizează cel puțin o remisie hematologică parțială sau o citoreducție relevantă din punct de vedere clinic.

Mielom multiplu

Terapie de întreținere

La pacienții care se află în faza de platou (o reducere de peste 50% a proteinei mielomatoase) după chimioterapia inițială de inducție, interferon alfa-2b poate fi administrat în monoterapie, subcutanat, în doză de 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile).

Limfom folicular

Interferon alfa-2b poate fi administrat subcutanat, ca adjuvant la chimioterapie, în doză de 5 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 18 luni. Sunt recomandate schemele de tratament de tip CHOP, dar experiența clinică este disponibilă numai pentru schemele de tratament CHVP (asocierea de ciclofosamidă, doxorubicină, tenipozidă și prednisolonă).

Tumoră carcinoidă

Doza uzuală este de 5 milioane UI (3 – 9 milioane UI), administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile). Pentru pacienții cu boală avansată poate fi necesară o doză zilnică de 5 milioane UI. Tratamentul trebuie întrerupt temporar în timpul și după intervenția chirurgicală. Tratamentul poate continua atât timp cât pacientul răspunde la tratamentul cu interferon alfa-2b.

Melanom malign

Ca terapie de inducție, interferon alfa-2b se administrează intravenos, în doză de 20 milioane UI/m², zilnic, timp de cinci zile pe săptămână, pe o perioadă de patru săptămâni; doza de interferon alfa-2b calculată se adaugă în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și se administrează sub forma unei perfuzii cu o durată de 20 minute (vezi pct. 6.6). Ca tratament de întreținere, doza

recomandată este de 10 milioane UI/m², administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 48 săptămâni.

Dacă în timpul tratamentului cu interferon alfa-2b apar reacții adverse severe, îndeosebi dacă granulocitele scad la < 500/mm³ sau dacă alanin aminotransferaza/aspartat aminotransferaza (ALT/AST) cresc la > 5 x limita superioară a valorii normale, tratamentul trebuie întrerupt temporar până când se remite reacția adversă. Tratamentul cu interferon alfa-2b se va relua la 50% din doza anterioară. Dacă intoleranța persistă după ajustarea dozei sau dacă granulocitele scad la < 250/mm³ sau dacă ALT/AST cresc la > 10 x limita superioară a valorii normale, tratamentul cu interferon alfa-2b trebuie întrerupt.

Deși nu se cunoaște doza optimă (minimă) pentru un beneficiu clinic maxim, pacienților trebuie să li se administreze doza recomandată, aceasta putând fi redusă așa cum a fost descris, dacă apar manifestări toxice.

IntronA poate fi administrat utilizând seringi de unică folosință din sticlă sau din plastic.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Antecedente de afecțiuni cardiace severe preexistente, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe.
- Disfuncție renală sau hepatică severă; incluzând cea produsă de metastaze.
- Epilepsie și/sau funcție compromisă a sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 4.4).
- Hepatită cronică cu ciroză hepatică decompensată.
- Hepatită cronică la pacienți care sunt sau au fost tratați recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea pe termen scurt a corticosteroizilor.
- Hepatită autoimună; o boală autoimună în antecedente; sau pacienți cu transplant cu tratament imunosupresor.
- Afecțiune tiroidiană preexistentă, cu excepția cazului în care aceasta poate fi controlată prin tratament convențional.
- Administrarea asociată de IntronA și telbivudină.

Copii și adolescenți

- Existența sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideatie suicidară sau tentativă de suicid.

Tratament asociat cu ribavirină

Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care IntronA se administrează în asociere cu ribavirină la pacienți cu hepatită cronică C.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tulburări psihice și ale sistemului nervos central (SNC)

În cursul tratamentului cu IntronA și chiar după întreruperea tratamentului mai ales în perioada de urmărire de 6 luni, la unii pacienți s-au observat efecte severe la nivelul SNC, în special depresie, ideatie suicidară și tentativă de suicid. Ideatia suicidară sau tentativele de suicid s-au raportat mai frecvent la copiii și adolescenții tratați cu IntronA în asociere cu ribavirină comparativ cu pacienții adulți (2,4% comparativ cu 1%) în timpul tratamentului și a celor 6 luni de urmărire. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au prezentat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență). Alte efecte la nivelul SNC, incluzând comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora, cum ar fi ideatie de omucidere), tulburări bipolare, manie, stare de confuzie sau tulburări ale stării mintale au fost observate cu interferoni alfa. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru orice semne sau simptome de tulburări psihice. Dacă apar astfel de simptome, medicul care a prescris tratamentul trebuie să aibă în vedere gravitatea potențială a acestor reacții adverse, precum și necesitatea instituirii unor măsuri terapeutice adecvate. Dacă simptomele

psihice persistă sau se agravează sau se semnalează ideea de suicidare sau de omucidere, se recomandă întreruperea tratamentului cu IntronA, iar pacientul trebuie urmărit și tratat psihiatric dacă este nevoie.

Pacienți cu tulburări psihice severe prezente sau în antecedente:

Dacă tratamentul cu interferon alfa-2b este considerat necesar la pacienți adulți cu tulburări psihice severe prezente sau în antecedente, acesta poate fi inițiat numai după un diagnostic individualizat corespunzător și un control terapeutic al tulburării psihice.

- Utilizarea de interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu tulburări psihice severe prezente sau în antecedente este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Pacienții care utilizează/consumă abuziv o substanță

Pacienții infectați cu VHC care au concomitent o tulburare legată de consumul unei substanțe (alcool, canabis etc) prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea tulburărilor psihice sau exacerbarea tulburărilor psihice preexistente atunci când sunt tratați cu interferon alfa. Dacă tratamentul cu interferon alfa este considerat necesar la acești pacienți, prezența tulburărilor psihice asociate și potențialul de consum al altor substanțe trebuie evaluate cu atenție și trebuie avută în vedere o abordare terapeutică adecvată înaintea inițierii tratamentului. Dacă este necesar, trebuie luată în considerare o abordare interdisciplinară incluzând un profesionist din domeniul sănătății mintale sau un specialist în dependența de substanțe pentru a evalua, trata și urmări pacientul. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului și chiar după terminarea acestuia. Se recomandă intervenția precoce în cazul reapariției sau dezvoltării tulburărilor psihice sau a tulburărilor legate de consumul unei substanțe.

Copii și adolescenți: creșterea și dezvoltarea (hepatita cronică de tip C)

În timpul tratamentului cu asocierea ribavirină/interferon (standard și pegilat) care durează până la 48 de săptămâni, la pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani au fost observate frecvent scădere în greutate și inhibare a creșterii (vezi pct. 4.8 și 5.1). Datele pe termen lung disponibile la copii tratați cu asocierea interferon standard/ribavirină indică, de asemenea, o întârziere substanțială a creșterii (o scădere > 15 percentile a percentilei înălțimii corespunzătoare vârstei, comparativ cu valorile de referință) la 21% dintre copii (n=20), deși aceștia nu mai urmau tratamentul de mai mult de 5 ani. Înălțimea finală la adult a fost disponibilă la 14 dintre acești copii și s-a demonstrat faptul că 12 au continuat să prezinte deficiențe de creștere în înălțime > 15 percentile, timp de 10 până la 12 ani după încheierea tratamentului.

Evaluarea raportului beneficiu/risc la copii, în funcție de fiecare caz în parte:

Beneficiul așteptat al tratamentului trebuie evaluat cu atenție în funcție de datele de siguranță observate la copii și adolescenți în studiile clinice (vezi pct. 4.8 și 5.1)

- Este important de luat în considerare faptul că tratamentul asociat a indus o inhibare a creșterii care ca rezultat o înălțime finală redusă la unii pacienți adulți.
- Riscul trebuie evaluat în funcție de caracteristicile bolii la copil, cum sunt dovezile de progresie a bolii (în special fibroză), afecțiuni concomitente care pot influența negativ progresia bolii (cum este infecția concomitentă cu HIV), precum și factorii de prognostic ai răspunsului la tratament (genotipul VHC și încărcarea virală).

Oricând este posibil, copilul trebuie tratat după debutul creșterii pubertale, pentru a reduce riscul de inhibare a creșterii. Nu sunt disponibile date despre efectele pe termen lung asupra maturării sexuale.

Reacțiile de hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate acută (de exemplu urticarie, angioedem, bronhoconstricție, anafilaxie) la interferon alfa-2b s-au constatat rar în timpul tratamentului cu IntronA. Dacă apare o astfel de reacție, administrarea acestui medicament trebuie întreruptă și se va institui imediat un tratament medical adecvat. Erupțiile cutanate temporare nu necesită întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse, incluzând valori prelungite ale parametrilor de coagulare și anomalii ale funcției hepatice

Reacțiile adverse moderate până la severe pot impune modificarea schemei de tratament a pacientului sau, în unele cazuri, întreruperea tratamentului cu IntronA. IntronA crește riscul de decompensare hepatică și deces la pacienții cu ciroză hepatică.

Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care prezintă valori prelungite ale parametrilor de coagulare, care pot indica o decompensare hepatică.

Orice pacient care dezvoltă disfuncții hepatice în timpul tratamentului cu IntronA trebuie monitorizat cu atenție, iar tratamentul trebuie întrerupt dacă se constată o evoluție a semnelor și a simptomelor bolii.

Enzimele hepatice și funcția hepatică trebuie monitorizate cu atenție la pacienții cu ciroză hepatică.

Hipotensiunea arterială

Hipotensiunea arterială poate să apară în cursul tratamentului cu IntronA sau în timp de până la două zile post-tratament și poate necesita tratament de susținere.

Necesitatea hidratării adecvate

La pacienții tratați cu IntronA, trebuie să se mențină o hidratare adecvată, întrucât la unii dintre pacienți s-a observat hipotensiune arterială determinată de depleție lichidiană. Poate fi necesară reechilibrarea hidrică.

Febra

Deoarece febra poate fi asociată cu sindromul pseudogripal, semnalat în mod frecvent în timpul tratamentului cu interferon, trebuie eliminate alte posibile cauze ale febrei persistente.

Pacienții cu afecțiuni medicale debilitante

IntronA se va utiliza cu precauție la pacienții debilitați, cum ar fi cei cu antecedente de boli pulmonare (de exemplu, bronhopneumopatie obstructivă cronică) sau diabet zaharat cu predispoziție la cetoacidoză. Totodată, este necesară prudență la pacienții care prezintă tulburări de coagulare (de exemplu tromboflebită, embolie pulmonară) sau mielosupresie severă.

Afecțiuni pulmonare

La pacienții tratați cu interferon alfa, incluzând la cei tratați cu IntronA, s-au raportat rar apariția de infiltrate pulmonare, pneumonită și pneumonie, care ocazional au fost letale. Nu s-a putut stabili o etiologie certă. Aceste simptome au fost semnalate mai frecvent când shosaikoto, un medicament chinezesc pe bază de plante, s-a administrat concomitent cu interferon alfa (vezi pct. 4.5). La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografia toracică. Dacă radiografia arată prezența infiltratelor pulmonare sau dacă există dovezi ale afectării funcției pulmonare, pacientul trebuie monitorizat cu atenție, iar dacă este cazul, tratamentul cu interferon alfa trebuie întrerupt. Deși s-au semnalat mai frecvent la pacienții cu hepatită cronică C tratați cu interferon alfa, acestea s-au observat și la pacienții cu afecțiuni oncologice, tratați cu interferon alfa. Întreruperea promptă a administrării interferonului alfa și tratamentul cu corticosteroizi par fie asociate cu remiterea evenimentelor adverse pulmonare.

Reacțiile adverse oculare

Rareori, după tratamentul cu interferoni alfa s-au raportat evenimente adverse oculare (vezi pct. 4.8), incluzând hemoragii retiniene, exudate moi vătuite, dezlipire de retină seroasă și obstrucție de arteră sau venă retiniană. Înainte de inițierea tratamentului, la toți pacienții trebuie efectuat un examen oftalmologic. Toți pacienții care acuză modificarea acuității vizuale sau a câmpului vizual sau care prezintă alte simptome de natură oftalmologică în timpul tratamentului cu IntronA trebuie să efectueze imediat un examen oftalmologic complet. În timpul tratamentului cu IntronA se recomandă controlul periodic al vederii, mai ales la pacienții care prezintă boli ce pot fi asociate cu retinopatie, cum ar fi diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială. La pacienții la care apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu IntronA.

Obnubilarea, coma și encefalopatia

Starea de obnubilare semnificativă și coma, inclusiv cazuri de encefalopatie, s-au observat la unii pacienți, de obicei vârstnici, cărora li s-au administrat doze mai mari. Deși aceste efecte sunt în general reversibile, la câțiva pacienți remiterea lor a necesitat o perioadă de timp de până la trei săptămâni. Foarte rar, la doze mari de IntronA s-au semnalat crize convulsive.

Pacienții cu boli cardiace preexistente

Pacienții adulți care prezintă în antecedente insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau aritmii anterioare sau curente și care necesită tratament cu IntronA trebuie monitorizați cu atenție. Este recomandat ca pacienților cu tulburări cardiace preexistente și/sau care sunt în stadii avansate de cancer să li se efectueze electrocardiogramă înainte și în timpul tratamentului. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) răspund, de obicei, la terapia convențională, însă pot impune întreruperea tratamentului cu IntronA. Nu sunt disponibile date la copii și adolescenți cu antecedente de boală cardiacă.

Hipertrigliceridemia

S-au semnalat hipertrigliceridemia și agravarea hipertrigliceridemiei, uneori severă. De aceea, se recomandă monitorizarea nivelului lipidelor.

Pacienții cu psoriazis și sarcoidoză

Având în vedere datele privind exacerbarea bolilor psoriazice preexistente și a sarcoidozei în urma administrării de interferon alfa, se recomandă utilizarea de IntronA la pacienții cu psoriazis sau sarcoidoză numai dacă beneficiul potențial justifică potențialele riscuri.

Rejecția grefei hepatice și renale

Datele preliminare sugerează faptul că tratamentul cu interferon alfa poate fi asociat cu o rată crescută a rejetului de greafă în transplantul de rinichi. Rejetul de greafă de ficat a fost, de asemenea, raportat.

Autoanticorpi și boli autoimune

În timpul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția autoanticorpilor și a bolilor autoimune. Pacienții predispuși la apariția bolilor autoimune pot prezenta un risc mai mare. Pacienții cu semne sau simptome compatibile cu tulburările autoimune trebuie evaluați cu atenție, iar la aceștia trebuie reevaluat raportul risc-beneficiu al continuării tratamentului cu interferon [vezi de asemenea pct. 4.4 Hepatita cronică C, Monoterapie (afecțiuni tiroidiene) și pct. 4.8)].

La pacienții cu hepatită cronică C tratați cu interferon, au fost raportate cazuri de sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (sindrom VKH). Acest sindrom este o afecțiune inflamatorie granulomatoasă care afectează ochii, aparatul auditiv, meningele și pielea. Dacă se suspectează sindromul VKH, tratamentul antiviral trebuie întrerupt și trebuie luat în considerare tratamentul cu corticosteroizi (vezi pct. 4.8).

Chimioterapie concomitentă

Administrarea IntronA în asociere cu alte chimioterapice (de exemplu Ara-C, ciclofosamidă, doxorubicină, tenipozidă) poate duce la creșterea riscului de toxicitate (din punct de vedere al severității și duratei), care poate pune în pericol viața pacientului sau poate fi letală, ca rezultat al administrării concomitente a medicamentului. Evenimentele adverse cel mai frecvent raportate și care prezintă potențial de a pune viața în pericol sau pot fi letale, includ: mucozită, diaree, neutropenie, insuficiență renală și tulburări electrolitice. Din cauza riscului de toxicitate crescută, se impun ajustări atente ale dozelor de IntronA și ale dozelor medicamentelor chimioterapice administrate concomitent (vezi pct. 4.5). Atunci când IntronA este utilizat în asociere cu hidroxiuree, poate crește frecvența și severitatea vasculitei cutanate.

Hepatită cronică C

Terapia asociată cu ribavirină

A se vedea și RCP pentru ribavirină în cazul în care IntronA urmează să se administreze în asociere cu ribavirină pacienților cu hepatită cronică C.

La toți pacienții în studiile cu hepatită cronică C s-a efectuat o puncție biopsie hepatică înainte de includere, dar în unele cazuri (adică la pacienții cu genotip 2 și 3) tratamentul poate fi posibil și fără a avea confirmarea histologică. Trebuie consultate recomandările de tratament actuale pentru a se stabili dacă este necesară efectuarea puncției biopsie hepatică înainte de începerea tratamentului.

Monoterapie

Rar, pacienții adulți tratați pentru hepatită cronică C cu IntronA au dezvoltat tulburări tiroidiene, fie hipotiroidie, fie hipertiroidie. În studiile clinice utilizând tratament cu IntronA, 2,8% dintre pacienți au dezvoltat tulburări tiroidiene. Tulburările au fost controlate prin administrarea terapiei convenționale pentru disfuncții tiroidiene. Nu se cunoaște mecanismul prin care IntronA poate modifica statusul tiroidian. Înaintea inițierii tratamentului cu IntronA pentru tratarea hepatitei cronice C, trebuie evaluate valorile concentrației plasmatice a hormonului de stimulare a tiroidei (TSH). Orice tulburare tiroidiană detectată la acel moment trebuie tratată prin terapie convențională. Tratamentul cu IntronA poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute, prin medicație, în limite normale. Dacă în timpul tratamentului cu IntronA, pacienții dezvoltă simptome care indică o posibilă disfuncție tiroidiană, trebuie să se evalueze valorile TSH. În prezența disfuncției tiroidiene, tratamentul cu IntronA poate fi continuat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. Întreruperea tratamentului cu IntronA nu a condus la rezolvarea disfuncției tiroidiene, apărute în timpul tratamentului (vezi de asemenea Monitorizare tiroidiană suplimentară tiroidiană specifică pentru copii și adolescenți).

Monitorizare tiroidiană suplimentară specifică pentru copii și adolescenți

Aproximativ 12% din copiii tratați cu tratamentul asociat cu interferon alfa-2b și ribavirină au prezentat creșteri ale valorilor hormonului de stimulare tiroidiană (TSH). Alți 4% au avut o scădere temporară sub limita inferioară a valorilor normale. Înainte de inițierea tratamentului cu IntronA, trebuie evaluate valorile TSH și orice tulburare tiroidiană detectată la acel moment trebuie tratată cu terapia convențională. Tratamentul cu IntronA poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. S-au observat disfuncții tiroidiene pe durata tratamentului cu interferon alfa-2b și ribavirină. Dacă se depistează tulburări tiroidiene, statusul tiroidian al pacientului trebuie evaluat și tratat clinic adecvat. Copiii și adolescenții trebuie monitorizați la fiecare 3 luni pentru determinarea unei disfuncții tiroidiene (de exemplu TSH).

Infecție concomitentă VHC/HIV

Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV și la care se administrează terapie antiretrovirală cu activitate intensă (TARAI) pot prezenta un risc mai mare de dezvoltare a acidozei lactice. Este necesară prudență la adăugarea de IntronA și ribavirină la tratamentul TARAI (vezi RCP pentru ribavirină). Pacienții tratați cu IntronA și ribavirină, tratament asociat și cu zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie.

Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu ciroză în stadiu avansat și cărora li se administrează TARAI pot prezenta un risc mai mare de decompensare hepatică și deces. Suplimentarea tratamentului cu interferoni alfa în monoterapie sau în asociere cu ribavirină poate crește riscul la acest subgrup de pacienți.

Infecție concomitentă VHC/VHB

La pacienții cu infecție concomitentă cu virus hepatitic B și C tratați cu interferon au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B (unele cu consecințe grave). Frecvența acestei reactivări este scăzută.

Toți pacienții trebuie să fie testați pentru existența hepatitei B înaintea inițierii tratamentului cu interferon pentru hepatită C; ulterior, pacienții cu infecție concomitentă cu virus hepatitic B și C trebuie monitorizați și tratați conform practicii medicale curente.

Tulburări dentare și parodontale

Tulburările dentare și parodontale care pot conduce la pierderea danturii au fost raportate la pacienții la care s-a administrat IntronA asociat cu ribavirină. În plus, uscăciunea gurii poate avea un efect dăunător asupra danturii și mucoasei bucale în timpul administrării pe termen lung a tratamentului asociat cu IntronA și ribavirină. Pacienții trebuie să se spele pe dinți de două ori pe zi și să facă

examene dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă această reacție apare, pacienții trebuie sfătuiți să își clătească bine gura după episod.

Teste de laborator

Testele hematologice standard și analizele de biochimie a sângelui (numărul total și diferențiat de elemente sanguine, numărul de trombocite, electroliți, enzime hepatice, proteine serice, bilirubină serică și creatinină serică) trebuie efectuate la toți pacienții înainte și apoi periodic în timpul tratamentului sistemic cu IntronA.

În timpul tratamentului pentru hepatită B și C, se recomandă efectuarea de teste în săptămânile 1, 2, 4, 8, 12, 16, și apoi din două în două luni, pe întreg parcursul tratamentului. Dacă în timpul tratamentului cu IntronA, se observă o creștere bruscă a ALT la valori mai mari sau egale cu de două ori valoarea inițială, tratamentul cu IntronA poate fi continuat, numai dacă nu se constată semne sau simptome de insuficiență hepatică. În timpul creșterii bruște a ALT, trebuie monitorizate o dată la două săptămâni următoarele teste funcționale hepatice: ALT, timpul de protrombină, fosfataza alcalină, albumina și bilirubina.

La pacienții tratați pentru melanom malign, funcția hepatică, numărul de leucocite și formula leucocitară trebuie să fie monitorizate săptămânal în timpul fazei de inducție a terapiei și lunar în timpul fazei de întreținere a terapiei.

Efecte asupra fertilității

Interferonul poate avea efecte negative asupra fertilității (vezi pct. 4.6 și pct. 5.3).

Informații importante referitoare la anumite componente ale IntronA

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per 0,5 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Narcoticele, hipnoticele sau sedativele trebuie administrate cu precauție când sunt folosite concomitent cu IntronA.

Nu au fost încă evaluate complet interacțiunile dintre IntronA și alte medicamente. Trebuie să se manifeste precauție la administrarea IntronA în asocieri cu alte medicamente cu potențial mielosupresor.

Interferonii pot afecta procesele metabolice oxidative. Acest aspect trebuie avut în vedere în timpul tratamentului concomitent cu medicamente metabolizate pe această cale, cum ar fi derivații xantinici teofilina sau aminofilina. În timpul terapiei concomitente cu derivați xantinici, trebuie monitorizate concentrațiile de teofilină din ser, iar doza trebuie ajustată, dacă este cazul.

Infiltratele pulmonare, pneumonita și pneumonia, având uneori drept consecință decesul pacientului, au fost observate rar la pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei cărora li s-a administrat IntronA. Nu a fost definită etiologia. Aceste simptome s-au semnalat mai frecvent în cazul administrării concomitente de interferon alfa și shosaikoto, un medicament chinezesc pe bază de plante (vezi pct. 4.4).

Administrarea IntronA împreună cu alte chimioterapice (de exemplu, Ara-C, ciclofosfamidă, doxorubicină, tenipozidă) poate să determine un risc crescut de toxicitate (din punct de vedere al severității și duratei) (vezi pct. 4.4.).

Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care IntronA se administrează în asocieri cu ribavirină la pacienții cu hepatită cronică C.

Un studiu clinic care a investigat administrarea asociată de telbivudină, 600 mg pe zi, cu interferon alfa-2a pegilat, 180 micrograme administrat subcutanat o dată pe săptămână, indică faptul că această asociere implică un risc crescut de dezvoltare a neuropatiei periferice. Nu este cunoscut mecanismul care stă la baza acestor evenimente (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5 din RCP-ul pentru telbivudină). Mai mult, siguranța și eficacitatea administrării de telbivudină în asociere cu interferonii în tratamentul hepatitei cronice tip B nu au fost demonstrate. Prin urmare, administrarea asociată de IntronA și telbivudină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului. La pacientele tratate cu interferon leucocitar uman, s-au observat concentrații plasmatiche scăzute de estradiol și progesteron.

IntronA trebuie utilizat cu prudență la bărbații aflați la vârsta fertilă.

Tratamentul asociat cu ribavirină

Ribavirina determină malformații congenitale grave atunci când se administrează în timpul sarcinii. Atunci când se administrează IntronA în asociere cu ribavirină, pentru a evita sarcina, este necesară precauție extremă la pacienții de sex feminin și la partenerii lor de sex masculin. În timpul tratamentului și 4 luni după terminarea acestuia, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă. Pacienții de sex masculin sau partenerii lor trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă pe durata tratamentului și timp de 7 luni după terminarea tratamentului (vezi RCP pentru ribavirină).

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea interferon alfa-2b la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. IntronA se va utiliza în cursul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Tratamentul asociat cu ribavirină

Tratamentul cu ribavirină este contraindicat la femeile gravide.

Alăptarea

Nu se știe dacă componentele acestui medicament se excretă în laptele uman.

Din cauza potențialului de apariție a reacțiilor adverse ale IntronA la sugari, trebuie să se întrerupă alăptarea înainte de inițierea tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții trebuie avertizați că pot dezvolta oboseală, somnolență sau stare de confuzie în timpul tratamentului cu IntronA și de aceea este recomandat să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Vezi RCP-ul pentru ribavirină – reacții adverse, în cazul în care IntronA urmează să se administreze în asociere cu ribavirină, la pacienții cu hepatită cronică C.

În studiile clinice efectuate pentru o gamă largă de afecțiuni și utilizând o gamă variată de doze (de la 6 milioane UI/m² și săptămână în leucemia cu celule păroase, până la 100 milioane UI/m² și săptămână în melanom), cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost: febră, oboseală, cefalee și

mialgie. Febra și oboseala au fost adesea reversibile în decurs de 72 ore după întreruperea sau sistarea tratamentului.

Adulți

În studiile clinice efectuate la pacienți cu hepatită C, aceștia au fost tratați cu IntronA în monoterapie sau în asociere cu ribavirină, timp de un an. Tuturor pacienților din aceste studii li s-au administrat 3 milioane UI IntronA, de trei ori pe săptămână. În **Tabelul 1** este prezentată frecvența reacțiilor adverse (legate de tratament) raportate în studiile clinice, la pacienți netratați anterior, tratați timp de un an. Severitatea a fost, în general, ușoară până la moderată.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 1** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice și din cea de după punerea pe piață a medicamentului. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice sau ca urmare a utilizării după punerea pe piață a IntronA în monoterapie sau în asociere cu ribavirină	
Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare: Cu frecvență necunoscută:	Faringită*, infecții virale* Bronșită, sinuzită, herpes simplex (rezistent), rinită Infecție bacteriană Pneumonie [§] , sepsis Reactivarea hepatitei B la pacienții cu infecție concomitentă VHB/VHC
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Leucopenie Trombocitopenie, limfadenopatie, limfopenie Anemie aplastică Aplazia pură a seriei eritrocitare, purpura trombocitopenică idiopatică, purpura trombocitopenică trombotică
Tulburări ale sistemului imunitar[§] Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Sarcoidoză, exacerbarea sarcoidozei Lupus eritematos sistemic, vasculită, artrită reumatoidă (nouă sau agravată), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, reacții de hipersensibilitate acută incluzând urticarie, angioedem, bronhoconstricție, anafilaxie [§]
Tulburări endocrine Frecvente: Foarte rare:	Hipotiroidism [§] , hipertiroidism [§] Diabet zaharat, agravarea diabetului zaharat
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Anorexie Hipocalcemie, deshidratare, hiperuricemie, sete Hiperglicemie, hipertrigliceridemie [§] , creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice[§] Foarte frecvente: Frecvente: Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Depresie, insomnie, anxietate, labilitate emoțională*, agitație, nervozitate Stare de confuzie, tulburări de somn, libido scăzut Ideeație suicidară Suicid, tentative de suicid, comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), psihoză, incluzând halucinații Ideeație homicidă, modificări ale stării mintale, manie, tulburări bipolare

<p>Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente: Mai puțin frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:</p>	<p>Amețeli, cefalee, tulburări de concentrare, xerostomie Tremor, parestezie, hipoestezie, migrenă, hiperemie facială, somnolență, pervertirea gustului Neuropatie periferică Hemoragie cerebrovasculară, ischemie cerebrovasculară, convulsii, afectarea stării de conștiență, encefalopatie Mononeuropatie, comă[§]</p>
<p>Tulburări oculare Foarte frecvente: Frecvente: Rare: Cu frecvență necunoscută:</p>	<p>Vedere încețoșată Conjunctivită, vedere anormală, tulburări ale glandelor lacrimale, durere oculară Hemoragii retiniene[§], retinopatii (incluzând edem macular), obstrucție de arteră sau venă retiniană[§], nevrită optică, edem papilar, scăderea acuității vizuale sau micșorarea câmpului vizual, exudate moi vătuite[§] Dezlipire de retină seroasă</p>
<p>Tulburări acustice și vestibulare Frecvente: Foarte rare:</p>	<p>Vertij, tinitus Pierderea auzului, tulburări auditive</p>
<p>Tulburări cardiace Frecvente: Mai puțin frecvente Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:</p>	<p>Palpitații, tahicardie Pericardită Cardiomiopatie Infarct miocardic, ischemie cardiacă Insuficiență cardiacă congestivă, revărsat pericardic, aritmie</p>
<p>Tulburări vasculare Frecvente: Foarte rare:</p>	<p>Hipertensiune arterială Ischemie periferică, hipotensiune arterială[§]</p>
<p>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:</p>	<p>Dispnee*, tuse* Epistaxis, tulburări respiratorii, congestie nazală, rinoree, tuse neproductivă Infiltrate pulmonare[§], pneumonită[§] Fibroză pulmonară, hipertensiune arterială pulmonară[#]</p>
<p>Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:</p>	<p>Greață/vărsături, durere abdominală, diaree, stomatită, dispepsie Stomatită ulcerativă, durere în hipocondrul drept, glosită, gingivită, constipație, scaune moi Pancreatită, colită ischemică, colită ulcerativă, sângerări gingivale Tulburări parodontale NOS, tulburări dentare NOS[§], pigmentarea limbii</p>
<p>Tulburări hepatobiliare Frecvente: Foarte rare:</p>	<p>Hepatomegalie Hepatotoxicitate, (incluzând deces)</p>

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Alopecie, prurit*, xerodermie*, erupție cutanată*, transpirații abundente Psoriazis (nou sau agravat) [§] , erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată eritematoasă, eczeme, eritem, afecțiuni cutanate Sindrom Steven-Jonson, necroliză toxică epidermică, eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Mialgii, artralгии, dureri musculo-scheletice Artrită Rabdomioliză, miozită, crampe musculare, dureri de spate
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente: Foarte rare:	Micțiuni frecvente Anurie, insuficiență renală, sindrom nefrotic
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	Amenoree, mastodinie, dismenoree, menoragie, tulburări menstruale, tulburări vaginale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării*, oboseală, frison, febră [§] , simptome pseudogripale [§] , astenie, iritabilitate, durere toracică, stare generală de rău Durere la locul injectării Necroză la locul injectării, edem facial
Investigații diagnostice Foarte frecvente:	Scădere în greutate

*Aceste evenimente au fost frecvente doar cu IntronA în monoterapie

[§]Vezi pct. 4.4

[#]Efect de clasă pentru medicamentele care conțin interferon, vezi mai jos Hipertensiune arterială pulmonară

Aceste reacții adverse au fost raportate și în cazul monoterapiei cu IntronA.

Reacțiile adverse raportate în cazul hepatitei C sunt reprezentative și pentru situațiile în care IntronA este administrat pentru alte indicații, cu anumite creșteri anticipate ale incidenței dependente de doză. De exemplu, într-un studiu în care s-a analizat tratamentul adjuvant cu IntronA în doză mare la pacienți cu melanom, incidența oboselii, febrei, mialgiilor, neutropeniei/anemiei, anorexiei, stării de greață și vărsături, diareii, frisoanelor, sindromului pseudogripal, depresiei, alopeciei, tulburărilor de gust și ametelelor a fost mai mare decât în studiile efectuate la pacienți cu hepatită C. De asemenea, severitatea a crescut (OMS gradele 3 și 4, la 66 % și, respectiv, 14 % din pacienți) în contextul unui tratament cu doze mai mari, în comparație cu severitatea ușoară până la moderată înregistrată de obicei la doze mici. Reacțiile adverse s-au rezolvat de obicei prin ajustarea dozei.

Evenimentele adverse cardiovasculare (CV), în special aritmiile, par să se coreleze în cea mai mare parte cu o afecțiune CV preexistentă și cu un tratament anterior cu medicamente cardiotoxice (vezi pct. 4.4). Cardiomiopatia, care poate fi reversibilă prin întreruperea tratamentului cu interferon alfa, a fost raportată rar la pacienți care nu prezentau în antecedente semne de boală cardiacă (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială pulmonară (HAP) asociate cu administrarea de medicamente care conțin interferon alfa, în special la pacienții cu factori de risc pentru HAP (cum

sunt hipertensiune portală, infecție cu HIV, ciroză). Evenimentele au fost raportate la intervale de timp diferite, de obicei după câteva luni de la inițierea tratamentului cu interferon alfa.

În cadrul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția unui spectru larg de afecțiuni autoimune și mediate imun, incluzând tulburări tiroidiene, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă (nouă sau agravată), purpură trombocitopenică idiopatică și trombotică, vasculită, neuropatii, incluzând mononeuropatii (vezi și pct. 4.4).

Valorile anormale ale testelor de laborator, semnificative din punct de vedere clinic, care s-au înregistrat mai frecvent în cazul administrării unor doze mai mari de 10 milioane UI zilnic, includ: scăderea numărului de granulocite și de leucocite; scăderi ale concentrației de hemoglobină și ale numărului de trombocite; creșteri ale valorilor fosfatazei alcaline, LDH și ale creatininei serice și azotului ureic din ser. A fost raportată pancitopenie moderată și de cele mai multe ori reversibilă. Creșterea concentrațiilor plasmatice de ALT/AST (SGPT/SGOT) a fost observată ca o anomalie la unii pacienți care nu prezentau hepatită, precum și la pacienți cu hepatită cronică B, care a coincis cu clearance-ul ADN ν viral.

Copii și adolescenți

Hepatită cronică C – Tratamentul în asocieră cu ribavirină

În studiile clinice, din 118 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 16 ani), 6% au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse. În general, profilul reacțiilor adverse la populația limitată de copii și adolescenți studiată a fost similar cu cel observat la adulți, deși există un motiv de îngrijorare specific pediatric, referitor la inhibarea creșterii, deoarece pe durata tratamentului s-a observat scăderea percentilei corespunzătoare înălțimii (scădere medie a percentilei de 9 percentile) și a percentilei greutatei (scădere medie a percentilei de 13 percentile). În decursul perioadei de urmărire de 5 ani după tratament, copiii au avut o înălțime medie corespunzătoare celei de-a 44-a percentilă, care este sub mediana populației standard și mai mică decât creșterea inițială medie (a 48-a percentilă). Douăzeci (21%) din 97 copii au avut o scădere a percentilei corespunzătoare înălțimii > 15 percentile, iar dintre acești 20 de copii, 10 au avut o scădere a percentilei corespunzătoare înălțimii > 30 percentile de la debutul tratamentului până la terminarea perioadei de urmărire (până la 5 ani). Înălțimea finală la adult a fost disponibilă la 14 dintre acești copii și s-a demonstrat faptul că 12 au continuat să prezinte deficiențe de creștere în înălțime > 15 percentile, timp de 10 până la 12 ani după încheierea tratamentului. Pe durata tratamentului de asociat cu IntronA și ribavirină pentru o perioadă de până la 48 de săptămâni, a fost observată inhibarea creșterii ce are ca rezultat o înălțime finală redusă la unii pacienți adulți. În particular, scăderea valorii medii a percentilei corespunzătoare înălțimii, de la valorile inițiale până la terminarea perioadei de urmărire, a fost mai marcată la copiii de vârstă prepubertară (vezi pct. 4.4).

În plus, ideea suicidară sau tentativa de suicid s-au raportat mai frecvent comparativ cu pacienții adulți (2,4% comparativ cu 1%) pe durata tratamentului și pe parcursul perioadei de 6 luni de urmărire după tratament. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au manifestat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență) (vezi pct. 4.4). În plus, tulburările de la locul de injectării, febra, anorexia, vărsăturile și labilitatea emoțională au apărut mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți. La 30% din pacienți au fost necesare modificări ale dozelor, cel mai frecvent pentru anemie și neutropenie.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 2** se bazează pe experiența acumulată din două studii clinice multicentrice la copii și adolescenți. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, < 1/10). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Reacții adverse raportate foarte frecvent și frecvent în studiile clinice la copii și adolescenți tratați cu IntronA în asociere cu ribavirină	
Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente:	Infecții virale, faringită Infecții fungice, infecții bacteriene, infecții pulmonare, otită medie, abcese dentare, herpes simplex, infecții ale tractului urinar, vaginită, gastroenterită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi) Frecvente:	Neoplasm (nespecificat)
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente:	Anemie, neutropenie Trombocitopenie, limfadenopatie
Tulburări endocrine: Foarte frecvente: Frecvente:	Hipotiroidism [§] Hipertiroidism [§] , virilizare
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente:	Anorexie Hipertrigliceridemie [§] , hiperuricemie, creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Depresie, labilitate emoțională, insomnie Ideație suicidară, reacții agresive, confuzie, tulburări de comportament, agitație, somnambulism, anxietate, nervozitate, tulburări de somn, vise anormale, apatie
Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Cefalee, amețeli Hiperkinezie, tremor, disfonie, parestezie, hipoestezie, hiperestezie, afectarea concentrării, somnolență
Tulburări oculare Frecvente:	Conjunctivită, dureri oculare, anomalii de vedere, tulburări ale glandelor lacrimale
Tulburări vasculare Frecvente:	Hiperemie facială, paloare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Frecvente:	Dispnee, tahipnee, epistaxis, tuse, congestie nazală, iritație nazală, rinoree, strănut
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente:	Diaree, vărsături, greață, dureri abdominale Ulcerații orale, stomatită ulcerativă, stomatită, durere în hipocondrul drept, dispepsie, glosită, reflux gastroesofagian, afecțiuni rectale, tulburări gastrointestinale, constipație, scaune moi, dureri dentare, afecțiuni ale dinților

Tulburări hepatobiliare Frecvente:	Anomalii ale funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente:	Alopecie, erupții cutanate Reacții de fotosensibilitate, erupție cutanată maculopapulară, eczemă, acnee, afecțiuni cutanate, afecțiuni ale unghiilor, depigmentări ale pielii, prurit, xerodermie, eritem, echimoze, transpirații abundente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente:	Artralгии, mialгии, dureri musculo-scheletice
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente:	Enurezis, tulburări ale micțiunii, incontinență urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	<u>Femei:</u> amenoree, menoragie, tulburări menstruale, afecțiuni vaginale <u>Bărbați:</u> dureri testiculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente:	Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării, oboseală, frisoane, febră [§] , simptome pseudogripale [§] , stare generală de rău, iritabilitate Dureri toracice, astenie, edem, durere la locul injectării
Investigații diagnostice Foarte frecvente:	Scăderea ratei de creștere (înălțime și/sau greutate scăzute pentru vârsta respectivă) [§]
Leziuni și intoxicații Frecvente:	Leziuni cutanate

[§] Vezi pct. 4.4

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj care să determine manifestări clinice acute. Cu toate acestea, similar altor compuși activi din punct de vedere farmacologic, se recomandă tratamentul simptomatic, cu monitorizarea frecventă a semnelor vitale și supravegherea atentă a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: interferon alfa-2b, codul ATC: L03A B05

IntronA este o formă farmaceutică sterilă, stabilă de interferon alfa-2b înalt purificat, produs prin tehnica ADN-ului recombinant. Interferon alfa-2b recombinant este o proteină solubilă în apă, cu o greutate moleculară de aproximativ 19300 daltoni. Se obține dintr-o clonă de E.coli care găzduiește

un hibrid plasmidic modificat prin inginerie genetică, care cuprinde o genă de interferon alfa-2b din leucocitele umane.

Activitatea IntronA este exprimată în UI, 1 mg de proteină de interferon alfa-2b recombinant corespunzând la $2,6 \times 10^8$ UI. Unitățile Internaționale sunt determinate prin compararea activității interferonului alfa-2b recombinant cu activitatea preparatului de referință internațional de interferon leucocitar uman, stabilit de Organizația Mondială a Sănătății.

Interferonii sunt o familie de molecule proteice mici cu greutatea moleculară de aproximativ 15000 - 21000 daltoni. Aceștia sunt produși și secretați de celule ca răspuns la infecții virale sau la diferiți inductori sintetici și biologici. S-au identificat trei clase majore de interferoni: alfa, beta și gama. Aceste trei clase principale nu sunt omogene și pot conține mai multe specii moleculare diferite de interferon. S-au identificat peste 14 tipuri de interferoni alfa umani, distincți din punct de vedere genetic. IntronA a fost clasificat ca interferon alfa-2b recombinant.

Interferonii își exercită activitățile celulare prin legare de receptori membranari specifici de pe suprafața celulei. Receptorii interferonului uman, izolați din celule limfoblastice umane (Daudi), par să fie proteine foarte asimetrice. Ei prezintă selectivitate pentru interferonii umani, dar nu și pentru cei murinici, sugerând o specificitate dependentă de specie. Studiile cu alte tipuri de interferon au demonstrat existența unei specificități dependente de specie. Cu toate acestea, anumite specii de maimuțe, de exemplu maimuțele rhesus, sunt susceptibile de stimulare farmacodinamică la expunerea la interferoni umani de tip 1.

Rezultatele mai multor studii sugerează faptul că, după legarea de membrana celulară, interferonul inițiază o secvență complexă de evenimente intracelulare care includ inducția anumitor enzime. Se crede că acest proces este cel puțin parțial responsabil de răspunsurile celulare variate la interferon, incluzând inhibarea replicării virale în celulele infectate de virus, supresia proliferării celulare, precum și de activități imunomodulatoare, cum ar fi creșterea activității fagocitare a macrofagelor și creșterea citotoxicității specifice a limfocitelor pentru celulele țintă. Fiecare dintre aceste activități sau toate împreună pot contribui la efectele terapeutice ale interferonului.

În studii care utilizează sisteme de culturi celulare atât animale, cât și umane, precum și xenogrefe de tumori umane la animale, interferonul alfa-2b recombinant a dovedit că are efecte antiproliferative. Acesta a demonstrat o activitate imunomodulatoare semnificativă *in vitro*.

Interferonul alfa-2b recombinant inhibă, de asemenea, replicarea virală *in vitro* și *in vivo*. Deși nu se cunoaște cu exactitate modul de acțiune antivirală a interferonului alfa-2b recombinant, acesta pare să modifice metabolismul celulei gazdă. Această acțiune inhibă replicarea virală sau, dacă replicarea apare, virionii descendenți nu pot părăsi celula.

Hepatita cronică B

Experiența clinică curentă la pacienții cărora continuă să li se administreze tratament cu interferon alfa-2b timp de 4 până la 6 luni arată că terapia poate produce eliminarea ADN-VHB seric. S-a observat o ameliorare a histologiei hepatice. La pacienții adulți care prezintă o pierdere a AgHBe și ADN-VHB, s-a observat o scădere semnificativă a morbidității și mortalității.

Interferonul alfa-2b ($6 \text{ milioane UI/m}^2$, de trei ori pe săptămână, timp de 6 luni) a fost administrat pacienților copii cu hepatită cronică activă de tip B. Din cauza unei deficiențe metodologice, nu a putut fi demonstrată eficacitatea. Mai mult chiar, la copiii tratați cu interferon alfa-2b s-a observat o scădere a ratei de creștere și s-au semnalat unele cazuri de depresie.

Hepatita cronică C la adulți

La pacienții adulți cărora li se administrează interferon în asociere cu ribavirină, rata de răspuns susținut atinsă este de 47%. Eficacitate superioară a fost demonstrată cu asocierea interferon pegilat și ribavirină (rata de răspuns susținut de 61% obținută într-un studiu realizat cu pacienți netratați anterior, folosind doze de ribavirină $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

IntronA administrat în monoterapie sau în asociere cu ribavirină a fost investigat în patru studii clinice randomizate de fază III, la 2552 pacienți netratați anterior cu interferon, care prezentau hepatită cronică C. În cadrul studiilor, s-a comparat eficacitatea IntronA utilizat în monoterapie sau în asociere cu ribavirină. Eficacitatea a fost definită ca răspuns virologic susținut, la 6 luni după încheierea tratamentului. Pacienții eligibili pentru includerea în aceste studii prezentau hepatită cronică C, confirmată de un test ARN-VHC pozitiv realizat prin tehnica reacției în lanț a polimerazei (RLP) (> 100 copii/ml), o biopsie hepatică care confirmă diagnosticul histologic de hepatită cronică, fără o altă cauză care să determine hepatita cronică și valori anormale ale ALT plasmatică.

IntronA s-a administrat în doză de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână, în monoterapie sau în asociere cu ribavirină. Majoritatea pacienților din aceste studii clinice au primit tratament timp de 1 an. Toți pacienții au fost urmăriți timp de încă 6 luni după încheierea tratamentului, în vederea determinării răspunsului virologic susținut. Ratele de răspuns virologic susținut în grupele de pacienți tratați timp de 1 an cu IntronA, în monoterapie sau în asociere cu ribavirină (din 2 studii), sunt prezentate în **Tabelul 3**.

Administrarea concomitentă a IntronA cu ribavirină a crescut de cel puțin două ori eficacitatea IntronA, în tratamentul hepatitei cronice C la pacienții netratați anterior. Genotipul VHC și încărcătura virală inițială sunt factori prognostici despre care se cunoaște că afectează ratele de răspuns. Rata crescută de răspuns la asocierea IntronA + ribavirină, în comparație cu IntronA administrat în monoterapie, se menține la toate subgrupele de pacienți. Beneficiul relativ al asocierii terapeutice IntronA + ribavirină este deosebit de semnificativ în subgrupa de pacienți cea mai dificil de tratat (genotip 1 și încărcătură virală mare) (**Tabelul 3**).

Ratele de răspuns observate în aceste studii au crescut odată cu complianța. Indiferent de genotip, pacienții cărora li s-a administrat IntronA în asociere cu ribavirină și care au primit $\geq 80\%$ din tratament au prezentat un răspuns susținut mai mare la 6 luni după 1 an de tratament, decât pacienții cărora li s-a administrat $< 80\%$ din tratament (56% comparativ cu 32 % în studiul C/198-580).

Tabelul 3 Ratele de răspuns virologic susținut la administrarea IntronA + ribavirină (un an de tratament), în funcție de genotip și încărcătura virală			
Genotip VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Toate genotipurile	16%	41%	47%
Genotip 1	9%	29%	33%
Genotip 1 ≤ 2 milioane copii/ml	25%	33%	45%
Genotip 1 > 2 milioane copii/ml	3%	27%	29%
Genotip 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 milioane UI de trei ori pe săptămână)

I/R IntronA (3 milioane UI de trei ori pe săptămână) + ribavirină (1000/1200 mg/zi)

Pacienții care au infecție concomitentă cu VHC/HIV

Au fost efectuate două studii clinice la pacienți cu infecție concomitentă cu HIV și VHC. Per total, în ambele studii, pacienții la care s-a administrat IntronA plus ribavirină au avut o probabilitate mai mică

de răspuns la tratament, comparativ cu pacienții la care s-a administrat interferon alfa-2b pegilat plus ribavirină. În **Tabelul 4** sunt prezentate răspunsurile la tratament în cele două studii clinice. Studiul 1 (RIBAVIC; P01017) a fost un studiu randomizat, multicentric, care a înrolat 412 pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie interferon alfa-2b pegilat (1,5 μg/kg/săptămână) + ribavirină (800 mg/zi), fie IntronA (3 milioane UI, de trei ori pe săptămână) + ribavirină (800 mg/zi), timp de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni. Studiul 2 (P02080) a fost un studiu randomizat, unicentric, care a înrolat 95 de pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie interferon alfa-2b pegilat (100 sau 150 μg/săptămână, în funcție de greutate) + ribavirină (800-1200 mg/zi, în funcție de greutate), fie IntronA (3 milioane UI, de trei ori pe săptămână) + ribavirină (800-1200 mg/zi, în funcție de greutate). Durata tratamentului a fost de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni, cu excepția pacienților infectați cu genotipurile 2 sau 3 și încărcare virală < 800000 UI/ml (Amplicor) care au fost tratați timp de 24 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni.

Tabelul 4 Răspunsul virologic susținut în funcție de genotip după tratamentul cu IntronA în asociere cu ribavirină comparativ cu interferon alfa-2b pegilat în asociere cu ribavirină la pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV.						
	Studiul 1¹			Studiul 2²		
	interferon alfa-2b pegilat (1,5 μg/kg și săptămână) + ribavirină (800 mg)	IntronA (3 milioane UI TPS) + ribavirină (800 mg)	Valoarea p ^a	interferon alfa-2b pegilat (100 sau 150 ^c μg/săptămână) + ribavirină (800-1200 mg) ^d	IntronA (3 milioane UI TPS) + ribavirină (800-1200 mg) ^d	Valoarea p ^b
Global	27 % (56/205)	20% (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17 % (21/125)	6% (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44 % (35/80)	43% (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

UI = unități internaționale; TPS = de 3 ori pe săptămână.

a: valoarea p pe baza testului Chi pătrat Cochran-Mantel Haenszel.

b: valoarea p pe baza testului chi-pătrat.

c: la subiecții cu greutate < 75 kg s-a administrat interferon alfa-2b pegilat în doză de 100 μg/săptămână, iar la subiecții cu greutate ≥ 75 kg s-a administrat interferon alfa-2b pegilat în doză de 150 μg/săptămână.

d: doza de ribavirină a fost de 800 mg la pacienții < 60 kg, 1000 mg la pacienții cu greutatea cuprinsă între 60-75 kg și de 1200 mg la pacienții > 75 kg.

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

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

Pacienți cu recăderi

Un număr total de 345 pacienți care au prezentat recăderi după tratament cu interferon alfa au fost tratați în două studii clinice în care li s-a administrat IntronA în monoterapie sau în asociere cu ribavirină. La acești pacienți, asocierea ribavirinei la IntronA a crescut de 10 ori eficacitatea IntronA administrat în monoterapie în tratamentul hepatitei cronice C (48,6% comparativ cu 4,7%). Această creștere a eficacității a inclus pierderea VHC seric (< 100 copii/ml, prin RLP), ameliorarea inflamației hepatice și normalizarea ALT și s-a menținut la 6 luni de la încheierea tratamentului.

Date privind eficacitatea pe termen lung

Într-un studiu amplu, au fost înrolați 1071 pacienți, după un tratament anterior în studii cu interferon alfa-2b non-pegilat sau interferon alfa-2b non-pegilat/ribavirină, pentru a evalua durabilitatea

răspunsului virologic susținut și pentru a determina impactul negativării virale continue asupra rezultatelor clinice.. 462 pacienți au terminat cel puțin 5 ani de urmărire și numai 12 din 492 pacienții care au avut răspuns susținut, au prezentat recădere pe durata acestui studiu.

Estimarea Kaplan-Meier pentru răspunsul susținut continuu pe o perioadă de 5 ani este de 97% pentru toți pacienții, cu un interval de încredere de 95% [95%, 99%].

Răspunsul virologic susținut după tratamentul cu interferon alfa-2b non-pegilat (cu sau fără ribavirină) al infecției cronice cu VHC are ca rezultat eliminarea pe termen lung a virusului, oferind o remisie a infecției hepatice și o „vindecare” clinică a infecției cronice cu VHC. Totuși, aceasta nu exclude apariția unor evenimente hepatice la pacienții cu ciroză (incluzând carcinom hepatocelular).

Hepatita cronică C la copii și adolescenți

Au fost realizate trei studii clinice care au inclus copii și adolescenți; două cu interferon standard și ribavirină și unul cu interferon pegilat și ribavirină. Probabilitatea răspunsului a fost mai mică în cazul pacienților care au primit IntronA și ribavirină comparativ cu pacienții care au primit interferon alfa-2b pegilat și ribavirină.

Pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 16 ani cu hepatită cronică C compensată și ARN-VHC detectabil (evaluat de către un laborator central utilizând un test de cercetare a reacției în lanț a polimerazei în timp real – RLP TR) au fost înrolați în două studii multicentrice și li s-a administrat IntronA 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână, plus ribavirină 15 mg/kg și zi, timp de 1 an, urmat de 6 luni de urmărire. Un total de 118 pacienți au fost înrolați: 57% de sex masculin, 80% caucasieni și 78% genotip 1, 64% cu vârsta ≤ 12 ani. Populația înrolată a constat în principal din copii cu hepatită cronică C ușoară până la moderată. În cele două studii multicentrice, ratele de răspuns virologic susținut la copii și adolescenți au fost similare cu cele ale adulților. Din cauza lipsei datelor provenite din aceste două studii clinice multicentrice pentru copii cu progresie severă a bolii precum și din cauza riscului de reacții adverse, raportul beneficiu/risc al asocierii de ribavirină și interferon alfa-2b trebuie evaluat cu atenție la această populație de pacienți (vezi pct. 4.1, 4.4 și 4.8).

Rezultatele studiului sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 5**.

Tabelul 5	Răspuns virologic susținut la pacienții copii și adolescenți netratați anterior
	IntronA 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână + ribavirină 15 mg/kg și zi
Răspuns global ^a (n=118)	54 (46%)*
Genotip 1 (n=92)	33 (36%)*
Genotip 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

*Număr (%) de pacienți

^aDefinit ca ARN-VHC sub limita de detecție utilizând un test de cercetare RLP TR la sfârșitul tratamentului și pe perioada de urmărire

Date privind eficacitatea pe termen lung

Un studiu de urmărire pe termen lung, observațional, cu o durată de 5 ani, a inclus 97 de pacienți pediatrici cu hepatită cronică de tip C, după tratamentul cu interferon standard administrat în studiile multicentrice. Șaptezeci la sută (68/97) dintre subiecții înrolați au terminat acest studiu, dintre care 75% (42/56) au prezentat răspuns susținut. Obiectivul acestui studiu a fost evaluarea anuală a durabilității răspunsului virologic susținut (RVS) și estimarea impactului negativității virale continue asupra rezultatelor clinice la pacienții care au avut răspuns susținut la 24 săptămâni, după 48 săptămâni de tratament cu asocierea interferon alfa-2b și ribavirină. Toți pacienții, cu excepția unui copil, au rămas în categoria cu răspuns virologic susținut în timpul perioadei de urmărire pe termen lung, după terminarea tratamentului asociat cu interferon alfa-2b și ribavirină. Valoarea estimată Kaplan-Meier pentru răspunsul virologic susținut pe o perioadă de 5 ani este 98% [Î 95%: 95%,

100%], la pacienții copii și adolescenți tratați cu interferon alfa-2b și ribavirină. În plus, la 98% dintre pacienți (51/52) cu valori serice ale ALT în limite normale la săptămâna 24 de urmărire, la ultima evaluare s-au menținut valori serice normale ale ALT.

RVS după tratamentul infecției cronice cu VHC cu interferon alfa-2b non-pegilat asociat cu ribavirină determină îndepărtarea pe termen lung a virusului, asigurând remisia infecției hepatice și „vindecarea” clinică a infecției cronice cu VHC. Totuși, aceasta nu exclude apariția evenimentelor hepatice la pacienți cu ciroză (incluzând carcinomul hepatocelular).

Rezultate din studiile clinice cu interferon alfa-2b pegilat și ribavirină

Într-un studiu multicentric, copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 3 și 17 ani, cu hepatită cronică de tip C compensată și cu ARN-VHC detectabil, au fost tratați cu peginterferon alfa-2b, 60 μg /m² plus ribavirină 15 mg/kg pe zi, o dată pe săptămână, pentru o perioadă de 24 sau 48 de săptămâni, pe baza genotipului VHC și a încărcăturii virale inițiale. Toți pacienții au fost planificați pentru o urmărire de 24 de luni după tratament. În total, 107 pacienți au primit tratamentul, din care 52% au fost de sex feminin, 89% caucazieni, 67% cu genotip VHC 1 și 63% cu vârsta < 12 ani. Populația înrolată a inclus în principal copii cu forme ușoare până la moderate de hepatită C. Din cauza lipsei informațiilor provenite de la copii cu progresie severă a bolii, precum și din cauza riscului de efecte adverse, raportul risc/beneficiu al combinației peginterferon alfa-2b și ribavirină trebuie să fie evaluat cu mare atenție la această populație (vezi RCP pentru peginterferon alfa-2b și ribavirină pct. 4.4). Rezultatele studiului sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 6**.

Toate genotipurile	24 săptămâni	48 săptămâni
	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotipul 1	-	38/72 (53 %)
Genotipul 2	14/15 (93%)	-
Genotipul 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotipul 4	-	4/5 (80%)

a: Răspunsul la tratament a fost definit ca valoare nedetectabilă a ARN-VHC la 24 săptămâni post-tratament, limita inferioară de detecție = 125 UI/ml.

b: n = numărul de respondenți/numărul de subiecți cu un anumit genotip și durata de tratament alocată.

c: Pacienților cu genotip 3 și încărcătură virală mică (< 600000 UI/ml) li s-a administrat tratament pentru o perioadă de 24 săptămâni în timp ce pacienților cu genotipul 3 și încărcătură virală mare (≥ 600000 UI/ml) li s-a administrat tratament pentru o perioadă de 48 săptămâni.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica IntronA s-a studiat la voluntari sănătoși după administrarea subcutanată a unor doze unice de 5 milioane UI/m² și 10 milioane UI, după 5 milioane UI/m² administrate intramuscular și sub forma unei perfuzii intravenoase cu o durată de 30 minute. Concentrațiile medii plasmatice de interferon după injecțiile subcutanate și intramusculare au fost comparabile. C_{max} s-a obținut după 3 până la 12 ore de la administrarea dozei mai mici și după 6 până la 8 ore de la administrarea dozei mai mari. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a interferonului administrat prin injecție a fost de aproximativ 2 până la 3 ore și, respectiv, 6 până la 7 ore. Concentrațiile plasmatice au fost sub limita de detecție după 16 și, respectiv, 24 ore post-injecție. Atât administrarea subcutanată, cât și cea intramusculară au avut drept rezultat biodisponibilitate mai mare de 100%.

După administrarea intravenoasă, concentrațiile plasmatice de interferon au atins valoarea maximă (135 până la 273 UI/ml) până la sfârșitul perfuziei, apoi au scăzut într-un ritm ușor mai rapid decât după administrarea subcutanată sau intramusculară a medicamentului, devenind nedetectabile la patru ore de la administrarea perfuziei. Timpul de înjumătățire prin eliminare a fost de aproximativ 2 ore.

Concentrațiile de interferon din urină au fost sub limita de detecție, în cazul tuturor celor trei căi de administrare.

Testele de evaluare a factorului de neutralizare a interferonului s-au efectuat pe probe de ser prelevate de la pacienți cărora li s-a administrat IntronA, în cadrul unor studii clinice monitorizate de Schering-Plough. Factorii de neutralizare a interferonului sunt anticorpi care blochează activitatea antivirală a interferonului. Incidența clinică a factorilor de neutralizare care se dezvoltă la pacienții bolnavi de cancer, tratați sistemic, este de 2,9%, iar la pacienții cu hepatită cronică este de 6,2%. Titrurile detectabile sunt mici la majoritatea cazurilor și nu au fost asociate în mod regulat cu pierderea răspunsului sau cu orice alt fenomen autoimun. La pacienții cu hepatită nu s-a observat pierderea răspunsului în prezența titrurilor scăzute.

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice după doze multiple pentru IntronA injectabil și ribavirină capsule la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, cu vârsta cuprinsă între 5 și 16 ani, sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 7**. Farmacocinetica IntronA și a ribavirinei (doze normale) este similară la adulți și copii sau adolescenți.

Tabelul 7 Parametri medii farmacocinetici multidoză (% CV) pentru IntronA și ribavirină capsule când sunt administrate la pacienții copii sau adolescenți cu hepatită cronică C		
Parametri	Ribavirină 15 mg/kg și zi divizat în 2 doze (n = 17)	IntronA 3 milioane UI/m ² de trei ori pe săptămână (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
ASC*	29774 (26)	622 (48)
Clearance aparent l/h și kg	0,27 (27)	Nu s-a efectuat

*ASC₁₂ (ng.h/ml) pentru ribavirină; ASC₀₋₂₄ (UI.h/ml) pentru IntronA

Transfer în lichidul seminal

A fost studiat transferul ribavirinei în lichidul seminal. Concentrația de ribavirină în lichidul seminal este de aproximativ două ori mai mare comparativ cu cea din ser. Cu toate acestea, a fost estimată expunerea sistemică la ribavirină a partenerei unui pacient tratat, după un act sexual penetrant, și s-a dovedit a fi extrem de limitată comparativ cu concentrația plasmatică terapeutică a ribavirinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Deși interferonul este, în general, recunoscut ca fiind specific speciei, s-au efectuat studii de toxicitate la animale. Injecțiile cu interferon alfa-2b recombinant uman, administrate timp de până la trei luni, nu au scos în evidență semne de toxicitate la șoareci, șobolani și iepuri. Administrarea zilnică de 20 x 10⁶ UI/kg și zi, timp de 3 luni, la maimuțele cynomolgus, nu a condus la instalarea unor semne importante de toxicitate. Toxicitatea a apărut la maimuțele care au primit 100 x 10⁶ UI/kg și zi, timp de 3 luni.

În studiile privind utilizarea interferonului la alte primate decât omul au apărut tulburări ale ciclului menstrual (vezi pct. 4.4).

Rezultatele studiilor privind reproducerea la animale arată că interferon alfa-2b recombinant nu a fost teratogen la șobolan sau iepure și nici nu a afectat negativ sarcina, dezvoltarea fetală sau capacitatea de reproducere la puii șobolanilor tratați. Interferonul alfa-2b a demonstrat că are efecte abortive la *Macaca mulatta* (maimuțe rhesus) la doze de 90 și 180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrate intramuscular sau subcutanat. Efectele abortive s-au observat la toate grupele de doze (7,5 milioane, 15 milioane și 30 milioane UI/kg) și au fost semnificative din punct de vedere statistic în comparație cu grupele martor, cărora li s-au administrat doze medii și mari (corespunzând la 90 și

180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrată intramuscular sau subcutanat). Se cunoaște că dozele mari de alte forme de interferoni alfa și beta produc efecte anovulatoare și abortive dependente de doză, la maimuțele rhesus.

Studiile de mutagenitate pentru interferon alfa-2b nu au arătat reacții adverse.

IntronA plus ribavirină

Nu au fost efectuate studii la animalele tinere pentru a examina efectele tratamentului cu interferon alfa-2b asupra creșterii, dezvoltării, maturizării sexuale și comportamentului. Rezultatele studiilor preclinice de toxicitate juvenilă au demonstrat o scădere minoră, dependentă de doză, a ratei generale de creștere la șobolanii nou-născuți la care s-a administrat ribavirină (vezi pct. 5.3 al RCP-ului pentru Rebetol, în cazul în care IntronA se administrează în asociere cu ribavirină).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic anhidru
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat
Edetat disodic
Clorură de sodiu
M-crezol
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni.

Pe perioada de valabilitate, pentru a fi transportată, soluția trebuie păstrată la temperaturi de 25°C sau sub 25°C timp de cel mult șapte zile înainte de utilizare. IntronA poate fi reintrodus la frigider în orice moment pe perioada acestor șapte zile. Dacă medicamentul nu este utilizat în această perioadă de șapte zile, nu mai poate fi reintrodus la frigider pentru o nouă perioadă de păstrare și trebuie aruncat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,5 ml soluție (corespunzător la 5 milioane UI) sunt conținuți într-un flacon cu doză unică (sticlă tip I) cu un dop (cauciuc halobutilic), sigiliu (aluminiu) și capac (polipropilenă).

IntronA este disponibil în:

- Cutie cu 1 flacon
- Cutie cu 1 flacon, 1 seringă pentru injecție a 1 ml, 1 ac pentru injecție și 1 tampon dezinfectant
- Cutie cu 6 flacoane, 6 seringi pentru injecție a 1 ml, 6 ace pentru injecție și 6 tampoane dezinfectante

- Cutie cu 12 flacoane, 12 seringi pentru injecție a 1 ml, 12 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Nu toate formele de ambalare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Vă rugăm să selectați cu grijă forma de dozare și concentrația potrivită.

IntronA soluție injectabilă sau perfuzabilă poate fi injectată direct după extragerea dozei necesare din flacon cu o seringă sterilă pentru injecție.

Instrucțiuni detaliate pentru administrarea subcutanată a medicamentului sunt furnizate în prospect (vezi „Cum să vă administrați singur IntronA”).

Prepararea soluției perfuzabile de IntronA pentru administrare intravenoasă: Perfuzia trebuie pregătită imediat înaintea administrării. Pentru a măsura doza necesară se poate utiliza orice mărime a flaconului; cu toate acestea, concentrația finală de interferon din soluția de clorură de sodiu nu trebuie să fie mai mică de 0,3 milioane UI/ml. Doza necesară de IntronA se extrage din flacon (flacoane), se adaugă la 50 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) într-o pungă de PVC sau flacon din sticlă pentru administrare intravenoasă și se administrează în interval de 20 minute.

Nu se administrează niciun alt medicament prin perfuzie concomitent cu IntronA.

La fel ca în cazul tuturor medicamentelor cu administrare parenterală, se verifică vizual soluția injectabilă sau perfuzabilă de IntronA înainte de administrare, pentru a se observa dacă există particule și dacă apar modificări de culoare. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră.

După extragerea dozei orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 martie 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 9 martie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IntronA 10 milioane UI/ml soluție injectabilă sau perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu soluție injectabilă sau perfuzabilă, conține interferon alfa-2b recombinant produs de *E. coli* prin tehnologia ADN recombinant 10 milioane UI în 1 ml soluție.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Soluție limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hepatită cronică B

Tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică B asociată cu dovezi de replicare a virusului hepatitic B [prezența ADN-ului virusului hepatitic B (ADN-VHB) și a antigenului hepatitei B (AgHBe)], valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) și inflamație hepatică activă și/sau fibroză dovedite histologic.

Hepatită cronică C

Înainte de inițierea tratamentului cu IntronA, trebuie luate în considerare rezultatele din cadrul studiilor clinice ce au comparat IntronA cu interferon pegilat (vezi pct. 5.1).

Adulți

IntronA este indicat în tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică C, care prezintă valori crescute ale transaminazelor, fără decompensare hepatică și care sunt pozitivi pentru ARN-ul virusului hepatitic C (ARN-VHC) (vezi pct. 4.4).

Pentru această indicație cea mai bună utilizare a IntronA este în asociere cu ribavirină.

Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți

IntronA este indicat, în asociere cu ribavirină, în tratamentul copiilor cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenților cu hepatită cronică C, netratați anterior, fără decompensare hepatică și care au ARN-VHC pozitiv.

Când este luată decizia de a nu amâna tratamentul până la vârsta adultă, este important de luat în considerare faptul că terapia în asociere induce o inhibare a creșterii ce are ca rezultat o înălțime finală redusă la unii pacienți adulți. Decizia de tratament trebuie luată pentru fiecare caz în parte (vezi pct. 4.4).

Leucemie cu celule păroase

Tratamentul pacienților cu leucemie cu celule păroase.

Leucemie mieloidă cronică

Monoterapie

Tratamentul pacienților adulți cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocatie bcr/abl pozitivă.

Experiența clinică arată că, la majoritatea pacienților tratați, se poate obține un răspuns hematologic și citogenetic major/minor. Un răspuns citogenetic major este definit de < 34% celule leucemice Ph+ prezente în măduva osoasă, în timp ce un răspuns citogenetic minor este definit de $\geq 34\%$, dar < 90% celule Ph+ în măduva osoasă.

Tratament asociat

S-a demonstrat că tratamentul asociat cu interferon alfa-2b și citarabină (Ara-C) administrat în cursul primelor 12 luni de tratament a crescut în mod semnificativ rata răspunsurilor citogenetice majore și a prelungit semnificativ durata supraviețuirii globale la trei ani, în comparație cu monoterapia cu interferon alfa-2b.

Mielom multiplu

Ca terapie de întreținere, la pacienții la care s-a obținut o remisiune obiectivă (o scădere cu peste 50% a proteinelor mielomatoase), ca urmare a chimioterapiei inițiale de inducție.

Experiența clinică curentă arată faptul că terapia de întreținere cu interferon alfa-2b prelungeste faza de platou; cu toate acestea, nu au fost concluzionate efectele asupra supraviețuirii globale.

Limfom folicular

Tratamentul limfomului folicular cu o încărcătură tumorală mare, ca terapie adjuvantă la chimioterapia de inducție într-o asociere adecvată, cum ar fi o schemă asemănătoare schemei CHOP. Încărcătura tumorală mare este definită ca având cel puțin una dintre următoarele caracteristici: masă tumorală mare (> 7 cm), implicarea unui număr de 3 sau mai multe determinări ganglionare (fiecare > 3 cm), simptome sistemice (pierdere în greutate > 10%, febră > 38° C, timp de peste opt zile sau transpirații nocturne), splenomegalie depășind zona ombilicului, obstrucție majoră a organelor sau sindrom de compresie, afectare orbitală sau epidurală, efuziune seroasă sau leucemie.

Tumoră carcinoidă

Tratamentul tumorilor carcinoidice cu metastaze la nivelul ganglionilor limfatici sau al ficatului și cu „sindrom carcinoid”.

Melanom malign

Ca terapie adjuvantă la pacienții care după intervenția chirurgicală nu mai prezintă tumoră, dar la care există un risc crescut de recurență sistemică, de exemplu pacienții cu interesare primară sau recurentă (clinică sau patologică) a ganglionilor limfatici.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în managementul afecțiunii respective.

Nu toate formele de prezentare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Trebuie selectată forma de prezentare și concentrația potrivită.

Dacă apar reacții adverse în cursul tratamentului cu IntronA pentru oricare indicație, dozajul trebuie modificat sau terapia va fi întreruptă temporar, până la remiterea reacțiilor adverse. Dacă în urma ajustării corespunzătoare a dozei se dezvoltă o intoleranță persistentă sau recurentă sau dacă boala progresează, tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt. Medicul va decide dacă în cazul schemelor de tratament de întreținere cu injecții subcutanate pacientul își poate autoadministra doza.

Hepatita cronică B

Doza recomandată este cuprinsă în intervalul 5 până la 10 milioane UI, administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 4 până la 6 luni.

Doza administrată trebuie scăzută cu 50% în cazul apariției unor tulburări hematologice (leucocite < 1500/mm³, granulocite < 1000/mm³, trombocite < 100000/mm³). Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției leucopeniei severe (< 1200/mm³), a neutropeniei severe (< 750/mm³) sau a trombocitopeniei severe (< 70000/mm³).

Pentru toți pacienții, în cazul în care, după 3 – 4 luni de tratament (cu doza maximă tolerată), nu se observă o îmbunătățire a valorilor ADN-VHB seric, tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt.

Hepatita cronică C

Adulți

IntronA se administrează subcutanat în doza recomandată de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) la adulți, în monoterapie, sau în asociere cu ribavirină.

Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți

Se administrează subcutanat IntronA 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) în asociere cu ribavirină, capsule sau soluție orală administrată oral, divizată în 2 prize zilnice, în timpul meselor (dimineața și seara).

(Vezi RCP pentru ribavirină capsule pentru dozele de ribavirină capsule și ghidurile de modificare a dozelor pentru terapia asociată. Pentru pacienții pediatrici cu greutate < 47 kg sau care nu pot înghiți capsule, vezi RCP pentru ribavirină soluție orală.)

Pacienți cu recădere (adulți)

IntronA se administrează în asociere cu ribavirină. Pe baza rezultatelor studiilor clinice, în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 6 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu IntronA în asociere cu ribavirină timp de 6 luni.

Pacienți netratați anterior (adulți)

Eficacitatea IntronA este crescută dacă se administrează în asociere cu ribavirină. IntronA trebuie administrat în monoterapie în special în caz de intoleranță sau contraindicație la ribavirină.

- IntronA în asociere cu ribavirină

Pe baza rezultatelor studiilor clinice în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 12 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu IntronA în asociere cu ribavirină, timp de cel puțin 6 luni.

Tratamentul trebuie continuat pe o perioadă de încă 6 luni (adică în total 12 luni) la pacienții care prezintă ARN-VHC negativ la 6 luni, cu genotip viral 1 (determinat într-o probă prelevată anterior tratamentului) și o încărcătură virală ridicată anterior tratamentului.

În vederea extinderii tratamentului la 12 luni, trebuie să se ia în considerare și alți factori de prognostic negativ (vârsta > 40 ani, sexul masculin, fibroza în punți).

În timpul studiilor clinice, pacienții care nu au obținut un răspuns virologic după 6 luni de tratament (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție) nu au obținut răspuns virologic susținut (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție la șase luni de la întreruperea tratamentului).

- IntronA administrat în monoterapie

Durata optimă a monoterapiei cu IntronA nu a fost deocamdată stabilită definitiv; se recomandă însă ca tratamentul să aibă o durată cuprinsă între 12 - 18 luni.

Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu IntronA administrat în monoterapie timp de cel puțin 3 - 4 luni, moment în care trebuie să se determine statusul ARN-VHC. Tratamentul trebuie continuat de către pacienții care prezintă ARN-VHC negativ.

Pacienți netratați anterior (copii și adolescenți)

Eficacitatea și siguranța IntronA în asociere cu ribavirină s-au studiat la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, netratați anterior.

Durata tratamentului la copii și adolescenți

- Genotip 1: Durata recomandată a tratamentului este 1 an. Pacienții la care nu se observă răspuns virologic la 12 săptămâni este foarte puțin probabil să prezinte răspuns virologic susținut (valoare predictivă negativă 96%). Ca urmare, se recomandă întreruperea tratamentului cu asocierea IntronA/ribavirină la copii și adolescenți dacă ARN-VHC la săptămâna 12 a scăzut $< 2 \log_{10}$ comparativ cu perioada anterioară tratamentului sau dacă prezintă ARN-VHC detectabil la săptămâna 24 de tratament.
- Genotip 2/3: Durata recomandată a tratamentului este de 24 săptămâni.

Leucemie cu celule păroase

Doza recomandată este de 2 milioane UI/m², administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), atât pentru pacienții care au fost, cât și pentru cei care nu au fost supuși splenectomiei. La majoritatea pacienților cu leucemie cu celule păroase, normalizarea uneia sau mai multor variabile hematologice apare într-o perioadă cuprinsă între una până la două luni de tratament cu IntronA. Ameliorarea celor trei variabile hematologice (numărul de granulocite, numărul de trombocite și nivelul de hemoglobină) pot necesita șase luni sau mai mult. Dacă boala nu prezintă o evoluție rapidă sau dacă nu se manifestă o intoleranță severă, trebuie menținută această schemă de tratament.

Leucemie mieloidă cronică

Doza recomandată de IntronA este de 4 până la 5 milioane UI/m², administrate zilnic, subcutanat. S-a demonstrat că unii pacienți obțin un beneficiu în urma tratamentului cu IntronA 5 milioane UI/m², administrat zilnic, subcutanat, în asociere cu citarabina (Ara-C) 20 mg/m², administrată zilnic, subcutanat, timp de 10 zile pe lună (până la o doză maximă zilnică de 40 mg). Când numărul de leucocite este sub control, pentru a menține remisia hematologică se administrează doza maximă tolerată de IntronA (4 – 5 milioane UI/m² și zi).

Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt după 8 – 12 săptămâni, dacă nu se realizează cel puțin o remisie hematologică parțială sau o citoreducție relevantă din punct de vedere clinic.

Mielom multiplu

Terapie de întreținere

La pacienții care se află în faza de platou (o reducere de peste 50% a proteinei mielomatoase) după chimioterapia inițială de inducție, interferon alfa-2b poate fi administrat în monoterapie, subcutanat, în doză de 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile).

Limfom folicular

Interferon alfa-2b poate fi administrat subcutanat, ca adjuvant la chimioterapie, în doză de 5 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 18 luni. Sunt recomandate schemele de tratament de tip CHOP, dar experiența clinică este disponibilă numai pentru schemele de tratament CHVP (asocierea de ciclofosamidă, doxorubicină, tenipozidă și prednisolonă).

Tumoră carcinoidă

Doza uzuală este de 5 milioane UI (3 – 9 milioane UI), administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile). Pentru pacienții cu boală avansată poate fi necesară o doză zilnică de 5 milioane UI. Tratamentul trebuie întrerupt temporar în timpul și după intervenția chirurgicală. Tratamentul poate continua atât timp cât pacientul răspunde la tratamentul cu interferon alfa-2b.

Melanom malign

Ca terapie de inducție, interferon alfa-2b se administrează intravenos, în doză de 20 milioane UI/m², zilnic, timp de cinci zile pe săptămână, pe o perioadă de patru săptămâni; doza de interferon alfa-2b calculată se adaugă în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și se administrează sub forma unei perfuzii cu o durată de 20 minute (vezi pct. 6.6). Ca tratament de întreținere, doza

recomandată este de 10 milioane UI/m², administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 48 săptămâni.

Dacă în timpul tratamentului cu interferon alfa-2b apar reacții adverse severe, îndeosebi dacă granulocitele scad la < 500/mm³ sau dacă alanin aminotransferaza/aspartat aminotransferaza (ALT/AST) cresc la > 5 x limita superioară a valorii normale, tratamentul trebuie întrerupt temporar până când se remite reacția adversă. Tratamentul cu interferon alfa-2b se va relua la 50% din doza anterioară. Dacă intoleranța persistă după ajustarea dozei sau dacă granulocitele scad la < 250/mm³ sau dacă ALT/AST cresc la > 10 x limita superioară a valorii normale, tratamentul cu interferon alfa-2b trebuie întrerupt.

Deși nu se cunoaște doza optimă (minimă) pentru un beneficiu clinic maxim, pacienților trebuie să li se administreze doza recomandată, aceasta putând fi redusă așa cum a fost descris, dacă apar manifestări toxice.

IntronA poate fi administrat utilizând seringi de unică folosință din sticlă sau din plastic.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Antecedente de afecțiuni cardiace severe preexistente, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe.
- Disfuncție renală sau hepatică severă; incluzând cea produsă de metastaze.
- Epilepsie și/sau funcție compromisă a sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 4.4).
- Hepatită cronică cu ciroză hepatică decompensată.
- Hepatită cronică la pacienți care sunt sau au fost tratați recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea pe termen scurt a corticosteroizilor.
- Hepatită autoimună; o boală autoimună în antecedente; sau pacienți cu transplant cu tratament imunosupresor.
- Afecțiune tiroidiană preexistentă, cu excepția cazului în care aceasta poate fi controlată prin tratament convențional.
- Administrarea asociată de IntronA și telbivudină.

Copii și adolescenți

- Existența sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideatie suicidară sau tentativă de suicid.

Tratament asociat cu ribavirină

Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care IntronA se administrează în asociere cu ribavirină la pacienți cu hepatită cronică C.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tulburări psihice și ale sistemului nervos central (SNC)

În cursul tratamentului cu IntronA și chiar după întreruperea tratamentului mai ales în perioada de urmărire de 6 luni, la unii pacienți s-au observat efecte severe la nivelul SNC, în special depresie, ideatie suicidară și tentativă de suicid. Ideatia suicidară sau tentativele de suicid s-au raportat mai frecvent la copiii și adolescenții tratați cu IntronA în asociere cu ribavirină comparativ cu pacienții adulți (2,4% comparativ cu 1%) în timpul tratamentului și a celor 6 luni de urmărire. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au prezentat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență). Alte efecte la nivelul SNC, incluzând comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora, cum ar fi ideatie de omucidere), tulburări bipolare, manie, stare de confuzie sau tulburări ale stării mintale au fost observate cu interferoni alfa. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru orice semne sau simptome de tulburări psihice. Dacă apar astfel de simptome, medicul care a prescris tratamentul trebuie să aibă în vedere gravitatea potențială a acestor reacții adverse, precum și necesitatea instituirii unor măsuri terapeutice adecvate. Dacă simptomele

psihice persistă sau se agravează sau se semnalează ideea de suicidare sau de omucidere, se recomandă întreruperea tratamentului cu IntronA, iar pacientul trebuie urmărit și tratat psihiatric dacă este nevoie.

Pacienți cu tulburări psihice severe prezente sau în antecedente:

Dacă tratamentul cu interferon alfa-2b este considerat necesar la pacienți adulți cu tulburări psihice severe prezente sau în antecedente, acesta poate fi inițiat numai după un diagnostic individualizat corespunzător și un control terapeutic al tulburării psihice.

- Utilizarea de interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu tulburări psihice severe prezente sau în antecedente este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Pacienții care utilizează/consumă abuziv o substanță

Pacienții infectați cu VHC care au concomitent o tulburare legată de consumul unei substanțe (alcool, canabis etc) prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea tulburărilor psihice sau exacerbarea tulburărilor psihice preexistente atunci când sunt tratați cu interferon alfa. Dacă tratamentul cu interferon alfa este considerat necesar la acești pacienți, prezența tulburărilor psihice asociate și potențialul de consum al altor substanțe trebuie evaluate cu atenție și trebuie avută în vedere o abordare terapeutică adecvată înaintea inițierii tratamentului. Dacă este necesar, trebuie luată în considerare o abordare interdisciplinară incluzând un profesionist din domeniul sănătății mintale sau un specialist în dependența de substanțe pentru a evalua, trata și urmări pacientul. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului și chiar după terminarea acestuia. Se recomandă intervenția precoce în cazul reapariției sau dezvoltării tulburărilor psihice sau a tulburărilor legate de consumul unei substanțe.

Copii și adolescenți: creșterea și dezvoltarea (hepatita cronică de tip C)

În timpul tratamentului cu asocierea ribavirină/interferon (standard și pegilat) care durează până la 48 de săptămâni, la pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani au fost observate frecvent scădere în greutate și inhibare a creșterii (vezi pct. 4.8 și 5.1). Datele pe termen lung disponibile la copii tratați cu asocierea interferon standard/ribavirină indică, de asemenea, o întârziere substanțială a creșterii (o scădere > 15 percentile a percentilei înălțimii corespunzătoare vârstei, comparativ cu valorile de referință) la 21% dintre copii (n=20), deși aceștia nu mai urmau tratamentul de mai mult de 5 ani. Înălțimea finală la adult a fost disponibilă la 14 dintre acești copii și s-a demonstrat faptul că 12 au continuat să prezinte deficiențe de creștere în înălțime > 15 percentile, timp de 10 până la 12 ani după încheierea tratamentului.

Evaluarea raportului beneficiu/risc la copii, în funcție de fiecare caz în parte:

Beneficiul așteptat al tratamentului trebuie evaluat cu atenție în funcție de datele de siguranță observate la copii și adolescenți în studiile clinice (vezi pct. 4.8 și 5.1)

- Este important de luat în considerare faptul că tratamentul asociat a indus o inhibare a creșterii care ca rezultat o înălțime finală redusă la unii pacienți adulți.
- Riscul trebuie evaluat în funcție de caracteristicile bolii la copil, cum sunt dovezile de progresie a bolii (în special fibroză), afecțiuni concomitente care pot influența negativ progresia bolii (cum este infecția concomitentă cu HIV), precum și factorii de prognostic ai răspunsului la tratament (genotipul VHC și încărcarea virală).

Oricând este posibil, copilul trebuie tratat după debutul creșterii pubertale, pentru a reduce riscul de inhibare a creșterii. Nu sunt disponibile date despre efectele pe termen lung asupra maturării sexuale.

Reacțiile de hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate acută (de exemplu urticarie, angioedem, bronhoconstricție, anafilaxie) la interferon alfa-2b s-au constatat rar în timpul tratamentului cu IntronA. Dacă apare o astfel de reacție, administrarea acestui medicament trebuie întreruptă și se va institui imediat un tratament medical adecvat. Erupțiile cutanate temporare nu necesită întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse, incluzând valori prelungite ale parametrilor de coagulare și anomalii ale funcției hepatice

Reacțiile adverse moderate până la severe pot impune modificarea schemei de tratament a pacientului sau, în unele cazuri, întreruperea tratamentului cu IntronA. IntronA crește riscul de decompensare hepatică și deces la pacienții cu ciroză hepatică.

Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care prezintă valori prelungite ale parametrilor de coagulare, care pot indica o decompensare hepatică.

Orice pacient care dezvoltă disfuncții hepatice în timpul tratamentului cu IntronA trebuie monitorizat cu atenție, iar tratamentul trebuie întrerupt dacă se constată o evoluție a semnelor și a simptomelor bolii.

Enzimele hepatice și funcția hepatică trebuie monitorizate cu atenție la pacienții cu ciroză hepatică.

Hipotensiunea arterială

Hipotensiunea arterială poate să apară în cursul tratamentului cu IntronA sau în timp de până la două zile post-tratament și poate necesita tratament de susținere.

Necesitatea hidratării adecvate

La pacienții tratați cu IntronA, trebuie să se mențină o hidratare adecvată, întrucât la unii dintre pacienți s-a observat hipotensiune arterială determinată de depleție lichidiană. Poate fi necesară reechilibrarea hidrică.

Febra

Deoarece febra poate fi asociată cu sindromul pseudogripal, semnalat în mod frecvent în timpul tratamentului cu interferon, trebuie eliminate alte posibile cauze ale febrei persistente.

Pacienții cu afecțiuni medicale debilitante

IntronA se va utiliza cu precauție la pacienții debilitați, cum ar fi cei cu antecedente de boli pulmonare (de exemplu, bronhopneumopatie obstructivă cronică) sau diabet zaharat cu predispoziție la cetoacidoză. Totodată, este necesară prudență la pacienții care prezintă tulburări de coagulare (de exemplu tromboflebită, embolie pulmonară) sau mielosupresie severă.

Afecțiuni pulmonare

La pacienții tratați cu interferon alfa, incluzând la cei tratați cu IntronA, s-au raportat rar apariția de infiltrate pulmonare, pneumonită și pneumonie, care ocazional au fost letale. Nu s-a putut stabili o etiologie certă. Aceste simptome au fost semnalate mai frecvent când shosaikoto, un medicament chinezesc pe bază de plante, s-a administrat concomitent cu interferon alfa (vezi pct. 4.5). La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografia toracică. Dacă radiografia arată prezența infiltratelor pulmonare sau dacă există dovezi ale afectării funcției pulmonare, pacientul trebuie monitorizat cu atenție, iar dacă este cazul, tratamentul cu interferon alfa trebuie întrerupt. Deși s-au semnalat mai frecvent la pacienții cu hepatită cronică C tratați cu interferon alfa, acestea s-au observat și la pacienții cu afecțiuni oncologice, tratați cu interferon alfa. Întreruperea promptă a administrării interferonului alfa și tratamentul cu corticosteroizi par fie asociate cu remiterea evenimentelor adverse pulmonare.

Reacțiile adverse oculare

Rareori, după tratamentul cu interferoni alfa s-au raportat evenimente adverse oculare (vezi pct. 4.8), incluzând hemoragii retiniene, exudate moi vătuite, dezlipire de retină seroasă și obstrucție de arteră sau venă retiniană. Înainte de inițierea tratamentului, la toți pacienții trebuie efectuat un examen oftalmologic. Toți pacienții care acuză modificarea acuității vizuale sau a câmpului vizual sau care prezintă alte simptome de natură oftalmologică în timpul tratamentului cu IntronA trebuie să efectueze imediat un examen oftalmologic complet. În timpul tratamentului cu IntronA se recomandă controlul periodic al vederii, mai ales la pacienții care prezintă boli ce pot fi asociate cu retinopatie, cum ar fi diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială. La pacienții la care apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu IntronA.

Obnubilarea, coma și encefalopatia

Starea de obnubilare semnificativă și coma, inclusiv cazuri de encefalopatie, s-au observat la unii pacienți, de obicei vârstnici, cărora li s-au administrat doze mai mari. Deși aceste efecte sunt în general reversibile, la câțiva pacienți remiterea lor a necesitat o perioadă de timp de până la trei săptămâni. Foarte rar, la doze mari de IntronA s-au semnalat crize convulsive.

Pacienții cu boli cardiace preexistente

Pacienții adulți care prezintă în antecedente insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau aritmii anterioare sau curente și care necesită tratament cu IntronA trebuie monitorizați cu atenție. Este recomandat ca pacienților cu tulburări cardiace preexistente și/sau care sunt în stadii avansate de cancer să li se efectueze electrocardiogramă înainte și în timpul tratamentului. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) răspund, de obicei, la terapia convențională, însă pot impune întreruperea tratamentului cu IntronA. Nu sunt disponibile date la copii și adolescenți cu antecedente de boală cardiacă.

Hipertrigliceridemia

S-au semnalat hipertrigliceridemia și agravarea hipertrigliceridemiei, uneori severă. De aceea, se recomandă monitorizarea nivelului lipidelor.

Pacienții cu psoriazis și sarcoidoză

Având în vedere datele privind exacerbarea bolilor psoriazice preexistente și a sarcoidozei în urma administrării de interferon alfa, se recomandă utilizarea de IntronA la pacienții cu psoriazis sau sarcoidoză numai dacă beneficiul potențial justifică potențialele riscuri.

Rejecția grefei hepatice și renale

Datele preliminare sugerează faptul că tratamentul cu interferon alfa poate fi asociat cu o rată crescută a rejetului de greafă în transplantul de rinichi. Rejetul de greafă de ficat a fost, de asemenea, raportat.

Autoanticorpi și boli autoimune

În timpul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția autoanticorpilor și a bolilor autoimune. Pacienții predispuși la apariția bolilor autoimune pot prezenta un risc mai mare. Pacienții cu semne sau simptome compatibile cu tulburările autoimune trebuie evaluați cu atenție, iar la aceștia trebuie reevaluat raportul risc-beneficiu al continuării tratamentului cu interferon [vezi de asemenea pct. 4.4 Hepatita cronică C, Monoterapie (afecțiuni tiroidiene) și pct. 4.8)].

La pacienții cu hepatită cronică C tratați cu interferon, au fost raportate cazuri de sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (sindrom VKH). Acest sindrom este o afecțiune inflamatorie granulomatoasă care afectează ochii, aparatul auditiv, meningele și pielea. Dacă se suspectează sindromul VKH, tratamentul antiviral trebuie întrerupt și trebuie luat în considerare tratamentul cu corticosteroizi (vezi pct. 4.8).

Chimioterapie concomitentă

Administrarea IntronA în asociere cu alte chimioterapice (de exemplu Ara-C, ciclofosamidă, doxorubicină, tenipozidă) poate duce la creșterea riscului de toxicitate (din punct de vedere al severității și duratei), care poate pune în pericol viața pacientului sau poate fi letală, ca rezultat al administrării concomitente a medicamentului. Evenimentele adverse cel mai frecvent raportate și care prezintă potențial de a pune viața în pericol sau pot fi letale, includ: mucozită, diaree, neutropenie, insuficiență renală și tulburări electrolitice. Din cauza riscului de toxicitate crescută, se impun ajustări atente ale dozelor de IntronA și ale dozelor medicamentelor chimioterapice administrate concomitent (vezi pct. 4.5). Atunci când IntronA este utilizat în asociere cu hidroxiuree, poate crește frecvența și severitatea vasculitei cutanate.

Hepatită cronică C

Terapia asociată cu ribavirină

A se vedea și RCP pentru ribavirină în cazul în care IntronA urmează să se administreze în asociere cu ribavirină pacienților cu hepatită cronică C.

La toți pacienții în studiile cu hepatită cronică C s-a efectuat o puncție biopsie hepatică înainte de includere, dar în unele cazuri (adică la pacienții cu genotip 2 și 3) tratamentul poate fi posibil și fără a avea confirmarea histologică. Trebuie consultate recomandările de tratament actuale pentru a se stabili dacă este necesară efectuarea puncției biopsie hepatică înainte de începerea tratamentului.

Monoterapie

Rar, pacienții adulți tratați pentru hepatită cronică C cu IntronA au dezvoltat tulburări tiroidiene, fie hipotiroidie, fie hipertiroidie. În studiile clinice utilizând tratament cu IntronA, 2,8% dintre pacienți au dezvoltat tulburări tiroidiene. Tulburările au fost controlate prin administrarea terapiei convenționale pentru disfuncții tiroidiene. Nu se cunoaște mecanismul prin care IntronA poate modifica statusul tiroidian. Înaintea inițierii tratamentului cu IntronA pentru tratarea hepatitei cronice C, trebuie evaluate valorile concentrației plasmatice a hormonului de stimulare a tiroidei (TSH). Orice tulburare tiroidiană detectată la acel moment trebuie tratată prin terapie convențională. Tratamentul cu IntronA poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute, prin medicație, în limite normale. Dacă în timpul tratamentului cu IntronA, pacienții dezvoltă simptome care indică o posibilă disfuncție tiroidiană, trebuie să se evalueze valorile TSH. În prezența disfuncției tiroidiene, tratamentul cu IntronA poate fi continuat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. Întreruperea tratamentului cu IntronA nu a condus la rezolvarea disfuncției tiroidiene, apărute în timpul tratamentului (vezi de asemenea Monitorizare tiroidiană suplimentară tiroidiană specifică pentru copii și adolescenți).

Monitorizare tiroidiană suplimentară specifică pentru copii și adolescenți

Aproximativ 12% din copiii tratați cu tratamentul asociat cu interferon alfa-2b și ribavirină au prezentat creșteri ale valorilor hormonului de stimulare tiroidiană (TSH). Alți 4% au avut o scădere temporară sub limita inferioară a valorilor normale. Înainte de inițierea tratamentului cu IntronA, trebuie evaluate valorile TSH și orice tulburare tiroidiană detectată la acel moment trebuie tratată cu terapia convențională. Tratamentul cu IntronA poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. S-au observat disfuncții tiroidiene pe durata tratamentului cu interferon alfa-2b și ribavirină. Dacă se depistează tulburări tiroidiene, statusul tiroidian al pacientului trebuie evaluat și tratat clinic adecvat. Copiii și adolescenții trebuie monitorizați la fiecare 3 luni pentru determinarea unei disfuncții tiroidiene (de exemplu TSH).

Infecție concomitentă VHC/HIV

Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV și la care se administrează terapie antiretrovirală cu activitate intensă (TARAI) pot prezenta un risc mai mare de dezvoltare a acidozei lactice. Este necesară prudență la adăugarea de IntronA și ribavirină la tratamentul TARAI (vezi RCP pentru ribavirină). Pacienții tratați cu IntronA și ribavirină, tratament asociat și cu zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie.

Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu ciroză în stadiu avansat și cărora li se administrează TARAI pot prezenta un risc mai mare de decompensare hepatică și deces. Suplimentarea tratamentului cu interferoni alfa în monoterapie sau în asociere cu ribavirină poate crește riscul la acest subgrup de pacienți.

Infecție concomitentă VHC/VHB

La pacienții cu infecție concomitentă cu virus hepatitic B și C tratați cu interferon au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B (unele cu consecințe grave). Frecvența acestei reactivări este scăzută.

Toți pacienții trebuie să fie testați pentru existența hepatitei B înaintea inițierii tratamentului cu interferon pentru hepatită C; ulterior, pacienții cu infecție concomitentă cu virus hepatitic B și C trebuie monitorizați și tratați conform practicii medicale curente.

Tulburări dentare și parodontale

Tulburările dentare și parodontale care pot conduce la pierderea danturii au fost raportate la pacienții la care s-a administrat IntronA asociat cu ribavirină. În plus, uscăciunea gurii poate avea un efect dăunător asupra danturii și mucoasei bucale în timpul administrării pe termen lung a tratamentului asociat cu IntronA și ribavirină. Pacienții trebuie să se spele pe dinți de două ori pe zi și să facă

examene dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă această reacție apare, pacienții trebuie sfătuiți să își clătească bine gura după episod.

Teste de laborator

Testele hematologice standard și analizele de biochimie a sângelui (numărul total și diferențiat de elemente sanguine, numărul de trombocite, electroliți, enzime hepatice, proteine serice, bilirubină serică și creatinină serică) trebuie efectuate la toți pacienții înainte și apoi periodic în timpul tratamentului sistemic cu IntronA.

În timpul tratamentului pentru hepatită B și C, se recomandă efectuarea de teste în săptămânile 1, 2, 4, 8, 12, 16, și apoi din două în două luni, pe întreg parcursul tratamentului. Dacă în timpul tratamentului cu IntronA, se observă o creștere bruscă a ALT la valori mai mari sau egale cu de două ori valoarea inițială, tratamentul cu IntronA poate fi continuat, numai dacă nu se constată semne sau simptome de insuficiență hepatică. În timpul creșterii bruște a ALT, trebuie monitorizate o dată la două săptămâni următoarele teste funcționale hepatice: ALT, timpul de protrombină, fosfataza alcalină, albumina și bilirubina.

La pacienții tratați pentru melanom malign, funcția hepatică, numărul de leucocite și formula leucocitară trebuie să fie monitorizate săptămânal în timpul fazei de inducție a terapiei și lunar în timpul fazei de întreținere a terapiei.

Efecte asupra fertilității

Interferonul poate avea efecte negative asupra fertilității (vezi pct. 4.6 și pct. 5.3).

Informații importante referitoare la anumite componente ale IntronA

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per 1 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Narcoticele, hipnoticele sau sedativele trebuie administrate cu precauție când sunt folosite concomitent cu IntronA.

Nu au fost încă evaluate complet interacțiunile dintre IntronA și alte medicamente. Trebuie să se manifeste precauție la administrarea IntronA în asocieri cu alte medicamente cu potențial mielosupresor.

Interferonii pot afecta procesele metabolice oxidative. Acest aspect trebuie avut în vedere în timpul tratamentului concomitent cu medicamente metabolizate pe această cale, cum ar fi derivații xantinici teofilina sau aminofilina. În timpul terapiei concomitente cu derivați xantinici, trebuie monitorizate concentrațiile de teofilină din ser, iar doza trebuie ajustată, dacă este cazul.

Infiltratele pulmonare, pneumonita și pneumonia, având uneori drept consecință decesul pacientului, au fost observate rar la pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei cărora li s-a administrat IntronA. Nu a fost definită etiologia. Aceste simptome s-au semnalat mai frecvent în cazul administrării concomitente de interferon alfa și shosaikoto, un medicament chinezesc pe bază de plante (vezi pct. 4.4).

Administrarea IntronA împreună cu alte chimioterapice (de exemplu, Ara-C, ciclofosfamidă, doxorubicină, tenipozidă) poate să determine un risc crescut de toxicitate (din punct de vedere al severității și duratei) (vezi pct. 4.4.).

Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care IntronA se administrează în asocieri cu ribavirină la pacienții cu hepatită cronică C.

Un studiu clinic care a investigat administrarea asociată de telbivudină, 600 mg pe zi, cu interferon alfa-2a pegilat, 180 micrograme administrat subcutanat o dată pe săptămână, indică faptul că această asociere implică un risc crescut de dezvoltare a neuropatiei periferice. Nu este cunoscut mecanismul care stă la baza acestor evenimente (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5 din RCP-ul pentru telbivudină). Mai mult, siguranța și eficacitatea administrării de telbivudină în asociere cu interferonii în tratamentul hepatitei cronice tip B nu au fost demonstrate. Prin urmare, administrarea asociată de IntronA și telbivudină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului. La pacientele tratate cu interferon leucocitar uman, s-au observat concentrații plasmatiche scăzute de estradiol și progesteron.

IntronA trebuie utilizat cu prudență la bărbații aflați la vârsta fertilă.

Tratamentul asociat cu ribavirină

Ribavirina determină malformații congenitale grave atunci când se administrează în timpul sarcinii. Atunci când se administrează IntronA în asociere cu ribavirină, pentru a evita sarcina, este necesară precauție extremă la pacienții de sex feminin și la partenerii lor de sex masculin. În timpul tratamentului și 4 luni după terminarea acestuia, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă. Pacienții de sex masculin sau partenerii lor trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă pe durata tratamentului și timp de 7 luni după terminarea tratamentului (vezi RCP pentru ribavirină).

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea interferon alfa-2b la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. IntronA se va utiliza în cursul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Tratamentul asociat cu ribavirină

Tratamentul cu ribavirină este contraindicat la femeile gravide.

Alăptarea

Nu se știe dacă componentele acestui medicament se excretă în laptele uman.

Din cauza potențialului de apariție a reacțiilor adverse ale IntronA la sugari, trebuie să se întrerupă alăptarea înainte de inițierea tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții trebuie avertizați că pot dezvolta oboseală, somnolență sau stare de confuzie în timpul tratamentului cu IntronA și de aceea este recomandat să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Vezi RCP-ul pentru ribavirină – reacții adverse, în cazul în care IntronA urmează să se administreze în asociere cu ribavirină, la pacienții cu hepatită cronică C.

În studiile clinice efectuate pentru o gamă largă de afecțiuni și utilizând o gamă variată de doze (de la 6 milioane UI/m² și săptămână în leucemia cu celule păroase, până la 100 milioane UI/m² și săptămână în melanom), cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost: febră, oboseală, cefalee și

mialgie. Febra și oboseala au fost adesea reversibile în decurs de 72 ore după întreruperea sau sistarea tratamentului.

Adulți

În studiile clinice efectuate la pacienți cu hepatită C, aceștia au fost tratați cu IntronA în monoterapie sau în asociere cu ribavirină, timp de un an. Tuturor pacienților din aceste studii li s-au administrat 3 milioane UI IntronA, de trei ori pe săptămână. În **Tabelul 1** este prezentată frecvența reacțiilor adverse (legate de tratament) raportate în studiile clinice, la pacienți netratați anterior, tratați timp de un an. Severitatea a fost, în general, ușoară până la moderată.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 1** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice și din cea de după punerea pe piață a medicamentului. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice sau ca urmare a utilizării după punerea pe piață a IntronA în monoterapie sau în asociere cu ribavirină	
Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare: Cu frecvență necunoscută:	Faringită*, infecții virale* Bronșită, sinuzită, herpes simplex (rezistent), rinită Infecție bacteriană Pneumonie [§] , sepsis Reactivarea hepatitei B la pacienții cu infecție concomitentă VHB/VHC
Tulburări hematologice și limfaticе Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Leucopenie Trombocitopenie, limfadenopatie, limfopenie Anemie aplastică Aplazia pură a seriei eritrocitare, purpura trombocitopenică idiopatică, purpura trombocitopenică trombotică
Tulburări ale sistemului imunitar[§] Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Sarcoidoză, exacerbarea sarcoidozei Lupus eritematos sistemic, vasculită, artrită reumatoidă (nouă sau agravată), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, reacții de hipersensibilitate acută incluzând urticarie, angioedem, bronhoconstricție, anafilaxie [§]
Tulburări endocrine Frecvente: Foarte rare:	Hipotiroidism [§] , hipertiroidism [§] Diabet zaharat, agravarea diabetului zaharat
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Anorexie Hipocalcemie, deshidratare, hiperuricemie, sete Hiperglicemie, hipertrigliceridemie [§] , creșterea apetitului alimentar

Tulburări psihice[§] Foarte frecvente: Frecvente: Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Depresie, insomnie, anxietate, labilitate emoțională*, agitație, nervozitate Stare de confuzie, tulburări de somn, libido scăzut Ideație suicidară Suicid, tentative de suicid, comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), psihoză, incluzând halucinații Ideație homicidă, modificări ale stării mintale, manie, tulburări bipolare
Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente: Mai puțin frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Amețeli, cefalee, tulburări de concentrare, xerostomie Tremor, parestezie, hipoestezie, migrenă, hiperemie facială, somnolență, perversiunea gustului Neuropatie periferică Hemoragie cerebrovasculară, ischemie cerebrovasculară, convulsii, afectarea stării de conștiență, encefalopatie Mononeuropatie, comă [§]
Tulburări oculare Foarte frecvente: Frecvente: Rare: Cu frecvență necunoscută:	Vedere încețoșată Conjunctivită, vedere anormală, tulburări ale glandelor lacrimale, durere oculară Hemoragii retiniene [§] , retinopatii (incluzând edem macular), obstrucție de arteră sau venă retiniană [§] , nevrită optică, edem papilar, scăderea acuității vizuale sau micșorarea câmpului vizual, exudate moi vătuite [§] Dezlipire de retină seroasă
Tulburări acustice și vestibulare Frecvente: Foarte rare:	Vertij, tinitus Pierderea auzului, tulburări auditive
Tulburări cardiace Frecvente: Mai puțin frecvente Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Palpitații, tahicardie Pericardită Cardiomiopatie Infarct miocardic, ischemie cardiacă Insuficiență cardiacă congestivă, revărsat pericardic, aritmie
Tulburări vasculare Frecvente: Foarte rare:	Hipertensiune arterială Ischemie periferică, hipotensiune arterială [§]
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Dispnee*, tuse* Epistaxis, tulburări respiratorii, congestie nazală, rinoree, tuse neproductivă Infiltrate pulmonare [§] , pneumonită [§] Fibroza pulmonară, hipertensiune arterială pulmonară [#]
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Greață/vărsături, durere abdominală, diaree, stomatită, dispepsie Stomatită ulcerativă, durere în hipocondrul drept, glosită, gingivită, constipație, scaune moi Pancreatită, colită ischemică, colită ulcerativă, sângerări gingivale Tulburări parodontale NOS, tulburări dentare NOS [§] , pigmentarea limbii

Tulburări hepatobiliare Frecvente: Foarte rare:	Hepatomegalie Hepatotoxicitate, (incluzând deces)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Alopecie, prurit*, xerodermie*, erupție cutanată*, transpirații abundente Psoriazis (nou sau agravat) [§] , erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată eritematoasă, eczeme, eritem, afecțiuni cutanate Sindrom Steven-Jonson, necroliză toxică epidermică, eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Mialgii, artralгии, dureri musculo-scheletice Artrită Rabdomioliză, miozită, crampe musculare, dureri de spate
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente: Foarte rare:	Micțiuni frecvente Anurie, insuficiență renală, sindrom nefrotic
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	Amenoree, mastodinie, dismenoree, menoragie, tulburări menstruale, tulburări vaginale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării*, oboseală, frison, febră [§] , simptome pseudogripale [§] , astenie, iritabilitate, durere toracică, stare generală de rău Durere la locul injectării Necroză la locul injectării, edem facial
Investigații diagnostice Foarte frecvente:	Scădere în greutate

*Aceste evenimente au fost frecvente doar cu IntronA în monoterapie

[§]Vezi pct. 4.4

[#]Efect de clasă pentru medicamentele care conțin interferon, vezi mai jos Hipertensiune arterială pulmonară

Aceste reacții adverse au fost raportate și în cazul monoterapiei cu IntronA.

Reacțiile adverse raportate în cazul hepatitei C sunt reprezentative și pentru situațiile în care IntronA este administrat pentru alte indicații, cu anumite creșteri anticipate ale incidenței dependente de doză. De exemplu, într-un studiu în care s-a analizat tratamentul adjuvant cu IntronA în doză mare la pacienți cu melanom, incidența oboselii, febrei, mialgiilor, neutropeniei/anemiei, anorexiei, stării de greață și vărsături, diareii, frisoanelor, sindromului pseudogripal, depresiei, alopeciei, tulburărilor de gust și ametelelor a fost mai mare decât în studiile efectuate la pacienți cu hepatită C. De asemenea, severitatea a crescut (OMS gradele 3 și 4, la 66 % și, respectiv, 14 % din pacienți) în contextul unui tratament cu doze mai mari, în comparație cu severitatea ușoară până la moderată înregistrată de obicei la doze mici. Reacțiile adverse s-au rezolvat de obicei prin ajustarea dozei.

Evenimentele adverse cardiovasculare (CV), în special aritmiile, par să se coreleze în cea mai mare parte cu o afecțiune CV preexistentă și cu un tratament anterior cu medicamente cardiotoxice (vezi pct. 4.4). Cardiomiopatia, care poate fi reversibilă prin întreruperea tratamentului cu interferon alfa, a fost raportată rar la pacienți care nu prezentau în antecedente semne de boală cardiacă (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială pulmonară (HAP) asociate cu administrarea de medicamente care conțin interferon alfa, în special la pacienții cu factori de risc pentru HAP (cum sunt hipertensiune portală, infecție cu HIV, ciroză). Evenimentele au fost raportate la intervale de timp diferite, de obicei după câteva luni de la inițierea tratamentului cu interferon alfa.

În cadrul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția unui spectru larg de afecțiuni autoimune și mediate imun, incluzând tulburări tiroidiene, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă (nouă sau agravată), purpură trombocitopenică idiopatică și trombotică, vasculită, neuropatii, incluzând mononeuropatii (vezi și pct. 4.4).

Valorile anormale ale testelor de laborator, semnificative din punct de vedere clinic, care s-au înregistrat mai frecvent în cazul administrării unor doze mai mari de 10 milioane UI zilnic, includ: scăderea numărului de granulocite și de leucocite; scăderi ale concentrației de hemoglobină și ale numărului de trombocite; creșteri ale valorilor fosfatazei alcaline, LDH și ale creatininei serice și azotului ureic din ser. A fost raportată pancitopenie moderată și de cele mai multe ori reversibilă. Creșterea concentrațiilor plasmatiche de ALT/AST (SGPT/SGOT) a fost observată ca o anomalie la unii pacienți care nu prezentau hepatită, precum și la pacienți cu hepatită cronică B, care a coincis cu clearance-ul ADNp viral.

Copii și adolescenți

Hepatită cronică C – Tratamentul în asociere cu ribavirină

În studiile clinice, din 118 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 16 ani), 6% au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse. În general, profilul reacțiilor adverse la populația limitată de copii și adolescenți studiată a fost similar cu cel observat la adulți, deși există un motiv de îngrijorare specific pediatric, referitor la inhibarea creșterii, deoarece pe durata tratamentului s-a observat scăderea percentilei corespunzătoare înălțimii (scădere medie a percentilei de 9 percentile) și a percentilei greutatei (scădere medie a percentilei de 13 percentile). În decursul perioadei de urmărire de 5 ani după tratament, copiii au avut o înălțime medie corespunzătoare celei de-a 44-a percentilă, care este sub mediana populației standard și mai mică decât creșterea inițială medie (a 48-a percentilă). Douăzeci (21%) din 97 copii au avut o scădere a percentilei corespunzătoare înălțimii > 15 percentile, iar dintre acești 20 de copii, 10 au avut o scădere a percentilei corespunzătoare înălțimii > 30 percentile de la debutul tratamentului până la terminarea perioadei de urmărire (până la 5 ani). Înălțimea finală la adult a fost disponibilă la 14 dintre acești copii și s-a demonstrat faptul că 12 au continuat să prezinte deficiențe de creștere în înălțime > 15 percentile, timp de 10 până la 12 ani după încheierea tratamentului. Pe durata tratamentului de asociat cu IntronA și ribavirină pentru o perioadă de până la 48 de săptămâni, a fost observată inhibarea creșterii ce are ca rezultat o înălțime finală redusă la unii pacienți adulți. În particular, scăderea valorii medii a percentilei corespunzătoare înălțimii, de la valorile inițiale până la terminarea perioadei de urmărire, a fost mai marcată la copiii de vârstă prepubertară (vezi pct. 4.4).

În plus, ideea suicidară sau tentativa de suicid s-au raportat mai frecvent comparativ cu pacienții adulți (2,4% comparativ cu 1%) pe durata tratamentului și pe parcursul perioadei de 6 luni de urmărire după tratament. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au manifestat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență) (vezi pct. 4.4). În plus, tulburările de la locul de injectării, febra, anorexia, vărsăturile și labilitatea emoțională au apărut mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți. La 30% din pacienți au fost necesare modificări ale dozelor, cel mai frecvent pentru anemie și neutropenie.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 2** se bazează pe experiența acumulată din două studii clinice multicentrice la copii și adolescenți. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Reacții adverse raportate foarte frecvent și frecvent în studiile clinice la copii și adolescenți tratați cu IntronA în asociere cu ribavirină	
Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente:	Infecții virale, faringită Infecții fungice, infecții bacteriene, infecții pulmonare, otită medie, abcese dentare, herpes simplex, infecții ale tractului urinar, vaginită, gastroenterită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi) Frecvente:	Neoplasm (nespecificat)
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente:	Anemie, neutropenie Trombocitopenie, limfadenopatie
Tulburări endocrine: Foarte frecvente: Frecvente:	Hipotiroidism [§] Hipertiroidism [§] , virilizare
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente:	Anorexie Hipertrigliceridemie [§] , hiperuricemie, creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Depresie, labilitate emoțională, insomnie Ideație suicidară, reacții agresive, confuzie, tulburări de comportament, agitație, somnambulism, anxietate, nervozitate, tulburări de somn, vise anormale, apatie
Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Cefalee, amețeli Hiperkinezie, tremor, disfonie, parestezie, hipoestezie, hiperestezie, afectarea concentrării, somnolență
Tulburări oculare Frecvente:	Conjunctivită, dureri oculare, anomalii de vedere, tulburări ale glandelor lacrimale
Tulburări vasculare Frecvente:	Hiperemie facială, paloare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Frecvente:	Dispnee, tahipnee, epistaxis, tuse, congestie nazală, iritație nazală, rinoree, strănut
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente:	Diaree, vărsături, greață, dureri abdominale Ulcerații orale, stomatită ulcerativă, stomatită, durere în hipocondrul drept, dispepsie, glosită, reflux gastroesofagian, afecțiuni rectale, tulburări gastrointestinale, constipație, scaune moi, dureri dentare, afecțiuni ale dinților

Tulburări hepatobiliare Frecvente:	Anomalii ale funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente:	Alopecie, erupții cutanate Reacții de fotosensibilitate, erupție cutanată maculopapulară, eczemă, acnee, afecțiuni cutanate, afecțiuni ale unghiilor, depigmentări ale pielii, prurit, xerodermie, eritem, echimoze, transpirații abundente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente:	Artralгии, mialгии, dureri musculo-scheletice
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente:	Enurezis, tulburări ale micțiunii, incontinență urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	<u>Femei:</u> amenoree, menoragie, tulburări menstruale, afecțiuni vaginale <u>Bărbați:</u> dureri testiculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente:	Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării, oboseală, frisoane, febră [§] , simptome pseudogripale [§] , stare generală de rău, iritabilitate Dureri toracice, astenie, edem, durere la locul injectării
Investigații diagnostice Foarte frecvente:	Scăderea ratei de creștere (înălțime și/sau greutate scăzute pentru vârsta respectivă) [§]
Leziuni și intoxicații Frecvente:	Leziuni cutanate

[§] Vezi pct. 4.4

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj care să determine manifestări clinice acute. Cu toate acestea, similar altor compuși activi din punct de vedere farmacologic, se recomandă tratamentul simptomatic, cu monitorizarea frecventă a semnelor vitale și supravegherea atentă a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: interferon alfa-2b, codul ATC: L03A B05

IntronA este o formă farmaceutică sterilă, stabilă de interferon alfa-2b înalt purificat, produs prin tehnica ADN-ului recombinant. Interferon alfa-2b recombinant este o proteină solubilă în apă, cu o greutate moleculară de aproximativ 19300 daltoni. Se obține dintr-o clonă de E.coli care găzduiește

un hibrid plasmidic modificat prin inginerie genetică, care cuprinde o genă de interferon alfa-2b din leucocitele umane.

Activitatea IntronA este exprimată în UI, 1 mg de proteină de interferon alfa-2b recombinant corespunzând la $2,6 \times 10^8$ UI. Unitățile Internaționale sunt determinate prin compararea activității interferonului alfa-2b recombinant cu activitatea preparatului de referință internațional de interferon leucocitar uman, stabilit de Organizația Mondială a Sănătății.

Interferonii sunt o familie de molecule proteice mici cu greutatea moleculară de aproximativ 15000 - 21000 daltoni. Aceștia sunt produși și secretați de celule ca răspuns la infecții virale sau la diferiți inductori sintetici și biologici. S-au identificat trei clase majore de interferoni: alfa, beta și gama. Aceste trei clase principale nu sunt omogene și pot conține mai multe specii moleculare diferite de interferon. S-au identificat peste 14 tipuri de interferoni alfa umani, distincți din punct de vedere genetic. IntronA a fost clasificat ca interferon alfa-2b recombinant.

Interferonii își exercită activitățile celulare prin legare de receptori membranari specifici de pe suprafața celulei. Receptorii interferonului uman, izolați din celule limfoblastice umane (Daudi), par să fie proteine foarte asimetrice. Ei prezintă selectivitate pentru interferonii umani, dar nu și pentru cei murinici, sugerând o specificitate dependentă de specie. Studiile cu alte tipuri de interferon au demonstrat existența unei specificități dependente de specie. Cu toate acestea, anumite specii de maimuțe, de exemplu maimuțele rhesus, sunt susceptibile de stimulare farmacodinamică la expunerea la interferoni umani de tip 1.

Rezultatele mai multor studii sugerează faptul că, după legarea de membrana celulară, interferonul inițiază o secvență complexă de evenimente intracelulare care includ inducția anumitor enzime. Se crede că acest proces este cel puțin parțial responsabil de răspunsurile celulare variate la interferon, incluzând inhibarea replicării virale în celulele infectate de virus, supresia proliferării celulare, precum și de activități imunomodulatoare, cum ar fi creșterea activității fagocitare a macrofagelor și creșterea citotoxicității specifice a limfocitelor pentru celulele țintă. Fiecare dintre aceste activități sau toate împreună pot contribui la efectele terapeutice ale interferonului.

În studii care utilizează sisteme de culturi celulare atât animale, cât și umane, precum și xenogrefe de tumori umane la animale, interferonul alfa-2b recombinant a dovedit că are efecte antiproliferative. Acesta a demonstrat o activitate imunomodulatoare semnificativă *in vitro*.

Interferonul alfa-2b recombinant inhibă, de asemenea, replicarea virală *in vitro* și *in vivo*. Deși nu se cunoaște cu exactitate modul de acțiune antivirală a interferonului alfa-2b recombinant, acesta pare să modifice metabolismul celulei gazdă. Această acțiune inhibă replicarea virală sau, dacă replicarea apare, virionii descendenți nu pot părăsi celula.

Hepatita cronică B

Experiența clinică curentă la pacienții cărora continuă să li se administreze tratament cu interferon alfa-2b timp de 4 până la 6 luni arată că terapia poate produce eliminarea ADN-VHB seric. S-a observat o ameliorare a histologiei hepatice. La pacienții adulți care prezintă o pierdere a AgHBe și ADN-VHB, s-a observat o scădere semnificativă a morbidității și mortalității.

Interferonul alfa-2b ($6 \text{ milioane UI/m}^2$, de trei ori pe săptămână, timp de 6 luni) a fost administrat pacienților copii cu hepatită cronică activă de tip B. Din cauza unei deficiențe metodologice, nu a putut fi demonstrată eficacitatea. Mai mult chiar, la copiii tratați cu interferon alfa-2b s-a observat o scădere a ratei de creștere și s-au semnalat unele cazuri de depresie.

Hepatita cronică C la adulți

La pacienții adulți cărora li se administrează interferon în asociere cu ribavirină, rata de răspuns susținut atinsă este de 47%. Eficacitate superioară a fost demonstrată cu asocierea interferon pegilat și ribavirină (rata de răspuns susținut de 61% obținută într-un studiu realizat cu pacienți netratați anterior, folosind doze de ribavirină $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

IntronA administrat în monoterapie sau în asociere cu ribavirină a fost investigat în patru studii clinice randomizate de fază III, la 2552 pacienți netratați anterior cu interferon, care prezentau hepatită cronică C. În cadrul studiilor, s-a comparat eficacitatea IntronA utilizat în monoterapie sau în asociere cu ribavirină. Eficacitatea a fost definită ca răspuns virologic susținut, la 6 luni după încheierea tratamentului. Pacienții eligibili pentru includerea în aceste studii prezentau hepatită cronică C, confirmată de un test ARN-VHC pozitiv realizat prin tehnica reacției în lanț a polimerazei (RLP) (> 100 copii/ml), o biopsie hepatică care confirmă diagnosticul histologic de hepatită cronică, fără o altă cauză care să determine hepatita cronică și valori anormale ale ALT plasmatice.

IntronA s-a administrat în doză de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână, în monoterapie sau în asociere cu ribavirină. Majoritatea pacienților din aceste studii clinice au primit tratament timp de 1 an. Toți pacienții au fost urmăriți timp de încă 6 luni după încheierea tratamentului, în vederea determinării răspunsului virologic susținut. Ratele de răspuns virologic susținut în grupele de pacienți tratați timp de 1 an cu IntronA, în monoterapie sau în asociere cu ribavirină (din 2 studii), sunt prezentate în **Tabelul 3**.

Administrarea concomitentă a IntronA cu ribavirină a crescut de cel puțin două ori eficacitatea IntronA, în tratamentul hepatitei cronice C la pacienții netratați anterior. Genotipul VHC și încărcătura virală inițială sunt factori prognostici despre care se cunoaște că afectează ratele de răspuns. Rata crescută de răspuns la asocierea IntronA + ribavirină, în comparație cu IntronA administrat în monoterapie, se menține la toate subgrupele de pacienți. Beneficiul relativ al asocierii terapeutice IntronA + ribavirină este deosebit de semnificativ în subgrupa de pacienți cea mai dificil de tratat (genotip 1 și încărcătură virală mare) (**Tabelul 3**).

Ratele de răspuns observate în aceste studii au crescut odată cu complianța. Indiferent de genotip, pacienții cărora li s-a administrat IntronA în asociere cu ribavirină și care au primit $\geq 80\%$ din tratament au prezentat un răspuns susținut mai mare la 6 luni după 1 an de tratament, decât pacienții cărora li s-a administrat $< 80\%$ din tratament (56% comparativ cu 32 % în studiul C/198-580).

Tabelul 3 Ratele de răspuns virologic susținut la administrarea IntronA + ribavirină (un an de tratament), în funcție de genotip și încărcătura virală			
Genotip VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Toate genotipurile	16%	41%	47%
Genotip 1	9%	29%	33%
Genotip 1 ≤ 2 milioane copii/ml	25%	33%	45%
Genotip 1 > 2 milioane copii/ml	3%	27%	29%
Genotip 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 milioane UI de trei ori pe săptămână)

I/R IntronA (3 milioane UI de trei ori pe săptămână) + ribavirină (1000/1200 mg/zi)

Pacienții care au infecție concomitentă cu VHC/HIV

Au fost efectuate două studii clinice la pacienți cu infecție concomitentă cu HIV și VHC. Per total, în ambele studii, pacienții la care s-a administrat IntronA plus ribavirină au avut o probabilitate mai mică

de răspuns la tratament, comparativ cu pacienții la care s-a administrat interferon alfa-2b pegilat plus ribavirină. În **Tabelul 4** sunt prezentate răspunsurile la tratament în cele două studii clinice. Studiul 1 (RIBAVIC; P01017) a fost un studiu randomizat, multicentric, care a înrolat 412 pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie interferon alfa-2b pegilat (1,5 μg/kg/săptămână) + ribavirină (800 mg/zi), fie IntronA (3 milioane UI, de trei ori pe săptămână) + ribavirină (800 mg/zi), timp de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni. Studiul 2 (P02080) a fost un studiu randomizat, unicentric, care a înrolat 95 de pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie interferon alfa-2b pegilat (100 sau 150 μg/săptămână, în funcție de greutate) + ribavirină (800-1200 mg/zi, în funcție de greutate), fie IntronA (3 milioane UI, de trei ori pe săptămână) + ribavirină (800-1200 mg/zi, în funcție de greutate). Durata tratamentului a fost de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni, cu excepția pacienților infectați cu genotipurile 2 sau 3 și încărcare virală < 800000 UI/ml (Amplicor) care au fost tratați timp de 24 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni.

Tabelul 4 Răspunsul virologic susținut în funcție de genotip după tratamentul cu IntronA în asocieră cu ribavirină comparativ cu interferon alfa-2b pegilat în asocieră cu ribavirină la pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV.						
	Studiul 1¹			Studiul 2²		
	interferon alfa-2b pegilat (1,5 μg/kg și săptămână) + ribavirină (800 mg)	IntronA (3 milioane UI TPS) + ribavirină (800 mg)	Valoarea p ^a	interferon alfa-2b pegilat (100 sau 150 ^c μg/săptămână) + ribavirină (800-1200 mg) ^d	IntronA (3 milioane UI TPS) + ribavirină (800-1200 mg) ^d	Valoarea p ^b
Global	27 % (56/205)	20% (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17 % (21/125)	6% (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44 % (35/80)	43% (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

UI = unități internaționale; TPS = de 3 ori pe săptămână.

a: valoarea p pe baza testului Chi pătrat Cochran-Mantel Haenszel.

b: valoarea p pe baza testului chi-pătrat.

c: la subiecții cu greutate < 75 kg s-a administrat interferon alfa-2b pegilat în doză de 100 μg/săptămână, iar la subiecții cu greutate ≥ 75 kg s-a administrat interferon alfa-2b pegilat în doză de 150 μg/săptămână.

d: doza de ribavirină a fost de 800 mg la pacienții < 60 kg, 1000 mg la pacienții cu greutatea cuprinsă între 60-75 kg și de 1200 mg la pacienții > 75 kg.

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

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

Pacienți cu recăderi

Un număr total de 345 pacienți care au prezentat recăderi după tratament cu interferon alfa au fost tratați în două studii clinice în care li s-a administrat IntronA în monoterapie sau în asocieră cu ribavirină. La acești pacienți, asocierea ribavirinei la IntronA a crescut de 10 ori eficacitatea IntronA administrat în monoterapie în tratamentul hepatitei cronice C (48,6% comparativ cu 4,7%). Această creștere a eficacității a inclus pierderea VHC seric (< 100 copii/ml, prin RLP), ameliorarea inflamației hepatice și normalizarea ALT și s-a menținut la 6 luni de la încheierea tratamentului.

Date privind eficacitatea pe termen lung

Într-un studiu amplu, au fost înrolați 1071 pacienți, după un tratament anterior în studii cu interferon alfa-2b non-pegilat sau interferon alfa-2b non-pegilat/ribavirină, pentru a evalua durabilitatea

răspunsului virologic susținut și pentru a determina impactul negativării virale continue asupra rezultatelor clinice.. 462 pacienți au terminat cel puțin 5 ani de urmărire și numai 12 din 492 pacienții care au avut răspuns susținut, au prezentat recădere pe durata acestui studiu.

Estimarea Kaplan-Meier pentru răspunsul susținut continuu pe o perioadă de 5 ani este de 97% pentru toți pacienții, cu un interval de încredere de 95% [95%, 99%].

Răspunsul virologic susținut după tratamentul cu interferon alfa-2b non-pegilat (cu sau fără ribavirină) al infecției cronice cu VHC are ca rezultat eliminarea pe termen lung a virusului, oferind o remisie a infecției hepatice și o „vindecare” clinică a infecției cronice cu VHC. Totuși, aceasta nu exclude apariția unor evenimente hepatice la pacienții cu ciroză (incluzând carcinom hepatocelular).

Hepatita cronică C la copii și adolescenți

Au fost realizate trei studii clinice care au inclus copii și adolescenți; două cu interferon standard și ribavirină și unul cu interferon pegilat și ribavirină. Probabilitatea răspunsului a fost mai mică în cazul pacienților care au primit IntronA și ribavirină comparativ cu pacienții care au primit interferon alfa-2b pegilat și ribavirină.

Pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 16 ani cu hepatită cronică C compensată și ARN-VHC detectabil (evaluat de către un laborator central utilizând un test de cercetare a reacției în lanț a polimerazei în timp real – RLP TR) au fost înrolați în două studii multicentrice și li s-a administrat IntronA 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână, plus ribavirină 15 mg/kg și zi, timp de 1 an, urmat de 6 luni de urmărire. Un total de 118 pacienți au fost înrolați: 57% de sex masculin, 80% caucasieni și 78% genotip 1, 64% cu vârsta ≤ 12 ani. Populația înrolată a constat în principal din copii cu hepatită cronică C ușoară până la moderată. În cele două studii multicentrice, ratele de răspuns virologic susținut la copii și adolescenți au fost similare cu cele ale adulților. Din cauza lipsei datelor provenite din aceste două studii clinice multicentrice pentru copii cu progresie severă a bolii precum și din cauza riscului de reacții adverse, raportul beneficiu/risc al asocierii de ribavirină și interferon alfa-2b trebuie evaluat cu atenție la această populație de pacienți (vezi pct. 4.1, 4.4 și 4.8).

Rezultatele studiului sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 5**.

Tabelul 5	Răspuns virologic susținut la pacienții copii și adolescenți netratați anterior
	IntronA 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână + ribavirină 15 mg/kg și zi
Răspuns global ^a (n=118)	54 (46%)*
Genotip 1 (n=92)	33 (36%)*
Genotip 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

*Număr (%) de pacienți

^aDefinit ca ARN-VHC sub limita de detecție utilizând un test de cercetare RLP TR la sfârșitul tratamentului și pe perioada de urmărire

Date privind eficacitatea pe termen lung

Un studiu de urmărire pe termen lung, observațional, cu o durată de 5 ani, a inclus 97 de pacienți pediatrici cu hepatită cronică de tip C, după tratamentul cu interferon standard administrat în studiile multicentrice. Șaptezeci la sută (68/97) dintre subiecții înrolați au terminat acest studiu, dintre care 75% (42/56) au prezentat răspuns susținut. Obiectivul acestui studiu a fost evaluarea anuală a durabilității răspunsului virologic susținut (RVS) și estimarea impactului negativității virale continue asupra rezultatelor clinice la pacienții care au avut răspuns susținut la 24 săptămâni, după 48 săptămâni de tratament cu asocierea interferon alfa-2b și ribavirină. Toți pacienții, cu excepția unui copil, au rămas în categoria cu răspuns virologic susținut în timpul perioadei de urmărire pe termen lung, după terminarea tratamentului asociat cu interferon alfa-2b și ribavirină. Valoarea estimată Kaplan-Meier pentru răspunsul virologic susținut pe o perioadă de 5 ani este 98% [Î 95%: 95%,

100%], la pacienții copii și adolescenți tratați cu interferon alfa-2b și ribavirină. În plus, la 98% dintre pacienți (51/52) cu valori serice ale ALT în limite normale la săptămâna 24 de urmărire, la ultima evaluare s-au menținut valori serice normale ale ALT.

RVS după tratamentul infecției cronice cu VHC cu interferon alfa-2b non-pegilat asociat cu ribavirină determină îndepărtarea pe termen lung a virusului, asigurând remisia infecției hepatice și „vindecarea” clinică a infecției cronice cu VHC. Totuși, aceasta nu exclude apariția evenimentelor hepatice la pacienți cu ciroză (incluzând carcinomul hepatocelular).

Rezultate din studiile clinice cu interferon alfa-2b pegilat și ribavirină

Într-un studiu multicentric, copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 3 și 17 ani, cu hepatită cronică de tip C compensată și cu ARN-VHC detectabil, au fost tratați cu peginterferon alfa-2b, 60 μg /m² plus ribavirină 15 mg/kg pe zi, o dată pe săptămână, pentru o perioadă de 24 sau 48 de săptămâni, pe baza genotipului VHC și a încărcăturii virale inițiale. Toți pacienții au fost planificați pentru o urmărire de 24 de luni după tratament. În total, 107 pacienți au primit tratamentul, din care 52% au fost de sex feminin, 89% caucazieni, 67% cu genotip VHC 1 și 63% cu vârsta < 12 ani. Populația înrolată a inclus în principal copii cu forme ușoare până la moderate de hepatită C. Din cauza lipsei informațiilor provenite de la copii cu progresie severă a bolii, precum și din cauza riscului de efecte adverse, raportul risc/beneficiu al combinației peginterferon alfa-2b și ribavirină trebuie să fie evaluat cu mare atenție la această populație (vezi RCP pentru peginterferon alfa-2b și ribavirină pct. 4.4). Rezultatele studiului sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 6**.

Toate genotipurile	24 săptămâni	48 săptămâni
	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotipul 1	-	38/72 (53 %)
Genotipul 2	14/15 (93%)	-
Genotipul 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotipul 4	-	4/5 (80%)

a: Răspunsul la tratament a fost definit ca valoare nedetectabilă a ARN-VHC la 24 săptămâni post-tratament, limita inferioară de detecție = 125 UI/ml.

b: n = numărul de respondenți/numărul de subiecți cu un anumit genotip și durata de tratament alocată.

c: Pacienților cu genotip 3 și încărcătură virală mică (< 600000 UI/ml) li s-a administrat tratament pentru o perioadă de 24 săptămâni în timp ce pacienților cu genotipul 3 și încărcătură virală mare (≥ 600000 UI/ml) li s-a administrat tratament pentru o perioadă de 48 săptămâni.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica IntronA s-a studiat la voluntari sănătoși după administrarea subcutanată a unor doze unice de 5 milioane UI/m² și 10 milioane UI, după 5 milioane UI/m² administrate intramuscular și sub forma unei perfuzii intravenoase cu o durată de 30 minute. Concentrațiile medii plasmatice de interferon după injecțiile subcutanate și intramusculare au fost comparabile. C_{max} s-a obținut după 3 până la 12 ore de la administrarea dozei mai mici și după 6 până la 8 ore de la administrarea dozei mai mari. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a interferonului administrat prin injecție a fost de aproximativ 2 până la 3 ore și, respectiv, 6 până la 7 ore. Concentrațiile plasmatice au fost sub limita de detecție după 16 și, respectiv, 24 ore post-injecție. Atât administrarea subcutanată, cât și cea intramusculară au avut drept rezultat biodisponibilitate mai mare de 100%.

După administrarea intravenoasă, concentrațiile plasmatice de interferon au atins valoarea maximă (135 până la 273 UI/ml) până la sfârșitul perfuziei, apoi au scăzut într-un ritm ușor mai rapid decât după administrarea subcutanată sau intramusculară a medicamentului, devenind nedetectabile la patru ore de la administrarea perfuziei. Timpul de înjumătățire prin eliminare a fost de aproximativ 2 ore.

Concentrațiile de interferon din urină au fost sub limita de detecție, în cazul tuturor celor trei căi de administrare.

Testele de evaluare a factorului de neutralizare a interferonului s-au efectuat pe probe de ser prelevate de la pacienți cărora li s-a administrat IntronA, în cadrul unor studii clinice monitorizate de Schering-Plough. Factorii de neutralizare a interferonului sunt anticorpi care blochează activitatea antivirală a interferonului. Incidența clinică a factorilor de neutralizare care se dezvoltă la pacienții bolnavi de cancer, tratați sistemic, este de 2,9%, iar la pacienții cu hepatită cronică este de 6,2%. Titrurile detectabile sunt mici la majoritatea cazurilor și nu au fost asociate în mod regulat cu pierderea răspunsului sau cu orice alt fenomen autoimun. La pacienții cu hepatită nu s-a observat pierderea răspunsului în prezența titrurilor scăzute.

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice după doze multiple pentru IntronA injectabil și ribavirină capsule la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, cu vârsta cuprinsă între 5 și 16 ani, sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 7**. Farmacocinetica IntronA și a ribavirinei (doze normale) este similară la adulți și copii sau adolescenți.

Tabelul 7 Parametri medii farmacocinetici multidoză (% CV) pentru IntronA și ribavirină capsule când sunt administrate la pacienții copii sau adolescenți cu hepatită cronică C		
Parametri	Ribavirină 15 mg/kg și zi divizat în 2 doze (n = 17)	IntronA 3 milioane UI/m ² de trei ori pe săptămână (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
ASC*	29774 (26)	622 (48)
Clearance aparent l/h și kg	0,27 (27)	Nu s-a efectuat

*ASC₁₂ (ng.h/ml) pentru ribavirină; ASC₀₋₂₄ (UI.h/ml) pentru IntronA

Transfer în lichidul seminal

A fost studiat transferul ribavirinei în lichidul seminal. Concentrația de ribavirină în lichidul seminal este de aproximativ două ori mai mare comparativ cu cea din ser. Cu toate acestea, a fost estimată expunerea sistemică la ribavirină a partenerei unui pacient tratat, după un act sexual penetrant, și s-a dovedit a fi extrem de limitată comparativ cu concentrația plasmatică terapeutică a ribavirinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Deși interferonul este, în general, recunoscut ca fiind specific speciei, s-au efectuat studii de toxicitate la animale. Injecțiile cu interferon alfa-2b recombinant uman, administrate timp de până la trei luni, nu au scos în evidență semne de toxicitate la șoareci, șobolani și iepuri. Administrarea zilnică de 20 x 10⁶ UI/kg și zi, timp de 3 luni, la maimuțele cynomolgus, nu a condus la instalarea unor semne importante de toxicitate. Toxicitatea a apărut la maimuțele care au primit 100 x 10⁶ UI/kg și zi, timp de 3 luni.

În studiile privind utilizarea interferonului la alte primat decât omul au apărut tulburări ale ciclului menstrual (vezi pct. 4.4).

Rezultatele studiilor privind reproducerea la animale arată că interferon alfa-2b recombinant nu a fost teratogen la șobolan sau iepure și nici nu a afectat negativ sarcina, dezvoltarea fetală sau capacitatea de reproducere la puii șobolanilor tratați. Interferonul alfa-2b a demonstrat că are efecte abortive la *Macaca mulatta* (maimuțe rhesus) la doze de 90 și 180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrate intramuscular sau subcutanat. Efectele abortive s-au observat la toate grupele de doze (7,5 milioane, 15 milioane și 30 milioane UI/kg) și au fost semnificative din punct de vedere statistic în comparație cu grupele martor, cărora li s-au administrat doze medii și mari (corespunzând la 90 și

180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrată intramuscular sau subcutanat). Se cunoaște că dozele mari de alte forme de interferoni alfa și beta produc efecte anovulatorie și abortive dependente de doză, la maimuțele rhesus.

Studiile de mutagenitate pentru interferon alfa-2b nu au arătat reacții adverse.

IntronA plus ribavirină

Nu au fost efectuate studii la animalele tinere pentru a examina efectele tratamentului cu interferon alfa-2b asupra creșterii, dezvoltării, maturizării sexuale și comportamentului. Rezultatele studiilor preclinice de toxicitate juvenilă au demonstrat o scădere minoră, dependentă de doză, a ratei generale de creștere la șobolanii nou-născuți la care s-a administrat ribavirină (vezi pct. 5.3 al RCP-ului pentru Rebetol, în cazul în care IntronA se administrează în asociere cu ribavirină).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic anhidru
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat
Edetat disodic
Clorură de sodiu
M-crezol
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni.

Pe perioada de valabilitate, pentru a fi transportată, soluția trebuie păstrată la temperaturi de 25°C sau sub 25°C timp de cel mult șapte zile înainte de utilizare. IntronA poate fi reintrodus la frigider în orice moment pe perioada acestor șapte zile. Dacă medicamentul nu este utilizat în această perioadă de șapte zile, nu mai poate fi reintrodus la frigider pentru o nouă perioadă de păstrare și trebuie aruncat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

1 ml soluție (corespunzător la 10 milioane UI) este conținut într-un flacon cu doză unică (sticlă tip I) cu un dop (cauciuc halobutilic), sigiliu (aluminiu) și capac (polipropilenă).

IntronA este disponibil în:

- Cutie cu 1 flacon
- Cutie cu 1 flacon, 1 seringă pentru injecție a 2 ml, 1 ac pentru injecție și 1 tampon dezinfectant
- Cutie cu 6 flacoane, 6 seringi pentru injecție a 2 ml, 6 ace pentru injecție și 6 tampoane dezinfectante

- Cutie cu 12 flacoane, 12 seringi pentru injecție a 2 ml, 12 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Nu toate formele de ambalare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Vă rugăm să selectați cu grijă forma de dozare și concentrația potrivită.

IntronA soluție injectabilă sau perfuzabilă poate fi injectată direct după extragerea dozei necesare din flacon cu o seringă sterilă pentru injecție.

Instrucțiuni detaliate pentru administrarea subcutanată a medicamentului sunt furnizate în prospect (vezi „Cum să vă administrați singur IntronA”).

Prepararea soluției perfuzabile de IntronA pentru administrare intravenoasă: Perfuzia trebuie pregătită imediat înaintea administrării. Pentru a măsura doza necesară se poate utiliza orice mărime a flaconului; cu toate acestea, concentrația finală de interferon din soluția de clorură de sodiu nu trebuie să fie mai mică de 0,3 milioane UI/ml. Doza necesară de IntronA se extrage din flacon (flacoane), se adaugă la 50 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) într-o pungă de PVC sau flacon din sticlă pentru administrare intravenoasă și se administrează în interval de 20 minute.

Nu se administrează niciun alt medicament prin perfuzie concomitent cu IntronA.

La fel ca în cazul tuturor medicamentelor cu administrare parenterală, se verifică vizual soluția injectabilă sau perfuzabilă de IntronA înainte de administrare, pentru a se observa dacă există particule și dacă apar modificări de culoare. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră.

După extragerea dozei orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 martie 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 9 martie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IntronA 18 milioane UI/3 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu soluție injectabilă sau perfuzabilă, conține interferon alfa-2b recombinant produs de *E. coli* prin tehnologia ADN recombinant 18 milioane UI în 3 ml soluție.

Un ml soluție conține interferon alfa-2b 6 milioane UI.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Soluție limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hepatită cronică B

Tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică B asociată cu dovezi de replicare a virusului hepatitic B [prezența ADN-ului virusului hepatitic B (ADN-VHB) și a antigenului hepatitei B (AgHBe)], valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) și inflamație hepatică activă și/sau fibroză dovedite histologic.

Hepatită cronică C

Înainte de inițierea tratamentului cu IntronA, trebuie luate în considerare rezultatele din cadrul studiilor clinice ce au comparat IntronA cu interferon pegilat (vezi pct. 5.1).

Adulți

IntronA este indicat în tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică C, care prezintă valori crescute ale transaminazelor, fără decompensare hepatică și care sunt pozitivi pentru ARN-ul virusului hepatitic C (ARN-VHC) (vezi pct. 4.4).

Pentru această indicație cea mai bună utilizare a IntronA este în asociere cu ribavirină.

Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți

IntronA este indicat, în asociere cu ribavirină, în tratamentul copiilor cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenților cu hepatită cronică C, netratați anterior, fără decompensare hepatică și care au ARN-VHC pozitiv.

Când este luată decizia de a nu amâna tratamentul până la vârsta adultă, este important de luat în considerare faptul că terapia în asociere induce o inhibare a creșterii ce are ca rezultat o înălțime finală redusă la unii pacienți adulți. Decizia de tratament trebuie luată pentru fiecare caz în parte (vezi pct. 4.4).

Leucemie cu celule păroase

Tratamentul pacienților cu leucemie cu celule păroase.

Leucemie mieloidă cronică

Monoterapie

Tratamentul pacienților adulți cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocatie bcr/abl pozitivă.

Experiența clinică arată că, la majoritatea pacienților tratați, se poate obține un răspuns hematologic și citogenetic major/minor. Un răspuns citogenetic major este definit de < 34% celule leucemice Ph+ prezente în măduva osoasă, în timp ce un răspuns citogenetic minor este definit de $\geq 34\%$, dar < 90% celule Ph+ în măduva osoasă.

Tratament asociat

S-a demonstrat că tratamentul asociat cu interferon alfa-2b și citarabină (Ara-C) administrat în cursul primelor 12 luni de tratament a crescut în mod semnificativ rata răspunsurilor citogenetice majore și a prelungit semnificativ durata supraviețuirii globale la trei ani, în comparație cu monoterapia cu interferon alfa-2b.

Mielom multiplu

Ca terapie de întreținere, la pacienții la care s-a obținut o remisiune obiectivă (o scădere cu peste 50% a proteinelor mielomatoase), ca urmare a chimioterapiei inițiale de inducție.

Experiența clinică curentă arată faptul că terapia de întreținere cu interferon alfa-2b prelungeste faza de platou; cu toate acestea, nu au fost concluzionate efectele asupra supraviețuirii globale.

Limfom folicular

Tratamentul limfomului folicular cu o încărcătură tumorală mare, ca terapie adjuvantă la chimioterapia de inducție într-o asociere adecvată, cum ar fi o schemă asemănătoare schemei CHOP. Încărcătura tumorală mare este definită ca având cel puțin una dintre următoarele caracteristici: masă tumorală mare (> 7 cm), implicarea unui număr de 3 sau mai multe determinări ganglionare (fiecare > 3 cm), simptome sistemice (pierdere în greutate > 10%, febră > 38° C, timp de peste opt zile sau transpirații nocturne), splenomegalie depășind zona ombilicului, obstrucție majoră a organelor sau sindrom de compresie, afectare orbitală sau epidurală, efuziune seroasă sau leucemie.

Tumoră carcinoidă

Tratamentul tumorilor carcinoidice cu metastaze la nivelul ganglionilor limfatici sau al ficatului și cu „sindrom carcinoid”.

Melanom malign

Ca terapie adjuvantă la pacienții care după intervenția chirurgicală nu mai prezintă tumoră, dar la care există un risc crescut de recurență sistemică, de exemplu pacienții cu interesare primară sau recurentă (clinică sau patologică) a ganglionilor limfatici.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în managementul afecțiunii respective.

Nu toate formele de prezentare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Trebuie selectată forma de prezentare și concentrația potrivită.

Dacă apar reacții adverse în cursul tratamentului cu IntronA pentru oricare indicație, dozajul trebuie modificat sau terapia va fi întreruptă temporar, până la remiterea reacțiilor adverse. Dacă în urma ajustării corespunzătoare a dozei se dezvoltă o intoleranță persistentă sau recurentă sau dacă boala progresează, tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt. Medicul va decide dacă în cazul schemelor de tratament de întreținere cu injecții subcutanate pacientul își poate autoadministra doza.

Hepatita cronică B

Doza recomandată este cuprinsă în intervalul 5 până la 10 milioane UI, administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 4 până la 6 luni.

Doza administrată trebuie scăzută cu 50% în cazul apariției unor tulburări hematologice (leucocite < 1500/mm³, granulocite < 1000/mm³, trombocite < 100000/mm³). Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției leucopeniei severe (< 1200/mm³), a neutropeniei severe (< 750/mm³) sau a trombocitopeniei severe (< 70000/mm³).

Pentru toți pacienții, în cazul în care, după 3 – 4 luni de tratament (cu doza maximă tolerată), nu se observă o îmbunătățire a valorilor ADN-VHB seric, tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt.

Hepatita cronică C

Adulți

IntronA se administrează subcutanat în doza recomandată de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) la adulți, în monoterapie, sau în asociere cu ribavirină.

Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți

Se administrează subcutanat IntronA 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) în asociere cu ribavirină, capsule sau soluție orală administrată oral, divizată în 2 prize zilnice, în timpul meselor (dimineața și seara).

(Vezi RCP pentru ribavirină capsule pentru dozele de ribavirină capsule și ghidurile de modificare a dozelor pentru terapia asociată. Pentru pacienții pediatrici cu greutate < 47 kg sau care nu pot înghiți capsule, vezi RCP pentru ribavirină soluție orală.)

Pacienți cu recădere (adulți)

IntronA se administrează în asociere cu ribavirină. Pe baza rezultatelor studiilor clinice, în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 6 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu IntronA în asociere cu ribavirină timp de 6 luni.

Pacienți netratați anterior (adulți)

Eficacitatea IntronA este crescută dacă se administrează în asociere cu ribavirină. IntronA trebuie administrat în monoterapie în special în caz de intoleranță sau contraindicație la ribavirină.

- IntronA în asociere cu ribavirină

Pe baza rezultatelor studiilor clinice în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 12 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu IntronA în asociere cu ribavirină, timp de cel puțin 6 luni.

Tratamentul trebuie continuat pe o perioadă de încă 6 luni (adică în total 12 luni) la pacienții care prezintă ARN-VHC negativ la 6 luni, cu genotip viral 1 (determinat într-o probă prelevată anterior tratamentului) și o încărcătură virală ridicată anterior tratamentului.

În vederea extinderii tratamentului la 12 luni, trebuie să se ia în considerare și alți factori de prognostic negativ (vârsta > 40 ani, sexul masculin, fibroza în punți).

În timpul studiilor clinice, pacienții care nu au obținut un răspuns virologic după 6 luni de tratament (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție) nu au obținut răspuns virologic susținut (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție la șase luni de la întreruperea tratamentului).

- IntronA administrat în monoterapie

Durata optimă a monoterapiei cu IntronA nu a fost deocamdată stabilită definitiv; se recomandă însă ca tratamentul să aibă o durată cuprinsă între 12 - 18 luni.

Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu IntronA administrat în monoterapie timp de cel puțin 3 - 4 luni, moment în care trebuie să se determine statusul ARN-VHC. Tratamentul trebuie continuat de către pacienții care prezintă ARN-VHC negativ.

Pacienți netratați anterior (copii și adolescenți)

Eficacitatea și siguranța IntronA în asociere cu ribavirină s-au studiat la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, netratați anterior.

Durata tratamentului la copii și adolescenți

- Genotip 1: Durata recomandată a tratamentului este 1 an. Pacienții la care nu se observă răspuns virologic la 12 săptămâni este foarte puțin probabil să prezinte răspuns virologic susținut (valoare predictivă negativă 96%). Ca urmare, se recomandă întreruperea tratamentului cu asocierea IntronA/ribavirină la copii și adolescenți dacă ARN-VHC la săptămâna 12 a scăzut $< 2 \log_{10}$ comparativ cu perioada anterioară tratamentului sau dacă prezintă ARN-VHC detectabil la săptămâna 24 de tratament.
- Genotip 2/3: Durata recomandată a tratamentului este de 24 săptămâni.

Leucemie cu celule păroase

Doza recomandată este de 2 milioane UI/m², administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), atât pentru pacienții care au fost, cât și pentru cei care nu au fost supuși splenectomiei. La majoritatea pacienților cu leucemie cu celule păroase, normalizarea uneia sau mai multor variabile hematologice apare într-o perioadă cuprinsă între una până la două luni de tratament cu IntronA. Ameliorarea celor trei variabile hematologice (numărul de granulocite, numărul de trombocite și nivelul de hemoglobină) pot necesita șase luni sau mai mult. Dacă boala nu prezintă o evoluție rapidă sau dacă nu se manifestă o intoleranță severă, trebuie menținută această schemă de tratament.

Leucemie mieloidă cronică

Doza recomandată de IntronA este de 4 până la 5 milioane UI/m², administrate zilnic, subcutanat. S-a demonstrat că unii pacienți obțin un beneficiu în urma tratamentului cu IntronA 5 milioane UI/m², administrat zilnic, subcutanat, în asociere cu citarabina (Ara-C) 20 mg/m², administrată zilnic, subcutanat, timp de 10 zile pe lună (până la o doză maximă zilnică de 40 mg). Când numărul de leucocite este sub control, pentru a menține remisia hematologică se administrează doza maximă tolerată de IntronA (4 – 5 milioane UI/m² și zi).

Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt după 8 – 12 săptămâni, dacă nu se realizează cel puțin o remisie hematologică parțială sau o citoreducție relevantă din punct de vedere clinic.

Mielom multiplu

Terapie de întreținere

La pacienții care se află în faza de platou (o reducere de peste 50% a proteinei mielomatoase) după chimioterapia inițială de inducție, interferon alfa-2b poate fi administrat în monoterapie, subcutanat, în doză de 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile).

Limfom folicular

Interferon alfa-2b poate fi administrat subcutanat, ca adjuvant la chimioterapie, în doză de 5 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 18 luni. Sunt recomandate schemele de tratament de tip CHOP, dar experiența clinică este disponibilă numai pentru schemele de tratament CHVP (asocierea de ciclofosamidă, doxorubicină, tenipozidă și prednisolonă).

Tumoră carcinoidă

Doza uzuală este de 5 milioane UI (3 – 9 milioane UI), administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile). Pentru pacienții cu boală avansată poate fi necesară o doză zilnică de 5 milioane UI. Tratamentul trebuie întrerupt temporar în timpul și după intervenția chirurgicală. Tratamentul poate continua atât timp cât pacientul răspunde la tratamentul cu interferon alfa-2b.

Melanom malign

Ca terapie de inducție, interferon alfa-2b se administrează intravenos, în doză de 20 milioane UI/m², zilnic, timp de cinci zile pe săptămână, pe o perioadă de patru săptămâni; doza de interferon alfa-2b calculată se adaugă în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și se administrează sub forma unei perfuzii cu o durată de 20 minute (vezi pct. 6.6). Ca tratament de întreținere, doza

recomandată este de 10 milioane UI/m², administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 48 săptămâni.

Dacă în timpul tratamentului cu interferon alfa-2b apar reacții adverse severe, îndeosebi dacă granulocitele scad la < 500/mm³ sau dacă alanin aminotransferaza/aspartat aminotransferaza (ALT/AST) cresc la > 5 x limita superioară a valorii normale, tratamentul trebuie întrerupt temporar până când se remite reacția adversă. Tratamentul cu interferon alfa-2b se va relua la 50% din doza anterioară. Dacă intoleranța persistă după ajustarea dozei sau dacă granulocitele scad la < 250/mm³ sau dacă ALT/AST cresc la > 10 x limita superioară a valorii normale, tratamentul cu interferon alfa-2b trebuie întrerupt.

Deși nu se cunoaște doza optimă (minimă) pentru un beneficiu clinic maxim, pacienților trebuie să li se administreze doza recomandată, aceasta putând fi redusă așa cum a fost descris, dacă apar manifestări toxice.

IntronA poate fi administrat utilizând seringi de unică folosință din sticlă sau din plastic.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Antecedente de afecțiuni cardiace severe preexistente, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe.
- Disfuncție renală sau hepatică severă; incluzând cea produsă de metastaze.
- Epilepsie și/sau funcție compromisă a sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 4.4).
- Hepatită cronică cu ciroză hepatică decompensată.
- Hepatită cronică la pacienți care sunt sau au fost tratați recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea pe termen scurt a corticosteroizilor.
- Hepatită autoimună; o boală autoimună în antecedente; sau pacienți cu transplant cu tratament imunosupresor.
- Afecțiune tiroidiană preexistentă, cu excepția cazului în care aceasta poate fi controlată prin tratament convențional.
- Administrarea asociată de IntronA și telbivudină.

Copii și adolescenți

- Existența sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideatie suicidară sau tentativă de suicid.

Tratament asociat cu ribavirină

Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care IntronA se administrează în asociere cu ribavirină la pacienți cu hepatită cronică C.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tulburări psihice și ale sistemului nervos central (SNC)

În cursul tratamentului cu IntronA și chiar după întreruperea tratamentului mai ales în perioada de urmărire de 6 luni, la unii pacienți s-au observat efecte severe la nivelul SNC, în special depresie, ideatie suicidară și tentativă de suicid. Ideatia suicidară sau tentativele de suicid s-au raportat mai frecvent la copiii și adolescenții tratați cu IntronA în asociere cu ribavirină comparativ cu pacienții adulți (2,4% comparativ cu 1%) în timpul tratamentului și a celor 6 luni de urmărire. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au prezentat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență). Alte efecte la nivelul SNC, incluzând comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora, cum ar fi ideatie de omucidere), tulburări bipolare, manie, stare de confuzie sau tulburări ale stării mintale au fost observate cu interferoni alfa. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru orice semne sau simptome de tulburări psihice. Dacă apar astfel de simptome, medicul care a prescris tratamentul trebuie să aibă în vedere gravitatea potențială a acestor reacții adverse, precum și necesitatea instituirii unor măsuri terapeutice adecvate. Dacă simptomele

psihice persistă sau se agravează sau se semnalează ideea de suicidare sau de omucidere, se recomandă întreruperea tratamentului cu IntronA, iar pacientul trebuie urmărit și tratat psihiatric dacă este nevoie.

Pacienți cu tulburări psihice severe prezente sau în antecedente:

Dacă tratamentul cu interferon alfa-2b este considerat necesar la pacienți adulți cu tulburări psihice severe prezente sau în antecedente, acesta poate fi inițiat numai după un diagnostic individualizat corespunzător și un control terapeutic al tulburării psihice.

- Utilizarea de interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu tulburări psihice severe prezente sau în antecedente este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Pacienții care utilizează/consumă abuziv o substanță

Pacienții infectați cu VHC care au concomitent o tulburare legată de consumul unei substanțe (alcool, canabis etc) prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea tulburărilor psihice sau exacerbarea tulburărilor psihice preexistente atunci când sunt tratați cu interferon alfa. Dacă tratamentul cu interferon alfa este considerat necesar la acești pacienți, prezența tulburărilor psihice asociate și potențialul de consum al altor substanțe trebuie evaluate cu atenție și trebuie avută în vedere o abordare terapeutică adecvată înaintea inițierii tratamentului. Dacă este necesar, trebuie luată în considerare o abordare interdisciplinară incluzând un profesionist din domeniul sănătății mintale sau un specialist în dependența de substanțe pentru a evalua, trata și urmări pacientul. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului și chiar după terminarea acestuia. Se recomandă intervenția precoce în cazul reapariției sau dezvoltării tulburărilor psihice sau a tulburărilor legate de consumul unei substanțe.

Copii și adolescenți: creșterea și dezvoltarea (hepatita cronică de tip C)

În timpul tratamentului cu asocierea ribavirină/interferon (standard și pegilat) care durează până la 48 de săptămâni, la pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani au fost observate frecvent scădere în greutate și inhibare a creșterii (vezi pct. 4.8 și 5.1). Datele pe termen lung disponibile la copii tratați cu asocierea interferon standard/ribavirină indică, de asemenea, o întârziere substanțială a creșterii (o scădere > 15 percentile a percentilei înălțimii corespunzătoare vârstei, comparativ cu valorile de referință) la 21% dintre copii (n=20), deși aceștia nu mai urmau tratamentul de mai mult de 5 ani. Înălțimea finală la adult a fost disponibilă la 14 dintre acești copii și s-a demonstrat faptul că 12 au continuat să prezinte deficiențe de creștere în înălțime > 15 percentile, timp de 10 până la 12 ani după încheierea tratamentului.

Evaluarea raportului beneficiu/risc la copii, în funcție de fiecare caz în parte:

Beneficiul așteptat al tratamentului trebuie evaluat cu atenție în funcție de datele de siguranță observate la copii și adolescenți în studiile clinice (vezi pct. 4.8 și 5.1)

- Este important de luat în considerare faptul că tratamentul asociat a indus o inhibare a creșterii care ca rezultat o înălțime finală redusă la unii pacienți adulți.
- Riscul trebuie evaluat în funcție de caracteristicile bolii la copil, cum sunt dovezile de progresie a bolii (în special fibroză), afecțiuni concomitente care pot influența negativ progresia bolii (cum este infecția concomitentă cu HIV), precum și factorii de prognostic ai răspunsului la tratament (genotipul VHC și încărcarea virală).

Oricând este posibil, copilul trebuie tratat după debutul creșterii pubertale, pentru a reduce riscul de inhibare a creșterii. Nu sunt disponibile date despre efectele pe termen lung asupra maturării sexuale.

Reacțiile de hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate acută (de exemplu urticarie, angioedem, bronhoconstricție, anafilaxie) la interferon alfa-2b s-au constatat rar în timpul tratamentului cu IntronA. Dacă apare o astfel de reacție, administrarea acestui medicament trebuie întreruptă și se va institui imediat un tratament medical adecvat. Erupțiile cutanate temporare nu necesită întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse, incluzând valori prelungite ale parametrilor de coagulare și anomalii ale funcției hepatice

Reacțiile adverse moderate până la severe pot impune modificarea schemei de tratament a pacientului sau, în unele cazuri, întreruperea tratamentului cu IntronA. IntronA crește riscul de decompensare hepatică și deces la pacienții cu ciroză hepatică.

Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care prezintă valori prelungite ale parametrilor de coagulare, care pot indica o decompensare hepatică.

Orice pacient care dezvoltă disfuncții hepatice în timpul tratamentului cu IntronA trebuie monitorizat cu atenție, iar tratamentul trebuie întrerupt dacă se constată o evoluție a semnelor și a simptomelor bolii.

Enzimele hepatice și funcția hepatică trebuie monitorizate cu atenție la pacienții cu ciroză hepatică.

Hipotensiunea arterială

Hipotensiunea arterială poate să apară în cursul tratamentului cu IntronA sau în timp de până la două zile post-tratament și poate necesita tratament de susținere.

Necesitatea hidratării adecvate

La pacienții tratați cu IntronA, trebuie să se mențină o hidratare adecvată, întrucât la unii dintre pacienți s-a observat hipotensiune arterială determinată de depleție lichidiană. Poate fi necesară reechilibrarea hidrică.

Febra

Deoarece febra poate fi asociată cu sindromul pseudogripal, semnalat în mod frecvent în timpul tratamentului cu interferon, trebuie eliminate alte posibile cauze ale febrei persistente.

Pacienții cu afecțiuni medicale debilitante

IntronA se va utiliza cu precauție la pacienții debilitați, cum ar fi cei cu antecedente de boli pulmonare (de exemplu, bronhopneumopatie obstructivă cronică) sau diabet zaharat cu predispoziție la cetoacidoză. Totodată, este necesară prudență la pacienții care prezintă tulburări de coagulare (de exemplu tromboflebită, embolie pulmonară) sau mielosupresie severă.

Afecțiuni pulmonare

La pacienții tratați cu interferon alfa, incluzând la cei tratați cu IntronA, s-au raportat rar apariția de infiltrate pulmonare, pneumonită și pneumonie, care ocazional au fost letale. Nu s-a putut stabili o etiologie certă. Aceste simptome au fost semnalate mai frecvent când shosaikoto, un medicament chinezesc pe bază de plante, s-a administrat concomitent cu interferon alfa (vezi pct. 4.5). La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografia toracică. Dacă radiografia arată prezența infiltratelor pulmonare sau dacă există dovezi ale afectării funcției pulmonare, pacientul trebuie monitorizat cu atenție, iar dacă este cazul, tratamentul cu interferon alfa trebuie întrerupt. Deși s-au semnalat mai frecvent la pacienții cu hepatită cronică C tratați cu interferon alfa, acestea s-au observat și la pacienții cu afecțiuni oncologice, tratați cu interferon alfa. Întreruperea promptă a administrării interferonului alfa și tratamentul cu corticosteroizi par fie asociate cu remiterea evenimentelor adverse pulmonare.

Reacțiile adverse oculare

Rareori, după tratamentul cu interferoni alfa s-au raportat evenimente adverse oculare (vezi pct. 4.8), incluzând hemoragii retiniene, exudate moi vătuite, dezlipire de retină seroasă și obstrucție de arteră sau venă retiniană. Înainte de inițierea tratamentului, la toți pacienții trebuie efectuat un examen oftalmologic. Toți pacienții care acuză modificarea acuității vizuale sau a câmpului vizual sau care prezintă alte simptome de natură oftalmologică în timpul tratamentului cu IntronA trebuie să efectueze imediat un examen oftalmologic complet. În timpul tratamentului cu IntronA se recomandă controlul periodic al vederii, mai ales la pacienții care prezintă boli ce pot fi asociate cu retinopatie, cum ar fi diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială. La pacienții la care apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu IntronA.

Obnubilarea, coma și encefalopatia

Starea de obnubilare semnificativă și coma, inclusiv cazuri de encefalopatie, s-au observat la unii pacienți, de obicei vârstnici, cărora li s-au administrat doze mai mari. Deși aceste efecte sunt în general reversibile, la câțiva pacienți remiterea lor a necesitat o perioadă de timp de până la trei săptămâni. Foarte rar, la doze mari de IntronA s-au semnalat crize convulsive.

Pacienții cu boli cardiace preexistente

Pacienții adulți care prezintă în antecedente insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau aritmii anterioare sau curente și care necesită tratament cu IntronA trebuie monitorizați cu atenție. Este recomandat ca pacienților cu tulburări cardiace preexistente și/sau care sunt în stadii avansate de cancer să li se efectueze electrocardiogramă înainte și în timpul tratamentului. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) răspund, de obicei, la terapia convențională, însă pot impune întreruperea tratamentului cu IntronA. Nu sunt disponibile date la copii și adolescenți cu antecedente de boală cardiacă.

Hipertrigliceridemia

S-au semnalat hipertrigliceridemia și agravarea hipertrigliceridemiei, uneori severă. De aceea, se recomandă monitorizarea nivelului lipidelor.

Pacienții cu psoriazis și sarcoidoză

Având în vedere datele privind exacerbarea bolilor psoriazice preexistente și a sarcoidozei în urma administrării de interferon alfa, se recomandă utilizarea de IntronA la pacienții cu psoriazis sau sarcoidoză numai dacă beneficiul potențial justifică potențialele riscuri.

Rejecția grefei hepatice și renale

Datele preliminare sugerează faptul că tratamentul cu interferon alfa poate fi asociat cu o rată crescută a rejetului de grefă în transplantul de rinichi. Rejetul de grefă de ficat a fost, de asemenea, raportat.

Autoanticorpi și boli autoimune

În timpul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția autoanticorpilor și a bolilor autoimune. Pacienții predispuși la apariția bolilor autoimune pot prezenta un risc mai mare. Pacienții cu semne sau simptome compatibile cu tulburările autoimune trebuie evaluați cu atenție, iar la aceștia trebuie reevaluat raportul risc-beneficiu al continuării tratamentului cu interferon [vezi de asemenea pct. 4.4 Hepatita cronică C, Monoterapie (afecțiuni tiroidiene) și pct. 4.8]. La pacienții cu hepatită cronică C tratați cu interferon, au fost raportate cazuri de sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (sindrom VKH). Acest sindrom este o afecțiune inflamatorie granulomatoasă care afectează ochii, aparatul auditiv, meningele și pielea. Dacă se suspectează sindromul VKH, tratamentul antiviral trebuie întrerupt și trebuie luat în considerare tratamentul cu corticosteroizi (vezi pct. 4.8).

Chimioterapie concomitentă

Administrarea IntronA în asociere cu alte chimioterapice (de exemplu Ara-C, ciclofosamidă, doxorubicină, tenipozidă) poate duce la creșterea riscului de toxicitate (din punct de vedere al severității și duratei), care poate pune în pericol viața pacientului sau poate fi letală, ca rezultat al administrării concomitente a medicamentului. Evenimentele adverse cel mai frecvent raportate și care prezintă potențial de a pune viața în pericol sau pot fi letale, includ: mucozită, diaree, neutropenie, insuficiență renală și tulburări electrolitice. Din cauza riscului de toxicitate crescută, se impun ajustări atente ale dozelor de IntronA și ale dozelor medicamentelor chimioterapice administrate concomitent (vezi pct. 4.5). Atunci când IntronA este utilizat în asociere cu hidroxiuree, poate crește frecvența și severitatea vasculitei cutanate.

Hepatită cronică C

Terapia asociată cu ribavirină

A se vedea și RCP pentru ribavirină în cazul în care IntronA urmează să se administreze în asociere cu ribavirină pacienților cu hepatită cronică C.

La toți pacienții în studiile cu hepatită cronică C s-a efectuat o puncție biopsie hepatică înainte de includere, dar în unele cazuri (adică la pacienții cu genotip 2 și 3) tratamentul poate fi posibil și fără a avea confirmarea histologică. Trebuie consultate recomandările de tratament actuale pentru a se stabili dacă este necesară efectuarea puncției biopsie hepatică înainte de începerea tratamentului.

Monoterapie

Rar, pacienții adulți tratați pentru hepatită cronică C cu IntronA au dezvoltat tulburări tiroidiene, fie hipotiroidie, fie hipertiroidie. În studiile clinice utilizând tratament cu IntronA, 2,8% dintre pacienți au dezvoltat tulburări tiroidiene. Tulburările au fost controlate prin administrarea terapiei convenționale pentru disfuncții tiroidiene. Nu se cunoaște mecanismul prin care IntronA poate modifica statusul tiroidian. Înaintea inițierii tratamentului cu IntronA pentru tratarea hepatitei cronice C, trebuie evaluate valorile concentrației plasmatică a hormonului de stimulare a tiroidei (TSH). Orice tulburare tiroidiană detectată la acel moment trebuie tratată prin terapie convențională. Tratamentul cu IntronA poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute, prin medicație, în limite normale. Dacă în timpul tratamentului cu IntronA, pacienții dezvoltă simptome care indică o posibilă disfuncție tiroidiană, trebuie să se evalueze valorile TSH. În prezența disfuncției tiroidiene, tratamentul cu IntronA poate fi continuat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. Întreruperea tratamentului cu IntronA nu a condus la rezolvarea disfuncției tiroidiene, apărute în timpul tratamentului (vezi de asemenea Monitorizare tiroidiană suplimentară tiroidiană specifică pentru copii și adolescenți).

Monitorizare tiroidiană suplimentară specifică pentru copii și adolescenți

Aproximativ 12% din copiii tratați cu tratamentul asociat cu interferon alfa-2b și ribavirină au prezentat creșteri ale valorilor hormonului de stimulare tiroidiană (TSH). Alți 4% au avut o scădere temporară sub limita inferioară a valorilor normale. Înainte de inițierea tratamentului cu IntronA, trebuie evaluate valorile TSH și orice tulburare tiroidiană detectată la acel moment trebuie tratată cu terapia convențională. Tratamentul cu IntronA poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. S-au observat disfuncții tiroidiene pe durata tratamentului cu interferon alfa-2b și ribavirină. Dacă se depistează tulburări tiroidiene, statusul tiroidian al pacientului trebuie evaluat și tratat clinic adecvat. Copiii și adolescenții trebuie monitorizați la fiecare 3 luni pentru determinarea unei disfuncții tiroidiene (de exemplu TSH).

Infecție concomitentă VHC/HIV

Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV și la care se administrează terapie antiretrovirală cu activitate intensă (TARAI) pot prezenta un risc mai mare de dezvoltare a acidozei lactice. Este necesară prudență la adăugarea de IntronA și ribavirină la tratamentul TARAI (vezi RCP pentru ribavirină). Pacienții tratați cu IntronA și ribavirină, tratament asociat și cu zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie.

Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu ciroză în stadiu avansat și cărora li se administrează TARAI pot prezenta un risc mai mare de decompensare hepatică și deces. Suplimentarea tratamentului cu interferoni alfa în monoterapie sau în asociere cu ribavirină poate crește riscul la acest subgrup de pacienți.

Infecție concomitentă VHC/VHB

La pacienții cu infecție concomitentă cu virus hepatitic B și C tratați cu interferon au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B (unele cu consecințe grave). Frecvența acestei reactivări este scăzută.

Toți pacienții trebuie să fie testați pentru existența hepatitei B înaintea inițierii tratamentului cu interferon pentru hepatită C; ulterior, pacienții cu infecție concomitentă cu virus hepatitic B și C trebuie monitorizați și tratați conform practicii medicale curente.

Tulburări dentare și parodontale

Tulburările dentare și parodontale care pot conduce la pierderea danturii au fost raportate la pacienții la care s-a administrat IntronA asociat cu ribavirină. În plus, uscăciunea gurii poate avea un efect dăunător asupra danturii și mucoasei bucale în timpul administrării pe termen lung a tratamentului

asociat cu IntronA și ribavirină. Pacienții trebuie să se spele pe dinți de două ori pe zi și să facă examene dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă această reacție apare, pacienții trebuie sfătuiți să își clătească bine gura după episod.

Teste de laborator

Testele hematologice standard și analizele de biochimie a sângelui (numărul total și diferențiat de elemente sanguine, numărul de trombocite, electroliți, enzime hepatice, proteine serice, bilirubină serică și creatinină serică) trebuie efectuate la toți pacienții înainte și apoi periodic în timpul tratamentului sistemic cu IntronA.

În timpul tratamentului pentru hepatită B și C, se recomandă efectuarea de teste în săptămânile 1, 2, 4, 8, 12, 16, și apoi din două în două luni, pe întreg parcursul tratamentului. Dacă în timpul tratamentului cu IntronA, se observă o creștere bruscă a ALT la valori mai mari sau egale cu de două ori valoarea inițială, tratamentul cu IntronA poate fi continuat, numai dacă nu se constată semne sau simptome de insuficiență hepatică. În timpul creșterii bruște a ALT, trebuie monitorizate o dată la două săptămâni următoarele teste funcționale hepatice: ALT, timpul de protrombină, fosfataza alcalină, albumina și bilirubina.

La pacienții tratați pentru melanom malign, funcția hepatică, numărul de leucocite și formula leucocitară trebuie să fie monitorizate săptămânal în timpul fazei de inducție a terapiei și lunar în timpul fazei de întreținere a terapiei.

Efecte asupra fertilității

Interferonul poate avea efecte negative asupra fertilității (vezi pct. 4.6 și pct. 5.3).

Informații importante referitoare la anumite componente ale IntronA

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per 3 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Narcoticele, hipnoticele sau sedativele trebuie administrate cu precauție când sunt folosite concomitent cu IntronA.

Nu au fost încă evaluate complet interacțiunile dintre IntronA și alte medicamente. Trebuie să se manifeste precauție la administrarea IntronA în asocieră cu alte medicamente cu potențial mielosupresor.

Interferonii pot afecta procesele metabolice oxidative. Acest aspect trebuie avut în vedere în timpul tratamentului concomitent cu medicamente metabolizate pe această cale, cum ar fi derivații xantinici teofilina sau aminofilina. În timpul terapiei concomitente cu derivați xantinici, trebuie monitorizate concentrațiile de teofilină din ser, iar doza trebuie ajustată, dacă este cazul.

Infiltratele pulmonare, pneumonita și pneumonia, având uneori drept consecință decesul pacientului, au fost observate rar la pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei cărora li s-a administrat IntronA. Nu a fost definită etiologia. Aceste simptome s-au semnalat mai frecvent în cazul administrării concomitente de interferon alfa și shosaikoto, un medicament chinezesc pe bază de plante (vezi pct. 4.4).

Administrarea IntronA împreună cu alte chimioterapice (de exemplu, Ara-C, ciclofosamidă, doxorubicină, tenipozidă) poate să determine un risc crescut de toxicitate (din punct de vedere al severității și duratei) (vezi pct. 4.4.).

Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care IntronA se administrează în asociere cu ribavirină la pacienții cu hepatită cronică C.

Un studiu clinic care a investigat administrarea asociată de telbivudină, 600 mg pe zi, cu interferon alfa-2a pegilat, 180 micrograme administrat subcutanat o dată pe săptămână, indică faptul că această asociere implică un risc crescut de dezvoltare a neuropatiei periferice. Nu este cunoscut mecanismul care stă la baza acestor evenimente (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5 din RCP-ul pentru telbivudină). Mai mult, siguranța și eficacitatea administrării de telbivudină în asociere cu interferonii în tratamentul hepatitei cronice tip B nu au fost demonstrate. Prin urmare, administrarea asociată de IntronA și telbivudină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului. La pacientele tratate cu interferon leucocitar uman, s-au observat concentrații plasmatiche scăzute de estradiol și progesteron.

IntronA trebuie utilizat cu prudență la bărbații aflați la vârsta fertilă.

Tratamentul asociat cu ribavirină

Ribavirina determină malformații congenitale grave atunci când se administrează în timpul sarcinii. Atunci când se administrează IntronA în asociere cu ribavirină, pentru a evita sarcina, este necesară precauție extremă la pacienții de sex feminin și la partenerii lor de sex masculin. În timpul tratamentului și 4 luni după terminarea acestuia, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă. Pacienții de sex masculin sau partenerii lor trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă pe durata tratamentului și timp de 7 luni după terminarea tratamentului (vezi RCP pentru ribavirină).

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea interferon alfa-2b la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. IntronA se va utiliza în cursul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Tratamentul asociat cu ribavirină

Tratamentul cu ribavirină este contraindicat la femeile gravide.

Alăptarea

Nu se știe dacă componentele acestui medicament se excretă în laptele uman.

Din cauza potențialului de apariție a reacțiilor adverse ale IntronA la sugari, trebuie să se întrerupă alăptarea înainte de inițierea tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții trebuie avertizați că pot dezvolta oboseală, somnolență sau stare de confuzie în timpul tratamentului cu IntronA și de aceea este recomandat să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Vezi RCP-ul pentru ribavirină – reacții adverse, în cazul în care IntronA urmează să se administreze în asociere cu ribavirină, la pacienții cu hepatită cronică C.

În studiile clinice efectuate pentru o gamă largă de afecțiuni și utilizând o gamă variată de doze (de la 6 milioane UI/m² și săptămână în leucemia cu celule păroase, până la 100 milioane UI/m² și

săptămână în melanom), cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost: febră, oboseală, cefalee și mialgie. Febra și oboseala au fost adesea reversibile în decurs de 72 ore după întreruperea sau sistarea tratamentului.

Adulți

În studiile clinice efectuate la pacienți cu hepatită C, aceștia au fost tratați cu IntronA în monoterapie sau în asociere cu ribavirină, timp de un an. Tuturor pacienților din aceste studii li s-au administrat 3 milioane UI IntronA, de trei ori pe săptămână. În **Tabelul 1** este prezentată frecvența reacțiilor adverse (legate de tratament) raportate în studiile clinice, la pacienți netratați anterior, tratați timp de un an. Severitatea a fost, în general, ușoară până la moderată.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 1** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice și din cea de după punerea pe piață a medicamentului. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice sau ca urmare a utilizării după punerea pe piață a IntronA în monoterapie sau în asociere cu ribavirină	
Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare: Cu frecvență necunoscută:	Faringită*, infecții virale* Bronșită, sinuzită, herpes simplex (rezistent), rinită Infecție bacteriană Pneumonie [§] , sepsis Reactivarea hepatitei B la pacienții cu infecție concomitentă VHB/VHC
Tulburări hematologice și limfaticе Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Leucopenie Trombocitopenie, limfadenopatie, limfopenie Anemie aplastică Aplazia pură a seriei eritrocitare, purpura trombocitopenică idiopatică, purpura trombocitopenică trombotică
Tulburări ale sistemului imunitar[§] Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Sarcoidoză, exacerbarea sarcoidozei Lupus eritematos sistemic, vasculită, artrită reumatoidă (nouă sau agravată), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, reacții de hipersensibilitate acută incluzând urticarie, angioedem, bronhoconstricție, anafilaxie [§]
Tulburări endocrine Frecvente: Foarte rare:	Hipotiroidism [§] , hipertiroidism [§] Diabet zaharat, agravarea diabetului zaharat
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Anorexie Hipocalcemie, deshidratare, hiperuricemie, sete Hiperglicemie, hipertrigliceridemie [§] , creșterea apetitului alimentar

<p>Tulburări psihice[§] Foarte frecvente:</p> <p>Frecvente:</p> <p>Rare:</p> <p>Foarte rare:</p> <p>Cu frecvență necunoscută:</p>	<p>Depresie, insomnie, anxietate, labilitate emoțională*, agitație, nervozitate</p> <p>Stare de confuzie, tulburări de somn, libido scăzut</p> <p>Ideație suicidară</p> <p>Suicid, tentative de suicid, comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), psihoză, incluzând halucinații</p> <p>Ideație homicidă, modificări ale stării mintale, manie, tulburări bipolare</p>
<p>Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente:</p> <p>Frecvente:</p> <p>Mai puțin frecvente:</p> <p>Foarte rare:</p> <p>Cu frecvență necunoscută:</p>	<p>Amețeli, cefalee, tulburări de concentrare, xerostomie</p> <p>Tremor, parestezie, hipoestezie, migrenă, hiperemie facială, somnolență, perversiunea gustului</p> <p>Neuropatie periferică</p> <p>Hemoragie cerebrovasculară, ischemie cerebrovasculară, convulsii, afectarea stării de conștiență, encefalopatie</p> <p>Mononeuropatie, comă[§]</p>
<p>Tulburări oculare Foarte frecvente:</p> <p>Frecvente:</p> <p>Rare:</p> <p>Cu frecvență necunoscută:</p>	<p>Vedere încețoșată</p> <p>Conjunctivită, vedere anormală, tulburări ale glandelor lacrimale, durere oculară</p> <p>Hemoragii retiniene[§], retinopatii (incluzând edem macular), obstrucție de arteră sau venă retiniană[§], nevrită optică, edem papilar, scăderea acuității vizuale sau micșorarea câmpului vizual, exudate moi vătuite[§]</p> <p>Dezlipire de retină seroasă</p>
<p>Tulburări acustice și vestibulare Frecvente:</p> <p>Foarte rare:</p>	<p>Vertij, tinitus</p> <p>Pierderea auzului, tulburări auditive</p>
<p>Tulburări cardiace Frecvente:</p> <p>Mai puțin frecvente</p> <p>Rare:</p> <p>Foarte rare:</p> <p>Cu frecvență necunoscută:</p>	<p>Palpitații, tahicardie</p> <p>Pericardită</p> <p>Cardiomiopatie</p> <p>Infarct miocardic, ischemie cardiacă</p> <p>Insuficiență cardiacă congestivă, revărsat pericardic, aritmie</p>
<p>Tulburări vasculare Frecvente:</p> <p>Foarte rare:</p>	<p>Hipertensiune arterială</p> <p>Ischemie periferică, hipotensiune arterială[§]</p>
<p>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Foarte frecvente:</p> <p>Frecvente:</p> <p>Foarte rare:</p> <p>Cu frecvență necunoscută:</p>	<p>Dispnee*, tuse*</p> <p>Epistaxis, tulburări respiratorii, congestie nazală, rinoree, tuse neproductivă</p> <p>Infiltrate pulmonare[§], pneumonită[§]</p> <p>Fibroză pulmonară, hipertensiune arterială pulmonară[#]</p>
<p>Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente:</p> <p>Frecvente:</p> <p>Foarte rare:</p> <p>Cu frecvență necunoscută:</p>	<p>Greață/vărsături, durere abdominală, diaree, stomatită, dispepsie</p> <p>Stomatită ulcerativă, durere în hipocondrul drept, glosită, gingivită, constipație, scaune moi</p> <p>Pancreatită, colită ischemică, colită ulcerativă, sângerări gingivale</p> <p>Tulburări parodontale NOS, tulburări dentare NOS[§], pigmentarea limbii</p>

Tulburări hepatobiliare Frecvente: Foarte rare:	Hepatomegalie Hepatotoxicitate, (incluzând deces)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Alopecie, prurit*, xerodermie*, erupție cutanată*, transpirații abundente Psoriazis (nou sau agravat) [§] , erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată eritematoasă, eczeme, eritem, afecțiuni cutanate Sindrom Steven-Jonson, necroliză toxică epidermică, eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Mialgii, artralгии, dureri musculo-scheletice Artrită Rabdomioliză, miozită, crampe musculare, dureri de spate
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente: Foarte rare:	Micțiuni frecvente Anurie, insuficiență renală, sindrom nefrotic
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	Amenoree, mastodinie, dismenoree, menoragie, tulburări menstruale, tulburări vaginale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării*, oboseală, frison, febră [§] , simptome pseudogripale [§] , astenie, iritabilitate, durere toracică, stare generală de rău Durere la locul injectării Necroză la locul injectării, edem facial
Investigații diagnostice Foarte frecvente:	Scădere în greutate

*Aceste evenimente au fost frecvente doar cu IntronA în monoterapie

[§]Vezi pct. 4.4

[#]Efect de clasă pentru medicamentele care conțin interferon, vezi mai jos Hipertensiune arterială pulmonară

Aceste reacții adverse au fost raportate și în cazul monoterapiei cu IntronA.

Reacțiile adverse raportate în cazul hepatitei C sunt reprezentative și pentru situațiile în care IntronA este administrat pentru alte indicații, cu anumite creșteri anticipate ale incidenței dependente de doză. De exemplu, într-un studiu în care s-a analizat tratamentul adjuvant cu IntronA în doză mare la pacienți cu melanom, incidența oboselii, febrei, mialgiilor, neutropeniei/anemie, anorexiei, stării de greață și vărsături, diareii, frisoanelor, sindromului pseudogripal, depresiei, alopeciei, tulburărilor de gust și ametelelor a fost mai mare decât în studiile efectuate la pacienți cu hepatită C. De asemenea, severitatea a crescut (OMS gradele 3 și 4, la 66 % și, respectiv, 14 % din pacienți) în contextul unui tratament cu doze mai mari, în comparație cu severitatea ușoară până la moderată înregistrată de obicei la doze mici. Reacțiile adverse s-au rezolvat de obicei prin ajustarea dozei.

Evenimentele adverse cardiovasculare (CV), în special aritmiile, par să se coreleze în cea mai mare parte cu o afecțiune CV preexistentă și cu un tratament anterior cu medicamente cardiotoxice (vezi pct. 4.4). Cardiomiopatia, care poate fi reversibilă prin întreruperea tratamentului cu interferon alfa, a fost raportată rar la pacienți care nu prezentau în antecedente semne de boală cardiacă (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială pulmonară (HAP) asociate cu administrarea de medicamente care conțin interferon alfa, în special la pacienții cu factori de risc pentru HAP (cum sunt hipertensiune portală, infecție cu HIV, ciroză). Evenimentele au fost raportate la intervale de timp diferite, de obicei după câteva luni de la inițierea tratamentului cu interferon alfa.

În cadrul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția unui spectru larg de afecțiuni autoimune și mediate imun, incluzând tulburări tiroidiene, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă (nouă sau agravată), purpură trombocitopenică idiopatică și trombotică, vasculită, neuropatii, incluzând mononeuropatii (vezi și pct. 4.4).

Valorile anormale ale testelor de laborator, semnificative din punct de vedere clinic, care s-au înregistrat mai frecvent în cazul administrării unor doze mai mari de 10 milioane UI zilnic, includ: scăderea numărului de granulocite și de leucocite; scăderi ale concentrației de hemoglobină și ale numărului de trombocite; creșteri ale valorilor fosfatazei alcaline, LDH și ale creatininei serice și azotului ureic din ser. A fost raportată pancitopenie moderată și de cele mai multe ori reversibilă. Creșterea concentrațiilor plasmatiche de ALT/AST (SGPT/SGOT) a fost observată ca o anomalie la unii pacienți care nu prezentau hepatită, precum și la pacienți cu hepatită cronică B, care a coincis cu clearance-ul ADNp viral.

Copii și adolescenți

Hepatită cronică C – Tratamentul în asociere cu ribavirină

În studiile clinice, din 118 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 16 ani), 6% au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse. În general, profilul reacțiilor adverse la populația limitată de copii și adolescenți studiată a fost similar cu cel observat la adulți, deși există un motiv de îngrijorare specific pediatric, referitor la inhibarea creșterii, deoarece pe durata tratamentului s-a observat scăderea percentilei corespunzătoare înălțimii (scădere medie a percentilei de 9 percentile) și a percentilei greutatei (scădere medie a percentilei de 13 percentile). În decursul perioadei de urmărire de 5 ani după tratament, copiii au avut o înălțime medie corespunzătoare celei de-a 44-a percentilă, care este sub mediana populației standard și mai mică decât creșterea inițială medie (a 48-a percentilă). Douăzeci (21%) din 97 copii au avut o scădere a percentilei corespunzătoare înălțimii > 15 percentile, iar dintre acești 20 de copii, 10 au avut o scădere a percentilei corespunzătoare înălțimii > 30 percentile de la debutul tratamentului până la terminarea perioadei de urmărire (până la 5 ani). Înălțimea finală la adult a fost disponibilă la 14 dintre acești copii și s-a demonstrat faptul că 12 au continuat să prezinte deficiențe de creștere în înălțime > 15 percentile, timp de 10 până la 12 ani după încheierea tratamentului. Pe durata tratamentului de asociat cu IntronA și ribavirină pentru o perioadă de până la 48 de săptămâni, a fost observată inhibarea creșterii ce are ca rezultat o înălțime finală redusă la unii pacienți adulți. În particular, scăderea valorii medii a percentilei corespunzătoare înălțimii, de la valorile inițiale până la terminarea perioadei de urmărire, a fost mai marcată la copiii de vârstă prepubertară (vezi pct. 4.4).

În plus, ideea suicidară sau tentativa de suicid s-au raportat mai frecvent comparativ cu pacienții adulți (2,4% comparativ cu 1%) pe durata tratamentului și pe parcursul perioadei de 6 luni de urmărire după tratament. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au manifestat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență) (vezi pct. 4.4). În plus, tulburările de la locul de injectării, febra, anorexia, vărsăturile și labilitatea emoțională au apărut mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți. La 30% din pacienți au fost necesare modificări ale dozelor, cel mai frecvent pentru anemie și neutropenie.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 2** se bazează pe experiența acumulată din două studii clinice multicentrice la copii și adolescenți. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Reacții adverse raportate foarte frecvent și frecvent în studiile clinice la copii și adolescenți tratați cu IntronA în asociere cu ribavirină	
Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente:	Infecții virale, faringită Infecții fungice, infecții bacteriene, infecții pulmonare, otită medie, abcese dentare, herpes simplex, infecții ale tractului urinar, vaginită, gastroenterită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi) Frecvente:	Neoplasm (nespecificat)
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente:	Anemie, neutropenie Trombocitopenie, limfadenopatie
Tulburări endocrine: Foarte frecvente: Frecvente:	Hipotiroidism [§] Hipertiroidism [§] , virilizare
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente:	Anorexie Hipertrigliceridemie [§] , hiperuricemie, creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Depresie, labilitate emoțională, insomnie Ideație suicidară, reacții agresive, confuzie, tulburări de comportament, agitație, somnambulism, anxietate, nervozitate, tulburări de somn, vise anormale, apatie
Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Cefalee, amețeli Hiperkinezie, tremor, disfonie, parestezie, hipoestezie, hiperestezie, afectarea concentrării, somnolență
Tulburări oculare Frecvente:	Conjunctivită, dureri oculare, anomalii de vedere, tulburări ale glandelor lacrimale
Tulburări vasculare Frecvente:	Hiperemie facială, paloare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Frecvente:	Dispnee, tahipnee, epistaxis, tuse, congestie nazală, iritație nazală, rinoree, strănut
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente:	Diaree, vărsături, greață, dureri abdominale Ulcerații orale, stomatită ulcerativă, stomatită, durere în hipocondrul drept, dispepsie, glosită, reflux gastroesofagian, afecțiuni rectale, tulburări gastrointestinale, constipație, scaune moi, dureri dentare, afecțiuni ale dinților

Tulburări hepatobiliare Frecvente:	Anomalii ale funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente:	Alopecie, erupții cutanate Reacții de fotosensibilitate, erupție cutanată maculopapulară, eczemă, acnee, afecțiuni cutanate, afecțiuni ale unghiilor, depigmentări ale pielii, prurit, xerodermie, eritem, echimoze, transpirații abundente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente:	Artralгии, mialгии, dureri musculo-scheletice
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente:	Enurezis, tulburări ale micțiunii, incontinență urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	<u>Femei:</u> amenoree, menoragie, tulburări menstruale, afecțiuni vaginale <u>Bărbați:</u> dureri testiculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente:	Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării, oboseală, frisoane, febră [§] , simptome pseudogripale [§] , stare generală de rău, iritabilitate Dureri toracice, astenie, edem, durere la locul injectării
Investigații diagnostice Foarte frecvente:	Scăderea ratei de creștere (înălțime și/sau greutate scăzute pentru vârsta respectivă) [§]
Leziuni și intoxicații Frecvente:	Leziuni cutanate

[§] Vezi pct. 4.4

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj care să determine manifestări clinice acute. Cu toate acestea, similar altor compuși activi din punct de vedere farmacologic, se recomandă tratamentul simptomatic, cu monitorizarea frecventă a semnelor vitale și supravegherea atentă a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: interferon alfa-2b, codul ATC: L03A B05

IntronA este o formă farmaceutică sterilă, stabilă de interferon alfa-2b înalt purificat, produs prin tehnica ADN-ului recombinant. Interferon alfa-2b recombinant este o proteină solubilă în apă, cu o greutate moleculară de aproximativ 19300 daltoni. Se obține dintr-o clonă de E.coli care găzduiește

un hibrid plasmidic modificat prin inginerie genetică, care cuprinde o genă de interferon alfa-2b din leucocitele umane.

Activitatea IntronA este exprimată în UI, 1 mg de proteină de interferon alfa-2b recombinant corespunzând la $2,6 \times 10^8$ UI. Unitățile Internaționale sunt determinate prin compararea activității interferonului alfa-2b recombinant cu activitatea preparatului de referință internațional de interferon leucocitar uman, stabilit de Organizația Mondială a Sănătății.

Interferonii sunt o familie de molecule proteice mici cu greutatea moleculară de aproximativ 15000 - 21000 daltoni. Aceștia sunt produși și secretați de celule ca răspuns la infecții virale sau la diferiți inductori sintetici și biologici. S-au identificat trei clase majore de interferoni: alfa, beta și gama. Aceste trei clase principale nu sunt omogene și pot conține mai multe specii moleculare diferite de interferon. S-au identificat peste 14 tipuri de interferoni alfa umani, distincți din punct de vedere genetic. IntronA a fost clasificat ca interferon alfa-2b recombinant.

Interferonii își exercită activitățile celulare prin legare de receptori membranari specifici de pe suprafața celulei. Receptorii interferonului uman, izolați din celule limfoblastice umane (Daudi), par să fie proteine foarte asimetrice. Ei prezintă selectivitate pentru interferonii umani, dar nu și pentru cei murinici, sugerând o specificitate dependentă de specie. Studiile cu alte tipuri de interferon au demonstrat existența unei specificități dependente de specie. Cu toate acestea, anumite specii de maimuțe, de exemplu maimuțele rhesus, sunt susceptibile de stimulare farmacodinamică la expunerea la interferoni umani de tip 1.

Rezultatele mai multor studii sugerează faptul că, după legarea de membrana celulară, interferonul inițiază o secvență complexă de evenimente intracelulare care includ inducția anumitor enzime. Se crede că acest proces este cel puțin parțial responsabil de răspunsurile celulare variate la interferon, incluzând inhibarea replicării virale în celulele infectate de virus, supresia proliferării celulare, precum și de activități imunomodulatoare, cum ar fi creșterea activității fagocitare a macrofagelor și creșterea citotoxicității specifice a limfocitelor pentru celulele țintă. Fiecare dintre aceste activități sau toate împreună pot contribui la efectele terapeutice ale interferonului.

În studii care utilizează sisteme de culturi celulare atât animale, cât și umane, precum și xenogrefe de tumori umane la animale, interferonul alfa-2b recombinant a dovedit că are efecte antiproliferative. Acesta a demonstrat o activitate imunomodulatoare semnificativă *in vitro*.

Interferonul alfa-2b recombinant inhibă, de asemenea, replicarea virală *in vitro* și *in vivo*. Deși nu se cunoaște cu exactitate modul de acțiune antivirală a interferonului alfa-2b recombinant, acesta pare să modifice metabolismul celulei gazdă. Această acțiune inhibă replicarea virală sau, dacă replicarea apare, virionii descendenți nu pot părăsi celula.

Hepatita cronică B

Experiența clinică curentă la pacienții cărora continuă să li se administreze tratament cu interferon alfa-2b timp de 4 până la 6 luni arată că terapia poate produce eliminarea ADN-VHB seric. S-a observat o ameliorare a histologiei hepatice. La pacienții adulți care prezintă o pierdere a AgHBe și ADN-VHB, s-a observat o scădere semnificativă a morbidității și mortalității.

Interferonul alfa-2b ($6 \text{ milioane UI/m}^2$, de trei ori pe săptămână, timp de 6 luni) a fost administrat pacienților copii cu hepatită cronică activă de tip B. Din cauza unei deficiențe metodologice, nu a putut fi demonstrată eficacitatea. Mai mult chiar, la copiii tratați cu interferon alfa-2b s-a observat o scădere a ratei de creștere și s-au semnalat unele cazuri de depresie.

Hepatita cronică C la adulți

La pacienții adulți cărora li se administrează interferon în asociere cu ribavirină, rata de răspuns susținut atinsă este de 47%. Eficacitate superioară a fost demonstrată cu asocierea interferon pegilat și ribavirină (rata de răspuns susținut de 61% obținută într-un studiu realizat cu pacienți netratați anterior, folosind doze de ribavirină $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

IntronA administrat în monoterapie sau în asociere cu ribavirină a fost investigat în patru studii clinice randomizate de fază III, la 2552 pacienți netratați anterior cu interferon, care prezentau hepatită cronică C. În cadrul studiilor, s-a comparat eficacitatea IntronA utilizat în monoterapie sau în asociere cu ribavirină. Eficacitatea a fost definită ca răspuns virologic susținut, la 6 luni după încheierea tratamentului. Pacienții eligibili pentru includerea în aceste studii prezentau hepatită cronică C, confirmată de un test ARN-VHC pozitiv realizat prin tehnica reacției în lanț a polimerazei (RLP) (> 100 copii/ml), o biopsie hepatică care confirmă diagnosticul histologic de hepatită cronică, fără o altă cauză care să determine hepatita cronică și valori anormale ale ALT plasmatică.

IntronA s-a administrat în doză de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână, în monoterapie sau în asociere cu ribavirină. Majoritatea pacienților din aceste studii clinice au primit tratament timp de 1 an. Toți pacienții au fost urmăriți timp de încă 6 luni după încheierea tratamentului, în vederea determinării răspunsului virologic susținut. Ratele de răspuns virologic susținut în grupele de pacienți tratați timp de 1 an cu IntronA, în monoterapie sau în asociere cu ribavirină (din 2 studii), sunt prezentate în **Tabelul 3**.

Administrarea concomitentă a IntronA cu ribavirină a crescut de cel puțin două ori eficacitatea IntronA, în tratamentul hepatitei cronice C la pacienții netratați anterior. Genotipul VHC și încărcătura virală inițială sunt factori prognostici despre care se cunoaște că afectează ratele de răspuns. Rata crescută de răspuns la asocierea IntronA + ribavirină, în comparație cu IntronA administrat în monoterapie, se menține la toate subgrupele de pacienți. Beneficiul relativ al asocierii terapeutice IntronA + ribavirină este deosebit de semnificativ în subgrupa de pacienți cea mai dificil de tratat (genotip 1 și încărcătură virală mare) (**Tabelul 3**).

Ratele de răspuns observate în aceste studii au crescut odată cu complianța. Indiferent de genotip, pacienții cărora li s-a administrat IntronA în asociere cu ribavirină și care au primit $\geq 80\%$ din tratament au prezentat un răspuns susținut mai mare la 6 luni după 1 an de tratament, decât pacienții cărora li s-a administrat $< 80\%$ din tratament (56% comparativ cu 32 % în studiul C/198-580).

Tabelul 3 Ratele de răspuns virologic susținut la administrarea IntronA + ribavirină (un an de tratament), în funcție de genotip și încărcătura virală			
Genotip VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Toate genotipurile	16%	41%	47%
Genotip 1	9%	29%	33%
Genotip 1 ≤ 2 milioane copii/ml	25%	33%	45%
Genotip 1 > 2 milioane copii/ml	3%	27%	29%
Genotip 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 milioane UI de trei ori pe săptămână)

I/R IntronA (3 milioane UI de trei ori pe săptămână) + ribavirină (1000/1200 mg/zi)

Pacienții care au infecție concomitentă cu VHC/HIV

Au fost efectuate două studii clinice la pacienți cu infecție concomitentă cu HIV și VHC. Per total, în ambele studii, pacienții la care s-a administrat IntronA plus ribavirină au avut o probabilitate mai mică

de răspuns la tratament, comparativ cu pacienții la care s-a administrat interferon alfa-2b pegilat plus ribavirină. În **Tabelul 4** sunt prezentate răspunsurile la tratament în cele două studii clinice. Studiul 1 (RIBAVIC; P01017) a fost un studiu randomizat, multicentric, care a înrolat 412 pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie interferon alfa-2b pegilat (1,5 μg/kg/săptămână) + ribavirină (800 mg/zi), fie IntronA (3 milioane UI, de trei ori pe săptămână) + ribavirină (800 mg/zi), timp de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni. Studiul 2 (P02080) a fost un studiu randomizat, unicentric, care a înrolat 95 de pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie interferon alfa-2b pegilat (100 sau 150 μg/săptămână, în funcție de greutate) + ribavirină (800-1200 mg/zi, în funcție de greutate), fie IntronA (3 milioane UI, de trei ori pe săptămână) + ribavirină (800-1200 mg/zi, în funcție de greutate). Durata tratamentului a fost de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni, cu excepția pacienților infectați cu genotipurile 2 sau 3 și încărcare virală < 800000 UI/ml (Amplicor) care au fost tratați timp de 24 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni.

Tabelul 4 Răspunsul virologic susținut în funcție de genotip după tratamentul cu IntronA în asocieră cu ribavirină comparativ cu interferon alfa-2b pegilat în asocieră cu ribavirină la pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV.						
	Studiul 1¹			Studiul 2²		
	interferon alfa-2b pegilat (1,5 μg/kg și săptămână) + ribavirină (800 mg)	IntronA (3 milioane UI TPS) + ribavirină (800 mg)	Valoarea p ^a	interferon alfa-2b pegilat (100 sau 150 ^c μg/săptămână) + ribavirină (800-1200 mg) ^d	IntronA (3 milioane UI TPS) + ribavirină (800-1200 mg) ^d	Valoarea p ^b
Global	27 % (56/205)	20% (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17 % (21/125)	6% (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44 % (35/80)	43% (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

UI = unități internaționale; TPS = de 3 ori pe săptămână.

a: valoarea p pe baza testului Chi pătrat Cochran-Mantel Haenszel.

b: valoarea p pe baza testului chi-pătrat.

c: la subiecții cu greutate < 75 kg s-a administrat interferon alfa-2b pegilat în doză de 100 μg/săptămână, iar la subiecții cu greutate ≥ 75 kg s-a administrat interferon alfa-2b pegilat în doză de 150 μg/săptămână.

d: doza de ribavirină a fost de 800 mg la pacienții < 60 kg, 1000 mg la pacienții cu greutatea cuprinsă între 60-75 kg și de 1200 mg la pacienții > 75 kg.

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

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

Pacienți cu recăderi

Un număr total de 345 pacienți care au prezentat recăderi după tratament cu interferon alfa au fost tratați în două studii clinice în care li s-a administrat IntronA în monoterapie sau în asocieră cu ribavirină. La acești pacienți, asocierea ribavirinei la IntronA a crescut de 10 ori eficacitatea IntronA administrat în monoterapie în tratamentul hepatitei cronice C (48,6% comparativ cu 4,7%). Această creștere a eficacității a inclus pierderea VHC seric (< 100 copii/ml, prin RLP), ameliorarea inflamației hepatice și normalizarea ALT și s-a menținut la 6 luni de la încheierea tratamentului.

Date privind eficacitatea pe termen lung

Într-un studiu amplu, au fost înrolați 1071 pacienți, după un tratament anterior în studii cu interferon alfa-2b non-pegilat sau interferon alfa-2b non-pegilat/ribavirină, pentru a evalua durabilitatea

răspunsului virologic susținut și pentru a determina impactul negativării virale continue asupra rezultatelor clinice.. 462 pacienți au terminat cel puțin 5 ani de urmărire și numai 12 din 492 pacienții care au avut răspuns susținut, au prezentat recădere pe durata acestui studiu.

Estimarea Kaplan-Meier pentru răspunsul susținut continuu pe o perioadă de 5 ani este de 97% pentru toți pacienții, cu un interval de încredere de 95% [95%, 99%].

Răspunsul virologic susținut după tratamentul cu interferon alfa-2b non-pegilat (cu sau fără ribavirină) al infecției cronice cu VHC are ca rezultat eliminarea pe termen lung a virusului, oferind o remisie a infecției hepatice și o „vindecare” clinică a infecției cronice cu VHC. Totuși, aceasta nu exclude apariția unor evenimente hepatice la pacienții cu ciroză (incluzând carcinom hepatocelular).

Hepatita cronică C la copii și adolescenți

Au fost realizate trei studii clinice care au inclus copii și adolescenți; două cu interferon standard și ribavirină și unul cu interferon pegilat și ribavirină. Probabilitatea răspunsului a fost mai mică în cazul pacienților care au primit IntronA și ribavirină comparativ cu pacienții care au primit interferon alfa-2b pegilat și ribavirină.

Pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 16 ani cu hepatită cronică C compensată și ARN-VHC detectabil (evaluat de către un laborator central utilizând un test de cercetare a reacției în lanț a polimerazei în timp real – RLP TR) au fost înrolați în două studii multicentrice și li s-a administrat IntronA 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână, plus ribavirină 15 mg/kg și zi, timp de 1 an, urmat de 6 luni de urmărire. Un total de 118 pacienți au fost înrolați: 57% de sex masculin, 80% caucazieni și 78% genotip 1, 64% cu vârsta ≤ 12 ani. Populația înrolată a constat în principal din copii cu hepatită cronică C ușoară până la moderată. În cele două studii multicentrice, ratele de răspuns virologic susținut la copii și adolescenți au fost similare cu cele ale adulților. Din cauza lipsei datelor provenite din aceste două studii clinice multicentrice pentru copii cu progresie severă a bolii precum și din cauza riscului de reacții adverse, raportul beneficiu/risc al asocierii de ribavirină și interferon alfa-2b trebuie evaluat cu atenție la această populație de pacienți (vezi pct. 4.1, 4.4 și 4.8).

Rezultatele studiului sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 5**.

Tabelul 5	Răspuns virologic susținut la pacienții copii și adolescenți netratați anterior
	IntronA 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână + ribavirină 15 mg/kg și zi
Răspuns global ^a (n=118)	54 (46%)*
Genotip 1 (n=92)	33 (36%)*
Genotip 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

*Număr (%) de pacienți

^aDefinit ca ARN-VHC sub limita de detecție utilizând un test de cercetare RLP TR la sfârșitul tratamentului și pe perioada de urmărire

Date privind eficacitatea pe termen lung

Un studiu de urmărire pe termen lung, observațional, cu o durată de 5 ani, a inclus 97 de pacienți pediatrici cu hepatită cronică de tip C, după tratamentul cu interferon standard administrat în studiile multicentrice. Șaptezeci la sută (68/97) dintre subiecții înrolați au terminat acest studiu, dintre care 75% (42/56) au prezentat răspuns susținut. Obiectivul acestui studiu a fost evaluarea anuală a durabilității răspunsului virologic susținut (RVS) și estimarea impactului negativității virale continue asupra rezultatelor clinice la pacienții care au avut răspuns susținut la 24 săptămâni, după 48 săptămâni de tratament cu asocierea interferon alfa-2b și ribavirină. Toți pacienții, cu excepția unui copil, au rămas în categoria cu răspuns virologic susținut în timpul perioadei de urmărire pe termen lung, după terminarea tratamentului asociat cu interferon alfa-2b și ribavirină. Valoarea estimată Kaplan-Meier pentru răspunsul virologic susținut pe o perioadă de 5 ani este 98% [Î 95%: 95%,

100%], la pacienții copii și adolescenți tratați cu interferon alfa-2b și ribavirină. În plus, la 98% dintre pacienți (51/52) cu valori serice ale ALT în limite normale la săptămâna 24 de urmărire, la ultima evaluare s-au menținut valori serice normale ale ALT.

RVS după tratamentul infecției cronice cu VHC cu interferon alfa-2b non-pegilat asociat cu ribavirină determină îndepărtarea pe termen lung a virusului, asigurând remisia infecției hepatice și „vindecarea” clinică a infecției cronice cu VHC. Totuși, aceasta nu exclude apariția evenimentelor hepatice la pacienți cu ciroză (incluzând carcinomul hepatocelular).

Rezultate din studiile clinice cu interferon alfa-2b pegilat și ribavirină

Într-un studiu multicentric, copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 3 și 17 ani, cu hepatită cronică de tip C compensată și cu ARN-VHC detectabil, au fost tratați cu peginterferon alfa-2b, 60 μg /m² plus ribavirină 15 mg/kg pe zi, o dată pe săptămână, pentru o perioadă de 24 sau 48 de săptămâni, pe baza genotipului VHC și a încărcăturii virale inițiale. Toți pacienții au fost planificați pentru o urmărire de 24 de luni după tratament. În total, 107 pacienți au primit tratamentul, din care 52% au fost de sex feminin, 89% caucazieni, 67% cu genotip VHC 1 și 63% cu vârsta < 12 ani. Populația înrolată a inclus în principal copii cu forme ușoare până la moderate de hepatită C. Din cauza lipsei informațiilor provenite de la copii cu progresie severă a bolii, precum și din cauza riscului de efecte adverse, raportul risc/beneficiu al combinației peginterferon alfa-2b și ribavirină trebuie să fie evaluat cu mare atenție la această populație (vezi RCP pentru peginterferon alfa-2b și ribavirină pct. 4.4). Rezultatele studiului sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 6**.

Toate genotipurile	24 săptămâni	48 săptămâni
	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotipul 1	-	38/72 (53 %)
Genotipul 2	14/15 (93%)	-
Genotipul 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotipul 4	-	4/5 (80%)

a: Răspunsul la tratament a fost definit ca valoare nedetectabilă a ARN-VHC la 24 săptămâni post-tratament, limita inferioară de detecție = 125 UI/ml.

b: n = numărul de respondenți/numărul de subiecți cu un anumit genotip și durata de tratament alocată.

c: Pacienților cu genotip 3 și încărcătură virală mică (< 600000 UI/ml) li s-a administrat tratament pentru o perioadă de 24 săptămâni în timp ce pacienților cu genotipul 3 și încărcătură virală mare (≥ 600000 UI/ml) li s-a administrat tratament pentru o perioadă de 48 săptămâni.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica IntronA s-a studiat la voluntari sănătoși după administrarea subcutanată a unor doze unice de 5 milioane UI/m² și 10 milioane UI, după 5 milioane UI/m² administrate intramuscular și sub forma unei perfuzii intravenoase cu o durată de 30 minute. Concentrațiile medii plasmatice de interferon după injecțiile subcutanate și intramusculare au fost comparabile. C_{max} s-a obținut după 3 până la 12 ore de la administrarea dozei mai mici și după 6 până la 8 ore de la administrarea dozei mai mari. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a interferonului administrat prin injecție a fost de aproximativ 2 până la 3 ore și, respectiv, 6 până la 7 ore. Concentrațiile plasmatice au fost sub limita de detecție după 16 și, respectiv, 24 ore post-injecție. Atât administrarea subcutanată, cât și cea intramusculară au avut drept rezultat biodisponibilitate mai mare de 100%.

După administrarea intravenoasă, concentrațiile plasmatice de interferon au atins valoarea maximă (135 până la 273 UI/ml) până la sfârșitul perfuziei, apoi au scăzut într-un ritm ușor mai rapid decât după administrarea subcutanată sau intramusculară a medicamentului, devenind nedetectabile la patru ore de la administrarea perfuziei. Timpul de înjumătățire prin eliminare a fost de aproximativ 2 ore.

Concentrațiile de interferon din urină au fost sub limita de detecție, în cazul tuturor celor trei căi de administrare.

Testele de evaluare a factorului de neutralizare a interferonului s-au efectuat pe probe de ser prelevate de la pacienți cărora li s-a administrat IntronA, în cadrul unor studii clinice monitorizate de Schering-Plough. Factorii de neutralizare a interferonului sunt anticorpi care blochează activitatea antivirală a interferonului. Incidența clinică a factorilor de neutralizare care se dezvoltă la pacienții bolnavi de cancer, tratați sistemic, este de 2,9%, iar la pacienții cu hepatită cronică este de 6,2%. Titrurile detectabile sunt mici la majoritatea cazurilor și nu au fost asociate în mod regulat cu pierderea răspunsului sau cu orice alt fenomen autoimun. La pacienții cu hepatită nu s-a observat pierderea răspunsului în prezența titrurilor scăzute.

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice după doze multiple pentru IntronA injectabil și ribavirină capsule la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, cu vârsta cuprinsă între 5 și 16 ani, sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 7**. Farmacocinetica IntronA și a ribavirinei (doze normale) este similară la adulți și copii sau adolescenți.

Tabelul 7 Parametri medii farmacocinetici multidoză (% CV) pentru IntronA și ribavirină capsule când sunt administrate la pacienții copii sau adolescenți cu hepatită cronică C		
Parametri	Ribavirină 15 mg/kg și zi divizat în 2 doze (n = 17)	IntronA 3 milioane UI/m ² de trei ori pe săptămână (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
ASC*	29774 (26)	622 (48)
Clearance aparent l/h și kg	0,27 (27)	Nu s-a efectuat

*ASC₁₂ (ng.h/ml) pentru ribavirină; ASC₀₋₂₄ (UI.h/ml) pentru IntronA

Transfer în lichidul seminal

A fost studiat transferul ribavirinei în lichidul seminal. Concentrația de ribavirină în lichidul seminal este de aproximativ două ori mai mare comparativ cu cea din ser. Cu toate acestea, a fost estimată expunerea sistemică la ribavirină a partenerei unui pacient tratat, după un act sexual penetrant, și s-a dovedit a fi extrem de limitată comparativ cu concentrația plasmatică terapeutică a ribavirinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Deși interferonul este, în general, recunoscut ca fiind specific speciei, s-au efectuat studii de toxicitate la animale. Injecțiile cu interferon alfa-2b recombinant uman, administrate timp de până la trei luni, nu au scos în evidență semne de toxicitate la șoareci, șobolani și iepuri. Administrarea zilnică de 20 x 10⁶ UI/kg și zi, timp de 3 luni, la maimuțele cynomolgus, nu a condus la instalarea unor semne importante de toxicitate. Toxicitatea a apărut la maimuțele care au primit 100 x 10⁶ UI/kg și zi, timp de 3 luni.

În studiile privind utilizarea interferonului la alte primat decât omul au apărut tulburări ale ciclului menstrual (vezi pct. 4.4).

Rezultatele studiilor privind reproducerea la animale arată că interferon alfa-2b recombinant nu a fost teratogen la șobolan sau iepure și nici nu a afectat negativ sarcina, dezvoltarea fetală sau capacitatea de reproducere la puii șobolanilor tratați. Interferonul alfa-2b a demonstrat că are efecte abortive la *Macaca mulatta* (maimuțe rhesus) la doze de 90 și 180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrate intramuscular sau subcutanat. Efectele abortive s-au observat la toate grupele de doze (7,5 milioane, 15 milioane și 30 milioane UI/kg) și au fost semnificative din punct de vedere statistic în comparație cu grupele martor, cărora li s-au administrat doze medii și mari (corespunzând la 90 și

180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrată intramuscular sau subcutanat). Se cunoaște că dozele mari de alte forme de interferoni alfa și beta produc efecte anovulatoare și abortive dependente de doză, la maimuțele rhesus.

Studiile de mutagenitate pentru interferon alfa-2b nu au arătat reacții adverse.

IntronA plus ribavirină

Nu au fost efectuate studii la animalele tinere pentru a examina efectele tratamentului cu interferon alfa-2b asupra creșterii, dezvoltării, maturizării sexuale și comportamentului. Rezultatele studiilor preclinice de toxicitate juvenilă au demonstrat o scădere minoră, dependentă de doză, a ratei generale de creștere la șobolanii nou-născuți la care s-a administrat ribavirină (vezi pct. 5.3 al RCP-ului pentru Rebetol, în cazul în care IntronA se administrează în asociere cu ribavirină).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic anhidru
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat
Edetat disodic
Clorură de sodiu
M-crezol
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După prima deschidere a flaconului: Stabilitatea fizico-chimică pentru soluția în uz a fost demonstrată pentru 28 zile la 2°C – 8°C.

Din punct de vedere microbiologic, odată deschis, produsul poate fi păstrat pentru maximum 28 zile la 2°C – 8°C. Utilizarea în alte condiții de timp și păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Pe perioada de valabilitate, pentru a fi transportată, soluția trebuie păstrată la temperaturi de 25°C sau sub 25°C timp de cel mult șapte zile înainte de utilizare. IntronA poate fi reintrodus la frigider în orice moment pe perioada acestor șapte zile. Dacă medicamentul nu este utilizat în această perioadă de șapte zile, nu mai poate fi reintrodus la frigider pentru o nouă perioadă de păstrare și trebuie aruncat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

3 ml soluție (corespunzător la 18 milioane UI) sunt conținuți într-un flacon multidoză (sticlă tip I) cu un dop (cauciuc halobutlic), sigiliu (aluminiu) și capac (polipropilenă).

IntronA este disponibil în:

- Cutie cu 1 flacon
- Cutie cu 1 flacon, 6 seringi pentru injecție a 1 ml, 6 ace pentru injecție și 12 tampona dezinfectante
- Cutie cu 1 flacon, 6 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și dispozitiv de protecție pentru ac și 12 tampona dezinfectante
- Cutie cu 2 flacoane
- Cutie cu 2 flacoane, 12 seringi pentru injecție a 1 ml, 12 ace pentru injecție și 24 tampona dezinfectante
- Cutie cu 2 flacoane, 12 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și dispozitiv de protecție pentru ac și 24 tampona dezinfectante
- Cutie cu 12 flacoane
- Cutie cu 12 flacoane, 72 seringi pentru injecție a 1 ml, 72 ace pentru injecție și 144 tampona dezinfectante
- Cutie cu 12 flacoane, 72 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și dispozitiv de protecție pentru ac și 144 tampona dezinfectante

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Nu toate formele de ambalare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Vă rugăm să selectați cu grijă forma de dozare și concentrația potrivită.

IntronA soluție injectabilă sau perfuzabilă poate fi injectată direct după extragerea dozei necesare din flacon cu o seringă sterilă pentru injecție.

Instrucțiuni detaliate pentru administrarea subcutanată a medicamentului sunt furnizate în prospect (vezi „Cum să vă administrați singur IntronA”).

Prepararea soluției perfuzabile de IntronA pentru administrare intravenoasă: Perfuzia trebuie pregătită imediat înaintea administrării. Pentru a măsura doza necesară se poate utiliza orice mărime a flaconului; cu toate acestea, concentrația finală de interferon din soluția de clorură de sodiu nu trebuie să fie mai mică de 0,3 milioane UI/ml. Doza necesară de IntronA se extrage din flacon (flacoane), se adaugă la 50 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) într-o pungă de PVC sau flacon din sticlă pentru administrare intravenoasă și se administrează în interval de 20 minute.

Nu se administrează niciun alt medicament prin perfuzie concomitent cu IntronA.

La fel ca în cazul tuturor medicamentelor cu administrare parenterală, se verifică vizual soluția injectabilă sau perfuzabilă de IntronA înainte de administrare, pentru a se observa dacă există particule și dacă apar modificări de culoare. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/127/023
 EU/1/99/127/024
 EU/1/99/127/025
 EU/1/99/127/026

EU/1/99/127/041
EU/1/99/127/042
EU/1/99/127/045
EU/1/99/127/046
EU/1/99/127/047

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 martie 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 9 martie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IntronA 25 milioane UI/2,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon cu soluție injectabilă sau perfuzabilă, conține interferon alfa-2b recombinant produs de *E. coli* prin tehnologia ADN recombinant 25 milioane UI în 2,5 ml soluție.

Un ml soluție conține interferon alfa-2b 10 milioane UI.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Soluție limpede și incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hepatită cronică B

Tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică B asociată cu dovezi de replicare a virusului hepatitic B [prezența ADN-ului virusului hepatitic B (ADN-VHB) și a antigenului hepatitei B (AgHBe)], valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) și inflamație hepatică activă și/sau fibroză dovedite histologic.

Hepatită cronică C

Înainte de inițierea tratamentului cu IntronA, trebuie luate în considerare rezultatele din cadrul studiilor clinice ce au comparat IntronA cu interferon pegilat (vezi pct. 5.1).

Adulți

IntronA este indicat în tratamentul pacienților adulți cu hepatită cronică C, care prezintă valori crescute ale transaminazelor, fără decompensare hepatică și care sunt pozitivi pentru ARN-ul virusului hepatitic C (ARN-VHC) (vezi pct. 4.4).

Pentru această indicație cea mai bună utilizare a IntronA este în asociere cu ribavirină.

Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți

IntronA este indicat, în asociere cu ribavirină, în tratamentul copiilor cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenților cu hepatită cronică C, netratați anterior, fără decompensare hepatică și care au ARN-VHC pozitiv.

Când este luată decizia de a nu amâna tratamentul până la vârsta adultă, este important de luat în considerare faptul că terapia în asociere induce o inhibare a creșterii ce are ca rezultat o înălțime finală redusă la unii pacienți adulți. Decizia de tratament trebuie luată pentru fiecare caz în parte (vezi pct. 4.4).

Leucemie cu celule păroase

Tratamentul pacienților cu leucemie cu celule păroase.

Leucemie mieloidă cronică

Monoterapie

Tratamentul pacienților adulți cu cromozom Philadelphia prezent sau leucemie mieloidă cronică cu translocatie bcr/abl pozitivă.

Experiența clinică arată că, la majoritatea pacienților tratați, se poate obține un răspuns hematologic și citogenetic major/minor. Un răspuns citogenetic major este definit de < 34% celule leucemice Ph+ prezente în măduva osoasă, în timp ce un răspuns citogenetic minor este definit de $\geq 34\%$, dar < 90% celule Ph+ în măduva osoasă.

Tratament asociat

S-a demonstrat că tratamentul asociat cu interferon alfa-2b și citarabină (Ara-C) administrat în cursul primelor 12 luni de tratament a crescut în mod semnificativ rata răspunsurilor citogenetice majore și a prelungit semnificativ durata supraviețuirii globale la trei ani, în comparație cu monoterapia cu interferon alfa-2b.

Mielom multiplu

Ca terapie de întreținere, la pacienții la care s-a obținut o remisiune obiectivă (o scădere cu peste 50% a proteinelor mielomatoase), ca urmare a chimioterapiei inițiale de inducție.

Experiența clinică curentă arată faptul că terapia de întreținere cu interferon alfa-2b prelungeste faza de platou; cu toate acestea, nu au fost concluzionate efectele asupra supraviețuirii globale.

Limfom folicular

Tratamentul limfomului folicular cu o încărcătură tumorală mare, ca terapie adjuvantă la chimioterapia de inducție într-o asociere adecvată, cum ar fi o schemă asemănătoare schemei CHOP. Încărcătura tumorală mare este definită ca având cel puțin una dintre următoarele caracteristici: masă tumorală mare (> 7 cm), implicarea unui număr de 3 sau mai multe determinări ganglionare (fiecare > 3 cm), simptome sistemice (pierdere în greutate > 10%, febră > 38° C, timp de peste opt zile sau transpirații nocturne), splenomegalie depășind zona ombilicului, obstrucție majoră a organelor sau sindrom de compresie, afectare orbitală sau epidurală, efuziune seroasă sau leucemie.

Tumoră carcinoidă

Tratamentul tumorilor carcinoidice cu metastaze la nivelul ganglionilor limfatici sau al ficatului și cu „sindrom carcinoid”.

Melanom malign

Ca terapie adjuvantă la pacienții care după intervenția chirurgicală nu mai prezintă tumoră, dar la care există un risc crescut de recurență sistemică, de exemplu pacienții cu interesare primară sau recurentă (clinică sau patologică) a ganglionilor limfatici.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic cu experiență în managementul afecțiunii respective.

Nu toate formele de prezentare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Trebuie selectată forma de prezentare și concentrația potrivită.

Dacă apar reacții adverse în cursul tratamentului cu IntronA pentru oricare indicație, dozajul trebuie modificat sau terapia va fi întreruptă temporar, până la remiterea reacțiilor adverse. Dacă în urma ajustării corespunzătoare a dozei se dezvoltă o intoleranță persistentă sau recurentă sau dacă boala progresează, tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt. Medicul va decide dacă în cazul schemelor de tratament de întreținere cu injecții subcutanate pacientul își poate autoadministra doza.

Hepatita cronică B

Doza recomandată este cuprinsă în intervalul 5 până la 10 milioane UI, administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 4 până la 6 luni.

Doza administrată trebuie scăzută cu 50% în cazul apariției unor tulburări hematologice (leucocite < 1500/mm³, granulocite < 1000/mm³, trombocite < 100000/mm³). Tratamentul trebuie întrerupt în cazul apariției leucopeniei severe (< 1200/mm³), a neutropeniei severe (< 750/mm³) sau a trombocitopeniei severe (< 70000/mm³).

Pentru toți pacienții, în cazul în care, după 3 – 4 luni de tratament (cu doza maximă tolerată), nu se observă o îmbunătățire a valorilor ADN-VHB seric, tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt.

Hepatita cronică C

Adulți

IntronA se administrează subcutanat în doza recomandată de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) la adulți, în monoterapie, sau în asociere cu ribavirină.

Copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți

Se administrează subcutanat IntronA 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână (o dată la două zile) în asociere cu ribavirină, capsule sau soluție orală administrată oral, divizată în 2 prize zilnice, în timpul meselor (dimineața și seara).

(Vezi RCP pentru ribavirină capsule pentru dozele de ribavirină capsule și ghidurile de modificare a dozelor pentru terapia asociată. Pentru pacienții pediatrici cu greutate < 47 kg sau care nu pot înghiți capsule, vezi RCP pentru ribavirină soluție orală.)

Pacienți cu recădere (adulți)

IntronA se administrează în asociere cu ribavirină. Pe baza rezultatelor studiilor clinice, în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 6 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu IntronA în asociere cu ribavirină timp de 6 luni.

Pacienți netratați anterior (adulți)

Eficacitatea IntronA este crescută dacă se administrează în asociere cu ribavirină. IntronA trebuie administrat în monoterapie în special în caz de intoleranță sau contraindicație la ribavirină.

- IntronA în asociere cu ribavirină

Pe baza rezultatelor studiilor clinice în cadrul cărora sunt disponibile date pentru 12 luni de tratament, se recomandă ca pacienții să fie tratați cu IntronA în asociere cu ribavirină, timp de cel puțin 6 luni.

Tratamentul trebuie continuat pe o perioadă de încă 6 luni (adică în total 12 luni) la pacienții care prezintă ARN-VHC negativ la 6 luni, cu genotip viral 1 (determinat într-o probă prelevată anterior tratamentului) și o încărcătură virală ridicată anterior tratamentului.

În vederea extinderii tratamentului la 12 luni, trebuie să se ia în considerare și alți factori de prognostic negativ (vârsta > 40 ani, sexul masculin, fibroza în punți).

În timpul studiilor clinice, pacienții care nu au obținut un răspuns virologic după 6 luni de tratament (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție) nu au obținut răspuns virologic susținut (ARN-VHC sub limita inferioară de detecție la șase luni de la întreruperea tratamentului).

- IntronA administrat în monoterapie

Durata optimă a monoterapiei cu IntronA nu a fost deocamdată stabilită definitiv; se recomandă însă ca tratamentul să aibă o durată cuprinsă între 12 - 18 luni.

Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu IntronA administrat în monoterapie timp de cel puțin 3 - 4 luni, moment în care trebuie să se determine statusul ARN-VHC. Tratamentul trebuie continuat de către pacienții care prezintă ARN-VHC negativ.

Pacienți netratați anterior (copii și adolescenți)

Eficacitatea și siguranța IntronA în asociere cu ribavirină s-au studiat la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, netratați anterior.

Durata tratamentului la copii și adolescenți

- Genotip 1: Durata recomandată a tratamentului este 1 an. Pacienții la care nu se observă răspuns virologic la 12 săptămâni este foarte puțin probabil să prezinte răspuns virologic susținut (valoare predictivă negativă 96%). Ca urmare, se recomandă întreruperea tratamentului cu asocierea IntronA/ribavirină la copii și adolescenți dacă ARN-VHC la săptămâna 12 a scăzut $< 2 \log_{10}$ comparativ cu perioada anterioară tratamentului sau dacă prezintă ARN-VHC detectabil la săptămâna 24 de tratament.
- Genotip 2/3: Durata recomandată a tratamentului este de 24 săptămâni.

Leucemie cu celule păroase

Doza recomandată este de 2 milioane UI/m², administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), atât pentru pacienții care au fost, cât și pentru cei care nu au fost supuși splenectomiei. La majoritatea pacienților cu leucemie cu celule păroase, normalizarea uneia sau mai multor variabile hematologice apare într-o perioadă cuprinsă între una până la două luni de tratament cu IntronA. Ameliorarea celor trei variabile hematologice (numărul de granulocite, numărul de trombocite și nivelul de hemoglobină) pot necesita șase luni sau mai mult. Dacă boala nu prezintă o evoluție rapidă sau dacă nu se manifestă o intoleranță severă, trebuie menținută această schemă de tratament.

Leucemie mieloidă cronică

Doza recomandată de IntronA este de 4 până la 5 milioane UI/m², administrate zilnic, subcutanat. S-a demonstrat că unii pacienți obțin un beneficiu în urma tratamentului cu IntronA 5 milioane UI/m², administrat zilnic, subcutanat, în asociere cu citarabina (Ara-C) 20 mg/m², administrată zilnic, subcutanat, timp de 10 zile pe lună (până la o doză maximă zilnică de 40 mg). Când numărul de leucocite este sub control, pentru a menține remisia hematologică se administrează doza maximă tolerată de IntronA (4 – 5 milioane UI/m² și zi).

Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt după 8 – 12 săptămâni, dacă nu se realizează cel puțin o remisie hematologică parțială sau o citoreducție relevantă din punct de vedere clinic.

Mielom multiplu

Terapie de întreținere

La pacienții care se află în faza de platou (o reducere de peste 50% a proteinei mielomatoase) după chimioterapia inițială de inducție, interferon alfa-2b poate fi administrat în monoterapie, subcutanat, în doză de 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile).

Limfom folicular

Interferon alfa-2b poate fi administrat subcutanat, ca adjuvant la chimioterapie, în doză de 5 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 18 luni. Sunt recomandate schemele de tratament de tip CHOP, dar experiența clinică este disponibilă numai pentru schemele de tratament CHVP (asocierea de ciclofosamidă, doxorubicină, tenipozidă și prednisolonă).

Tumoră carcinoidă

Doza uzuală este de 5 milioane UI (3 – 9 milioane UI), administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile). Pentru pacienții cu boală avansată poate fi necesară o doză zilnică de 5 milioane UI. Tratamentul trebuie întrerupt temporar în timpul și după intervenția chirurgicală. Tratamentul poate continua atât timp cât pacientul răspunde la tratamentul cu interferon alfa-2b.

Melanom malign

Ca terapie de inducție, interferon alfa-2b se administrează intravenos, în doză de 20 milioane UI/m², zilnic, timp de cinci zile pe săptămână, pe o perioadă de patru săptămâni; doza de interferon alfa-2b calculată se adaugă în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și se administrează sub forma unei perfuzii cu o durată de 20 minute (vezi pct. 6.6). Ca tratament de întreținere, doza

recomandată este de 10 milioane UI/m², administrată subcutanat, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), timp de 48 săptămâni.

Dacă în timpul tratamentului cu interferon alfa-2b apar reacții adverse severe, îndeosebi dacă granulocitele scad la < 500/mm³ sau dacă alanin aminotransferaza/aspartat aminotransferaza (ALT/AST) cresc la > 5 x limita superioară a valorii normale, tratamentul trebuie întrerupt temporar până când se remite reacția adversă. Tratamentul cu interferon alfa-2b se va relua la 50% din doza anterioară. Dacă intoleranța persistă după ajustarea dozei sau dacă granulocitele scad la < 250/mm³ sau dacă ALT/AST cresc la > 10 x limita superioară a valorii normale, tratamentul cu interferon alfa-2b trebuie întrerupt.

Deși nu se cunoaște doza optimă (minimă) pentru un beneficiu clinic maxim, pacienților trebuie să li se administreze doza recomandată, aceasta putând fi redusă așa cum a fost descris, dacă apar manifestări toxice.

IntronA poate fi administrat utilizând seringi de unică folosință din sticlă sau din plastic.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Antecedente de afecțiuni cardiace severe preexistente, de exemplu insuficiență cardiacă congestivă necontrolată, infarct miocardic recent, tulburări de ritm cardiac severe.
- Disfuncție renală sau hepatică severă; incluzând cea produsă de metastaze.
- Epilepsie și/sau funcție compromisă a sistemului nervos central (SNC) (vezi pct. 4.4).
- Hepatită cronică cu ciroză hepatică decompensată.
- Hepatită cronică la pacienți care sunt sau au fost tratați recent cu medicamente imunosupresoare, excluzând întreruperea pe termen scurt a corticosteroidelor.
- Hepatită autoimună; o boală autoimună în antecedente; sau pacienți cu transplant cu tratament imunosupresor.
- Afecțiune tiroidiană preexistentă, cu excepția cazului în care aceasta poate fi controlată prin tratament convențional.
- Administrarea asociată de IntronA și telbivudină.

Copii și adolescenți

- Existența sau antecedente de boală psihică severă, în special depresie severă, ideeație suicidară sau tentativă de suicid.

Tratament asociat cu ribavirină

Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care IntronA se administrează în asociere cu ribavirină la pacienți cu hepatită cronică C.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tulburări psihice și ale sistemului nervos central (SNC)

În cursul tratamentului cu IntronA și chiar după întreruperea tratamentului mai ales în perioada de urmărire de 6 luni, la unii pacienți s-au observat efecte severe la nivelul SNC, în special depresie, ideeație suicidară și tentativă de suicid. Ideeația suicidară sau tentativele de suicid s-au raportat mai frecvent la copiii și adolescenții tratați cu IntronA în asociere cu ribavirină comparativ cu pacienții adulți (2,4% comparativ cu 1%) în timpul tratamentului și a celor 6 luni de urmărire. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au prezentat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență). Alte efecte la nivelul SNC, incluzând comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora, cum ar fi ideeație de omucidere), tulburări bipolare, manie, stare de confuzie sau tulburări ale stării mintale au fost observate cu interferoni alfa. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru orice semne sau simptome de tulburări psihice. Dacă apar astfel de simptome, medicul care a prescris tratamentul trebuie să aibă în vedere gravitatea potențială a acestor reacții adverse, precum și necesitatea instituirii unor măsuri terapeutice adecvate. Dacă simptomele

psihice persistă sau se agravează sau se semnalează ideea de suicidare sau de omucidere, se recomandă întreruperea tratamentului cu IntronA, iar pacientul trebuie urmărit și tratat psihiatric dacă este nevoie.

Pacienți cu tulburări psihice severe prezente sau în antecedente:

Dacă tratamentul cu interferon alfa-2b este considerat necesar la pacienți adulți cu tulburări psihice severe prezente sau în antecedente, acesta poate fi inițiat numai după un diagnostic individualizat corespunzător și un control terapeutic al tulburării psihice.

- Utilizarea de interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu tulburări psihice severe prezente sau în antecedente este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Pacienții care utilizează/consumă abuziv o substanță

Pacienții infectați cu VHC care au concomitent o tulburare legată de consumul unei substanțe (alcool, canabis etc) prezintă un risc crescut pentru dezvoltarea tulburărilor psihice sau exacerbarea tulburărilor psihice preexistente atunci când sunt tratați cu interferon alfa. Dacă tratamentul cu interferon alfa este considerat necesar la acești pacienți, prezența tulburărilor psihice asociate și potențialul de consum al altor substanțe trebuie evaluate cu atenție și trebuie avută în vedere o abordare terapeutică adecvată înaintea inițierii tratamentului. Dacă este necesar, trebuie luată în considerare o abordare interdisciplinară incluzând un profesionist din domeniul sănătății mintale sau un specialist în dependența de substanțe pentru a evalua, trata și urmări pacientul. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului și chiar după terminarea acestuia. Se recomandă intervenția precoce în cazul reapariției sau dezvoltării tulburărilor psihice sau a tulburărilor legate de consumul unei substanțe.

Copii și adolescenți: creșterea și dezvoltarea (hepatita cronică de tip C)

În timpul tratamentului cu asocierea ribavirină/interferon (standard și pegilat) care durează până la 48 de săptămâni, la pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 și 17 ani au fost observate frecvent scădere în greutate și inhibare a creșterii (vezi pct. 4.8 și 5.1). Datele pe termen lung disponibile la copii tratați cu asocierea interferon standard/ribavirină indică, de asemenea, o întârziere substanțială a creșterii (o scădere > 15 percentile a percentilei înălțimii corespunzătoare vârstei, comparativ cu valorile de referință) la 21% dintre copii (n=20), deși aceștia nu mai urmau tratamentul de mai mult de 5 ani. Înălțimea finală la adult a fost disponibilă la 14 dintre acești copii și s-a demonstrat faptul că 12 au continuat să prezinte deficiențe de creștere în înălțime > 15 percentile, timp de 10 până la 12 ani după încheierea tratamentului.

Evaluarea raportului beneficiu/risc la copii, în funcție de fiecare caz în parte:

Beneficiul așteptat al tratamentului trebuie evaluat cu atenție în funcție de datele de siguranță observate la copii și adolescenți în studiile clinice (vezi pct. 4.8 și 5.1)

- Este important de luat în considerare faptul că tratamentul asociat a indus o inhibare a creșterii ce are ca rezultat o înălțime finală redusă la unii pacienți adulți.
- Riscul trebuie evaluat în funcție de caracteristicile bolii la copil, cum sunt dovezile de progresie a bolii (în special fibroză), afecțiuni concomitente care pot influența negativ progresia bolii (cum este infecția concomitentă cu HIV), precum și factorii de prognostic ai răspunsului la tratament (genotipul VHC și încărcarea virală).

Oricând este posibil, copilul trebuie tratat după debutul creșterii pubertale, pentru a reduce riscul de inhibare a creșterii. Nu sunt disponibile date despre efectele pe termen lung asupra maturării sexuale.

Reacțiile de hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate acută (de exemplu urticarie, angioedem, bronhoconstricție, anafilaxie) la interferon alfa-2b s-au constatat rar în timpul tratamentului cu IntronA. Dacă apare o astfel de reacție, administrarea acestui medicament trebuie întreruptă și se va institui imediat un tratament medical adecvat. Erupecțiile cutanate temporare nu necesită întreruperea tratamentului.

Reacțiile adverse, incluzând valori prelungite ale parametrilor de coagulare și anomalii ale funcției hepatice

Reacțiile adverse moderate până la severe pot impune modificarea schemei de tratament a pacientului sau, în unele cazuri, întreruperea tratamentului cu IntronA. IntronA crește riscul de decompensare hepatică și deces la pacienții cu ciroză hepatică.

Tratamentul cu IntronA trebuie întrerupt la pacienții cu hepatită cronică care prezintă valori prelungite ale parametrilor de coagulare, care pot indica o decompensare hepatică.

Orice pacient care dezvoltă disfuncții hepatice în timpul tratamentului cu IntronA trebuie monitorizat cu atenție, iar tratamentul trebuie întrerupt dacă se constată o evoluție a semnelor și a simptomelor bolii.

Enzimele hepatice și funcția hepatică trebuie monitorizate cu atenție la pacienții cu ciroză hepatică.

Hipotensiunea arterială

Hipotensiunea arterială poate să apară în cursul tratamentului cu IntronA sau în timp de până la două zile post-tratament și poate necesita tratament de susținere.

Necesitatea hidratării adecvate

La pacienții tratați cu IntronA, trebuie să se mențină o hidratare adecvată, întrucât la unii dintre pacienți s-a observat hipotensiune arterială determinată de depleție lichidiană. Poate fi necesară reechilibrarea hidrică.

Febra

Deoarece febra poate fi asociată cu sindromul pseudogripal, semnalat în mod frecvent în timpul tratamentului cu interferon, trebuie eliminate alte posibile cauze ale febrei persistente.

Pacienții cu afecțiuni medicale debilitante

IntronA se va utiliza cu precauție la pacienții debilitați, cum ar fi cei cu antecedente de boli pulmonare (de exemplu, bronhopneumopatie obstructivă cronică) sau diabet zaharat cu predispoziție la cetoacidoză. Totodată, este necesară prudență la pacienții care prezintă tulburări de coagulare (de exemplu tromboflebită, embolie pulmonară) sau mielosupresie severă.

Afecțiuni pulmonare

La pacienții tratați cu interferon alfa, incluzând la cei tratați cu IntronA, s-au raportat rar apariția de infiltrate pulmonare, pneumonită și pneumonie, care ocazional au fost letale. Nu s-a putut stabili o etiologie certă. Aceste simptome au fost semnalate mai frecvent când shosaikoto, un medicament chinezesc pe bază de plante, s-a administrat concomitent cu interferon alfa (vezi pct. 4.5). La pacienții care prezintă febră, tuse, dispnee sau alte simptome respiratorii, trebuie să se efectueze radiografia toracică. Dacă radiografia arată prezența infiltratelor pulmonare sau dacă există dovezi ale afectării funcției pulmonare, pacientul trebuie monitorizat cu atenție, iar dacă este cazul, tratamentul cu interferon alfa trebuie întrerupt. Deși s-au semnalat mai frecvent la pacienții cu hepatită cronică C tratați cu interferon alfa, acestea s-au observat și la pacienții cu afecțiuni oncologice, tratați cu interferon alfa. Întreruperea promptă a administrării interferonului alfa și tratamentul cu corticosteroizi par fie asociate cu remiterea evenimentelor adverse pulmonare.

Reacțiile adverse oculare

Rareori, după tratamentul cu interferoni alfa s-au raportat evenimente adverse oculare (vezi pct. 4.8), incluzând hemoragii retiniene, exudate moi vătuite, dezlipire de retină seroasă și obstrucție de arteră sau venă retiniană. Înainte de inițierea tratamentului, la toți pacienții trebuie efectuat un examen oftalmologic. Toți pacienții care acuză modificarea acuității vizuale sau a câmpului vizual sau care prezintă alte simptome de natură oftalmologică în timpul tratamentului cu IntronA trebuie să efectueze imediat un examen oftalmologic complet. În timpul tratamentului cu IntronA se recomandă controlul periodic al vederii, mai ales la pacienții care prezintă boli ce pot fi asociate cu retinopatie, cum ar fi diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială. La pacienții la care apar afecțiuni oftalmologice noi sau la care se agravează cele preexistente trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu IntronA.

Obnubilarea, coma și encefalopatia

Starea de obnubilare semnificativă și coma, inclusiv cazuri de encefalopatie, s-au observat la unii pacienți, de obicei vârstnici, cărora li s-au administrat doze mai mari. Deși aceste efecte sunt în general reversibile, la câțiva pacienți remiterea lor a necesitat o perioadă de timp de până la trei săptămâni. Foarte rar, la doze mari de IntronA s-au semnalat crize convulsive.

Pacienții cu boli cardiace preexistente

Pacienții adulți care prezintă în antecedente insuficiență cardiacă congestivă, infarct miocardic și/sau aritmii anterioare sau curente și care necesită tratament cu IntronA trebuie monitorizați cu atenție. Este recomandat ca pacienților cu tulburări cardiace preexistente și/sau care sunt în stadii avansate de cancer să li se efectueze electrocardiogramă înainte și în timpul tratamentului. Aritmiile cardiace (îndeosebi supraventriculare) răspund, de obicei, la terapia convențională, însă pot impune întreruperea tratamentului cu IntronA. Nu sunt disponibile date la copii și adolescenți cu antecedente de boală cardiacă.

Hipertrigliceridemia

S-au semnalat hipertrigliceridemia și agravarea hipertrigliceridemiei, uneori severă. De aceea, se recomandă monitorizarea nivelului lipidelor.

Pacienții cu psoriazis și sarcoidoză

Având în vedere datele privind exacerbarea bolilor psoriazice preexistente și a sarcoidozei în urma administrării de interferon alfa, se recomandă utilizarea de IntronA la pacienții cu psoriazis sau sarcoidoză numai dacă beneficiul potențial justifică potențialele riscuri.

Rejecția grefei hepatice și renale

Datele preliminare sugerează faptul că tratamentul cu interferon alfa poate fi asociat cu o rată crescută a rejetului de greafă în transplantul de rinichi. Rejetul de greafă de ficat a fost, de asemenea, raportat.

Autoanticorpi și boli autoimune

În timpul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția autoanticorpilor și a bolilor autoimune. Pacienții predispuși la apariția bolilor autoimune pot prezenta un risc mai mare. Pacienții cu semne sau simptome compatibile cu tulburările autoimune trebuie evaluați cu atenție, iar la aceștia trebuie reevaluat raportul risc-beneficiu al continuării tratamentului cu interferon [vezi de asemenea pct. 4.4 Hepatita cronică C, Monoterapie (afecțiuni tiroidiene) și pct. 4.8)].

La pacienții cu hepatită cronică C tratați cu interferon, au fost raportate cazuri de sindrom Vogt-Koyanagi-Harada (sindrom VKH). Acest sindrom este o afecțiune inflamatorie granulomatoasă care afectează ochii, aparatul auditiv, meningele și pielea. Dacă se suspectează sindromul VKH, tratamentul antiviral trebuie întrerupt și trebuie luat în considerare tratamentul cu corticosteroizi (vezi pct. 4.8).

Chimioterapie concomitentă

Administrarea IntronA în asociere cu alte chimioterapice (de exemplu Ara-C, ciclofosamidă, doxorubicină, tenipozidă) poate duce la creșterea riscului de toxicitate (din punct de vedere al severității și duratei), care poate pune în pericol viața pacientului sau poate fi letală, ca rezultat al administrării concomitente a medicamentului. Evenimentele adverse cel mai frecvent raportate și care prezintă potențial de a pune viața în pericol sau pot fi letale, includ: mucozită, diaree, neutropenie, insuficiență renală și tulburări electrolitice. Din cauza riscului de toxicitate crescută, se impun ajustări atente ale dozelor de IntronA și ale dozelor medicamentelor chimioterapice administrate concomitent (vezi pct. 4.5). Atunci când IntronA este utilizat în asociere cu hidroxiuree, poate crește frecvența și severitatea vasculitei cutanate.

Hepatită cronică C

Terapia asociată cu ribavirină

A se vedea și RCP pentru ribavirină în cazul în care IntronA urmează să se administreze în asociere cu ribavirină pacienților cu hepatită cronică C.

La toți pacienții în studiile cu hepatită cronică C s-a efectuat o puncție biopsie hepatică înainte de includere, dar în unele cazuri (adică la pacienții cu genotip 2 și 3) tratamentul poate fi posibil și fără a avea confirmarea histologică. Trebuie consultate recomandările de tratament actuale pentru a se stabili dacă este necesară efectuarea puncției biopsie hepatică înainte de începerea tratamentului.

Monoterapie

Rar, pacienții adulți tratați pentru hepatită cronică C cu IntronA au dezvoltat tulburări tiroidiene, fie hipotiroidie, fie hipertiroidie.. În studiile clinice utilizând tratament cu IntronA, 2,8% dintre pacienți au dezvoltat tulburări tiroidiene. Tulburările au fost controlate prin administrarea terapiei convenționale pentru disfuncții tiroidiene. Nu se cunoaște mecanismul prin care IntronA poate modifica statusul tiroidian. Înaintea inițierii tratamentului cu IntronA pentru tratarea hepatitei cronice C, trebuie evaluate valorile concentrației plasmatice a hormonului de stimulare a tiroidei (TSH). Orice tulburare tiroidiană detectată la acel moment trebuie tratată prin terapie convențională. Tratamentul cu IntronA poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute, prin medicație, în limite normale. Dacă în timpul tratamentului cu IntronA, pacienții dezvoltă simptome care indică o posibilă disfuncție tiroidiană, trebuie să se evalueze valorile TSH. În prezența disfuncției tiroidiene, tratamentul cu IntronA poate fi continuat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. Întreruperea tratamentului cu IntronA nu a condus la rezolvarea disfuncției tiroidiene, apărute în timpul tratamentului (vezi de asemenea Monitorizare tiroidiană suplimentară tiroidiană specifică pentru copii și adolescenți).

Monitorizare tiroidiană suplimentară specifică pentru copii și adolescenți

Aproximativ 12% din copiii tratați cu tratamentul asociat cu interferon alfa-2b și ribavirină au prezentat creșteri ale valorilor hormonului de stimulare tiroidiană (TSH). Alți 4% au avut o scădere temporară sub limita inferioară a valorilor normale. Înainte de inițierea tratamentului cu IntronA, trebuie evaluate valorile TSH și orice tulburare tiroidiană detectată la acel moment trebuie tratată cu terapia convențională. Tratamentul cu IntronA poate fi inițiat dacă valorile TSH pot fi menținute în limite normale prin medicație. S-au observat disfuncții tiroidiene pe durata tratamentului cu interferon alfa-2b și ribavirină. Dacă se depistează tulburări tiroidiene, statusul tiroidian al pacientului trebuie evaluat și tratat clinic adecvat. Copiii și adolescenții trebuie monitorizați la fiecare 3 luni pentru determinarea unei disfuncții tiroidiene (de exemplu TSH).

Infecție concomitentă VHC/HIV

Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu HIV și la care se administrează terapie antiretrovirală cu activitate intensă (TARAI) pot prezenta un risc mai mare de dezvoltare a acidozei lactice. Este necesară prudență la adăugarea de IntronA și ribavirină la tratamentul TARAI (vezi RCP pentru ribavirină). Pacienții tratați cu IntronA și ribavirină, tratament asociat și cu zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie.

Pacienții care prezintă infecție concomitentă cu ciroză în stadiu avansat și cărora li se administrează TARAI pot prezenta un risc mai mare de decompensare hepatică și deces. Suplimentarea tratamentului cu interferoni alfa în monoterapie sau în asociere cu ribavirină poate crește riscul la acest subgrup de pacienți.

Infecție concomitentă VHC/VHB

La pacienții cu infecție concomitentă cu virus hepatitic B și C tratați cu interferon au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B (unele cu consecințe grave). Frecvența acestei reactivări este scăzută.

Toți pacienții trebuie să fie testați pentru existența hepatitei B înaintea inițierii tratamentului cu interferon pentru hepatită C; ulterior, pacienții cu infecție concomitentă cu virus hepatitic B și C trebuie monitorizați și tratați conform practicii medicale curente.

Tulburări dentare și parodontale

Tulburările dentare și parodontale care pot conduce la pierderea danturii au fost raportate la pacienții la care s-a administrat IntronA asociat cu ribavirină. În plus, uscăciunea gurii poate avea un efect dăunător asupra danturii și mucoasei bucale în timpul administrării pe termen lung a tratamentului asociat cu IntronA și ribavirină. Pacienții trebuie să se spele pe dinți de două ori pe zi și să facă

examene dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă această reacție apare, pacienții trebuie sfătuiți să își clătească bine gura după episod.

Teste de laborator

Testele hematologice standard și analizele de biochimie a sângelui (numărul total și diferențiat de elemente sanguine, numărul de trombocite, electroliți, enzime hepatice, proteine serice, bilirubină serică și creatinină serică) trebuie efectuate la toți pacienții înainte și apoi periodic în timpul tratamentului sistemic cu IntronA.

În timpul tratamentului pentru hepatită B și C, se recomandă efectuarea de teste în săptămânile 1, 2, 4, 8, 12, 16, și apoi din două în două luni, pe întreg parcursul tratamentului. Dacă în timpul tratamentului cu IntronA, se observă o creștere bruscă a ALT la valori mai mari sau egale cu de două ori valoarea inițială, tratamentul cu IntronA poate fi continuat, numai dacă nu se constată semne sau simptome de insuficiență hepatică. În timpul creșterii bruște a ALT, trebuie monitorizate o dată la două săptămâni următoarele teste funcționale hepatice: ALT, timpul de protrombină, fosfataza alcalină, albumina și bilirubina.

La pacienții tratați pentru melanom malign, funcția hepatică, numărul de leucocite și formula leucocitară trebuie să fie monitorizate săptămânal în timpul fazei de inducție a terapiei și lunar în timpul fazei de întreținere a terapiei.

Efecte asupra fertilității

Interferonul poate avea efecte negative asupra fertilității (vezi pct. 4.6 și pct. 5.3).

Informații importante referitoare la anumite componente ale IntronA

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per 2,5 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Narcoticele, hipnoticele sau sedativele trebuie administrate cu precauție când sunt folosite concomitent cu IntronA.

Nu au fost încă evaluate complet interacțiunile dintre IntronA și alte medicamente. Trebuie să se manifeste precauție la administrarea IntronA în asocieri cu alte medicamente cu potențial mielosupresor.

Interferonii pot afecta procesele metabolice oxidative. Acest aspect trebuie avut în vedere în timpul tratamentului concomitent cu medicamente metabolizate pe această cale, cum ar fi derivații xantinici teofilina sau aminofilina. În timpul terapiei concomitente cu derivați xantinici, trebuie monitorizate concentrațiile de teofilină din ser, iar doza trebuie ajustată, dacă este cazul.

Infiltratele pulmonare, pneumonita și pneumonia, având uneori drept consecință decesul pacientului, au fost observate rar la pacienții tratați cu interferon alfa, inclusiv la cei cărora li s-a administrat IntronA. Nu a fost definită etiologia. Aceste simptome s-au semnalat mai frecvent în cazul administrării concomitente de interferon alfa și shosaikoto, un medicament chinezesc pe bază de plante (vezi pct. 4.4).

Administrarea IntronA împreună cu alte chimioterapice (de exemplu, Ara-C, ciclofosfamidă, doxorubicină, tenipozidă) poate să determine un risc crescut de toxicitate (din punct de vedere al severității și duratei) (vezi pct. 4.4.).

Vezi de asemenea RCP pentru ribavirină, în cazul în care IntronA se administrează în asocieri cu ribavirină la pacienții cu hepatită cronică C.

Un studiu clinic care a investigat administrarea asociată de telbivudină, 600 mg pe zi, cu interferon alfa-2a pegilat, 180 micrograme administrat subcutanat o dată pe săptămână, indică faptul că această asociere implică un risc crescut de dezvoltare a neuropatiei periferice. Nu este cunoscut mecanismul care stă la baza acestor evenimente (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.5 din RCP-ul pentru telbivudină). Mai mult, siguranța și eficacitatea administrării de telbivudină în asociere cu interferonii în tratamentul hepatitei cronice tip B nu au fost demonstrate. Prin urmare, administrarea asociată de IntronA și telbivudină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului. La pacientele tratate cu interferon leucocitar uman, s-au observat concentrații plasmatiche scăzute de estradiol și progesteron.

IntronA trebuie utilizat cu prudență la bărbații aflați la vârsta fertilă.

Tratamentul asociat cu ribavirină

Ribavirina determină malformații congenitale grave atunci când se administrează în timpul sarcinii. Atunci când se administrează IntronA în asociere cu ribavirină, pentru a evita sarcina, este necesară precauție extremă la pacienții de sex feminin și la partenerii lor de sex masculin. În timpul tratamentului și 4 luni după terminarea acestuia, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă. Pacienții de sex masculin sau partenerii lor trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă pe durata tratamentului și timp de 7 luni după terminarea tratamentului (vezi RCP pentru ribavirină).

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea interferon alfa-2b la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. IntronA se va utiliza în cursul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Tratamentul asociat cu ribavirină

Tratamentul cu ribavirină este contraindicat la femeile gravide.

Alăptarea

Nu se știe dacă componentele acestui medicament se excretă în laptele uman.

Din cauza potențialului de apariție a reacțiilor adverse ale IntronA la sugari, trebuie să se întrerupă alăptarea înainte de inițierea tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții trebuie avertizați că pot dezvolta oboseală, somnolență sau stare de confuzie în timpul tratamentului cu IntronA și de aceea este recomandat să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Vezi RCP-ul pentru ribavirină – reacții adverse, în cazul în care IntronA urmează să se administreze în asociere cu ribavirină, la pacienții cu hepatită cronică C.

În studiile clinice efectuate pentru o gamă largă de afecțiuni și utilizând o gamă variată de doze (de la 6 milioane UI/m² și săptămână în leucemia cu celule păroase, până la 100 milioane UI/m² și săptămână în melanom), cele mai frecvent raportate reacții adverse au fost: febră, oboseală, cefalee și

mialgie. Febra și oboseala au fost adesea reversibile în decurs de 72 ore după întreruperea sau sistarea tratamentului.

Adulți

În studiile clinice efectuate la pacienți cu hepatită C, aceștia au fost tratați cu IntronA în monoterapie sau în asociere cu ribavirină, timp de un an. Tuturor pacienților din aceste studii li s-au administrat 3 milioane UI IntronA, de trei ori pe săptămână. În **Tabelul 1** este prezentată frecvența reacțiilor adverse (legate de tratament) raportate în studiile clinice, la pacienți netratați anterior, tratați timp de un an. Severitatea a fost, în general, ușoară până la moderată.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 1** se bazează pe experiența acumulată din studiile clinice și din cea de după punerea pe piață a medicamentului. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacții adverse raportate în timpul studiilor clinice sau ca urmare a utilizării după punerea pe piață a IntronA în monoterapie sau în asociere cu ribavirină	
Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente: Mai puțin frecvente: Rare: Cu frecvență necunoscută:	Faringită*, infecții virale* Bronșită, sinuzită, herpes simplex (rezistent), rinită Infecție bacteriană Pneumonie [§] , sepsis Reactivarea hepatitei B la pacienții cu infecție concomitentă VHB/VHC
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Leucopenie Trombocitopenie, limfadenopatie, limfopenie Anemie aplastică Aplazia pură a seriei eritrocitare, purpura trombocitopenică idiopatică, purpura trombocitopenică trombotică
Tulburări ale sistemului imunitar[§] Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Sarcoidoză, exacerbarea sarcoidozei Lupus eritematos sistemic, vasculită, artrită reumatoidă (nouă sau agravată), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, reacții de hipersensibilitate acută incluzând urticarie, angioedem, bronhoconstricție, anafilaxie [§]
Tulburări endocrine Frecvente: Foarte rare:	Hipotiroidism [§] , hipertiroidism [§] Diabet zaharat, agravarea diabetului zaharat
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Anorexie Hipocalcemie, deshidratare, hiperuricemie, sete Hiperglicemie, hipertrigliceridemie [§] , creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice[§] Foarte frecvente: Frecvente: Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:	Depresie, insomnie, anxietate, labilitate emoțională*, agitație, nervozitate Stare de confuzie, tulburări de somn, libido scăzut Ideeație suicidară Suicid, tentative de suicid, comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), psihoză, incluzând halucinații Ideeație homicidă, modificări ale stării mintale, manie, tulburări bipolare

<p>Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente: Mai puțin frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:</p>	<p>Amețeli, cefalee, tulburări de concentrare, xerostomie Tremor, parestezie, hipoestezie, migrenă, hiperemie facială, somnolență, pervertirea gustului Neuropatie periferică Hemoragie cerebrovasculară, ischemie cerebrovasculară, convulsii, afectarea stării de conștiență, encefalopatie Mononeuropatie, comă[§]</p>
<p>Tulburări oculare Foarte frecvente: Frecvente: Rare: Cu frecvență necunoscută:</p>	<p>Vedere încețoșată Conjunctivită, vedere anormală, tulburări ale glandelor lacrimale, durere oculară Hemoragii retiniene[§], retinopatii (incluzând edem macular), obstrucție de arteră sau venă retiniană[§], nevrită optică, edem papilar, scăderea acuității vizuale sau micșorarea câmpului vizual, exudate moi vătuite[§] Dezlipire de retină seroasă</p>
<p>Tulburări acustice și vestibulare Frecvente: Foarte rare:</p>	<p>Vertij, tinitus Pierderea auzului, tulburări auditive</p>
<p>Tulburări cardiace Frecvente: Mai puțin frecvente Rare: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:</p>	<p>Palpitații, tahicardie Pericardită Cardiomiopatie Infarct miocardic, ischemie cardiacă Insuficiență cardiacă congestivă, revărsat pericardic, aritmie</p>
<p>Tulburări vasculare Frecvente: Foarte rare:</p>	<p>Hipertensiune arterială Ischemie periferică, hipotensiune arterială[§]</p>
<p>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:</p>	<p>Dispnee*, tuse* Epistaxis, tulburări respiratorii, congestie nazală, rinoree, tuse neproductivă Infiltrate pulmonare[§], pneumonită[§] Fibroză pulmonară, hipertensiune arterială pulmonară[#]</p>
<p>Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare: Cu frecvență necunoscută:</p>	<p>Greață/vărsături, durere abdominală, diaree, stomatită, dispepsie Stomatită ulcerativă, durere în hipocondrul drept, glosită, gingivită, constipație, scaune moi Pancreatită, colită ischemică, colită ulcerativă, sângerări gingivale Tulburări parodontale NOS, tulburări dentare NOS[§], pigmentarea limbii</p>
<p>Tulburări hepatobiliare Frecvente: Foarte rare:</p>	<p>Hepatomegalie Hepatotoxicitate, (incluzând deces)</p>

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Alopecie, prurit*, xerodermie*, erupție cutanată*, transpirații abundente Psoriazis (nou sau agravat) [§] , erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată eritematoasă, eczeme, eritem, afecțiuni cutanate Sindrom Steven-Jonson, necroliză toxică epidermică, eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Mialgii, artralгии, dureri musculo-scheletice Artrită Rabdomioliză, miozită, crampe musculare, dureri de spate
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente: Foarte rare:	Micțiuni frecvente Anurie, insuficiență renală, sindrom nefrotic
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	Amenoree, mastodinie, dismenoree, menoragie, tulburări menstruale, tulburări vaginale
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente: Foarte rare:	Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării*, oboseală, frison, febră [§] , simptome pseudogripale [§] , astenie, iritabilitate, durere toracică, stare generală de rău Durere la locul injectării Necroză la locul injectării, edem facial
Investigații diagnostice Foarte frecvente:	Scădere în greutate

*Aceste evenimente au fost frecvente doar cu IntronA în monoterapie

[§]Vezi pct. 4.4

[#]Efect de clasă pentru medicamentele care conțin interferon, vezi mai jos Hipertensiune arterială pulmonară

Aceste reacții adverse au fost raportate și în cazul monoterapiei cu IntronA.

Reacțiile adverse raportate în cazul hepatitei C sunt reprezentative și pentru situațiile în care IntronA este administrat pentru alte indicații, cu anumite creșteri anticipate ale incidenței dependente de doză. De exemplu, într-un studiu în care s-a analizat tratamentul adjuvant cu IntronA în doză mare la pacienți cu melanom, incidența oboselii, febrei, mialgiilor, neutropeniei/anemiei, anorexiei, stării de greață și vărsături, diareii, frisoanelor, sindromului pseudogripal, depresiei, alopeciei, tulburărilor de gust și amețelilor a fost mai mare decât în studiile efectuate la pacienți cu hepatită C. De asemenea, severitatea a crescut (OMS gradele 3 și 4, la 66 % și, respectiv, 14 % din pacienți) în contextul unui tratament cu doze mai mari, în comparație cu severitatea ușoară până la moderată înregistrată de obicei la doze mici. Reacțiile adverse s-au rezolvat de obicei prin ajustarea dozei.

Evenimentele adverse cardiovasculare (CV), în special aritmiile, par să se coreleze în cea mai mare parte cu o afecțiune CV preexistentă și cu un tratament anterior cu medicamente cardiotoxice (vezi pct. 4.4). Cardiomiopatia, care poate fi reversibilă prin întreruperea tratamentului cu interferon alfa, a fost raportată rar la pacienți care nu prezentau în antecedente semne de boală cardiacă (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de hipertensiune arterială pulmonară (HAP) asociate cu administrarea de medicamente care conțin interferon alfa, în special la pacienții cu factori de risc pentru HAP (cum

sunt hipertensiune portală, infecție cu HIV, ciroză). Evenimentele au fost raportate la intervale de timp diferite, de obicei după câteva luni de la inițierea tratamentului cu interferon alfa.

În cadrul tratamentului cu interferoni alfa s-a raportat apariția unui spectru larg de afecțiuni autoimune și mediate imun, incluzând tulburări tiroidiene, lupus eritematos sistemic, artrită reumatoidă (nouă sau agravată), purpură trombocitopenică idiopatică și trombotică, vasculită, neuropatii, incluzând mononeuropatii (vezi și pct. 4.4).

Valorile anormale ale testelor de laborator, semnificative din punct de vedere clinic, care s-au înregistrat mai frecvent în cazul administrării unor doze mai mari de 10 milioane UI zilnic, includ: scăderea numărului de granulocite și de leucocite; scăderi ale concentrației de hemoglobină și ale numărului de trombocite; creșteri ale valorilor fosfatazei alcaline, LDH și ale creatininei serice și azotului ureic din ser. A fost raportată pancitopenie moderată și de cele mai multe ori reversibilă. Creșterea concentrațiilor plasmatice de ALT/AST (SGPT/SGOT) a fost observată ca o anomalie la unii pacienți care nu prezentau hepatită, precum și la pacienți cu hepatită cronică B, care a coincis cu clearance-ul ADN ν viral.

Copii și adolescenți

Hepatită cronică C – Tratamentul în asocieră cu ribavirină

În studiile clinice, din 118 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 16 ani), 6% au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse. În general, profilul reacțiilor adverse la populația limitată de copii și adolescenți studiată a fost similar cu cel observat la adulți, deși există un motiv de îngrijorare specific pediatric, referitor la inhibarea creșterii, deoarece pe durata tratamentului s-a observat scăderea percentilei corespunzătoare înălțimii (scădere medie a percentilei de 9 percentile) și a percentilei greutatei (scădere medie a percentilei de 13 percentile). În decursul perioadei de urmărire de 5 ani după tratament, copiii au avut o înălțime medie corespunzătoare celei de-a 44-a percentilă, care este sub mediana populației standard și mai mică decât creșterea inițială medie (a 48-a percentilă). Douăzeci (21%) din 97 copii au avut o scădere a percentilei corespunzătoare înălțimii > 15 percentile, iar dintre acești 20 de copii, 10 au avut o scădere a percentilei corespunzătoare înălțimii > 30 percentile de la debutul tratamentului până la terminarea perioadei de urmărire (până la 5 ani). Înălțimea finală la adult a fost disponibilă la 14 dintre acești copii și s-a demonstrat faptul că 12 au continuat să prezinte deficiențe de creștere în înălțime > 15 percentile, timp de 10 până la 12 ani după încheierea tratamentului. Pe durata tratamentului de asociat cu IntronA și ribavirină pentru o perioadă de până la 48 de săptămâni, a fost observată inhibarea creșterii ce are ca rezultat o înălțime finală redusă la unii pacienți adulți. În particular, scăderea valorii medii a percentilei corespunzătoare înălțimii, de la valorile inițiale până la terminarea perioadei de urmărire, a fost mai marcată la copiii de vârstă prepubertară (vezi pct. 4.4).

În plus, ideea suicidară sau tentativa de suicid s-au raportat mai frecvent comparativ cu pacienții adulți (2,4% comparativ cu 1%) pe durata tratamentului și pe parcursul perioadei de 6 luni de urmărire după tratament. Similar pacienților adulți, copiii și adolescenții au manifestat și alte reacții adverse psihice (de exemplu depresie, labilitate emoțională și somnolență) (vezi pct. 4.4). În plus, tulburările de la locul de injectării, febra, anorexia, vărsăturile și labilitatea emoțională au apărut mai frecvent la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți. La 30% din pacienți au fost necesare modificări ale dozelor, cel mai frecvent pentru anemie și neutropenie.

Reacțiile adverse menționate în **Tabelul 2** se bazează pe experiența acumulată din două studii clinice multicentrice la copii și adolescenți. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate pe categorii de frecvență, utilizând următoarele grupe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, < 1/10). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2 Reacții adverse raportate foarte frecvent și frecvent în studiile clinice la copii și adolescenți tratați cu IntronA în asociere cu ribavirină	
Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse
Infecții și infestări Foarte frecvente: Frecvente:	Infecții virale, faringită Infecții fungice, infecții bacteriene, infecții pulmonare, otită medie, abcese dentare, herpes simplex, infecții ale tractului urinar, vaginită, gastroenterită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi) Frecvente:	Neoplasm (nespecificat)
Tulburări hematologice și limfatice Foarte frecvente: Frecvente:	Anemie, neutropenie Trombocitopenie, limfadenopatie
Tulburări endocrine: Foarte frecvente: Frecvente:	Hipotiroidism [§] Hipertiroidism [§] , virilizare
Tulburări metabolice și de nutriție Foarte frecvente: Frecvente:	Anorexie Hipertrigliceridemie [§] , hiperuricemie, creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Depresie, labilitate emoțională, insomnie Ideație suicidară, reacții agresive, confuzie, tulburări de comportament, agitație, somnambulism, anxietate, nervozitate, tulburări de somn, vise anormale, apatie
Tulburări ale sistemului nervos[§] Foarte frecvente: Frecvente:	Cefalee, amețeli Hiperkinezie, tremor, disfonie, parestezie, hipoestezie, hiperestezie, afectarea concentrării, somnolență
Tulburări oculare Frecvente:	Conjunctivită, dureri oculare, anomalii de vedere, tulburări ale glandelor lacrimale
Tulburări vasculare Frecvente:	Hiperemie facială, paloare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Frecvente:	Dispnee, tahipnee, epistaxis, tuse, congestie nazală, iritație nazală, rinoree, strănut
Tulburări gastro-intestinale Foarte frecvente: Frecvente:	Diaree, vărsături, greață, dureri abdominale Ulcerații orale, stomatită ulcerativă, stomatită, durere în hipocondrul drept, dispepsie, glosită, reflux gastroesofagian, afecțiuni rectale, tulburări gastrointestinale, constipație, scaune moi, dureri dentare, afecțiuni ale dinților

Tulburări hepatobiliare Frecvente:	Anomalii ale funcției hepatice
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat Foarte frecvente: Frecvente:	Alopecie, erupții cutanate Reacții de fotosensibilitate, erupție cutanată maculopapulară, eczemă, acnee, afecțiuni cutanate, afecțiuni ale unghiilor, depigmentări ale pielii, prurit, xerodermie, eritem, echimoze, transpirații abundente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv Foarte frecvente:	Artralгии, mialгии, dureri musculo-scheletice
Tulburări renale și ale căilor urinare Frecvente:	Enurezis, tulburări ale micțiunii, incontinență urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânului Frecvente:	<u>Femei:</u> amenoree, menoragie, tulburări menstruale, afecțiuni vaginale <u>Bărbați:</u> dureri testiculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Foarte frecvente: Frecvente:	Inflamație la locul injectării, reacție la locul injectării, oboseală, frisoane, febră [§] , simptome pseudogripale [§] , stare generală de rău, iritabilitate Dureri toracice, astenie, edem, durere la locul injectării
Investigații diagnostice Foarte frecvente:	Scăderea ratei de creștere (înălțime și/sau greutate scăzute pentru vârsta respectivă) [§]
Leziuni și intoxicații Frecvente:	Leziuni cutanate

[§] Vezi pct. 4.4

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj care să determine manifestări clinice acute. Cu toate acestea, similar altor compuși activi din punct de vedere farmacologic, se recomandă tratamentul simptomatic, cu monitorizarea frecventă a semnelor vitale și supravegherea atentă a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: interferon alfa-2b, codul ATC: L03A B05

IntronA este o formă farmaceutică sterilă, stabilă de interferon alfa-2b înalt purificat, produs prin tehnica ADN-ului recombinant. Interferon alfa-2b recombinant este o proteină solubilă în apă, cu o greutate moleculară de aproximativ 19300 daltoni. Se obține dintr-o clonă de E.coli care găzduiește

un hibrid plasmidic modificat prin inginerie genetică, care cuprinde o genă de interferon alfa-2b din leucocitele umane.

Activitatea IntronA este exprimată în UI, 1 mg de proteină de interferon alfa-2b recombinant corespunzând la $2,6 \times 10^8$ UI. Unitățile Internaționale sunt determinate prin compararea activității interferonului alfa-2b recombinant cu activitatea preparatului de referință internațional de interferon leucocitar uman, stabilit de Organizația Mondială a Sănătății.

Interferonii sunt o familie de molecule proteice mici cu greutatea moleculară de aproximativ 15000 - 21000 daltoni. Aceștia sunt produși și secretați de celule ca răspuns la infecții virale sau la diferiți inductori sintetici și biologici. S-au identificat trei clase majore de interferoni: alfa, beta și gama. Aceste trei clase principale nu sunt omogene și pot conține mai multe specii moleculare diferite de interferon. S-au identificat peste 14 tipuri de interferoni alfa umani, distincți din punct de vedere genetic. IntronA a fost clasificat ca interferon alfa-2b recombinant.

Interferonii își exercită activitățile celulare prin legare de receptori membranari specifici de pe suprafața celulei. Receptorii interferonului uman, izolați din celule limfoblastice umane (Daudi), par să fie proteine foarte asimetrice. Ei prezintă selectivitate pentru interferonii umani, dar nu și pentru cei murinici, sugerând o specificitate dependentă de specie. Studiile cu alte tipuri de interferon au demonstrat existența unei specificități dependente de specie. Cu toate acestea, anumite specii de maimuțe, de exemplu maimuțele rhesus, sunt susceptibile de stimulare farmacodinamică la expunerea la interferoni umani de tip 1.

Rezultatele mai multor studii sugerează faptul că, după legarea de membrana celulară, interferonul inițiază o secvență complexă de evenimente intracelulare care includ inducția anumitor enzime. Se crede că acest proces este cel puțin parțial responsabil de răspunsurile celulare variate la interferon, incluzând inhibarea replicării virale în celulele infectate de virus, supresia proliferării celulare, precum și de activități imunomodulatoare, cum ar fi creșterea activității fagocitare a macrofagelor și creșterea citotoxicității specifice a limfocitelor pentru celulele țintă. Fiecare dintre aceste activități sau toate împreună pot contribui la efectele terapeutice ale interferonului.

În studii care utilizează sisteme de culturi celulare atât animale, cât și umane, precum și xenogrefe de tumori umane la animale, interferonul alfa-2b recombinant a dovedit că are efecte antiproliferative. Acesta a demonstrat o activitate imunomodulatoare semnificativă *in vitro*.

Interferonul alfa-2b recombinant inhibă, de asemenea, replicarea virală *in vitro* și *in vivo*. Deși nu se cunoaște cu exactitate modul de acțiune antivirală a interferonului alfa-2b recombinant, acesta pare să modifice metabolismul celulei gazdă. Această acțiune inhibă replicarea virală sau, dacă replicarea apare, virionii descendenți nu pot părăsi celula.

Hepatita cronică B

Experiența clinică curentă la pacienții cărora continuă să li se administreze tratament cu interferon alfa-2b timp de 4 până la 6 luni arată că terapia poate produce eliminarea ADN-VHB seric. S-a observat o ameliorare a histologiei hepatice. La pacienții adulți care prezintă o pierdere a AgHBe și ADN-VHB, s-a observat o scădere semnificativă a morbidității și mortalității.

Interferonul alfa-2b ($6 \text{ milioane UI/m}^2$, de trei ori pe săptămână, timp de 6 luni) a fost administrat pacienților copii cu hepatită cronică activă de tip B. Din cauza unei deficiențe metodologice, nu a putut fi demonstrată eficacitatea. Mai mult chiar, la copiii tratați cu interferon alfa-2b s-a observat o scădere a ratei de creștere și s-au semnalat unele cazuri de depresie.

Hepatita cronică C la adulți

La pacienții adulți cărora li se administrează interferon în asociere cu ribavirină, rata de răspuns susținut atinsă este de 47%. Eficacitate superioară a fost demonstrată cu asocierea interferon pegilat și ribavirină (rata de răspuns susținut de 61% obținută într-un studiu realizat cu pacienți netratați anterior, folosind doze de ribavirină $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

IntronA administrat în monoterapie sau în asociere cu ribavirină a fost investigat în patru studii clinice randomizate de fază III, la 2552 pacienți netratați anterior cu interferon, care prezentau hepatită cronică C. În cadrul studiilor, s-a comparat eficacitatea IntronA utilizat în monoterapie sau în asociere cu ribavirină. Eficacitatea a fost definită ca răspuns virologic susținut, la 6 luni după încheierea tratamentului. Pacienții eligibili pentru includerea în aceste studii prezentau hepatită cronică C, confirmată de un test ARN-VHC pozitiv realizat prin tehnica reacției în lanț a polimerazei (RLP) (> 100 copii/ml), o biopsie hepatică care confirmă diagnosticul histologic de hepatită cronică, fără o altă cauză care să determine hepatita cronică și valori anormale ale ALT plasmatică.

IntronA s-a administrat în doză de 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână, în monoterapie sau în asociere cu ribavirină. Majoritatea pacienților din aceste studii clinice au primit tratament timp de 1 an. Toți pacienții au fost urmăriți timp de încă 6 luni după încheierea tratamentului, în vederea determinării răspunsului virologic susținut. Ratele de răspuns virologic susținut în grupele de pacienți tratați timp de 1 an cu IntronA, în monoterapie sau în asociere cu ribavirină (din 2 studii), sunt prezentate în **Tabelul 3**.

Administrarea concomitentă a IntronA cu ribavirină a crescut de cel puțin două ori eficacitatea IntronA, în tratamentul hepatitei cronice C la pacienții netratați anterior. Genotipul VHC și încărcătura virală inițială sunt factori prognostici despre care se cunoaște că afectează ratele de răspuns. Rata crescută de răspuns la asocierea IntronA + ribavirină, în comparație cu IntronA administrat în monoterapie, se menține la toate subgrupele de pacienți. Beneficiul relativ al asocierii terapeutice IntronA + ribavirină este deosebit de semnificativ în subgrupa de pacienți cea mai dificil de tratat (genotip 1 și încărcătură virală mare) (**Tabelul 3**).

Ratele de răspuns observate în aceste studii au crescut odată cu complianța. Indiferent de genotip, pacienții cărora li s-a administrat IntronA în asociere cu ribavirină și care au primit $\geq 80\%$ din tratament au prezentat un răspuns susținut mai mare la 6 luni după 1 an de tratament, decât pacienții cărora li s-a administrat $< 80\%$ din tratament (56% comparativ cu 32 % în studiul C/198-580).

Tabelul 3 Ratele de răspuns virologic susținut la administrarea IntronA + ribavirină (un an de tratament), în funcție de genotip și încărcătura virală			
Genotip VHC	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Toate genotipurile	16%	41%	47%
Genotip 1	9%	29%	33%
Genotip 1 ≤ 2 milioane copii/ml	25%	33%	45%
Genotip 1 > 2 milioane copii/ml	3%	27%	29%
Genotip 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 milioane UI de trei ori pe săptămână)

I/R IntronA (3 milioane UI de trei ori pe săptămână) + ribavirină (1000/1200 mg/zi)

Pacienții care au infecție concomitentă cu VHC/HIV

Au fost efectuate două studii clinice la pacienți cu infecție concomitentă cu HIV și VHC. Per total, în ambele studii, pacienții la care s-a administrat IntronA plus ribavirină au avut o probabilitate mai mică

de răspuns la tratament, comparativ cu pacienții la care s-a administrat interferon alfa-2b pegilat plus ribavirină. În **Tabelul 4** sunt prezentate răspunsurile la tratament în cele două studii clinice. Studiul 1 (RIBAVIC; P01017) a fost un studiu randomizat, multicentric, care a înrolat 412 pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie interferon alfa-2b pegilat (1,5 μg/kg/săptămână) + ribavirină (800 mg/zi), fie IntronA (3 milioane UI, de trei ori pe săptămână) + ribavirină (800 mg/zi), timp de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni. Studiul 2 (P02080) a fost un studiu randomizat, unicentric, care a înrolat 95 de pacienți adulți netratați anterior, cu hepatită cronică C și cu infecție concomitentă cu HIV. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie interferon alfa-2b pegilat (100 sau 150 μg/săptămână, în funcție de greutate) + ribavirină (800-1200 mg/zi, în funcție de greutate), fie IntronA (3 milioane UI, de trei ori pe săptămână) + ribavirină (800-1200 mg/zi, în funcție de greutate). Durata tratamentului a fost de 48 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni, cu excepția pacienților infectați cu genotipurile 2 sau 3 și încărcare virală < 800000 UI/ml (Amplicor) care au fost tratați timp de 24 de săptămâni, cu o perioadă de urmărire de 6 luni.

Tabelul 4 Răspunsul virologic susținut în funcție de genotip după tratamentul cu IntronA în asociere cu ribavirină comparativ cu interferon alfa-2b pegilat în asociere cu ribavirină la pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/HIV.						
	Studiul 1¹			Studiul 2²		
	interferon alfa-2b pegilat (1,5 μg/kg și săptămână) + ribavirină (800 mg)	IntronA (3 milioane UI TPS) + ribavirină (800 mg)	Valoarea p ^a	interferon alfa-2b pegilat (100 sau 150 ^c μg/săptămână) + ribavirină (800-1200 mg) ^d	IntronA (3 milioane UI TPS) + ribavirină (800-1200 mg) ^d	Valoarea p ^b
Global	27 % (56/205)	20% (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17 % (21/125)	6% (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44 % (35/80)	43% (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

UI = unități internaționale; TPS = de 3 ori pe săptămână.

a: valoarea p pe baza testului Chi pătrat Cochran-Mantel Haenszel.

b: valoarea p pe baza testului chi-pătrat.

c: la subiecții cu greutate < 75 kg s-a administrat interferon alfa-2b pegilat în doză de 100 μg/săptămână, iar la subiecții cu greutate ≥ 75 kg s-a administrat interferon alfa-2b pegilat în doză de 150 μg/săptămână.

d: doza de ribavirină a fost de 800 mg la pacienții < 60 kg, 1000 mg la pacienții cu greutatea cuprinsă între 60-75 kg și de 1200 mg la pacienții > 75 kg.

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

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

Pacienți cu recăderi

Un număr total de 345 pacienți care au prezentat recăderi după tratament cu interferon alfa au fost tratați în două studii clinice în care li s-a administrat IntronA în monoterapie sau în asociere cu ribavirină. La acești pacienți, asocierea ribavirinei la IntronA a crescut de 10 ori eficacitatea IntronA administrat în monoterapie în tratamentul hepatitei cronice C (48,6% comparativ cu 4,7%). Această creștere a eficacității a inclus pierderea VHC seric (< 100 copii/ml, prin RLP), ameliorarea inflamației hepatice și normalizarea ALT și s-a menținut la 6 luni de la încheierea tratamentului.

Date privind eficacitatea pe termen lung

Într-un studiu amplu, au fost înrolați 1071 pacienți, după un tratament anterior în studii cu interferon alfa-2b non-pegilat sau interferon alfa-2b non-pegilat/ribavirină, pentru a evalua durabilitatea

răspunsului virologic susținut și pentru a determina impactul negativării virale continue asupra rezultatelor clinice.. 462 pacienți au terminat cel puțin 5 ani de urmărire și numai 12 din 492 pacienții care au avut răspuns susținut, au prezentat recădere pe durata acestui studiu.

Estimarea Kaplan-Meier pentru răspunsul susținut continuu pe o perioadă de 5 ani este de 97% pentru toți pacienții, cu un interval de încredere de 95% [95%, 99%].

Răspunsul virologic susținut după tratamentul cu interferon alfa-2b non-pegilat (cu sau fără ribavirină) al infecției cronice cu VHC are ca rezultat eliminarea pe termen lung a virusului, oferind o remisie a infecției hepatice și o „vindecare” clinică a infecției cronice cu VHC. Totuși, aceasta nu exclude apariția unor evenimente hepatice la pacienții cu ciroză (incluzând carcinom hepatocelular).

Hepatita cronică C la copii și adolescenți

Au fost realizate trei studii clinice care au inclus copii și adolescenți; două cu interferon standard și ribavirină și unul cu interferon pegilat și ribavirină. Probabilitatea răspunsului a fost mai mică în cazul pacienților care au primit IntronA și ribavirină comparativ cu pacienții care au primit interferon alfa-2b pegilat și ribavirină.

Pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și 16 ani cu hepatită cronică C compensată și ARN-VHC detectabil (evaluat de către un laborator central utilizând un test de cercetare a reacției în lanț a polimerazei în timp real – RLP TR) au fost înrolați în două studii multicentrice și li s-a administrat IntronA 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână, plus ribavirină 15 mg/kg și zi, timp de 1 an, urmat de 6 luni de urmărire. Un total de 118 pacienți au fost înrolați: 57% de sex masculin, 80% caucazieni și 78% genotip 1, 64% cu vârsta ≤ 12 ani. Populația înrolată a constat în principal din copii cu hepatită cronică C ușoară până la moderată. În cele două studii multicentrice, ratele de răspuns virologic susținut la copii și adolescenți au fost similare cu cele ale adulților. Din cauza lipsei datelor provenite din aceste două studii clinice multicentrice pentru copii cu progresie severă a bolii precum și din cauza riscului de reacții adverse, raportul beneficiu/risc al asocierii de ribavirină și interferon alfa-2b trebuie evaluat cu atenție la această populație de pacienți (vezi pct. 4.1, 4.4 și 4.8).

Rezultatele studiului sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 5**.

Tabelul 5	Răspuns virologic susținut la pacienții copii și adolescenți netratați anterior
	IntronA 3 milioane UI/m² de trei ori pe săptămână + ribavirină 15 mg/kg și zi
Răspuns global ^a (n=118)	54 (46%)*
Genotip 1 (n=92)	33 (36%)*
Genotip 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

*Număr (%) de pacienți

^aDefinit ca ARN-VHC sub limita de detecție utilizând un test de cercetare RLP TR la sfârșitul tratamentului și pe perioada de urmărire

Date privind eficacitatea pe termen lung

Un studiu de urmărire pe termen lung, observațional, cu o durată de 5 ani, a inclus 97 de pacienți pediatrici cu hepatită cronică de tip C, după tratamentul cu interferon standard administrat în studiile multicentrice. Șaptezeci la sută (68/97) dintre subiecții înrolați au terminat acest studiu, dintre care 75% (42/56) au prezentat răspuns susținut. Obiectivul acestui studiu a fost evaluarea anuală a durabilității răspunsului virologic susținut (RVS) și estimarea impactului negativității virale continue asupra rezultatelor clinice la pacienții care au avut răspuns susținut la 24 săptămâni, după 48 săptămâni de tratament cu asocierea interferon alfa-2b și ribavirină. Toți pacienții, cu excepția unui copil, au rămas în categoria cu răspuns virologic susținut în timpul perioadei de urmărire pe termen lung, după terminarea tratamentului asociat cu interferon alfa-2b și ribavirină. Valoarea estimată Kaplan-Meier pentru răspunsul virologic susținut pe o perioadă de 5 ani este 98% [Î 95%: 95%,

100%], la pacienții copii și adolescenți tratați cu interferon alfa-2b și ribavirină. În plus, la 98% dintre pacienți (51/52) cu valori serice ale ALT în limite normale la săptămâna 24 de urmărire, la ultima evaluare s-au menținut valori serice normale ale ALT.

RVS după tratamentul infecției cronice cu VHC cu interferon alfa-2b non-pegilat asociat cu ribavirină determină îndepărtarea pe termen lung a virusului, asigurând remisia infecției hepatice și „vindecarea” clinică a infecției cronice cu VHC. Totuși, aceasta nu exclude apariția evenimentelor hepatice la pacienți cu ciroză (incluzând carcinomul hepatocelular).

Rezultate din studiile clinice cu interferon alfa-2b pegilat și ribavirină

Într-un studiu multicentric, copiii și adolescenții cu vârste cuprinse între 3 și 17 ani, cu hepatită cronică de tip C compensată și cu ARN-VHC detectabil, au fost tratați cu peginterferon alfa-2b, 60 μg /m² plus ribavirină 15 mg/kg pe zi, o dată pe săptămână, pentru o perioadă de 24 sau 48 de săptămâni, pe baza genotipului VHC și a încărcăturii virale inițiale. Toți pacienții au fost planificați pentru o urmărire de 24 de luni după tratament. În total, 107 pacienți au primit tratamentul, din care 52% au fost de sex feminin, 89% caucazieni, 67% cu genotip VHC 1 și 63% cu vârsta < 12 ani. Populația înrolată a inclus în principal copii cu forme ușoare până la moderate de hepatită C. Din cauza lipsei informațiilor provenite de la copii cu progresie severă a bolii, precum și din cauza riscului de efecte adverse, raportul risc/beneficiu al combinației peginterferon alfa-2b și ribavirină trebuie să fie evaluat cu mare atenție la această populație (vezi RCP pentru peginterferon alfa-2b și ribavirină pct. 4.4). Rezultatele studiului sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 6**.

Tabelul 6	Ratele de răspuns virologic susținut [n ^{a,b} (%)] la copiii și adolescenții netratați anterior, în funcție de genotip și durata tratamentului – Toți subiecții n = 107	
	24 săptămâni	48 săptămâni
Toate genotipurile	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotipul 1	-	38/72 (53 %)
Genotipul 2	14/15 (93%)	-
Genotipul 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotipul 4	-	4/5 (80%)

a: Răspunsul la tratament a fost definit ca valoare nedetectabilă a ARN-VHC la 24 săptămâni post-tratament, limita inferioară de detecție = 125 UI/ml.

b: n = numărul de respondenți/numărul de subiecți cu un anumit genotip și durata de tratament alocată.

c: Pacienților cu genotip 3 și încărcătură virală mică (< 600000 UI/ml) li s-a administrat tratament pentru o perioadă de 24 săptămâni în timp ce pacienților cu genotipul 3 și încărcătură virală mare (≥ 600000 UI/ml) li s-a administrat tratament pentru o perioadă de 48 săptămâni.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica IntronA s-a studiat la voluntari sănătoși după administrarea subcutanată a unor doze unice de 5 milioane UI/m² și 10 milioane UI, după 5 milioane UI/m² administrate intramuscular și sub forma unei perfuzii intravenoase cu o durată de 30 minute. Concentrațiile medii plasmatice de interferon după injecțiile subcutanate și intramusculare au fost comparabile. C_{max} s-a obținut după 3 până la 12 ore de la administrarea dozei mai mici și după 6 până la 8 ore de la administrarea dozei mai mari. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a interferonului administrat prin injecție a fost de aproximativ 2 până la 3 ore și, respectiv, 6 până la 7 ore. Concentrațiile plasmatice au fost sub limita de detecție după 16 și, respectiv, 24 ore post-injecție. Atât administrarea subcutanată, cât și cea intramusculară au avut drept rezultat biodisponibilitate mai mare de 100%.

După administrarea intravenoasă, concentrațiile plasmatice de interferon au atins valoarea maximă (135 până la 273 UI/ml) până la sfârșitul perfuziei, apoi au scăzut într-un ritm ușor mai rapid decât după administrarea subcutanată sau intramusculară a medicamentului, devenind nedetectabile la patru ore de la administrarea perfuziei. Timpul de înjumătățire prin eliminare a fost de aproximativ 2 ore.

Concentrațiile de interferon din urină au fost sub limita de detecție, în cazul tuturor celor trei căi de administrare.

Testele de evaluare a factorului de neutralizare a interferonului s-au efectuat pe probe de ser prelevate de la pacienți cărora li s-a administrat IntronA, în cadrul unor studii clinice monitorizate de Schering-Plough. Factorii de neutralizare a interferonului sunt anticorpi care blochează activitatea antivirală a interferonului. Incidența clinică a factorilor de neutralizare care se dezvoltă la pacienții bolnavi de cancer, tratați sistemic, este de 2,9%, iar la pacienții cu hepatită cronică este de 6,2%. Titrurile detectabile sunt mici la majoritatea cazurilor și nu au fost asociate în mod regulat cu pierderea răspunsului sau cu orice alt fenomen autoimun. La pacienții cu hepatită nu s-a observat pierderea răspunsului în prezența titrurilor scăzute.

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice după doze multiple pentru IntronA injectabil și ribavirină capsule la copii și adolescenți cu hepatită cronică C, cu vârsta cuprinsă între 5 și 16 ani, sunt prezentate pe scurt în **Tabelul 7**. Farmacocinetica IntronA și a ribavirinei (doze normale) este similară la adulți și copii sau adolescenți.

Tabelul 7 Parametri medii farmacocinetici multidoză (% CV) pentru IntronA și ribavirină capsule când sunt administrate la pacienții copii sau adolescenți cu hepatită cronică C		
Parametri	Ribavirină 15 mg/kg și zi divizat în 2 doze (n = 17)	IntronA 3 milioane UI/m ² de trei ori pe săptămână (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
ASC*	29774 (26)	622 (48)
Clearance aparent l/h și kg	0,27 (27)	Nu s-a efectuat

*ASC₁₂ (ng.h/ml) pentru ribavirină; ASC₀₋₂₄ (UI.h/ml) pentru IntronA

Transfer în lichidul seminal

A fost studiat transferul ribavirinei în lichidul seminal. Concentrația de ribavirină în lichidul seminal este de aproximativ două ori mai mare comparativ cu cea din ser. Cu toate acestea, a fost estimată expunerea sistemică la ribavirină a partenerei unui pacient tratat, după un act sexual penetrant, și s-a dovedit a fi extrem de limitată comparativ cu concentrația plasmatică terapeutică a ribavirinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Deși interferonul este, în general, recunoscut ca fiind specific speciei, s-au efectuat studii de toxicitate la animale. Injecțiile cu interferon alfa-2b recombinant uman, administrate timp de până la trei luni, nu au scos în evidență semne de toxicitate la șoareci, șobolani și iepuri. Administrarea zilnică de 20 x 10⁶ UI/kg și zi, timp de 3 luni, la maimuțele cynomolgus, nu a condus la instalarea unor semne importante de toxicitate. Toxicitatea a apărut la maimuțele care au primit 100 x 10⁶ UI/kg și zi, timp de 3 luni.

În studiile privind utilizarea interferonului la alte primat decât omul au apărut tulburări ale ciclului menstrual (vezi pct. 4.4).

Rezultatele studiilor privind reproducerea la animale arată că interferon alfa-2b recombinant nu a fost teratogen la șobolan sau iepure și nici nu a afectat negativ sarcina, dezvoltarea fetală sau capacitatea de reproducere la puii șobolanilor tratați. Interferonul alfa-2b a demonstrat că are efecte abortive la *Macaca mulatta* (maimuțe rhesus) la doze de 90 și 180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrate intramuscular sau subcutanat. Efectele abortive s-au observat la toate grupele de doze (7,5 milioane, 15 milioane și 30 milioane UI/kg) și au fost semnificative din punct de vedere statistic în comparație cu grupele martor, cărora li s-au administrat doze medii și mari (corespunzând la 90 și

180 ori doza recomandată de 2 milioane UI/m², administrată intramuscular sau subcutanat). Se cunoaște că dozele mari de alte forme de interferoni alfa și beta produc efecte anovulatorie și abortive dependente de doză, la maimuțele rhesus.

Studiile de mutagenitate pentru interferon alfa-2b nu au arătat reacții adverse.

IntronA plus ribavirină

Nu au fost efectuate studii la animalele tinere pentru a examina efectele tratamentului cu interferon alfa-2b asupra creșterii, dezvoltării, maturizării sexuale și comportamentului. Rezultatele studiilor preclinice de toxicitate juvenilă au demonstrat o scădere minoră, dependentă de doză, a ratei generale de creștere la șobolanii nou-născuți la care s-a administrat ribavirină (vezi pct. 5.3 al RCP-ului pentru Rebetol, în cazul în care IntronA se administrează în asociere cu ribavirină).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fosfat disodic anhidru
Dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat
Edetat disodic
Clorură de sodiu
M-crezol
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După prima deschidere a flaconului: Stabilitatea fizico-chimică pentru soluția în uz a fost demonstrată pentru 28 zile la 2°C – 8°C.

Din punct de vedere microbiologic, odată deschis, produsul poate fi păstrat pentru maximum 28 zile la 2°C – 8°C. Utilizarea în alte condiții de timp și păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Pe perioada de valabilitate, pentru a fi transportată, soluția trebuie păstrată la temperaturi de 25°C sau sub 25°C timp de cel mult șapte zile înainte de utilizare. IntronA poate fi reintrodus la frigider în orice moment pe perioada acestor șapte zile. Dacă medicamentul nu este utilizat în această perioadă de șapte zile, nu mai poate fi reintrodus la frigider pentru o nouă perioadă de păstrare și trebuie aruncat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

2,5 ml soluție (corespunzător la 25 milioane UI) sunt conținuți într-un flacon multidoză (sticlă tip I) cu un dop (cauciuc halobutitic), sigiliu (aluminiu) și capac (polipropilenă).

IntronA este disponibil în:

- Cutie cu 1 flacon
- Cutie cu 1 flacon, 6 seringi pentru injecție a 1 ml, 6 ace pentru injecție și 12 tamponate dezinfectante
- Cutie cu 1 flacon, 6 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și dispozitiv de protecție pentru ac și 12 tamponate dezinfectante
- Cutie cu 1 flacon, 6 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și 12 tamponate dezinfectante
- Cutie cu 2 flacoane
- Cutie cu 2 flacoane, 12 seringi pentru injecție a 1 ml, 12 ace pentru injecție și 24 tamponate dezinfectante
- Cutie cu 2 flacoane, 12 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și dispozitiv de protecție pentru ac și 24 tamponate dezinfectante
- Cutie cu 2 flacoane, 12 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și 24 tamponate dezinfectante
- Cutie cu 12 flacoane
- Cutie cu 12 flacoane, 72 seringi pentru injecție a 1 ml, 72 ace pentru injecție și 144 tamponate dezinfectante
- Cutie cu 12 flacoane, 72 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și dispozitiv de protecție pentru ac și 144 tamponate dezinfectante
- Cutie cu 12 flacoane, 72 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și 144 tamponate dezinfectante

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Nu toate formele de ambalare și concentrațiile sunt potrivite pentru anumite indicații. Vă rugăm să selectați cu grijă forma de dozare și concentrația potrivită.

IntronA soluție injectabilă sau perfuzabilă poate fi injectată direct după extragerea dozei necesare din flacon cu o seringă sterilă pentru injecție.

Instrucțiuni detaliate pentru administrarea subcutanată a medicamentului sunt furnizate în prospect (vezi „Cum să vă administrați singur IntronA”).

Prepararea soluției perfuzabile de IntronA pentru administrare intravenoasă: Perfuzia trebuie pregătită imediat înaintea administrării. Pentru a măsura doza necesară se poate utiliza orice mărime a flaconului; cu toate acestea, concentrația finală de interferon din soluția de clorură de sodiu nu trebuie să fie mai mică de 0,3 milioane UI/ml. Doza necesară de IntronA se extrage din flacon (flacoane), se adaugă la 50 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) într-o pungă de PVC sau flacon din sticlă pentru administrare intravenoasă și se administrează în interval de 20 minute.

Nu se administrează niciun alt medicament prin perfuzie concomitent cu IntronA.

La fel ca în cazul tuturor medicamentelor cu administrare parenterală, se verifică vizual soluția injectabilă sau perfuzabilă de IntronA înainte de administrare, pentru a se observa dacă există particule și dacă apar modificări de culoare. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/127/027
EU/1/99/127/028
EU/1/99/127/029
EU/1/99/127/030
EU/1/99/127/043
EU/1/99/127/044
EU/1/99/127/048
EU/1/99/127/049
EU/1/99/127/050
EU/1/99/127/051
EU/1/99/127/052
EU/1/99/127/053

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 martie 2000
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 9 martie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Brinny)
Brinny
Innishannon
Co. Cork
Irlanda

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IntronA 3 milioane UI/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă
interferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține interferon alfa-2b 3 milioane UI în 0,5 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, edetat disodic, clorură de sodiu, m-crezol, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

3 milioane UI/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă

1 flacon cu doză unică

1 flacon cu doză unică, 1 seringă pentru injecție a 1 ml, 1 ac pentru injecție și 1 tampon dezinfectant
6 flacoane cu doză unică, 6 seringi pentru injecție a 1 ml, 6 ace pentru injecție și 6 tampoane dezinfectante

12 flacoane cu doză unică, 12 seringi pentru injecție a 1 ml, 12 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată și intravenoasă.

A se dilua înainte de administrarea intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

După extragerea dozei, orice soluție rămasă neutilizată trebuie aruncată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/127/011 1 flacon cu doză unică
EU/1/99/127/012 1 flacon cu doză unică, 1 seringă pentru injecție a 1 ml, 1 ac pentru injecție și
1 tampon dezinfectant
EU/1/99/127/013 6 flacoane cu doză unică, 6 seringi pentru injecție a 1 ml, 6 ace pentru injecție și
6 tamponi dezinfectante
EU/1/99/127/014 12 flacoane cu doză unică, 12 seringi pentru injecție a 1 ml, 12 ace pentru injecție și
12 tamponi dezinfectante

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

IntronA 3 milioane UI

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

IntronA 3 milioane UI/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă
interferon alfa-2b
SC/IV

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3 milioane UI/0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IntronA 5 milioane UI/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă
interferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține interferon alfa-2b 5 milioane UI în 0,5 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, edetat disodic, clorură de sodiu, m-crezol, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 milioane UI/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă

1 flacon cu doză unică

1 flacon cu doză unică, 1 seringă pentru injecție a 1 ml, 1 ac pentru injecție și 1 tampon dezinfectant

6 flacoane cu doză unică, 6 seringi pentru injecție a 1 ml, 6 ace pentru injecție și 6 tampoane dezinfectante

12 flacoane cu doză unică, 12 seringi pentru injecție a 1 ml, 12 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată și intravenoasă.

A se dilua înainte de administrarea intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

După extragerea dozei, orice soluție rămasă neutilizată trebuie aruncată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/127/015 1 flacon cu doză unică
EU/1/99/127/016 1 flacon cu doză unică, 1 seringă pentru injecție a 1 ml, 1 ac pentru injecție și
1 tampon dezinfectant
EU/1/99/127/017 6 flacoane cu doză unică, 6 seringi pentru injecție a 1 ml, 6 ace pentru injecție și
6 tampoane dezinfectante
EU/1/99/127/018 12 flacoane cu doză unică, 12 seringi pentru injecție a 1 ml, 12 ace pentru injecție și
12 tampoane dezinfectante

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

IntronA 5 milioane UI

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

IntronA 5 milioane UI/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă
interferon alfa-2b
SC/IV

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 milioane UI/0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IntronA 10 milioane UI/ml soluție injectabilă sau perfuzabilă
interferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține interferon alfa-2b 10 milioane UI în 1 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, edetat disodic, clorură de sodiu, m-crezol, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 milioane UI/ml soluție injectabilă sau perfuzabilă

1 flacon cu doză unică

1 flacon cu doză unică, 1 seringă pentru injecție de 2 ml, 1 ac pentru injecție și 1 tampon dezinfectant
6 flacoane cu doză unică, 6 seringi pentru injecție de 2 ml, 6 ace pentru injecție și 6 tampoane dezinfectante

12 flacoane cu doză unică, 12 seringi pentru injecție de 2 ml, 12 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată și intravenoasă.

A se dilua înainte de administrarea intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

După extragerea dozei, orice soluție rămasă neutilizată trebuie aruncată.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/127/019 1 flacon cu doză unică
EU/1/99/127/020 1 flacon cu doză unică, 1 seringă pentru injecție de 2 ml, 1 ac pentru injecție și 1 tampon dezinfectant
EU/1/99/127/021 6 flacoane cu doză unică, 6 seringi pentru injecție de 2 ml, 6 ace pentru injecție și 6 tampoane dezinfectante
EU/1/99/127/022 12 flacoane cu doză unică, 12 seringi pentru injecție de 2 ml, 12 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

IntronA 10 milioane UI

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

IntronA 10 milioane UI/ml soluție injectabilă sau perfuzabilă
interferon alfa-2b
SC/IV

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

10 milioane UI/ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IntronA 18 milioane UI/3 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă
interferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține interferon alfa-2b 18 milioane UI în 3 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, edetat disodic, clorură de sodiu, m-crezol, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

18 milioane UI/3 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă

1 flacon multidoză

1 flacon multidoză, 6 seringi pentru injecție a 1 ml, 6 ace pentru injecție și 12 tamponi dezinfectanți

1 flacon multidoză, 6 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și dispozitiv de protecție pentru ac și
12 tamponi dezinfectanți

2 flacoane multidoză

2 flacoane multidoză, 12 seringi pentru injecție a 1 ml, 12 ace pentru injecție și 24 tamponi dezinfectanți

2 flacoane multidoză, 12 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și dispozitiv de protecție pentru ac
și 24 tamponi dezinfectanți

12 flacoane multidoză

12 flacoane multidoză, 72 seringi pentru injecție a 1 ml, 72 ace pentru injecție și 144 tamponi dezinfectanți

12 flacoane multidoză, 72 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și dispozitiv de protecție pentru
ac și 144 tamponi dezinfectanți

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată și intravenoasă.

A se dilua înainte de administrarea intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/127/023 1 flacon multidoză
EU/1/99/127/024 1 flacon multidoză, 6 seringi pentru injecție a 1 ml, 6 ace pentru injecție și 12 tamponi dezinfectanți
EU/1/99/127/045 1 flacon multidoză, 6 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și dispozitiv de protecție pentru ac și 12 tamponi dezinfectanți
EU/1/99/127/025 2 flacoane multidoză
EU/1/99/127/041 2 flacoane multidoză, 12 seringi pentru injecție a 1 ml, 12 ace pentru injecție și 24 tamponi dezinfectanți
EU/1/99/127/046 2 flacoane multidoză, 12 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și dispozitiv de protecție pentru ac și 24 tamponi dezinfectanți
EU/1/99/127/026 12 flacoane multidoză
EU/1/99/127/042 12 flacoane multidoză, 72 seringi pentru injecție a 1 ml, 72 ace pentru injecție și 144 tamponi dezinfectanți
EU/1/99/127/047 12 flacoane multidoză, 72 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și dispozitiv de protecție pentru ac și 144 tamponi dezinfectanți

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

IntronA 18 milioane UI

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

IntronA 18 milioane UI/3 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă
interferon alfa-2b
SC/IV

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

18 milioane UI/3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

IntronA 25 milioane UI/2,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă
interferon alfa-2b

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține interferon alfa-2b 25 milioane UI în 2,5 ml soluție.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, edetat disodic, clorură de sodiu, m-crezol, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

25 milioane UI/2,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă

1 flacon multidoză

1 flacon multidoză, 6 seringi pentru injecție a 1 ml, 6 ace pentru injecție și 12 tamponi dezinfectanți

1 flacon multidoză, 6 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și dispozitiv de protecție pentru ac și
12 tamponi dezinfectanți

1 flacon multidoză, 6 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și 12 tamponi dezinfectanți

2 flacoane multidoză

2 flacoane multidoză, 12 seringi pentru injecție a 1 ml, 12 ace pentru injecție și 24 tamponi dezinfectanți

2 flacoane multidoză, 12 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și dispozitiv de protecție pentru ac
și 24 tamponi dezinfectanți

2 flacoane multidoză, 12 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și 24 tamponi dezinfectanți

12 flacoane multidoză

12 flacoane multidoză, 72 seringi pentru injecție a 1 ml, 72 ace pentru injecție și 144 tamponi dezinfectanți

12 flacoane multidoză, 72 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și dispozitiv de protecție pentru
ac și 144 tamponi dezinfectanți

12 flacoane multidoză, 72 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și 144 tamponi dezinfectanți

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Subcutanată și intravenoasă.

A se dilua înainte de administrarea intravenoasă.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/127/027 1 flacon multidoză
EU/1/99/127/028 1 flacon multidoză, 6 seringi pentru injecție a 1 ml, 6 ace pentru injecție și 12 tamponi dezinfectanți
EU/1/99/127/048 1 flacon multidoză, 6 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și dispozitiv de protecție pentru ac și 12 tamponi dezinfectanți
EU/1/99/127/051 1 flacon multidoză, 6 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și 12 tamponi dezinfectanți
EU/1/99/127/029 2 flacoane multidoză
EU/1/99/127/043 2 flacoane multidoză, 12 seringi pentru injecție a 1 ml, 12 ace pentru injecție și 24 tamponi dezinfectanți
EU/1/99/127/049 2 flacoane multidoză, 12 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și dispozitiv de protecție pentru ac și 24 tamponi dezinfectanți
EU/1/99/127/052 2 flacoane multidoză, 12 seringi pentru injecție a 1 ml cu ac atașat și 24 tamponi dezinfectanți
EU/1/99/127/030 12 flacoane multidoză
EU/1/99/127/044 12 flacoane multidoză, 72 seringi pentru injecție a 1 ml, 72 ace pentru injecție și 144 tamponi dezinfectanți
EU/1/99/127/050 12 flacoane multidoză, 72 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și dispozitiv de protecție pentru ac și 144 tamponi dezinfectanți
EU/1/99/127/053 12 flacoane multidoză, 72 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și 144 tamponi dezinfectanți

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

IntronA 25 milioane UI

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta flaconului

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

IntronA 25 milioane UI/2,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă
interferon alfa-2b
SC/IV

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

25 milioane UI/2,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

IntronA 3 milioane UI/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă Interferon alfa-2b

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este IntronA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați IntronA
3. Cum să utilizați IntronA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează IntronA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este IntronA și pentru ce se utilizează

IntronA (interferon alfa-2b) modifică răspunsul sistemului imunitar al organismului, ajutând la combaterea infecțiilor și a bolilor severe.

IntronA este utilizat la adulți pentru tratamentul anumitor boli care afectează sângele, măduva osoasă, ganglionii limfatici sau pielea și care se pot extinde în organism. Printre acestea se numără: leucemia cu celule păroase, leucemia mieloidă cronică, mielomul multiplu, limfomul folicular, tumorile carcinoide și melanomul malign.

IntronA este, de asemenea, utilizat la adulți pentru tratamentul hepatitei cronice B sau C, care sunt infecții virale ale ficatului.

IntronA este utilizat în asociere cu ribavirină la copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți, cu hepatită cronică C, netratați anterior.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați IntronA

Nu utilizați IntronA

- dacă sunteți alergic la interferon sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- dacă aveți o boală cardiacă severă.
- dacă aveți o afecțiune renală sau hepatică.
- dacă aveți o boală hepatică decompensată (necontrolată) în stadiu avansat.
- dacă aveți hepatită și ați fost tratat recent cu medicamente care suprimă sistemul imunitar (alte tratamente în afara tratamentului de scurtă durată cu medicamente de tip cortizon).
- dacă aveți antecedente de convulsii.
- dacă aveți antecedente de boală autoimună sau ați suferit un transplant de organ și utilizați medicamente care suprimă sistemul imunitar (sistemul imunitar vă protejează împotriva infecțiilor).

- dacă aveți o afecțiune tiroidiană care nu este bine controlată.
- dacă vă aflați sub tratament cu telbivudină (vezi pct. „IntronA împreună cu alte medicamente”).

Copii și adolescenți:

- dacă ați avut afecțiuni nervoase sau mintale grave, cum ar fi depresia sau gânduri de sinucidere.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați IntronA, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale

- dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă (vezi punctul „Sarcina și alăptarea”).
- dacă sunteți tratat pentru boli mintale sau ați fost tratat în trecut pentru orice alte tulburări nervoase sau mintale, incluzând depresie (cum sunt sentimente de tristețe, respingere) sau comportament suicidal sau criminal (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”). Utilizarea de interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu tulburări psihice severe prezente sau în antecedente este contraindicată (vezi punctul „Nu utilizați IntronA”).
- dacă aveți ciroză hepatică sau alte afecțiuni hepatice (altele decât hepatita B sau C).
- dacă aveți psoriazis, acesta se poate agrava în cursul tratamentului cu IntronA.
- în timpul tratamentului cu IntronA, puteți fi expus temporar unui risc mai mare de a contracta o infecție. Adresați-vă medicului în cazul în care credeți că aveți o infecție.
- dacă dezvoltăți simptome asociate unei răceli sau altei infecții respiratorii, cum ar fi febră, tuse sau orice dificultate în respirație, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- dacă observați apariția unor sângerări sau echimoze neobișnuite, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- dacă dezvoltăți simptome de reacție alergică severă (cum ar fi: dificultate în respirație, respirație șuierătoare sau urticarie) în timpul tratamentului cu acest medicament, adresați-vă imediat medicului.
- dacă sunteți tratat în același timp și pentru HIV (vezi punctul „IntronA împreună cu alte medicamente”).
- dacă aveți o infecție actuală sau anterioară cu virusul hepatitic B, deoarece este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă monitorizeze mai îndeaproape.
- dacă ați suferit un transplant de organ, de exemplu de rinichi sau de ficat, tratamentul cu interferon poate crește riscul de rejecție. Asigurați-vă că veți discuta aceasta cu medicul dumneavoastră.

Tulburările dentare și ale gingiilor care pot conduce la pierderea danturii au fost raportate la pacienții la care s-a administrat tratament asociat cu IntronA și ribavirină. În plus, uscăciunea gurii poate avea un efect dăunător asupra danturii și mucoasei bucale pe durata tratamentului asociat cu IntronA și ribavirină. Este necesar să vă spălați pe dinți de două ori pe zi și să faceți examene dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă aveți această reacție, asigurați-vă că v-ați clătit bine gura după episod.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată infarct miocardic sau probleme cu inima; dacă aveți în antecedente tulburări respiratorii sau pneumonie, tulburări de coagulare, afecțiuni hepatice, tulburări tiroidiene, diabet sau hipotensiune sau hipertensiune arterială.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați fost vreodată tratat pentru depresie sau orice alte tulburări psihice, stare de confuzie, stare de inconștiență, gânduri de sinucidere sau tentative de suicid, sau aveți istoric de abuz de o substanță (de exemplu alcool sau droguri).

Asigurați-vă că informați medicul dumneavoastră dacă luați medicamentul chinezesc pe bază de plante shosaikoto.

IntronA împreună cu alte medicamente

IntronA amplifică efectele substanțelor care încetinesc activitatea sistemului nervos, existând posibilitatea de a determina stare de somnolență. De aceea, întrebați medicul dumneavoastră sau

farmacistul în legătură cu consumul de băuturi alcoolice sau utilizarea de somnifere, sedative sau medicamente puternice pentru combaterea durerii.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați teofilină sau aminofilină pentru astm bronșic, sau dacă luați, sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusivdintre cele eliberate fără prescripție medicală, întrucât dozele unor medicamente pot necesita ajustări în timpul tratamentului cu IntronA.

Pacienții care au și infecție cu HIV: Acidoza lactică și înrăutățirea funcției hepatice sunt reacții adverse asociate cu tratamentul cu terapia antiretrovirală cu activitate intensă (TARAI), un tratament administrat în infecția cu HIV. Dacă sunteți tratat cu TARAI, adăugarea de IntronA și ribavirină poate să crească riscul acidozei lactice și a insuficienței hepatice. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza semnele și simptomele sugestive pentru aceste afecțiuni (aveți grijă să citiți și prospectul pentru ribavirină). În plus, pacienții cărora li se administrează tratament asociat cu IntronA și ribavirină, precum și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie (număr scăzut de celule sanguine roșii).

Dacă dumneavoastră utilizați telbivudină împreună cu interferon alfa-2a pegilat sau orice medicament de tip interferon injectabil, prezentați un risc mai mare de apariție a neuropatiei periferice (senzații de amorțeală, furnicături și/sau arsură la nivelul mâinilor și/sau picioarelor). Aceste evenimente pot fi de asemenea mai severe. Prin urmare, asocierea de IntronA și telbivudină este contraindicată.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusivdintre cele eliberate fără prescripție medicală.

IntronA împreună cu alimente, băuturi și alcool

În timpul tratamentului cu IntronA, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să consumați mai multe lichide, pentru a preveni scăderea tensiunii arteriale.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Studiile la animale gestante au evidențiat că interferonii au provocat uneori avort. Efectul asupra sarcinii la om este necunoscut.

Dacă vi s-a prescris IntronA în asociere cu ribavirină, ribavirină poate fi foarte dăunătoare pentru copilul nenăscut, de aceea atât pacienții de sex feminin, cât și cei de sex masculin trebuie să fie deosebit de precauți în activitatea lor sexuală, dacă există vreo probabilitate de sarcină:

- dacă sunteți **fată** sau **femeie** de vârstă fertilă, trebuie să aveți un test de sarcină negativ înainte de începerea tratamentului, în fiecare lună în timpul tratamentului și 4 luni după oprirea acestuia. În timpul tratamentului cu ribavirină și 4 luni după terminarea acestuia, dumneavoastră trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă. Puteți discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră.

- dacă sunteți **bărbat** și utilizați ribavirină, nu trebuie să aveți raporturi sexuale cu o gravidă, decât dacă folosiți prezervativ. Aceasta va diminua posibilitatea ca ribavirina să ajungă în organismul partenerei dumneavoastră. Dacă partenera dumneavoastră nu este în prezent gravidă, dar este de vârstă fertilă, trebuie să facă teste de sarcină în fiecare lună în timpul tratamentului dumneavoastră și timp de 7 luni după oprirea acestuia. Acestea pot fi discutate cu medicul dumneavoastră. Dacă sunteți pacient, dumneavoastră sau partenera dumneavoastră trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu ribavirină și 7 luni după terminarea acestuia. Acest aspect poate fi discutat cu medicul dumneavoastră.

Nu se știe dacă acest medicament se excretă în laptele uman. De aceea, nu alăptați în timpul tratamentului cu IntronA. În tratamentul asociat cu ribavirină, aveți grijă să citiți secțiunile corespunzătoare din materialele informative ale produselor conținând ribavirină.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă medicamentul vă provoacă somnolență, oboseală sau stare de confuzie.

IntronA conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per 0,5 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați IntronA

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Medicul v-a prescris IntronA special pentru dumneavoastră și afecțiunea de care suferiți în prezent; nu dați acest medicament niciunei alte persoane.

Medicul dumneavoastră v-a stabilit exact doza de IntronA care trebuie administrată, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice. Doza variază în funcție de boala pentru care se administrează tratamentul.

În cazul în care vă administrați singur injecția de IntronA, aveți grijă ca doza care v-a fost prescrisă să fie clar menționată pe cutia de medicament pe care o primiți. Cel mai bine ar fi ca dozele care trebuie administrate de 3 ori pe săptămână să se administreze o dată la două zile.

Doza inițială obișnuită care se administrează pentru fiecare afecțiune este prezentată în cele ce urmează; cu toate acestea, dozele individuale pot să varieze, iar medicul vă poate modifica doza, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice:

Hepatită cronică B: 5 până la 10 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Hepatită cronică C: *Adulți* – 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirină sau administrat în monoterapie. *Copii cu vârsta de 3 ani peste și adolescenți* – 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirină (vă rugăm să citiți și prospectul pentru ribavirină).

Leucemie cu celule păroase: 2 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Leucemie mieloidă cronică: 4 – 5 milioane UI/m² zilnic, administrate subcutanat (sub piele).

Mielom multiplu: 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Limfom folicular: Concomitent cu chimioterapia, 5 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Tumoră carcinoidă: 5 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Melanom malign, terapie de inducție: 20 milioane UI/m², administrate intravenos, zilnic, timp de 5 zile pe săptămână, pe o perioadă de 4 săptămâni. Tratament de întreținere: 10 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză diferită de IntronA administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente (de exemplu citarabină, ribavirină). Dacă vi se recomandă IntronA în asociere cu un alt medicament, vă rugăm să citiți prospectul medicamentului care se

administrează în asociere. Medicul dumneavoastră va stabili schema terapeutică exactă și dozele în funcție de nevoile dumneavoastră. Dacă aveți impresia că efectul IntronA este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului sau farmacistului.

Administrare subcutanată:

IntronA se administrează, de obicei, subcutanat. Aceasta înseamnă că IntronA se injectează cu un ac scurt în țesutul adipos de sub piele. În cazul în care vă administrați singur acest medicament, veți fi instruit cum să pregătiți și cum să administrați injecția. Acest prospect cuprinde instrucțiuni detaliate pentru administrarea subcutanată (vezi pct. „CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR INTRONA” de la sfârșitul prospectului).

Perfuzie intravenoasă:

Perfuzia trebuie pregătită imediat înaintea administrării. Pentru a măsura doza necesară se poate utiliza orice mărime a flaconului; cu toate acestea, concentrația finală de interferon din soluția de clorură de sodiu nu trebuie să fie mai mică de 0,3 milioane UI/ml. Doza adecvată de IntronA se extrage din flacon (flacoane), se adaugă la 50 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) într-o pungă din PVC sau flacon de sticlă pentru administrare intravenoasă și se administrează într-un interval de 20 minute.

Nu se administrează niciun alt medicament prin perfuzie concomitent cu IntronA.

Doza de IntronA se administrează în fiecare zi programată de tratament. IntronA se administrează fie zilnic (de 5 sau 7 ori pe săptămână) fie de trei ori pe săptămână, o dată la două zile, de exemplu în zilele de luni, miercuri și vineri. Interferonii pot provoca o stare neobișnuită de oboseală; dacă vă autoadministrați acest medicament sau îl administrați unui copil, este recomandabil să o faceți înainte de culcare.

Utilizați întotdeauna IntronA exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Nu utilizați IntronA în doze mai mari sau pentru o perioadă mai îndelungată decât v-a prescris medicul.

Dacă utilizați mai mult IntronA decât trebuie

Informați medicul dumneavoastră sau farmacistul cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați IntronA

Dacă vă administrați singur tratamentul sau dacă administrați unui copil care urmează un tratament cu IntronA în asociere cu ribavirină, injectați doza recomandată de îndată ce vă amintiți și continuați apoi tratamentul ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă trebuie să vă injectați acest medicament în fiecare zi și uitați, în mod accidental, doza pentru o zi întregă, continuați tratamentul administrându-vă doza obișnuită a doua zi. Dacă este nevoie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Deși este posibil ca nu toate reacțiile adverse să apară, dacă totuși apar, acestea pot necesita îngrijire medicală.

Tulburări psihice și ale sistemului nervos central:

Unii pacienți prezintă depresie după administrarea de IntronA în monoterapie sau în asociere cu ribavirină și în unele cazuri aceștia au prezentat gânduri de amenințare a vieții altora, gânduri de suicid sau comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora). Unii pacienți chiar s-au sinucis. Dacă vi se pare că deveniți depresiv sau aveți gânduri de suicid sau modificări de comportament, cereți ajutor de urgență. Ați putea ruga un membru al familiei sau prieten apropiat să vă ajute să fiți atent la semne de depresie sau modificări de comportament.

Copiii și adolescenții au o predispoziție specială de a dezvolta depresie în timpul tratamentului cu IntronA și ribavirină. Contactați imediat medicul dumneavoastră sau cereți tratament de urgență în cazul în care aceștia prezintă simptome de comportament neobișnuit, se simt deprimați sau doresc să își facă rău singuri sau altora.

Creșterea și dezvoltarea (copii și adolescenți):

Pe parcursul anului de tratament cu IntronA în asociere cu ribavirină, câțiva copii și adolescenți nu au crescut sau nu au câștigat în greutate la fel de mult pe cât se aștepta. Câțiva dintre copii nu au atins înălțimea estimată într-o perioadă de 10-12 ani de la terminarea tratamentului.

Dacă apare oricare din următoarele reacții adverse, opriți tratamentul cu IntronA și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau prezentați-vă la camera de gardă a celui mai apropiat spital:

- umflarea mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, care pot fi însoțite de dificultate la înghițire sau respirație; urticarie; stare de leșin.

Toate aceste sunt reacții adverse foarte grave. Dacă prezentați aceste simptome, probabil că ați dezvoltat o reacție alergică gravă la IntronA. Este posibil să fie nevoie de intervenție medicală de urgență sau să vă internați în spital. Aceste reacții adverse foarte grave sunt foarte rare.

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă apare vreuna din următoarele reacții adverse:

- durere toracică sau tuse persistentă și severă; bătăi cardiace rapide sau neregulate; respirație dificilă, stare de confuzie, dificultatea păstrării stării de vigilență, senzație de amorțeală sau furnicături sau durere la nivelul mâinilor sau picioarelor; convulsii; tulburări ale somnului, ale capacității de gândire sau concentrare; alterarea stării psihice; gânduri de sinucidere, tentativă de suicid, comportament modificat sau agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), halucinații; durere severă de stomac; scaune negre sau ca păcura; prezența sângelui în scaune sau urină, hemoragie nazală severă; paloare asemănătoare cerii, valori crescute ale zahărului în sânge, febră sau frisoane declanșate după câteva săptămâni de tratament, dureri lombare sau pe laterale, dificultăți la micțiune, probleme în legătură cu ochii, vederea sau auzul, pierderea auzului, înroșirea sau ulceratii severe sau dureroase la nivelul pielii sau mucoaselor.

Acestea pot semnala reacții adverse grave pentru care poate fi necesară intervenția medicală de urgență. Medicul dumneavoastră vă va efectua teste sanguine pentru a se asigura că numărul de celule sanguine albe (celule care luptă împotriva infecțiilor) și celule sanguine roșii (celule care transportă fierul și oxigenul), trombocitele (celule care intervin în coagularea sângelui) și alte valori ale testelor de laborator sunt în limite normale. A fost raportată reducerea moderată și de cele mai multe ori reversibilă a tuturor celor trei tipuri de elemente figurate ale sângelui – globule albe, globule roșii și trombocite.

La începutul tratamentului cu IntronA, puteți prezenta o reacție asemănătoare gripei, cu febră, oboseală, cefalee, dureri musculare, dureri articulare și senzație de frig/frisoane. Dacă apar aceste simptome este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande tratament cu paracetamol.

Reacțiile adverse posibile prezentate mai jos sunt grupate în funcție de frecvența de apariție:

Foarte frecvente	(afectează mai mult de 1 pacient din 10)
Frecvente	(afectează 1 până la 10 pacienți din 100)
Mai puțin frecvente	(afectează 1 până la 10 pacienți din 1000)
Rare	(afectează 1 până la 10 pacienți din 10000)
Foarte rare	(afectează mai puțin de 1 pacient din 10000)
Cu frecvență necunoscută	(frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Au fost raportate următoarele reacții adverse:

Reacții adverse foarte frecvent raportate:

durere, umflare și înroșire sau leziuni pe piele la locul injectării, căderea părului, amețeli, modificarea poftei de mâncare, dureri de stomac sau abdominale, diaree, greață (senzație de rău), infecție virală, depresie, labilitate emoțională, insomnie, anxietate, durere în gât și durere la înghițit,

oboseală, friguri/frisoane, febră, simptome asemănătoare gripei, senzație de disconfort general, durere de cap, scădere în greutate, vărsături, iritabilitate, slăbiciune, modificări bruște ale stării de dispoziție, tuse (uneori severă), respirație dificilă, mâncărime, uscăciunea pielii, erupție cutanată, durere musculară brusc apărută și severă, dureri articulare, dureri musculo-scheletice, modificări ale valorilor testelor sanguine de laborator, incluzând scăderea numărului de globule albe. Unii copii au avut o scădere a ratei de creștere (în înălțime și greutate).

Reacții adverse frecvent raportate:

sete, deshidratare, creșterea tensiunii arteriale, migrenă, mărirea ganglionilor, înroșirea feței, tulburări menstruale, scăderea dinamicii sexuale, tulburări vaginale, sâni dureroși, dureri la nivelul testiculelor, disfuncții tiroidiene, înroșirea gingiilor, senzație de gură uscată, înroșire sau durere la nivelul mucoasei bucale sau limbii, dureri dentare sau tulburări dentare, herpes simplex (vezicule datorate febrei), modificarea gustului, deranjament stomacal, dispepsie (senzație de arsură în capul pieptului), constipație, mărirea ficatului (afecțiuni hepatice, uneori severe), scaune moi, enurezis nocturn la copii, inflamarea sinusurilor, bronșită, dureri oculare, afecțiuni ale glandelor lacrimale, conjunctivită („ochi roz”), agitație, somnolență, somnambulism, tulburări de comportament, nervozitate, nas înfundat sau cu secreții abundente, strănut, respirație rapidă, paloare sau înroșirea pielii, echimoze, afecțiuni ale pielii și ale unghiilor, psoriazis (nou sau agravat), transpirații abundente, nevoie imperioasă de a urina, tremor fin, scăderea sensibilității la atingere, artrită.

Reacții adverse raportate mai puțin frecvent:

infecție bacteriană, senzație de înțepături și amorțeli și pericardită (inflamarea învelișului inimii).

Reacții adverse rar raportate:

pneumonie.

Reacții adverse foarte rar raportate:

scăderea tensiunii arteriale, umflarea feței, diabet zaharat, crampe musculare, durere de spate, tulburări renale, tulburări nervoase, sângerarea gingiilor, anemie aplastică. A fost raportată aplazia pură a globulelor roșii, o afecțiune în care producția de globule roșii sanguine a fost oprită sau redusă. Acestea determină anemie severă, ale cărei simptome includ oboseală neobișnuită și lipsă de energie. Foarte rar s-au raportat cazuri de sarcoidoză (o boală care se caracterizează prin febră persistentă, scădere în greutate, dureri și umflări articulare, leziuni ale pielii și umflarea ganglionilor). Au fost înregistrate foarte rar pierderi ale stării de conștiență, mai ales la pacienți în vârstă, tratați cu doze mari. Au fost raportate cazuri de accidente vasculare cerebrale (evenimente cerebrovasculare). Dacă apare vreunul din aceste simptome luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse cu frecvență necunoscută:

Au fost raportate, dar cu frecvență necunoscută, tulburări parodontale (care afectează gingiile) și dentare, modificarea culorii limbii, alterarea stării psihice, pierderea stării de conștiență, reacții de hipersensibilitate acută, incluzând urticarie (blânde), angioedem (umflarea mâinilor, picioarelor, articulațiilor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, care poate determina dificultate la înghițire sau la respirație), bronhoconstricție și șoc anafilactic (o reacție alergică severă a întregului corp). În plus, după utilizarea IntronA au fost raportate sindromul Vogt-Koyanagi-Harada (o boală inflamatorie autoimună care afectează ochii, pielea și membranele urechilor, creierului și măduvei spinării), gânduri de amenințare a vieții altora, manie (entuziasm excesiv sau nemotivat), tulburări bipolare (tulburări de dispoziție caracterizate prin alternarea episoadelor de tristețe cu episoade de exuberanță), insuficiență cardiacă congestivă, revărsat pericardic [o acumulare de lichid care se dezvoltă între pericard (membrana care acoperă inima) și inimă], fibroză pulmonară (cicatrizarea plămânilor) și reactivarea hepatitei B la pacienții cu infecție concomitenă VHC/VHB (reapariția hepatitei B).

Hipertensiune arterială pulmonară - o boală în care se produce îngustarea severă a vaselor de sânge de la nivelul plămânilor, determinând presiune crescută a sângelui în vasele sanguine care transportă sângele de la inimă la plămâni. Aceasta poate să apară în special la pacienții cu factori de risc, cum sunt infecție

cu HIV sau boli severe ale ficatului (ciroză). Această reacție adversă poate apărea la diferite momente în timpul tratamentului, de obicei la câteva luni după inițierea tratamentului cu IntronA.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează IntronA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

Pentru a fi transportată pe termen scurt, soluția trebuie păstrată în afara frigiderului la sau sub 25°C timp de cel mult șapte zile înainte de a fi utilizată. IntronA poate fi repus la frigider în orice moment pe perioada acestor șapte zile. Dacă medicamentul nu este utilizat în această perioadă de șapte zile trebuie aruncat.

Nu utilizați acest medicament dacă observați modificări ale aspectului IntronA.

După extragerea dozei, orice medicament rămas neutilizat trebuie aruncat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține IntronA

- Substanța activă este interferon alfa-2b recombinant. Fiecare flacon conține 3 milioane UI în 0,5 ml soluție.
- Celelalte componente sunt fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, edetat disodiu, clorură de sodiu, m-crezol, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată IntronA și conținutul ambalajului

IntronA este disponibil sub formă de soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Soluția limpede și incoloră este conținută într-un flacon de sticlă.

IntronA este disponibil în patru mărimi diferite de ambalaj:

- Cutie cu 1 flacon
- Cutie cu 1 flacon, 1 seringă pentru injecție a 1 ml, 1 ac pentru injecție și 1 tampon dezinfectant
- Cutie cu 6 flacoane, 6 seringi pentru injecție a 1 ml, 6 ace pentru injecție și 6 tampoane dezinfectante
- Cutie cu 12 flacoane, 12 seringi pentru injecție a 1 ml, 12 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@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

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
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
dpoc_czechslovak@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

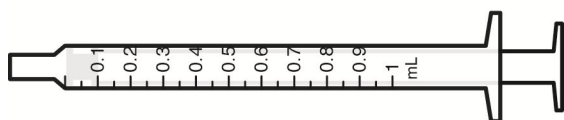
Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR INTRONA

Seringă cu ac neatașat



Următoarele instrucțiuni vă explică cum să vă injectați singur IntronA. Vă rugăm să citiți instrucțiunile cu atenție și să le urmați punct cu punct. Medicul dumneavoastră sau asistenta acestuia/acesteia vă vor instrui cum să vă injectați singur IntronA. Nu încercați să vă faceți singur injecția dacă nu sunteți sigur că ați înțeles procedura și cerințele autoinjectării.

Pregătire

Înainte de a începe, pregătiți articolele necesare:

- un flacon IntronA soluție injectabilă;
- o seringă (de exemplu de 1 ml);
- un ac pentru injecție subcutanată [de exemplu 0,4 x 13 mm (calibrul 27, 0,5 inch)];
- un tampon dezinfectant.

Spălați-vă mâinile cu atenție.

Măsurarea dozei de IntronA

Scoateți capacul flaconului. Curățați dopul de cauciuc al flaconului care conține soluția de IntronA cu un tampon dezinfectant.

Scoateți seringă din ambalaj. Nu atingeți vârful seringii. Luați acul și fixați-l bine în vârful seringii.

Îndepărtați învelișul de protecție al acului, fără să atingeți acul și umpleți seringă cu aer, trăgând pistonul până la nivelul care reprezintă doza prescrisă de medicul dumneavoastră.

Țineți flaconul cu IntronA în poziție verticală fără să atingeți cu mâna partea superioară dezinfectată a flaconului.

Introduceți acul în flaconul cu soluția de IntronA și injectați aer în flacon.

Cu o mână, întoarceți flaconul și seringă cu partea superioară în jos. Aveți grijă ca vârful acului să rămână în soluția de IntronA. Cu cealaltă mână veți putea acționa pistonul seringii. Trageți ușor pistonul pentru a extrage în seringă doza necesară prescrisă de medicul dumneavoastră.

Scoateți acul din flacon și verificați să nu existe bule de aer în seringă. Dacă observați bule, trageți pistonul ușor înapoi; loviți ușor seringă, ținând acul îndreptat în sus, până în momentul dispariției bulelor. Împingeți ușor pistonul până ajunge în dreptul dozei corecte. Reașezați învelișul de protecție pe ac și puneți seringă cu acul fixat, pe o suprafață plană.

Aveți grijă ca soluția să aibă temperatura camerei, până la 25°C. Dacă soluția este rece, încălziți seringă ținând-o între palme. Verificați vizual soluția înainte de a o administra: aceasta trebuie să fie limpede și incoloră. Nu utilizați soluția dacă apar modificări de culoare sau dacă există particule. În acest moment vă puteți injecta doza.

Injecția soluției

Alegeți locul injectării. Cele mai bune locuri pentru injecție sunt țesuturile care au un strat de grăsime între piele și mușchi: coapsă, zona exterioară a brațului (puteți avea nevoie de ajutorul unei alte persoane pentru a vă administra injecția în acest loc), abdomen (exceptând zona ombilicului sau a taliei). Dacă sunteți foarte slab, administrați injecția numai în coapsă sau în zona exterioară a brațului. Schimbați de fiecare dată locul injectării.

Curățați și dezinfectați suprafața de piele de la locul în care urmează să faceți injecția. Așteptați ca zona să se usuce. Îndepărtați învelișul de protecție al acului. Cu o mână, realizați un pli cutanat. Cu cealaltă mână, țineți seringă în poziția în care țineți un creion. Introduceți acul în piele dintr-un unghi de 45° până la 90°. Injectați soluția, împingând ușor pistonul până la capăt.

Scoateți acul din piele. Apăsăți locul injectării cu un mic bandaj sau tifon, dacă este necesar, câteva secunde. Nu masați locul injectării. Dacă sângerează, acoperiți-l cu un bandaj adeziv.

Flaconul și materialele de unică folosință pentru injecție trebuie aruncate. Aruncați seringă și acul în condiții de siguranță, într-un recipient închis.

Prospect: Informații pentru utilizator

IntronA 5 milioane UI/0,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă Interferon alfa-2b

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este IntronA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați IntronA
3. Cum să utilizați IntronA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează IntronA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este IntronA și pentru ce se utilizează

IntronA (interferon alfa-2b) modifică răspunsul sistemului imunitar al organismului, ajutând la combaterea infecțiilor și a bolilor severe.

IntronA este utilizat la adulți pentru tratamentul anumitor boli care afectează sângele, măduva osoasă, ganglionii limfatici sau pielea și care se pot extinde în organism. Printre acestea se numără: leucemia cu celule păroase, leucemia mieloidă cronică, mielomul multiplu, limfomul folicular, tumorile carcinoide și melanomul malign.

IntronA este, de asemenea, utilizat la adulți pentru tratamentul hepatitei cronice B sau C, care sunt infecții virale ale ficatului.

IntronA este utilizat în asociere cu ribavirină la copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți, cu hepatită cronică C, netratați anterior.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați IntronA

Nu utilizați IntronA

- dacă sunteți alergic la interferon sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- dacă aveți o boală cardiacă severă.
- dacă aveți o afecțiune renală sau hepatică.
- dacă aveți o boală hepatică decompensată (necontrolată) în stadiu avansat.
- dacă aveți hepatită și ați fost tratat recent cu medicamente care suprimă sistemul imunitar (alte tratamente în afara tratamentului de scurtă durată cu medicamente de tip cortizon).
- dacă aveți antecedente de convulsii.
- dacă aveți antecedente de boală autoimună sau ați suferit un transplant de organ și utilizați medicamente care suprimă sistemul imunitar (sistemul imunitar vă protejează împotriva infecțiilor).

- dacă aveți o afecțiune tiroidiană care nu este bine controlată.
- dacă vă aflați sub tratament cu telbivudină (vezi pct. „IntronA împreună cu alte medicamente”).

Copii și adolescenți:

- dacă ați avut afecțiuni nervoase sau mintale grave, cum ar fi depresia sau gânduri de sinucidere.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați IntronA, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale

- dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă (vezi punctul „Sarcina și alăptarea”).
- dacă sunteți tratat pentru boli mintale sau ați fost tratat în trecut pentru orice alte tulburări nervoase sau mintale, incluzând depresie (cum sunt sentimente de tristețe, respingere) sau comportament suicidal sau criminal (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”). Utilizarea de interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu tulburări psihice severe prezente sau în antecedente este contraindicată (vezi punctul „Nu utilizați IntronA”).
- dacă aveți ciroză hepatică sau alte afecțiuni hepatice (altele decât hepatita B sau C).
- dacă aveți psoriazis, acesta se poate agrava în cursul tratamentului cu IntronA.
- în timpul tratamentului cu IntronA, puteți fi expus temporar unui risc mai mare de a contracta o infecție. Adresați-vă medicului în cazul în care credeți că aveți o infecție.
- dacă dezvoltăți simptome asociate unei răceli sau altei infecții respiratorii, cum ar fi febră, tuse sau orice dificultate în respirație, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- dacă observați apariția unor sângerări sau echimoze neobișnuite, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- dacă dezvoltăți simptome de reacție alergică severă (cum ar fi: dificultate în respirație, respirație șuierătoare sau urticarie) în timpul tratamentului cu acest medicament, adresați-vă imediat medicului.
- dacă sunteți tratat în același timp și pentru HIV (vezi punctul „IntronA împreună cu alte medicamente”).
- dacă aveți o infecție actuală sau anterioară cu virusul hepatitic B, deoarece este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă monitorizeze cu atenție.
- dacă ați suferit un transplant de organ, de exemplu de rinichi sau de ficat, tratamentul cu interferon poate crește riscul de rejecție. Asigurați-vă că veți discuta aceasta cu medicul dumneavoastră.

Tulburările dentare și ale gingiilor care pot conduce la pierderea danturii au fost raportate la pacienții la care s-a administrat tratament asociat cu IntronA și ribavirină. În plus, uscăciunea gurii poate avea un efect dăunător asupra danturii și mucoasei bucale pe durata tratamentului asociat cu IntronA și ribavirină. Este necesar să vă spălați pe dinți de două ori pe zi și să faceți examene dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă aveți această reacție, asigurați-vă că v-ați clătit bine gura după episod.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată infarct miocardic sau probleme cu inima; dacă aveți în antecedente tulburări respiratorii sau pneumonie, tulburări de coagulare, afecțiuni hepatice, tulburări tiroidiene, diabet sau hipotensiune sau hipertensiune arterială.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați fost vreodată tratat pentru depresie sau orice alte tulburări psihice, stare de confuzie, stare de inconștiență, gânduri de sinucidere sau tentative de suicid, sau aveți istoric de abuz de o substanțe (de exemplu alcool sau droguri).

Asigurați-vă că informați medicul dumneavoastră dacă luați medicamentul chinezesc pe bază de plante shosaikoto.

IntronA împreună cu alte medicamente

IntronA amplifică efectele substanțelor care încetinesc activitatea sistemului nervos, existând posibilitatea de a determina stare de somnolență. De aceea, întrebați medicul dumneavoastră sau

farmacistul în legătură cu consumul de băuturi alcoolice sau utilizarea de somnifere, sedative sau medicamente puternice pentru combaterea durerii.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați teofilină sau aminofilină pentru astm bronșic, sau dacă luați, sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, întrucât dozele unor medicamente pot necesita ajustări în timpul tratamentului cu IntronA.

Pacienții care au și infecție cu HIV: Acidoza lactică și înrăutățirea funcției hepatice sunt reacții adverse asociate cu tratamentul cu terapia antiretrovirală cu activitate intensă (TARAI), un tratament administrat în infecția cu HIV. Dacă sunteți tratat cu TARAI, adăugarea de IntronA și ribavirină poate să crească riscul acidozei lactice și a insuficienței hepatice. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza semnele și simptomele sugestive pentru aceste afecțiuni (aveți grijă să citiți și prospectul pentru ribavirină). În plus, pacienții cărora li se administrează tratament asociat cu IntronA și ribavirină, precum și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie (număr scăzut de celule sanguine roșii).

Dacă dumneavoastră utilizați telbivudină împreună cu interferon alfa-2a pegilat sau orice medicament de tip interferon injectabil, prezentați un risc mai mare de apariție a neuropatiei periferice (senzații de amorțeală, furnicături și/sau arsură la nivelul mâinilor și/sau picioarelor). Aceste evenimente pot fi de asemenea mai severe. Prin urmare, asocierea de IntronA și telbivudină este contraindicată.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

IntronA împreună cu alimente, băuturi și alcool

În timpul tratamentului cu IntronA, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să consumați mai multe lichide, pentru a preveni scăderea tensiunii arteriale.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Studiile la animale gestante au evidențiat că interferonii au provocat uneori avort. Efectul asupra sarcinii la om este necunoscut.

Dacă vi s-a prescris IntronA în asociere cu ribavirină, ribavirina poate fi foarte dăunătoare pentru copilul nenăscut, de aceea atât pacienții de sex feminin, cât și cei de sex masculin trebuie să fie deosebit de precauți în activitatea lor sexuală, dacă există vreo probabilitate de sarcină:

- dacă sunteți **fată** sau **femeie** de vârstă fertilă, trebuie să aveți un test de sarcină negativ înainte de începerea tratamentului, în fiecare lună în timpul tratamentului și 4 luni după oprirea acestuia. În timpul tratamentului cu ribavirină și 4 luni după terminarea acestuia, dumneavoastră trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă. Puteți discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră.

- dacă sunteți **bărbat** și utilizați ribavirină, nu trebuie să aveți raporturi sexuale cu o gravidă, decât dacă folosiți prezervativ. Aceasta va diminua posibilitatea ca ribavirina să ajungă în organismul partenerei dumneavoastră. Dacă partenera dumneavoastră nu este în prezent gravidă, dar este de vârstă fertilă, trebuie să facă teste de sarcină în fiecare lună în timpul tratamentului dumneavoastră și timp de 7 luni după oprirea acestuia. Acestea pot fi discutate cu medicul dumneavoastră. Dacă sunteți pacient, dumneavoastră sau partenera dumneavoastră trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu ribavirină și 7 luni după terminarea acestuia. Acest aspect poate fi discutat cu medicul dumneavoastră.

Nu se știe dacă acest medicament se excretă în laptele uman. De aceea, nu alăptați în timpul tratamentului cu IntronA. În tratamentul asociat cu ribavirină, aveți grijă să citiți secțiunile corespunzătoare din materialele informative ale produselor conținând ribavirină.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă medicamentul vă provoacă somnolență, oboseală sau stare de confuzie.

IntronA conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per 0,5 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați IntronA

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Medicul v-a prescris IntronA special pentru dumneavoastră și afecțiunea de care suferiți în prezent; nu dați acest medicament niciunei alte persoane.

Medicul dumneavoastră v-a stabilit exact doza de IntronA care trebuie administrată, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice. Doza variază în funcție de boala pentru care se administrează tratamentul.

În cazul în care vă administrați singur injecția de IntronA, aveți grijă ca doza care v-a fost prescrisă să fie clar menționată pe cutia de medicament pe care o primiți. Cel mai bine ar fi ca dozele care trebuie administrate de 3 ori pe săptămână să se administreze o dată la două zile.

Doza inițială obișnuită care se administrează pentru fiecare afecțiune este prezentată în cele ce urmează; cu toate acestea, dozele individuale pot să varieze, iar medicul vă poate modifica doza, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice:

Hepatită cronică B: 5 până la 10 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Hepatită cronică C: *Adulți* – 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirină sau administrat în monoterapie. *Copii cu vârsta de 3 ani peste și adolescenți* – 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirină (vă rugăm să citiți și prospectul pentru ribavirină).

Leucemie cu celule păroase: 2 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Leucemie mieloidă cronică: 4 – 5 milioane UI/m² zilnic, administrate subcutanat (sub piele).

Mielom multiplu: 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Limfom folicular: Concomitent cu chimioterapia, 5 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Tumoră carcinoidă: 5 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Melanom malign, terapie de inducție: 20 milioane UI/m², administrate intravenos, zilnic, timp de 5 zile pe săptămână, pe o perioadă de 4 săptămâni. Tratament de întreținere: 10 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză diferită de IntronA administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente (de exemplu citarabină, ribavirină). Dacă vi se recomandă IntronA în asociere cu un alt medicament, vă rugăm să citiți prospectul medicamentului care se

administrează în asociere. Medicul dumneavoastră va stabili schema terapeutică exactă și dozele în funcție de nevoile dumneavoastră. Dacă aveți impresia că efectul IntronA este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului sau farmacistului.

Administrare subcutanată:

IntronA se administrează, de obicei, subcutanat. Aceasta înseamnă că IntronA se injectează cu un ac scurt în țesutul adipos de sub piele. În cazul în care vă administrați singur acest medicament, veți fi instruit cum să pregătiți și cum să administrați injecția. Acest prospect cuprinde instrucțiuni detaliate pentru administrarea subcutanată (vezi pct. „CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR INTRONA” de la sfârșitul prospectului).

Perfuzie intravenoasă:

Perfuzia trebuie pregătită imediat înaintea administrării. Pentru a măsura doza necesară se poate utiliza orice mărime a flaconului; cu toate acestea, concentrația finală de interferon din soluția de clorură de sodiu nu trebuie să fie mai mică de 0,3 milioane UI/ml. Doza adecvată de IntronA se extrage din flacon (flacoane), se adaugă la 50 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) într-o pungă din PVC sau flacon de sticlă pentru administrare intravenoasă și se administrează într-un interval de 20 minute.

Nu se administrează niciun alt medicament prin perfuzie concomitent cu IntronA.

Doza de IntronA se administrează în fiecare zi programată de tratament. IntronA se administrează fie zilnic (de 5 sau 7 ori pe săptămână) fie de trei ori pe săptămână, o dată la două zile, de exemplu în zilele de luni, miercuri și vineri. Interferonii pot provoca o stare neobișnuită de oboseală; dacă vă autoadministrați acest medicament sau îl administrați unui copil, este recomandabil să o faceți înainte de culcare.

Utilizați întotdeauna IntronA exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Nu utilizați IntronA în doze mai mari sau pentru o perioadă mai îndelungată decât v-a prescris medicul.

Dacă utilizați mai mult IntronA decât trebuie

Informați medicul dumneavoastră sau farmacistul cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați IntronA

Dacă vă administrați singur tratamentul sau dacă administrați unui copil care urmează un tratament cu IntronA în asociere cu ribavirină, injectați doza recomandată de îndată ce vă amintiți și continuați apoi tratamentul ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă trebuie să vă injectați acest medicament în fiecare zi și uitați, în mod accidental, doza pentru o zi întregă, continuați tratamentul administrându-vă doza obișnuită a doua zi. Dacă este nevoie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Deși este posibil ca nu toate reacțiile adverse să apară, dacă totuși apar, acestea pot necesita îngrijire medicală.

Tulburări psihice și ale sistemului nervos central:

Unii pacienți prezintă depresie după administrarea de IntronA în monoterapie sau în asociere cu ribavirină și în unele cazuri aceștia au prezentat gânduri de amenințare a vieții altora, gânduri de suicid sau comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora). Unii pacienți chiar s-au sinucis. Dacă vi se pare că deveniți depresiv sau aveți gânduri de suicid sau modificări de comportament, cereți ajutor de urgență. Ați putea ruga un membru al familiei sau prieten apropiat să vă ajute să fiți atent la semne de depresie sau modificări de comportament.

Copiii și adolescenții au o predispoziție specială de a dezvolta depresie în timpul tratamentului cu IntronA și ribavirină. Contactați imediat medicul dumneavoastră sau cereți tratament de urgență în cazul în care aceștia prezintă simptome de comportament neobișnuit, se simt deprimați sau doresc să își facă rău singuri sau altora.

Creșterea și dezvoltarea (copii și adolescenți):

Pe parcursul anului de tratament cu IntronA în asociere cu ribavirină, câțiva copii și adolescenți nu au crescut sau nu au câștigat în greutate la fel de mult pe cât se aștepta. Câțiva dintre copii nu au atins înălțimea estimată într-o perioadă de 10-12 ani de la terminarea tratamentului.

Dacă apare oricare din următoarele reacții adverse, opriți tratamentul cu IntronA și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau prezentați-vă la camera de gardă a celui mai apropiat spital:

- umflarea mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, care pot fi însoțite de dificultate la înghițire sau respirație; urticarie; stare de leșin.

Toate aceste sunt reacții adverse foarte grave. Dacă prezentați aceste simptome, probabil că ați dezvoltat o reacție alergică gravă la IntronA. Este posibil să fie nevoie de intervenție medicală de urgență sau să vă internați în spital. Aceste reacții adverse foarte grave sunt foarte rare.

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă apare vreuna din următoarele reacții adverse:

- durere toracică sau tuse persistentă și severă; bătăi cardiace rapide sau neregulate; respirație dificilă, stare de confuzie, dificultatea păstrării stării de vigilență, senzație de amorțeală sau furnicături sau durere la nivelul mâinilor sau picioarelor; convulsii; tulburări ale somnului, ale capacității de gândire sau concentrare; alterarea stării psihice; gânduri de sinucidere, tentativă de suicid, comportament modificat sau agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), halucinații; durere severă de stomac; scaune negre sau ca păcura; prezența sângelui în scaune sau urină, hemoragie nazală severă; paloare asemănătoare cerii, valori crescute ale zahărului în sânge, febră sau frisoane declanșate după câteva săptămâni de tratament, dureri lombare sau pe laterale, dificultăți la micțiune, probleme în legătură cu ochii, vederea sau auzul, pierderea auzului, înroșirea sau ulceratii severe sau dureroase la nivelul pielii sau mucoaselor.

Acestea pot semnala reacții adverse grave pentru care poate fi necesară intervenția medicală de urgență. Medicul dumneavoastră vă va efectua teste sanguine pentru a se asigura că numărul de celule sanguine albe (celule care luptă împotriva infecțiilor) și celule sanguine roșii (celule care transportă fierul și oxigenul), trombocitele (celule care intervin în coagularea sângelui) și alte valori ale testelor de laborator sunt în limite normale. A fost raportată reducerea moderată și de cele mai multe ori reversibilă a tuturor celor trei tipuri de elemente figurate ale sângelui – globule albe, globule roșii și trombocite.

La începutul tratamentului cu IntronA, puteți prezenta o reacție asemănătoare gripei, cu febră, oboseală, cefalee, dureri musculare, dureri articulare și senzație de frig/frisoane. Dacă apar aceste simptome este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande tratament cu paracetamol.

Reacțiile adverse posibile prezentate mai jos sunt grupate în funcție de frecvența de apariție:

Foarte frecvente	(afectează mai mult de 1 pacient din 10)
Frecvente	(afectează 1 până la 10 pacienți din 100)
Mai puțin frecvente	(afectează 1 până la 10 pacienți din 1000)
Rare	(afectează 1 până la 10 pacienți din 10000)
Foarte rare	(afectează mai puțin de 1 pacient din 10000)
Cu frecvență necunoscută	(frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Au fost raportate următoarele reacții adverse:

Reacții adverse foarte frecvent raportate:

durere, umflare și înroșire sau leziuni pe piele la locul injectării, căderea părului, amețeli, modificarea poftei de mâncare, dureri de stomac sau abdominale, diaree, greață (senzație de rău), infecție virală, depresie, labilitate emoțională, insomnie, anxietate, durere în gât și durere la înghițit,

oboseală, friguri/frisoane, febră, simptome asemănătoare gripei, senzație de disconfort general, durere de cap, scădere în greutate, vărsături, iritabilitate, slăbiciune, modificări bruște ale stării de dispoziție, tuse (uneori severă), respirație dificilă, mâncărime, uscăciunea pielii, erupție cutanată, durere musculară brusc apărută și severă, dureri articulare, dureri musculo-scheletice, modificări ale valorilor testelor sanguine de laborator, incluzând scăderea numărului de globule albe. Unii copii au avut o scădere a ratei de creștere (în înălțime și greutate).

Reacții adverse frecvent raportate:

sete, deshidratare, creșterea tensiunii arteriale, migrenă, mărirea ganglionilor, înroșirea feței, tulburări menstruale, scăderea dinamicii sexuale, tulburări vaginale, sâni dureroși, dureri la nivelul testiculelor, disfuncții tiroidiene, înroșirea gingiilor, senzație de gură uscată, înroșire sau durere la nivelul mucoasei bucale sau limbii, dureri dentare sau tulburări dentare, herpes simplex (vezicule datorate febrei), modificarea gustului, deranjament stomacal, dispepsie (senzație de arsură în capul pieptului), constipație, mărirea ficatului (afecțiuni hepatice, uneori severe), scaune moi, enurezis nocturn la copii, inflamarea sinusurilor, bronșită, dureri oculare, afecțiuni ale glandelor lacrimale, conjunctivită („ochi roz”), agitație, somnolență, somnambulism, tulburări de comportament, nervozitate, nas înfundat sau cu secreții abundente, strănut, respirație rapidă, paloare sau înroșirea pielii, echimoze, afecțiuni ale pielii și ale unghiilor, psoriazis (nou sau agravat), transpirații abundente, nevoie imperioasă de a urina, tremor fin, scăderea sensibilității la atingere, artrită.

Reacții adverse raportate mai puțin frecvent:

infecție bacteriană, senzație de înțepături și amorțeli și pericardită (inflamarea învelișului inimii).

Reacții adverse rar raportate:

pneumonie.

Reacții adverse foarte rar raportate:

scăderea tensiunii arteriale, umflarea feței, diabet zaharat, crampe musculare, durere de spate, tulburări renale, tulburări nervoase, sângerarea gingiilor, anemie aplastică. A fost raportată aplazia pură a globulelor roșii, o afecțiune în care producția de globule roșii sanguine a fost oprită sau redusă. Acestea determină anemie severă, ale cărei simptome includ oboseală neobișnuită și lipsă de energie. Foarte rar s-au raportat cazuri de sarcoidoză (o boală care se caracterizează prin febră persistentă, scădere în greutate, dureri și umflări articulare, leziuni ale pielii și umflarea ganglionilor). Au fost înregistrate foarte rar pierderi ale stării de conștiență, mai ales la pacienți în vârstă, tratați cu doze mari. Au fost raportate cazuri de accidente vasculare cerebrale (evenimente cerebrovasculare). Dacă apare vreunul din aceste simptome luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse cu frecvență necunoscută:

Au fost raportate, dar cu frecvență necunoscută, tulburări parodontale (care afectează gingiile) și dentare, modificarea culorii limbii, alterarea stării psihice, pierderea stării de conștiență, reacții de hipersensibilitate acută, incluzând urticarie (blânde), angioedem (umflarea mâinilor, picioarelor, articulațiilor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, care poate determina dificultate la înghițire sau la respirație), bronhoconstricție și șoc anafilactic (o reacție alergică severă a întregului corp). În plus, după utilizarea IntronA au fost raportate sindromul Vogt-Koyanagi-Harada (o boală inflamatorie autoimună care afectează ochii, pielea și membranele urechilor, creierului și măduvei spinării), gânduri de amenințare a vieții altora, manie (entuziasm excesiv sau nemotivat), tulburări bipolare (tulburări de dispoziție caracterizate prin alternarea episoadelor de tristețe cu episoade de exuberanță), insuficiență cardiacă congestivă, revărsat pericardic [o acumulare de lichid care se dezvoltă între pericard (membrana care acoperă inima) și inimă], fibroză pulmonară (cicatrizarea plămânilor) și reactivarea hepatitei B la pacienții cu infecție concomitenă VHB/VHC (reapariția hepatitei B).

Hipertensiune arterială pulmonară - o boală în care se produce îngustarea severă a vaselor de sânge de la nivelul plămânilor, determinând presiune crescută a sângelui în vasele sanguine care transportă sângele de la inimă la plămâni. Aceasta poate să apară în special la pacienții cu factori de risc, cum sunt infecție

cu HIV sau boli severe ale ficatului (ciroză). Această reacție adversă poate apărea la diferite momente în timpul tratamentului, de obicei la câteva luni după inițierea tratamentului cu IntronA.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează IntronA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

Pentru a fi transportată pe termen scurt, soluția trebuie păstrată în afara frigiderului la sau sub 25°C timp de cel mult șapte zile înainte de a fi utilizată. IntronA poate fi repus la frigider în orice moment pe perioada acestor șapte zile. Dacă medicamentul nu este utilizat în această perioadă de șapte zile trebuie aruncat.

Nu utilizați acest medicament dacă observați modificări ale aspectului IntronA.

După extragerea dozei, orice medicament rămas neutilizat trebuie aruncat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține IntronA

- Substanța activă este interferon alfa-2b recombinant. Fiecare flacon conține 5 milioane UI în 0,5 ml soluție.
- Celelalte componente sunt fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, edetat disodiu, clorură de sodiu, m-crezol, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată IntronA și conținutul ambalajului

IntronA este disponibil sub formă de soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Soluția limpede și incoloră este conținută într-un flacon de sticlă.

IntronA este disponibil în patru mărimi diferite de ambalaj:

- Cutie cu 1 flacon
- Cutie cu 1 flacon, 1 seringă pentru injecție a 1 ml, 1 ac pentru injecție și 1 tampon dezinfectant
- Cutie cu 6 flacoane, 6 seringi pentru injecție a 1 ml, 6 ace pentru injecție și 6 tamponi dezinfectante
- Cutie cu 12 flacoane, 12 seringi pentru injecție a 1 ml, 12 ace pentru injecție și 12 tamponi dezinfectante

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@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

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
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
dpoc_czechslovak@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

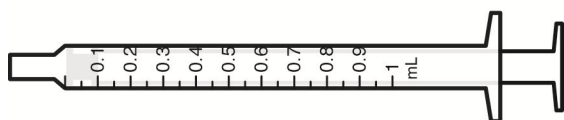
Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR INTRONA

Seringă cu ac neatașat



Următoarele instrucțiuni vă explică cum să vă injectați singur IntronA. Vă rugăm să citiți instrucțiunile cu atenție și să le urmați punct cu punct. Medicul dumneavoastră sau asistenta acestuia/acesteia vă vor instrui cum să vă injectați singur IntronA. Nu încercați să vă faceți singur injecția dacă nu sunteți sigur că ați înțeles procedura și cerințele autoinjectării.

Pregătire

Înainte de a începe, pregătiți articolele necesare:

- un flacon IntronA soluție injectabilă;
- o seringă (de exemplu de 1 ml);
- un ac pentru injecție subcutanată [de exemplu 0,4 x 13 mm (calibrul 27, 0,5 inch)];
- un tampon dezinfectant.

Spălați-vă mâinile cu atenție.

Măsurarea dozei de IntronA

Scoateți capacul flaconului. Curățați dopul de cauciuc al flaconului care conține soluția de IntronA cu un tampon dezinfectant.

Scoateți seringă din ambalaj. Nu atingeți vârful seringii. Luați acul și fixați-l bine în vârful seringii.

Îndepărtați învelișul de protecție al acului, fără să atingeți acul și umpleți seringă cu aer, trăgând pistonul până la nivelul care reprezintă doza prescrisă de medicul dumneavoastră.

Țineți flaconul cu IntronA în poziție verticală fără să atingeți cu mâna partea superioară dezinfectată a flaconului.

Introduceți acul în flaconul cu soluția de IntronA și injectați aer în flacon.

Cu o mână, întoarceți flaconul și seringă cu partea superioară în jos. Aveți grijă ca vârful acului să rămână în soluția de IntronA. Cu cealaltă mână veți putea acționa pistonul seringii. Trageți ușor pistonul pentru a extrage în seringă doza necesară prescrisă de medicul dumneavoastră.

Scoateți acul din flacon și verificați să nu existe bule de aer în seringă. Dacă observați bule, trageți pistonul ușor înapoi; loviți ușor seringă, ținând acul îndreptat în sus, până în momentul dispariției bulelor. Împingeți ușor pistonul până ajunge în dreptul dozei corecte. Reașezați învelișul de protecție pe ac și puneți seringă cu acul fixat, pe o suprafață plană.

Aveți grijă ca soluția să aibă temperatura camerei, până la 25°C. Dacă soluția este rece, încălziți seringă ținând-o între palme. Verificați vizual soluția înainte de a o administra: aceasta trebuie să fie limpede și incoloră. Nu utilizați soluția dacă apar modificări de culoare sau dacă există particule. În acest moment vă puteți injecta doza.

Injecția soluției

Alegeți locul injectării. Cele mai bune locuri pentru injecție sunt țesuturile care au un strat de grăsime între piele și mușchi: coapsă, zona exterioară a brațului (puteți avea nevoie de ajutorul unei alte persoane pentru a vă administra injecția în acest loc), abdomen (exceptând zona ombilicului sau a taliei). Dacă sunteți foarte slab, administrați injecția numai în coapsă sau în zona exterioară a brațului. Schimbați de fiecare dată locul injectării.

Curățați și dezinfectați suprafața de piele de la locul în care urmează să faceți injecția. Așteptați ca zona să se usuce. Îndepărtați învelișul de protecție al acului. Cu o mână, realizați un pli cutanat. Cu cealaltă mână, țineți seringă în poziția în care țineți un creion. Introduceți acul în piele dintr-un unghi de 45° până la 90°. Injectați soluția, împingând ușor pistonul până la capăt.

Scoateți acul din piele. Apăsăți locul injectării cu un mic bandaj sau tifon, dacă este necesar, câteva secunde. Nu masați locul injectării. Dacă sângerează, acoperiți-l cu un bandaj adeziv.

Flaconul și materialele de unică folosință pentru injecție trebuie aruncate. Aruncați seringă și acul în condiții de siguranță, într-un recipient închis.

Prospect: Informații pentru utilizator

IntronA 10 milioane UI/ml soluție injectabilă sau perfuzabilă Interferon alfa-2b

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este IntronA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați IntronA
3. Cum să utilizați IntronA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează IntronA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este IntronA și pentru ce se utilizează

IntronA (interferon alfa-2b) modifică răspunsul sistemului imunitar al organismului, ajutând la combaterea infecțiilor și a bolilor severe.

IntronA este utilizat la adulți pentru tratamentul anumitor boli care afectează sângele, măduva osoasă, ganglionii limfatici sau pielea și care se pot extinde în organism. Printre acestea se numără: leucemia cu celule păroase, leucemia mieloidă cronică, mielomul multiplu, limfomul folicular, tumorile carcinoide și melanomul malign.

IntronA este, de asemenea, utilizat la adulți pentru tratamentul hepatitei cronice B sau C, care sunt infecții virale ale ficatului.

IntronA este utilizat în asociere cu ribavirină la copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți, cu hepatită cronică C, netratați anterior.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați IntronA

Nu utilizați IntronA

- dacă sunteți alergic la interferon sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- dacă aveți o boală cardiacă severă.
- dacă aveți o afecțiune renală sau hepatică.
- dacă aveți o boală hepatică decompensată (necontrolată) în stadiu avansat.
- dacă aveți hepatită și ați fost tratat recent cu medicamente care suprimă sistemul imunitar (alte tratamente în afara tratamentului de scurtă durată cu medicamente de tip cortizon).
- dacă aveți antecedente de convulsii.
- dacă aveți antecedente de boală autoimună sau ați suferit un transplant de organ și utilizați medicamente care suprimă sistemul imunitar (sistemul imunitar vă protejează împotriva infecțiilor).

- dacă aveți o afecțiune tiroidiană care nu este bine controlată.
- dacă vă aflați sub tratament cu telbivudină (vezi pct. „IntronA împreună cu alte medicamente”).

Copii și adolescenți:

- dacă ați avut afecțiuni nervoase sau mintale grave, cum ar fi depresia sau gânduri de sinucidere.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați IntronA, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale

- dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă (vezi punctul „Sarcina și alăptarea”).
- dacă sunteți tratat pentru boli mintale sau ați fost tratat în trecut pentru orice alte tulburări nervoase sau mintale, incluzând depresie (cum sunt sentimente de tristețe, respingere) sau comportament suicidal sau criminal (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”). Utilizarea de interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu tulburări psihice severe prezente sau în antecedente este contraindicată (vezi punctul „Nu utilizați IntronA”).
- dacă aveți ciroză hepatică sau alte afecțiuni hepatice (altele decât hepatita B sau C).
- dacă aveți psoriazis, acesta se poate agrava în cursul tratamentului cu IntronA.
- în timpul tratamentului cu IntronA, puteți fi expus temporar unui risc mai mare de a contracta o infecție. Adresați-vă medicului în cazul în care credeți că aveți o infecție.
- dacă dezvoltăți simptome asociate unei răceli sau altei infecții respiratorii, cum ar fi febră, tuse sau orice dificultate în respirație, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- dacă observați apariția unor sângerări sau echimoze neobișnuite, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- dacă dezvoltăți simptome de reacție alergică severă (cum ar fi: dificultate în respirație, respirație șuierătoare sau urticarie) în timpul tratamentului cu acest medicament, adresați-vă imediat medicului.
- dacă sunteți tratat în același timp și pentru HIV (vezi punctul „IntronA împreună cu alte medicamente”).
- dacă aveți o infecție actuală sau anterioară cu virusul hepatitic B, deoarece este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă monitorizeze cu atenție.
- dacă ați suferit un transplant de organ, de exemplu de rinichi sau de ficat, tratamentul cu interferon poate crește riscul de rejecție. Asigurați-vă că veți discuta aceasta cu medicul dumneavoastră.

Tulburările dentare și ale gingiilor care pot conduce la pierderea danturii au fost raportate la pacienții la care s-a administrat tratament asociat cu IntronA și ribavirină. În plus, uscăciunea gurii poate avea un efect dăunător asupra danturii și mucoasei bucale pe durata tratamentului asociat cu IntronA și ribavirină. Este necesar să vă spălați pe dinți de două ori pe zi și să faceți examene dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă aveți această reacție, asigurați-vă că v-ați clătit bine gura după episod.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată infarct miocardic sau probleme cu inima; dacă aveți în antecedente tulburări respiratorii sau pneumonie, tulburări de coagulare, afecțiuni hepatice, tulburări tiroidiene, diabet sau hipotensiune sau hipertensiune arterială.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați fost vreodată tratat pentru depresie sau orice alte tulburări psihice, stare de confuzie, stare de inconștiență, gânduri de sinucidere sau tentative de suicid, sau aveți istoric de abuz de o substanțe (de exemplu alcool sau droguri).

Asigurați-vă că informați medicul dumneavoastră dacă luați medicamentul chinezesc pe bază de plante shosaikoto.

IntronA împreună cu alte medicamente

IntronA amplifică efectele substanțelor care încetinesc activitatea sistemului nervos, existând posibilitatea de a determina stare de somnolență. De aceea, întrebați medicul dumneavoastră sau

farmacistul în legătură cu consumul de băuturi alcoolice sau utilizarea de somnifere, sedative sau medicamente puternice pentru combaterea durerii.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați teofilină sau aminofilină pentru astm bronșic, sau dacă luați, sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusivdintre cele eliberate fără prescripție medicală, întrucât dozele unor medicamente pot necesita ajustări în timpul tratamentului cu IntronA.

Pacienții care au și infecție cu HIV: Acidoza lactică și înrăutățirea funcției hepatice sunt reacții adverse asociate cu tratamentul cu terapia antiretrovirală cu activitate intensă (TARAI), un tratament administrat în infecția cu HIV. Dacă sunteți tratat cu TARAI, adăugarea de IntronA și ribavirină poate să crească riscul acidozei lactice și a insuficienței hepatice. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza semnele și simptomele sugestive pentru aceste afecțiuni (aveți grijă să citiți și prospectul pentru ribavirină). În plus, pacienții cărora li se administrează tratament asociat cu IntronA și ribavirină, precum și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie (număr scăzut de celule sanguine roșii).

Dacă dumneavoastră utilizați telbivudină împreună cu interferon alfa-2a pegilat sau orice medicament de tip interferon injectabil, prezentați un risc mai mare de apariție a neuropatiei periferice (senzații de amorțeală, furnicături și/sau arsură la nivelul mâinilor și/sau picioarelor). Aceste evenimente pot fi de asemenea mai severe. Prin urmare, asocierea de IntronA și telbivudină este contraindicată.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusivdintre cele eliberate fără prescripție medicală.

IntronA împreună cu alimente, băuturi și alcool

În timpul tratamentului cu IntronA, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să consumați mai multe lichide, pentru a preveni scăderea tensiunii arteriale.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Studiile la animale gestante au evidențiat că interferonii au provocat uneori avort. Efectul asupra sarcinii la om este necunoscut.

Dacă vi s-a prescris IntronA în asociere cu ribavirină, ribavirinapoate fi foarte dăunătoare pentru copilul nenăscut, de aceea atât pacienții de sex feminin, cât și cei de sex masculin trebuie să fie deosebit de precauți în activitatea lor sexuală, dacă există vreo probabilitate de sarcină:

- dacă sunteți **fată** sau **femeie** de vârstă fertilă, trebuie să aveți un test de sarcină negativ înainte de începerea tratamentului, în fiecare lună în timpul tratamentului și 4 luni după oprirea acestuia. În timpul tratamentului cu ribavirină și 4 luni după terminarea acestuia, dumneavoastră trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă. Puteți discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră.

- dacă sunteți **bărbat** și utilizați ribavirină, nu trebuie să aveți raporturi sexuale cu o gravidă, decât dacă folosiți prezervativ. Aceasta va diminua posibilitatea ca ribavirina să ajungă în organismul partenerei dumneavoastră. Dacă partenera dumneavoastră nu este în prezent gravidă, dar este de vârstă fertilă, trebuie să facă teste de sarcină în fiecare lună în timpul tratamentului dumneavoastră și timp de 7 luni după oprirea acestuia. Acestea pot fi discutate cu medicul dumneavoastră. Dacă sunteți pacient, dumneavoastră sau partenera dumneavoastră trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu ribavirină și 7 luni după terminarea acestuia. Acest aspect poate fi discutat cu medicul dumneavoastră.

Nu se știe dacă acest medicament se excretă în laptele uman. De aceea, nu alăptați în timpul tratamentului cu IntronA. În tratamentul asociat cu ribavirină, aveți grijă să citiți secțiunile corespunzătoare din materialele informative ale produselor conținând ribavirină.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă medicamentul vă provoacă somnolență, oboseală sau stare de confuzie.

IntronA conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per 1 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați IntronA

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Medicul v-a prescris IntronA special pentru dumneavoastră și afecțiunea de care suferiți în prezent; nu dați acest medicament niciunei alte persoane.

Medicul dumneavoastră v-a stabilit exact doza de IntronA care trebuie administrată, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice. Doza variază în funcție de boala pentru care se administrează tratamentul.

În cazul în care vă administrați singur injecția de IntronA, aveți grijă ca doza care v-a fost prescrisă să fie clar menționată pe cutia de medicament pe care o primiți. Cel mai bine ar fi ca dozele care trebuie administrate de 3 ori pe săptămână să se administreze o dată la două zile.

Doza inițială obișnuită care se administrează pentru fiecare afecțiune este prezentată în cele ce urmează; cu toate acestea, dozele individuale pot să varieze, iar medicul vă poate modifica doza, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice:

Hepatită cronică B: 5 până la 10 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Hepatită cronică C: *Adulți* – 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirină sau administrat în monoterapie. *Copii cu vârsta de 3 ani peste și adolescenți* – 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirină (vă rugăm să citiți și prospectul pentru ribavirină).

Leucemie cu celule păroase: 2 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Leucemie mieloidă cronică: 4 – 5 milioane UI/m² zilnic, administrate subcutanat (sub piele).

Mielom multiplu: 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Limfom folicular: Concomitent cu chimioterapia, 5 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Tumoră carcinoidă: 5 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Melanom malign, terapie de inducție: 20 milioane UI/m², administrate intravenos, zilnic, timp de 5 zile pe săptămână, pe o perioadă de 4 săptămâni. Tratament de întreținere: 10 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză diferită de IntronA administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente (de exemplu citarabină, ribavirină). Dacă vi se recomandă IntronA în asociere cu un alt medicament, vă rugăm să citiți prospectul medicamentului care se

administrează în asociere. Medicul dumneavoastră va stabili schema terapeutică exactă și dozele în funcție de nevoile dumneavoastră. Dacă aveți impresia că efectul IntronA este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului sau farmacistului.

Administrare subcutanată:

IntronA se administrează, de obicei, subcutanat. Aceasta înseamnă că IntronA se injectează cu un ac scurt în țesutul adipos de sub piele. În cazul în care vă administrați singur acest medicament, veți fi instruit cum să pregătiți și cum să administrați injecția. Acest prospect cuprinde instrucțiuni detaliate pentru administrarea subcutanată (vezi pct. „CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR INTRONA” de la sfârșitul prospectului).

Perfuzie intravenoasă:

Perfuzia trebuie pregătită imediat înaintea administrării. Pentru a măsura doza necesară se poate utiliza orice mărime a flaconului; cu toate acestea, concentrația finală de interferon din soluția de clorură de sodiu nu trebuie să fie mai mică de 0,3 milioane UI/ml. Doza adecvată de IntronA se extrage din flacon (flacoane), se adaugă la 50 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) într-o pungă din PVC sau flacon de sticlă pentru administrare intravenoasă și se administrează într-un interval de 20 minute.

Nu se administrează niciun alt medicament prin perfuzie concomitent cu IntronA.

Doza de IntronA se administrează în fiecare zi programată de tratament. IntronA se administrează fie zilnic (de 5 sau 7 ori pe săptămână) fie de trei ori pe săptămână, o dată la două zile, de exemplu în zilele de luni, miercuri și vineri. Interferonii pot provoca o stare neobișnuită de oboseală; dacă vă autoadministrați acest medicament sau îl administrați unui copil, este recomandabil să o faceți înainte de culcare.

Utilizați întotdeauna IntronA exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Nu utilizați IntronA în doze mai mari sau pentru o perioadă mai îndelungată decât v-a prescris medicul.

Dacă utilizați mai mult IntronA decât trebuie

Informați medicul dumneavoastră sau farmacistul cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați IntronA

Dacă vă administrați singur tratamentul sau dacă administrați unui copil care urmează un tratament cu IntronA în asociere cu ribavirină, injectați doza recomandată de îndată ce vă amintiți și continuați apoi tratamentul ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă trebuie să vă injectați acest medicament în fiecare zi și uitați, în mod accidental, doza pentru o zi întregă, continuați tratamentul administrându-vă doza obișnuită a doua zi. Dacă este nevoie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Deși este posibil ca nu toate reacțiile adverse să apară, dacă totuși apar, acestea pot necesita îngrijire medicală.

Tulburări psihice și ale sistemului nervos central:

Unii pacienți prezintă depresie după administrarea de IntronA în monoterapie sau în asociere cu ribavirină și în unele cazuri aceștia au prezentat gânduri de amenințare a vieții altora, gânduri de suicid sau comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora). Unii pacienți chiar s-au sinucis. Dacă vi se pare că deveniți depresiv sau aveți gânduri de suicid sau modificări de comportament, cereți ajutor de urgență. Ați putea ruga un membru al familiei sau prieten apropiat să vă ajute să fiți atent la semne de depresie sau modificări de comportament.

Copiii și adolescenții au o predispoziție specială de a dezvolta depresie în timpul tratamentului cu IntronA și ribavirină. Contactați imediat medicul dumneavoastră sau cereți tratament de urgență în cazul în care aceștia prezintă simptome de comportament neobișnuit, se simt deprimați sau doresc să își facă rău singuri sau altora.

Creșterea și dezvoltarea (copii și adolescenți):

Pe parcursul anului de tratament cu IntronA în asociere cu ribavirină, câțiva copii și adolescenți nu au crescut sau nu au câștigat în greutate la fel de mult pe cât se aștepta. Câțiva dintre copii nu au atins înălțimea estimată într-o perioadă de 10-12 ani de la terminarea tratamentului.

Dacă apare oricare din următoarele reacții adverse, opriți tratamentul cu IntronA și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau prezentați-vă la camera de gardă a celui mai apropiat spital:

- umflarea mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, care pot fi însoțite de dificultate la înghițire sau respirație; urticarie; stare de leșin.

Toate aceste sunt reacții adverse foarte grave. Dacă prezentați aceste simptome, probabil că ați dezvoltat o reacție alergică gravă la IntronA. Este posibil să fie nevoie de intervenție medicală de urgență sau să vă internați în spital. Aceste reacții adverse foarte grave sunt foarte rare.

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă apare vreuna din următoarele reacții adverse:

- durere toracică sau tuse persistentă și severă; bătăi cardiace rapide sau neregulate; respirație dificilă, stare de confuzie, dificultatea păstrării stării de vigilență, senzație de amorțeală sau furnicături sau durere la nivelul mâinilor sau picioarelor; convulsii; tulburări ale somnului, ale capacității de gândire sau concentrare; alterarea stării psihice; gânduri de sinucidere, tentativă de suicid, comportament modificat sau agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), halucinații; durere severă de stomac; scaune negre sau ca păcura; prezența sângelui în scaune sau urină, hemoragie nazală severă; paloare asemănătoare cerii, valori crescute ale zahărului în sânge, febră sau frisoane declanșate după câteva săptămâni de tratament, dureri lombare sau pe laterale, dificultăți la micțiune, probleme în legătură cu ochii, vederea sau auzul, pierderea auzului, înroșirea sau ulceratii severe sau dureroase la nivelul pielii sau mucoaselor.

Acestea pot semnala reacții adverse grave pentru care poate fi necesară intervenția medicală de urgență. Medicul dumneavoastră vă va efectua teste sanguine pentru a se asigura că numărul de celule sanguine albe (celule care luptă împotriva infecțiilor) și celule sanguine roșii (celule care transportă fierul și oxigenul), trombocitele (celule care intervin în coagularea sângelui) și alte valori ale testelor de laborator sunt în limite normale. A fost raportată reducerea moderată și de cele mai multe ori reversibilă a tuturor celor trei tipuri de elemente figurate ale sângelui – globule albe, globule roșii și trombocite.

La începutul tratamentului cu IntronA, puteți prezenta o reacție asemănătoare gripei, cu febră, oboseală, cefalee, dureri musculare, dureri articulare și senzație de frig/frisoane. Dacă apar aceste simptome este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande tratament cu paracetamol.

Reacțiile adverse posibile prezentate mai jos sunt grupate în funcție de frecvența de apariție:

Foarte frecvente	(afectează mai mult de 1 pacient din 10)
Frecvente	(afectează 1 până la 10 pacienți din 100)
Mai puțin frecvente	(afectează 1 până la 10 pacienți din 1000)
Rare	(afectează 1 până la 10 pacienți din 10000)
Foarte rare	(afectează mai puțin de 1 pacient din 10000)
Cu frecvență necunoscută	(frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Au fost raportate următoarele reacții adverse:

Reacții adverse foarte frecvent raportate:

durere, umflare și înroșire sau leziuni pe piele la locul injectării, căderea părului, amețeli, modificarea poftei de mâncare, dureri de stomac sau abdominale, diaree, greață (senzație de rău), infecție virală, depresie, labilitate emoțională, insomnie, anxietate, durere în gât și durere la înghițit,

oboseală, friguri/frisoane, febră, simptome asemănătoare gripei, senzație de disconfort general, durere de cap, scădere în greutate, vărsături, iritabilitate, slăbiciune, modificări bruște ale stării de dispoziție, tuse (uneori severă), respirație dificilă, mâncărime, uscăciunea pielii, erupție cutanată, durere musculară brusc apărută și severă, dureri articulare, dureri musculo-scheletice, modificări ale valorilor testelor sanguine de laborator, incluzând scăderea numărului de globule albe. Unii copii au avut o scădere a ratei de creștere (în înălțime și greutate).

Reacții adverse frecvent raportate:

sete, deshidratare, creșterea tensiunii arteriale, migrenă, mărirea ganglionilor, înroșirea feței, tulburări menstruale, scăderea dinamicii sexuale, tulburări vaginale, sâni dureroși, dureri la nivelul testiculelor, disfuncții tiroidiene, înroșirea gingiilor, senzație de gură uscată, înroșire sau durere la nivelul mucoasei bucale sau limbii, dureri dentare sau tulburări dentare, herpes simplex (vezicule datorate febrei), modificarea gustului, deranjament stomacal, dispepsie (senzație de arsură în capul pieptului), constipație, mărirea ficatului (afecțiuni hepatice, uneori severe), scaune moi, enurezis nocturn la copii, inflamarea sinusurilor, bronșită, dureri oculare, afecțiuni ale glandelor lacrimale, conjunctivită („ochi roz”), agitație, somnolență, somnambulism, tulburări de comportament, nervozitate, nas înfundat sau cu secreții abundente, strănut, respirație rapidă, paloare sau înroșirea pielii, echimoze, afecțiuni ale pielii și ale unghiilor, psoriazis (nou sau agravat), transpirații abundente, nevoie imperioasă de a urina, tremor fin, scăderea sensibilității la atingere, artrită.

Reacții adverse raportate mai puțin frecvent:

infecție bacteriană, senzație de înțepături și amorțeli și pericardită (inflamarea învelișului inimii).

Reacții adverse rar raportate:

pneumonie.

Reacții adverse foarte rar raportate:

scăderea tensiunii arteriale, umflarea feței, diabet zaharat, crampe musculare, durere de spate, tulburări renale, tulburări nervoase, sângerarea gingiilor, anemie aplastică. A fost raportată aplazia pură a globulelor roșii, o afecțiune în care producția de globule roșii sanguine a fost oprită sau redusă. Acestea determină anemie severă, ale cărei simptome includ oboseală neobișnuită și lipsă de energie. Foarte rar s-au raportat cazuri de sarcoidoză (o boală care se caracterizează prin febră persistentă, scădere în greutate, dureri și umflări articulare, leziuni ale pielii și umflarea ganglionilor). Au fost înregistrate foarte rar pierderi ale stării de conștiență, mai ales la pacienți în vârstă, tratați cu doze mari. Au fost raportate cazuri de accidente vasculare cerebrale (evenimente cerebrovasculare). Dacă apare vreunul din aceste simptome luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse cu frecvență necunoscută:

Au fost raportate, dar cu frecvență necunoscută, tulburări parodontale (care afectează gingiile) și dentare, modificarea culorii limbii, alterarea stării psihice, pierderea stării de conștiență, reacții de hipersensibilitate acută, incluzând urticarie (blânde), angioedem (umflarea mâinilor, picioarelor, articulațiilor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, care poate determina dificultate la înghițire sau la respirație), bronhoconstricție și șoc anafilactic (o reacție alergică severă a întregului corp). În plus, după utilizarea IntronA au fost raportate sindromul Vogt-Koyanagi-Harada (o boală inflamatorie autoimună care afectează ochii, pielea și membranele urechilor, creierului și măduvei spinării), gânduri de amenințare a vieții altora, manie (entuziasm excesiv sau nemotivat), tulburări bipolare (tulburări de dispoziție caracterizate prin alternarea episoadelor de tristețe cu episoade de exuberanță), insuficiență cardiacă congestivă, revărsat pericardic [o acumulare de lichid care se dezvoltă între pericard (membrana care acoperă inima) și inimă], fibroză pulmonară (cicatrizarea plămânilor) și reactivarea hepatitei B la pacienții cu infecție concomitenă VHB/VHC (reapariția hepatitei B).

Hipertensiune arterială pulmonară - o boală în care se produce îngustarea severă a vaselor de sânge de la nivelul plămânilor, determinând presiune crescută a sângelui în vasele sanguine care transportă sângele de la inimă la plămâni. Aceasta poate să apară în special la pacienții cu factori de risc, cum sunt infecție

cu HIV sau boli severe ale ficatului (ciroză). Această reacție adversă poate apărea la diferite momente în timpul tratamentului, de obicei la câteva luni după inițierea tratamentului cu IntronA.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează IntronA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

Pentru a fi transportată pe termen scurt, soluția trebuie păstrată în afara frigiderului la sau sub 25°C timp de cel mult șapte zile înainte de a fi utilizată. IntronA poate fi repus la frigider în orice moment pe perioada acestor șapte zile. Dacă medicamentul nu este utilizat în această perioadă de șapte zile trebuie aruncat.

Nu utilizați acest medicament dacă observați modificări ale aspectului IntronA.

După extragerea dozei, orice medicament rămas neutilizat trebuie aruncat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține IntronA

- Substanța activă este interferon alfa-2b recombinant. Fiecare flacon conține 10 milioane UI în 1 ml soluție.
- Celelalte componente sunt fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, edetat disodiu, clorură de sodiu, m-crezol, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată IntronA și conținutul ambalajului

IntronA este disponibil sub formă de soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Soluția limpede și incoloră este conținută într-un flacon de sticlă.

IntronA este disponibil în patru mărimi diferite de ambalaj:

- Cutie cu 1 flacon
- Cutie cu 1 flacon, 1 seringă pentru injecție a 2 ml, 1 ac pentru injecție și 1 tampon dezinfectant
- Cutie cu 6 flacoane, 6 seringi pentru injecție a 2 ml, 6 ace pentru injecție și 6 tampoane dezinfectante
- Cutie cu 12 flacoane, 12 seringi pentru injecție a 2 ml, 12 ace pentru injecție și 12 tampoane dezinfectante

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@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

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
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
dpoc_czechslovak@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

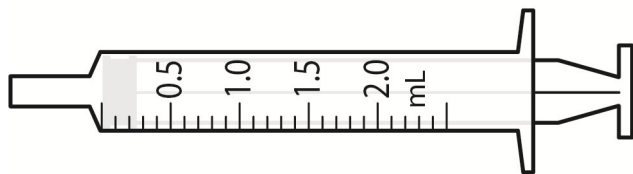
Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR INTRONA

Seringă cu ac neatașat



Următoarele instrucțiuni vă explică cum să vă injectați singur IntronA. Vă rugăm să citiți instrucțiunile cu atenție și să le urmați punct cu punct. Medicul dumneavoastră sau asistenta acestuia/acesteia vă vor instrui cum să vă injectați singur IntronA. Nu încercați să vă faceți singur injecția dacă nu sunteți sigur că ați înțeles procedura și cerințele autoinjectării.

Pregătire

Înainte de a începe, pregătiți articolele necesare:

- un flacon IntronA soluție injectabilă;
- o seringă (de exemplu, de 2 ml);
- un ac pentru injecție subcutanată [de exemplu 0,4 x 13 mm (calibrul 27, 0,5 inch)];
- un tampon dezinfectant.

Spălați-vă mâinile cu atenție.

Măsurarea dozei de IntronA

Scoateți capacul flaconului. Curățați dopul de cauciuc al flaconului care conține soluția de IntronA cu un tampon dezinfectant.

Scoateți seringă din ambalaj. Nu atingeți vârful seringii. Luați acul și fixați-l bine în vârful seringii.

Îndepărtați învelișul de protecție al acului, fără să atingeți acul și umpleți seringă cu aer, trăgând pistonul până la nivelul care reprezintă doza prescrisă de medicul dumneavoastră.

Țineți flaconul cu IntronA în poziție verticală fără să atingeți cu mâna partea superioară dezinfectată a flaconului.

Introduceți acul în flaconul cu soluția de IntronA și injectați aer în flacon.

Cu o mână, întoarceți flaconul și seringă cu partea superioară în jos. Aveți grijă ca vârful acului să rămână în soluția de IntronA. Cu cealaltă mână veți putea acționa pistonul seringii. Trageți ușor pistonul pentru a extrage în seringă doza necesară prescrisă de medicul dumneavoastră.

Scoateți acul din flacon și verificați să nu existe bule de aer în seringă. Dacă observați bule, trageți pistonul ușor înapoi; loviți ușor seringă, ținând acul îndreptat în sus, până în momentul dispariției bulelor. Împingeți ușor pistonul până ajunge în dreptul dozei corecte. Reașezați învelișul de protecție pe ac și puneți seringă cu acul fixat, pe o suprafață plană.

Aveți grijă ca soluția să aibă temperatura camerei, până la 25°C. Dacă soluția este rece, încălziți seringă ținând-o între palme. Verificați vizual soluția înainte de a o administra: aceasta trebuie să fie limpede și incoloră. Nu utilizați soluția dacă apar modificări de culoare sau dacă există particule. În acest moment vă puteți injecta doza.

Injecția soluției

Alegeți locul injectării. Cele mai bune locuri pentru injecție sunt țesuturile care au un strat de grăsime între piele și mușchi: coapsă, zona exterioară a brațului (puteți avea nevoie de ajutorul unei alte persoane pentru a vă administra injecția în acest loc), abdomen (exceptând zona ombilicului sau a taliei). Dacă sunteți foarte slab, administrați injecția numai în coapsă sau în zona exterioară a brațului. Schimbați de fiecare dată locul injectării.

Curățați și dezinfectați suprafața de piele de la locul în care urmează să faceți injecția. Așteptați ca zona să se usuce. Îndepărtați învelișul de protecție al acului. Cu o mână, realizați un pli cutanat. Cu cealaltă mână, țineți seringă în poziția în care țineți un creion. Introduceți acul în piele dintr-un unghi de 45° până la 90°. Injectați soluția, împingând ușor pistonul până la capăt.

Scoateți acul din piele. Apăsați locul injectării cu un mic bandaj sau tifon, dacă este necesar, câteva secunde. Nu masați locul injectării. Dacă sângerează, acoperiți-l cu un bandaj adeziv. Flaconul și materialele de unică folosință pentru injecție trebuie aruncate. Aruncați seringă și acul în condiții de siguranță, într-un recipient închis.

Prospect: Informații pentru utilizator

IntronA 18 milioane UI/3 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă Interferon alfa-2b

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este IntronA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați IntronA
3. Cum să utilizați IntronA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează IntronA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este IntronA și pentru ce se utilizează

IntronA (interferon alfa-2b) modifică răspunsul sistemului imunitar al organismului, ajutând la combaterea infecțiilor și a bolilor severe.

IntronA este utilizat la adulți pentru tratamentul anumitor boli care afectează sângele, măduva osoasă, ganglionii limfatici sau pielea și care se pot extinde în organism. Printre acestea se numără: leucemia cu celule păroase, leucemia mieloidă cronică, mielomul multiplu, limfomul folicular, tumorile carcinoide și melanomul malign.

IntronA este, de asemenea, utilizat la adulți pentru tratamentul hepatitei cronice B sau C, care sunt infecții virale ale ficatului.

IntronA este utilizat în asociere cu ribavirină la copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți, cu hepatită cronică C, netratați anterior.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați IntronA

Nu utilizați IntronA

- dacă sunteți alergic la interferon sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- dacă aveți o boală cardiacă severă.
- dacă aveți o afecțiune renală sau hepatică.
- dacă aveți o boală hepatică decompensată (necontrolată) în stadiu avansat.
- dacă aveți hepatită și ați fost tratat recent cu medicamente care suprimă sistemul imunitar (alte tratamente în afara tratamentului de scurtă durată cu medicamente de tip cortizon).
- dacă aveți antecedente de convulsii.
- dacă aveți antecedente de boală autoimună sau ați suferit un transplant de organ și utilizați medicamente care suprimă sistemul imunitar (sistemul imunitar vă protejează împotriva infecțiilor).

- dacă aveți o afecțiune tiroidiană care nu este bine controlată.
- dacă vă aflați sub tratament cu telbivudină (vezi pct. „IntronA împreună cu alte medicamente”).

Copii și adolescenți:

- dacă ați avut afecțiuni nervoase sau mintale grave, cum ar fi depresia sau gânduri de sinucidere.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați IntronA, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale

- dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă (vezi punctul „Sarcina și alăptarea”).
- dacă sunteți tratat pentru boli mintale sau ați fost tratat în trecut pentru orice alte tulburări nervoase sau mintale, incluzând depresie (cum sunt sentimente de tristețe, respingere) sau comportament suicidal sau criminal (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”). Utilizarea de interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu tulburări psihice severe prezente sau în antecedente este contraindicată (vezi punctul „Nu utilizați IntronA”).
- dacă aveți ciroză hepatică sau alte afecțiuni hepatice (altele decât hepatita B sau C).
- dacă aveți psoriazis, acesta se poate agrava în cursul tratamentului cu IntronA.
- în timpul tratamentului cu IntronA, puteți fi expus temporar unui risc mai mare de a contracta o infecție. Adresați-vă medicului în cazul în care credeți că aveți o infecție.
- dacă dezvoltăți simptome asociate unei răceli sau altei infecții respiratorii, cum ar fi febră, tuse sau orice dificultate în respirație, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- dacă observați apariția unor sângerări sau echimoze neobișnuite, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- dacă dezvoltăți simptome de reacție alergică severă (cum ar fi: dificultate în respirație, respirație șuierătoare sau urticarie) în timpul tratamentului cu acest medicament, adresați-vă imediat medicului.
- dacă sunteți tratat în același timp și pentru HIV (vezi punctul „IntronA împreună cu alte medicamente”).
- dacă aveți o infecție actuală sau anterioară cu virusul hepatitic B, deoarece este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze cu atenție.
- dacă ați suferit un transplant de organ, de exemplu de rinichi sau de ficat, tratamentul cu interferon poate crește riscul de rejecție. Asigurați-vă că veți discuta aceasta cu medicul dumneavoastră.

Tulburările dentare și ale gingiilor care pot conduce la pierderea danturii au fost raportate la pacienții la care s-a administrat tratament asociat cu IntronA și ribavirină. În plus, uscăciunea gurii poate avea un efect dăunător asupra danturii și mucoasei bucale pe durata tratamentului asociat cu IntronA și ribavirină. Este necesar să vă spălați pe dinți de două ori pe zi și să faceți examene dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă aveți această reacție, asigurați-vă că v-ați clătit bine gura după episod.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată infarct miocardic sau probleme cu inima; dacă aveți în antecedente tulburări respiratorii sau pneumonie, tulburări de coagulare, afecțiuni hepatice, tulburări tiroidiene, diabet sau hipotensiune sau hipertensiune arterială.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați fost vreodată tratat pentru depresie sau orice alte tulburări psihice, stare de confuzie, stare de inconștiență, gânduri de sinucidere sau tentative de suicid, sau aveți istoric de abuz de o substanță (de exemplu alcool sau droguri).

Asigurați-vă că informați medicul dumneavoastră dacă luați medicamentul chinezesc pe bază de plante shosaikoto.

IntronA împreună cu alte medicamente

IntronA amplifică efectele substanțelor care încetinesc activitatea sistemului nervos, existând posibilitatea de a determina stare de somnolență. De aceea, întrebați medicul dumneavoastră sau

farmacistul în legătură cu consumul de băuturi alcoolice sau utilizarea de somnifere, sedative sau medicamente puternice pentru combaterea durerii.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați teofilină sau aminofilină pentru astm bronșic, sau dacă luați, sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusivdintre cele eliberate fără prescripție medicală, întrucât dozele unor medicamente pot necesita ajustări în timpul tratamentului cu IntronA.

Pacienții care au și infecție cu HIV: Acidoza lactică și înrăutățirea funcției hepatice sunt reacții adverse asociate cu tratamentul cu terapia antiretrovirală cu activitate intensă (TARAI), un tratament administrat în infecția cu HIV. Dacă sunteți tratat cu TARAI, adăugarea de IntronA și ribavirină poate să crească riscul acidozei lactice și a insuficienței hepatice. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza semnele și simptomele sugestive pentru aceste afecțiuni (aveți grijă să citiți și prospectul pentru ribavirină). În plus, pacienții cărora li se administrează tratament asociat cu IntronA și ribavirină, precum și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie (număr scăzut de celule sanguine roșii).

Dacă dumneavoastră utilizați telbivudină împreună cu interferon alfa-2a pegilat sau orice medicament de tip interferon injectabil, prezentați un risc mai mare de apariție a neuropatiei periferice (senzații de amorțeală, furnicături și/sau arsură la nivelul mâinilor și/sau picioarelor). Aceste evenimente pot fi de asemenea mai severe. Prin urmare, asocierea de IntronA și telbivudină este contraindicată.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusivdintre cele eliberate fără prescripție medicală.

IntronA împreună cu alimente, băuturi și alcool

În timpul tratamentului cu IntronA, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să consumați mai multe lichide, pentru a preveni scăderea tensiunii arteriale.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Studiile la animale gestante au evidențiat că interferonii au provocat uneori avort. Efectul asupra sarcinii la om este necunoscut.

Dacă vi s-a prescris IntronA în asociere cu ribavirină, ribavirinapoate fi foarte dăunătoare pentru copilul nenăscut, de aceea atât pacienții de sex feminin, cât și cei de sex masculin trebuie să fie deosebit de precauți în activitatea lor sexuală, dacă există vreo probabilitate de sarcină:

- dacă sunteți **fată** sau **femeie** de vârstă fertilă, trebuie să aveți un test de sarcină negativ înainte de începerea tratamentului, în fiecare lună în timpul tratamentului și 4 luni după oprirea acestuia. În timpul tratamentului cu ribavirină și 4 luni după terminarea acestuia, dumneavoastră trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă. Puteți discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră.

- dacă sunteți **bărbat** și utilizați ribavirină, nu trebuie să aveți raporturi sexuale cu o gravidă, decât dacă folosiți prezervativ. Aceasta va diminua posibilitatea ca ribavirina să ajungă în organismul partenerei dumneavoastră. Dacă partenera dumneavoastră nu este în prezent gravidă, dar este de vârstă fertilă, trebuie să facă teste de sarcină în fiecare lună în timpul tratamentului dumneavoastră și timp de 7 luni după oprirea acestuia. Acestea pot fi discutate cu medicul dumneavoastră. Dacă sunteți pacient, dumneavoastră sau partenera dumneavoastră trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu ribavirină și 7 luni după terminarea acestuia. Acest aspect poate fi discutat cu medicul dumneavoastră.

Nu se știe dacă acest medicament se excretă în laptele uman. De aceea, nu alăptați în timpul tratamentului cu IntronA. În tratamentul asociat cu ribavirină, aveți grijă să citiți secțiunile corespunzătoare din materialele informative ale produselor conținând ribavirină.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă medicamentul vă provoacă somnolență, oboseală sau stare de confuzie.

IntronA conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per 3 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați IntronA

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Medicul v-a prescris IntronA special pentru dumneavoastră și afecțiunea de care suferiți în prezent; nu dați acest medicament niciunei alte persoane.

Medicul dumneavoastră v-a stabilit exact doza de IntronA care trebuie administrată, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice. Doza variază în funcție de boala pentru care se administrează tratamentul.

În cazul în care vă administrați singur injecția de IntronA, aveți grijă ca doza care v-a fost prescrisă să fie clar menționată pe cutia de medicament pe care o primiți. Cel mai bine ar fi ca dozele care trebuie administrate de 3 ori pe săptămână să se administreze o dată la două zile.

Doza inițială obișnuită care se administrează pentru fiecare afecțiune este prezentată în cele ce urmează; cu toate acestea, dozele individuale pot să varieze, iar medicul vă poate modifica doza, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice:

Hepatită cronică B: 5 până la 10 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Hepatită cronică C: *Adulți* – 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirină sau administrat în monoterapie. *Copii cu vârsta de 3 ani peste și adolescenți* – 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirină (vă rugăm să citiți și prospectul pentru ribavirină).

Leucemie cu celule păroase: 2 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Leucemie mieloidă cronică: 4 – 5 milioane UI/m² zilnic, administrate subcutanat (sub piele).

Mielom multiplu: 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Limfom folicular: Concomitent cu chimioterapia, 5 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Tumoră carcinoidă: 5 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Melanom malign, terapie de inducție: 20 milioane UI/m², administrate intravenos, zilnic, timp de 5 zile pe săptămână, pe o perioadă de 4 săptămâni. Tratament de întreținere: 10 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză diferită de IntronA administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente (de exemplu citarabină, ribavirină). Dacă vi se recomandă IntronA în asociere cu un alt medicament, vă rugăm să citiți prospectul medicamentului care se

administrează în asociere. Medicul dumneavoastră va stabili schema terapeutică exactă și dozele în funcție de nevoile dumneavoastră. Dacă aveți impresia că efectul IntronA este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului sau farmacistului.

Administrare subcutanată:

IntronA se administrează, de obicei, subcutanat. Aceasta înseamnă că IntronA se injectează cu un ac scurt în țesutul adipos de sub piele. În cazul în care vă administrați singur acest medicament, veți fi instruit cum să pregătiți și cum să administrați injecția. Acest prospect cuprinde instrucțiuni detaliate pentru administrarea subcutanată (vezi pct. „CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR INTRONA” de la sfârșitul prospectului).

Perfuzie intravenoasă:

Perfuzia trebuie pregătită imediat înaintea administrării. Pentru a măsura doza necesară se poate utiliza orice mărime a flaconului; cu toate acestea, concentrația finală de interferon din soluția de clorură de sodiu nu trebuie să fie mai mică de 0,3 milioane UI/ml. Doza adecvată de IntronA se extrage din flacon (flacoane), se adaugă la 50 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) într-o pungă din PVC sau flacon de sticlă pentru administrare intravenoasă și se administrează într-un interval de 20 minute.

Nu se administrează niciun alt medicament prin perfuzie concomitent cu IntronA.

Doza de IntronA se administrează în fiecare zi programată de tratament. IntronA se administrează fie zilnic (de 5 sau 7 ori pe săptămână) fie de trei ori pe săptămână, o dată la două zile, de exemplu în zilele de luni, miercuri și vineri. Interferonii pot provoca o stare neobișnuită de oboseală; dacă vă autoadministrați acest medicament sau îl administrați unui copil, este recomandabil să o faceți înainte de culcare.

Utilizați întotdeauna IntronA exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Nu utilizați IntronA în doze mai mari sau pentru o perioadă mai îndelungată decât v-a prescris medicul.

Dacă utilizați mai mult IntronA decât trebuie

Informați medicul dumneavoastră sau farmacistul cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați IntronA

Dacă vă administrați singur tratamentul sau dacă administrați unui copil care urmează un tratament cu IntronA în asociere cu ribavirină, injectați doza recomandată de îndată ce vă amintiți și continuați apoi tratamentul ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă trebuie să vă injectați acest medicament în fiecare zi și uitați, în mod accidental, doza pentru o zi întregă, continuați tratamentul administrându-vă doza obișnuită a doua zi. Dacă este nevoie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Deși este posibil ca nu toate reacțiile adverse să apară, dacă totuși apar, acestea pot necesita îngrijire medicală.

Tulburări psihice și ale sistemului nervos central:

Unii pacienți prezintă depresie după administrarea de IntronA în monoterapie sau în asociere cu ribavirină și în unele cazuri aceștia au prezentat gânduri de amenințare a vieții altora, gânduri de suicid sau comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora). Unii pacienți chiar s-au sinucis. Dacă vi se pare că deveniți depresiv sau aveți gânduri de suicid sau modificări de comportament, cereți ajutor de urgență. Ați putea ruga un membru al familiei sau prieten apropiat să vă ajute să fiți atent la semne de depresie sau modificări de comportament.

Copiii și adolescenții au o predispoziție specială de a dezvolta depresie în timpul tratamentului cu IntronA și ribavirină. Contactați imediat medicul dumneavoastră sau cereți tratament de urgență în cazul în care aceștia prezintă simptome de comportament neobișnuit, se simt deprimați sau doresc să își facă rău singuri sau altora.

Creșterea și dezvoltarea (copii și adolescenți):

Pe parcursul anului de tratament cu IntronA în asociere cu ribavirină, câțiva copii și adolescenți nu au crescut sau nu au câștigat în greutate la fel de mult pe cât se aștepta. Câțiva dintre copii nu au atins înălțimea estimată într-o perioadă de 10-12 ani de la terminarea tratamentului.

Dacă apare oricare din următoarele reacții adverse, opriți tratamentul cu IntronA și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau prezentați-vă la camera de gardă a celui mai apropiat spital:

- umflarea mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, care pot fi însoțite de dificultate la înghițire sau respirație; urticarie; stare de leșin.

Toate aceste sunt reacții adverse foarte grave. Dacă prezentați aceste simptome, probabil că ați dezvoltat o reacție alergică gravă la IntronA. Este posibil să fie nevoie de intervenție medicală de urgență sau să vă internați în spital. Aceste reacții adverse foarte grave sunt foarte rare.

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă apare vreuna din următoarele reacții adverse:

- durere toracică sau tuse persistentă și severă; bătăi cardiace rapide sau neregulate; respirație dificilă, stare de confuzie, dificultatea păstrării stării de vigilență, senzație de amorțeală sau furnicături sau durere la nivelul mâinilor sau picioarelor; convulsii; tulburări ale somnului, ale capacității de gândire sau concentrare; alterarea stării psihice; gânduri de sinucidere, tentativă de suicid, comportament modificat sau agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), halucinații; durere severă de stomac; scaune negre sau ca păcura; prezența sângelui în scaune sau urină, hemoragie nazală severă; paloare asemănătoare cerii, valori crescute ale zahărului în sânge, febră sau frisoane declanșate după câteva săptămâni de tratament, dureri lombare sau pe laterale, dificultăți la micțiune, probleme în legătură cu ochii, vederea sau auzul, pierderea auzului, înroșirea sau ulceratii severe sau dureroase la nivelul pielii sau mucoaselor.

Acestea pot semnala reacții adverse grave pentru care poate fi necesară intervenția medicală de urgență. Medicul dumneavoastră vă va efectua teste sanguine pentru a se asigura că numărul de celule sanguine albe (celule care luptă împotriva infecțiilor) și celule sanguine roșii (celule care transportă fierul și oxigenul), trombocitele (celule care intervin în coagularea sângelui) și alte valori ale testelor de laborator sunt în limite normale. A fost raportată reducerea moderată și de cele mai multe ori reversibilă a tuturor celor trei tipuri de elemente figurate ale sângelui – globule albe, globule roșii și trombocite.

La începutul tratamentului cu IntronA, puteți prezenta o reacție asemănătoare gripei, cu febră, oboseală, cefalee, dureri musculare, dureri articulare și senzație de frig/frisoane. Dacă apar aceste simptome este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande tratament cu paracetamol.

Reacțiile adverse posibile prezentate mai jos sunt grupate în funcție de frecvența de apariție:

Foarte frecvente	(afectează mai mult de 1 pacient din 10)
Frecvente	(afectează 1 până la 10 pacienți din 100)
Mai puțin frecvente	(afectează 1 până la 10 pacienți din 1000)
Rare	(afectează 1 până la 10 pacienți din 10000)
Foarte rare	(afectează mai puțin de 1 pacient din 10000)
Cu frecvență necunoscută	(frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Au fost raportate următoarele reacții adverse:

Reacții adverse foarte frecvent raportate:

durere, umflare și înroșire sau leziuni pe piele la locul injectării, căderea părului, amețeli, modificarea poftei de mâncare, dureri de stomac sau abdominale, diaree, greață (senzație de rău), infecție virală, depresie, labilitate emoțională, insomnie, anxietate, durere în gât și durere la înghițit,

oboseală, friguri/frisoane, febră, simptome asemănătoare gripei, senzație de disconfort general, durere de cap, scădere în greutate, vărsături, iritabilitate, slăbiciune, modificări bruște ale stării de dispoziție, tuse (uneori severă), respirație dificilă, mâncărime, uscăciunea pielii, erupție cutanată, durere musculară brusc apărută și severă, dureri articulare, dureri musculo-scheletice, modificări ale valorilor testelor sanguine de laborator, incluzând scăderea numărului de globule albe. Unii copii au avut o scădere a ratei de creștere (în înălțime și greutate).

Reacții adverse frecvent raportate:

sete, deshidratare, creșterea tensiunii arteriale, migrenă, mărirea ganglionilor, înroșirea feței, tulburări menstruale, scăderea dinamicii sexuale, tulburări vaginale, sâni dureroși, dureri la nivelul testiculelor, disfuncții tiroidiene, înroșirea gingiilor, senzație de gură uscată, înroșire sau durere la nivelul mucoasei bucale sau limbii, dureri dentare sau tulburări dentare, herpes simplex (vezicule datorate febrei), modificarea gustului, deranjament stomacal, dispepsie (senzație de arsură în capul pieptului), constipație, mărirea ficatului (afecțiuni hepatice, uneori severe), scaune moi, enurezis nocturn la copii, inflamarea sinusurilor, bronșită, dureri oculare, afecțiuni ale glandelor lacrimale, conjunctivită („ochi roz”), agitație, somnolență, somnambulism, tulburări de comportament, nervozitate, nas înfundat sau cu secreții abundente, strănut, respirație rapidă, paloare sau înroșirea pielii, echimoze, afecțiuni ale pielii și ale unghiilor, psoriazis (nou sau agravat), transpirații abundente, nevoie imperioasă de a urina, tremor fin, scăderea sensibilității la atingere, artrită.

Reacții adverse raportate mai puțin frecvent:

infecție bacteriană, senzație de înțepături și amorțeli și pericardită (inflamarea învelișului inimii).

Reacții adverse rar raportate:

pneumonie.

Reacții adverse foarte rar raportate:

scăderea tensiunii arteriale, umflarea feței, diabet zaharat, crampe musculare, durere de spate, tulburări renale, tulburări nervoase, sângerarea gingiilor, anemie aplastică. A fost raportată aplazia pură a globulelor roșii, o afecțiune în care producția de globule roșii sanguine a fost oprită sau redusă. Acestea determină anemie severă, ale cărei simptome includ oboseală neobișnuită și lipsă de energie. Foarte rar s-au raportat cazuri de sarcoidoză (o boală care se caracterizează prin febră persistentă, scădere în greutate, dureri și umflări articulare, leziuni ale pielii și umflarea ganglionilor). Au fost înregistrate foarte rar pierderi ale stării de conștiență, mai ales la pacienți în vârstă, tratați cu doze mari. Au fost raportate cazuri de accidente vasculare cerebrale (evenimente cerebrovasculare). Dacă apare vreunul din aceste simptome luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse cu frecvență necunoscută:

Au fost raportate, dar cu frecvență necunoscută, tulburări parodontale (care afectează gingiile) și dentare, modificarea culorii limbii, alterarea stării psihice, pierderea stării de conștiență, reacții de hipersensibilitate acută, incluzând urticarie (blânde), angioedem (umflarea mâinilor, picioarelor, articulațiilor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, care poate determina dificultate la înghițire sau la respirație), bronhoconstricție și șoc anafilactic (o reacție alergică severă a întregului corp). În plus, după utilizarea IntronA au fost raportate sindromul Vogt-Koyanagi-Harada (o boală inflamatorie autoimună care afectează ochii, pielea și membranele urechilor, creierului și măduvei spinării), gânduri de amenințare a vieții altora, manie (entuziasm excesiv sau nemotivat), tulburări bipolare (tulburări de dispoziție caracterizate prin alternarea episoadelor de tristețe cu episoade de exuberanță), insuficiență cardiacă congestivă, revărsat pericardic [o acumulare de lichid care se dezvoltă între pericard (membrana care acoperă inima) și inimă], fibroză pulmonară (cicatrizarea plămânilor) și reactivarea hepatitei B la pacienții cu infecție concomitentă VHB/VHC (reapariția hepatitei B).

Hipertensiune arterială pulmonară - o boală în care se produce îngustarea severă a vaselor de sânge de la nivelul plămânilor, determinând presiune crescută a sângelui în vasele sanguine care transportă sângele de la inimă la plămâni. Aceasta poate să apară în special la pacienții cu factori de risc, cum sunt infecție

cu HIV sau boli severe ale ficatului (ciroză). Această reacție adversă poate apărea la diferite momente în timpul tratamentului, de obicei la câteva luni după inițierea tratamentului cu IntronA.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează IntronA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

Pentru a fi transportată pe termen scurt, soluția trebuie păstrată în afara frigiderului la sau sub 25°C timp de cel mult șapte zile înainte de a fi utilizată. IntronA poate fi repus la frigider în orice moment pe perioada acestor șapte zile. Dacă medicamentul nu este utilizat în această perioadă de șapte zile trebuie aruncat.

Odată deschis, medicamentul poate fi păstrat pentru maximum 28 zile la 2°C – 8°C.

Nu utilizați IntronA dacă observați modificări ale aspectului IntronA.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține IntronA

- Substanța activă este interferon alfa-2b recombinant. Fiecare flacon conține 18 milioane UI în 3 ml soluție.
- Celelalte componente sunt fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, edetat disodiu, clorură de sodiu, m-crezol, polisorbit 80 și apă pentru preparate injectabile.
- Un ml soluție conține interferon alfa-2b 6 milioane UI

Cum arată IntronA și conținutul ambalajului

IntronA este disponibil sub formă de soluție injectabilă sau perfuzabilă. Soluția limpede și incoloră este conținută în flacon din sticlă.

IntronA este disponibil în nouă mărimi diferite de ambalaj:

- Cutie cu 1 flacon
- Cutie cu 1 flacon, 6 seringi pentru injecție a 1 ml, 6 ace pentru injecție și 12 tamponi dezinfectanți
- Cutie cu 1 flacon, 6 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și dispozitiv de protecție pentru ac și 12 tamponi dezinfectanți
- Cutie cu 2 flacoane
- Cutie cu 2 flacoane, 12 seringi pentru injecție a 1 ml, 12 ace pentru injecție și 24 tamponi dezinfectanți
- Cutie cu 2 flacoane, 12 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și dispozitiv de protecție pentru ac și 24 tamponi dezinfectanți

- Cutie cu 12 flacoane
- Cutie cu 12 flacoane, 72 seringi pentru injecție a 1 ml, 72 ace pentru injecție și 144 tampona dezinfectante
- Cutie cu 12 flacoane, 72 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și dispozitiv de protecție pentru ac și 144 tampona dezinfectante

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

SP Labo N.V.
 Industriepark 30
 B-2220 Heist-op-den-Berg
 Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
 Tél/Tel: +32(0)27766211
 dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
 Tel. +370 5 278 02 47
 msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
 Тел.: +359 2 819 3737
 info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
 Tél/Tel: +32(0)27766211
 dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
 Tel: +420 233 010 111
 dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
 Tel.: +36 1 888 5300
 hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
 Tlf: + 45 4482 4000
 dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
 Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
 malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
 Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
 e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
 medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
 Tel.: +372 6144 200
 msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
 Tlf: +47 32 20 73 00
 msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
 Τηλ: +30 210 98 97 300
 dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
 Tel: +43 (0) 1 26 044
 msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@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

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
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
dpoc_czechslovak@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

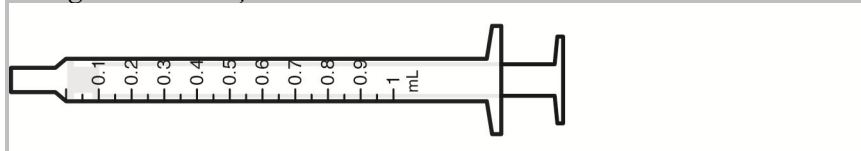
Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente..

CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR INTRONA

Seringă cu ac neatașat



Următoarele instrucțiuni vă explică cum să vă injectați singur IntronA. Vă rugăm să citiți instrucțiunile cu atenție și să le urmați punct cu punct. Medicul dumneavoastră sau asistenta acestuia/acesteia vă vor instrui cum să vă injectați singur IntronA. Nu încercați să vă faceți singur injecția dacă nu sunteți sigur că ați înțeles procedura și cerințele autoinjectării.

Pregătire

Înainte de a începe, pregătiți articolele necesare:

- un flacon IntronA soluție injectabilă;
- o seringă (de exemplu de 1 ml);
- un ac pentru injecție subcutanată [de exemplu 0,4 x 13 mm (calibrul 27, 0,5 inch)];
- un tampon dezinfectant.

Spălați-vă mâinile cu atenție.

Măsurarea dozei de IntronA

Scoateți capacul flaconului. Dacă acesta este un flacon multidoză va fi necesar să scoateți capacul doar la prima doză. Curățați dopul de cauciuc al flaconului care conține soluția de IntronA cu un tampon dezinfectant.

Scoateți seringă din ambalaj. Nu atingeți vârful seringii. Luați acul și fixați-l bine în vârful seringii. Îndepărtați învelișul de protecție al acului, fără să atingeți acul și umpleți seringă cu aer, trăgând pistonul până la nivelul care reprezintă doza prescrisă de medicul dumneavoastră.

Țineți flaconul cu IntronA în poziție verticală fără să atingeți cu mâna partea superioară dezinfectată a flaconului.

Introduceți acul în flaconul cu soluția de IntronA și injectați aer în flacon.

Cu o mână, întoarceți flaconul și seringă cu partea superioară în jos. Aveți grijă ca vârful acului să rămână în soluția de IntronA. Cu cealaltă mână veți putea acționa pistonul seringii. Trageți ușor pistonul pentru a extrage în seringă doza necesară prescrisă de medicul dumneavoastră.

Scoateți acul din flacon și verificați să nu existe bule de aer în seringă. Dacă observați bule, trageți pistonul ușor înapoi; loviți ușor seringă, ținând acul îndreptat în sus, până în momentul dispariției bulelor. Împingeți ușor pistonul până ajunge în dreptul dozei corecte.

Volumul de soluție care trebuie extras corespunzător dozei:

Volum (ml)	Doza corespunzătoare (milioane UI) pentru IntronA 18 milioane UI/3 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Reașezați învelișul de protecție pe ac și puneți seringă cu acul fixat, pe o suprafață plană.

Aveți grijă ca soluția să aibă temperatura camerei, până la 25°C. Dacă soluția este rece, încălziți seringă ținând-o între palme. Verificați vizual soluția înainte de a o administra: aceasta trebuie să fie limpede și incoloră. Nu utilizați soluția dacă apar modificări de culoare sau dacă există particule. În acest moment vă puteți injecta doza.

Injectarea soluției

Alegeți locul injectării. Cele mai bune locuri pentru injectare sunt țesuturile care au un strat de grăsime între piele și mușchi: coapsă, zona exterioară a brațului (puteți avea nevoie de ajutorul unei alte persoane pentru a vă administra injecția în acest loc), abdomen (exceptând zona ombilicului sau a taliei). Dacă sunteți foarte slab, administrați injecția numai în coapsă sau în zona exterioară a brațului. Schimbați de fiecare dată locul injectării.

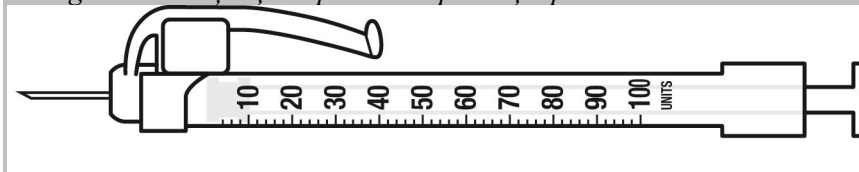
Curățați și dezinfectați suprafața de piele de la locul în care urmează să faceți injecția. Așteptați ca zona să se usuce. Îndepărtați învelișul de protecție al acului. Cu o mână, realizați un pliu cutanat. Cu cealaltă mână, țineți seringă în poziția în care țineți un creion. Introduceți acul în piele dintr-un unghi de 45° până la 90°. Injectați soluția, împingând ușor pistonul până la capăt.

Scoateți acul din piele. Apăsați locul injectării cu un mic bandaj sau tifon, dacă este necesar, câteva secunde. Nu masați locul injectării. Dacă sângerează, acoperiți-l cu un bandaj adeziv.

Flaconul și materialele de unică folosință pentru injecție trebuie aruncate. Aruncați seringă și acul în condiții de siguranță, într-un recipient închis. În cazul flacoanelor multidoză, nu uitați să le repuneți la frigider.

CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR INTRONA

Seringă cu ac atașat și dispozitiv de protecție pentru ac



Următoarele instrucțiuni vă explică cum să vă injectați singur IntronA. Vă rugăm să citiți instrucțiunile cu atenție și să le urmați punct cu punct. Medicul dumneavoastră sau asistenta acestuia/acesteia vă vor instrui cum să vă injectați singur IntronA. Nu încercați să vă faceți singur injecția dacă nu sunteți sigur că ați înțeles procedura și cerințele autoinjectării.

Pregătire

Înainte de a începe, pregătiți articolele necesare:

- un flacon IntronA soluție injectabilă;
- o seringă de 1 ml cu ac atașat și dispozitiv de protecție pentru ac (seringă BD SafetyGlide);
- un tampon dezinfectant.

Spălați-vă mâinile cu atenție.

Măsurarea dozei de IntronA

Scoateți capacul flaconului. Dacă acesta este un flacon multidoză va fi necesar să scoateți capacul doar la prima doză. Curățați dopul de cauciuc al flaconului care conține soluția de IntronA cu un tampon dezinfectant.

Scoateți seringă din ambalaj. Rotiți dispozitivul de protecție al acului pentru orientarea vârfului acului sau vizualizarea scalei gradate a seringii

Îndepărtați învelișul de protecție al acului, fără să atingeți acul și umpleți seringă cu aer, trăgând pistonul până la nivelul care reprezintă doza prescrisă de medicul dumneavoastră.

Țineți flaconul cu IntronA în poziție verticală fără să atingeți cu mâna partea superioară dezinfectată a flaconului.

Introduceți acul în flaconul cu soluția de IntronA și injectați aer în flacon.

Cu o mână, întoarceți flaconul și seringă cu partea superioară în jos. Aveți grijă ca vârful acului să rămână în soluția de IntronA. Cu cealaltă mână veți putea acționa pistonul seringii. Trageți ușor pistonul pentru a extrage în seringă doza necesară prescrisă de medicul dumneavoastră (Diagrama A).

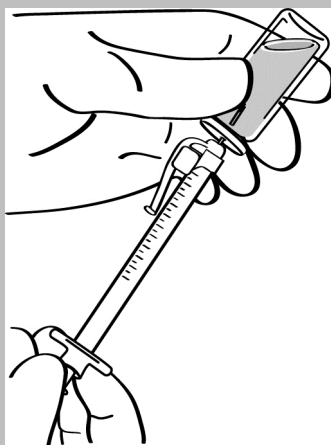


Diagrama A

Scoateți acul din flacon și verificați să nu existe bule de aer în seringă. Dacă observați bule, trageți pistonul ușor înapoi; loviți ușor seringă, ținând acul îndreptat în sus, până în momentul dispariției bulelor. Împingeți ușor pistonul până ajunge în dreptul dozei corecte.

Volumul de soluție care trebuie extras corespunzător dozei:

Volum (ml)	Doza corespunzătoare (milioane UI) pentru IntronA 18 milioane UI/3 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Reașezați învelișul de protecție pe ac și puneți seringă cu acul fixat, pe o suprafață plană.

Aveți grijă ca soluția să aibă temperatura camerei, până la 25°C. Dacă soluția este rece, încălziți seringă ținând-o între palme. Verificați vizual soluția înainte de a o administra: aceasta trebuie să fie limpede și incoloră. Nu utilizați soluția dacă apar modificări de culoare sau dacă există particule. În acest moment vă puteți injecta doza.

Injecția soluției

Alegeți locul injectării. Cele mai bune locuri pentru injecție sunt țesuturile care au un strat de grăsime între piele și mușchi: coapsă, zona exterioară a brațului (puteți avea nevoie de ajutorul unei alte persoane pentru a vă administra injecția în acest loc), abdomen (exceptând zona ombilicului sau a taliei). Dacă sunteți foarte slab, administrați injecția numai în coapsă sau în zona exterioară a brațului. Schimbați de fiecare dată locul injectării.

Curățați și dezinfectați suprafața de piele de la locul în care urmează să faceți injecția. Așteptați ca zona să se usuce. Îndepărtați învelișul de protecție al acului. Pentru confortul pacientului, dispozitivul de protecție al acului poate fi rotit pentru a facilita injecția (Diagrama B).

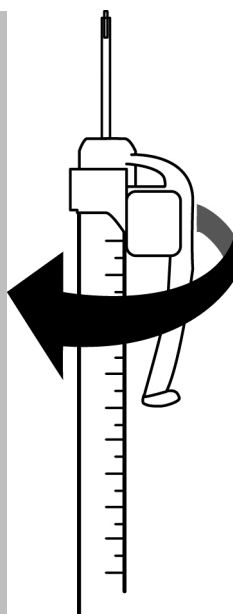


Diagrama B

Cu o mână, realizați un pliu cutanat. Cu cealaltă mână, țineți seringă în poziția în care țineți un creion. Introduceți acul în piele dintr-un unghi de 45° până la 90°. Injectați soluția, împingând ușor pistonul până la capăt (Diagrama C).

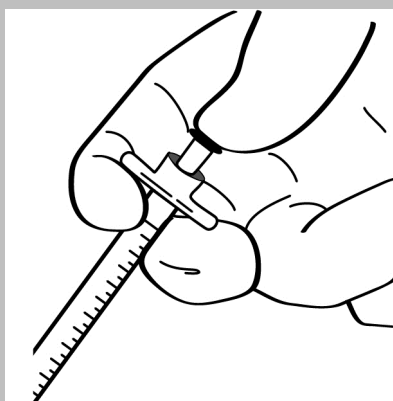


Diagrama C

Scoateți acul din piele. Apăsați locul injectării cu un mic bandaj sau tifon, dacă este necesar, câteva secunde. Nu masați locul injectării. Dacă sângerează, acoperiți-l cu un bandaj adeziv.

Flaconul și materialele de unică folosință pentru injecție trebuie aruncate. Activați mecanismul de siguranță al seringii după extragerea acului de la locul de injectare împingând mânerul dispozitivului complet înainte, până când mânerul dispozitivului este complet extins și vârful acului este acoperit (Diagrama D). Confirmați vizual că mânerul dispozitivului este complet extins și vârful acului este acoperit. În cazul în care nu puteți activa mecanismul de siguranță, aruncați imediat seringă într-un recipient autorizat pentru colectarea obiectelor ascuțite. Aruncați seringă cu acul atașat în condiții de siguranță, într-un recipient închis. În cazul flacoanelor multidoză, nu uitați să le repuneți la frigider.

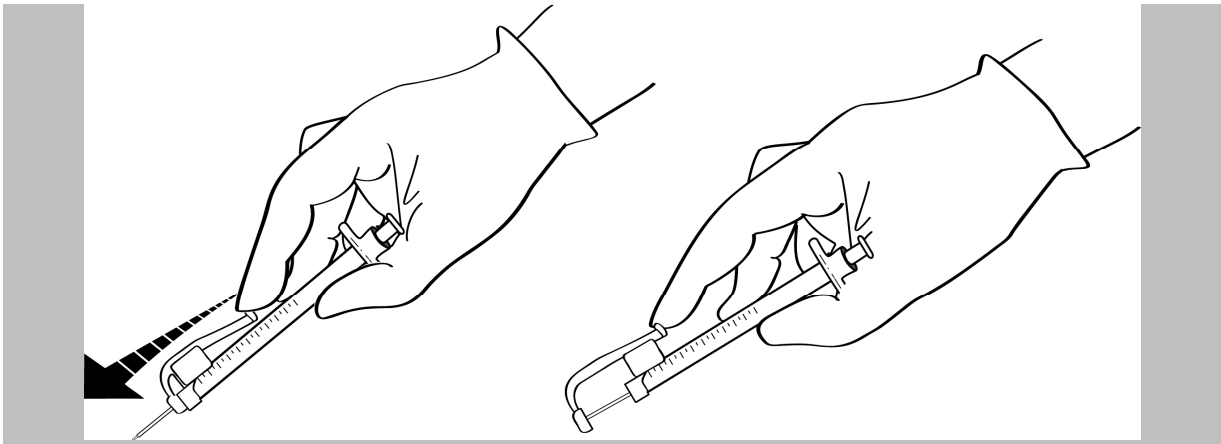


Diagrama D

Reprezentant autorizat:
BD, Laagstraat 57, B-9140
Temse, Belgia

Prospect: Informații pentru utilizator

IntronA 25 milioane UI/2,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă Interferon alfa-2b

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este IntronA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați IntronA
3. Cum să utilizați IntronA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează IntronA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este IntronA și pentru ce se utilizează

IntronA (interferon alfa-2b) modifică răspunsul sistemului imunitar al organismului, ajutând la combaterea infecțiilor și a bolilor severe.

IntronA este utilizat la adulți pentru tratamentul anumitor boli care afectează sângele, măduva osoasă, ganglionii limfatici sau pielea și care se pot extinde în organism. Printre acestea se numără: leucemia cu celule păroase, leucemia mieloidă cronică, mielomul multiplu, limfomul folicular, tumorile carcinoide și melanomul malign.

IntronA este, de asemenea, utilizat la adulți pentru tratamentul hepatitei cronice B sau C, care sunt infecții virale ale ficatului.

IntronA este utilizat în asociere cu ribavirină la copii cu vârsta de 3 ani și peste și adolescenți, cu hepatită cronică C, netratați anterior.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați IntronA

Nu utilizați IntronA

- dacă sunteți alergic la interferon sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- dacă aveți o boală cardiacă severă.
- dacă aveți o afecțiune renală sau hepatică.
- dacă aveți o boală hepatică decompensată (necontrolată) în stadiu avansat.
- dacă aveți hepatită și ați fost tratat recent cu medicamente care suprimă sistemul imunitar (alte tratamente în afara tratamentului de scurtă durată cu medicamente de tip cortizon).
- dacă aveți antecedente de convulsii.
- dacă aveți antecedente de boală autoimună sau ați suferit un transplant de organ și utilizați medicamente care suprimă sistemul imunitar (sistemul imunitar vă protejează împotriva infecțiilor).

- dacă aveți o afecțiune tiroidiană care nu este bine controlată.
- dacă vă aflați sub tratament cu telbivudină (vezi pct. „IntronA împreună cu alte medicamente”).

Copii și adolescenți:

- dacă ați avut afecțiuni nervoase sau mintale grave, cum ar fi depresia sau gânduri de sinucidere.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați IntronA, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale

- dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă (vezi punctul „Sarcina și alăptarea”).
- dacă sunteți tratat pentru boli mintale sau ați fost tratat în trecut pentru orice alte tulburări nervoase sau mintale, incluzând depresie (cum sunt sentimente de tristețe, respingere) sau comportament suicidal sau criminal (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”). Utilizarea de interferon alfa-2b la copii și adolescenți cu tulburări psihice severe prezente sau în antecedente este contraindicată (vezi punctul „Nu utilizați IntronA”).
- dacă aveți ciroză hepatică sau alte afecțiuni hepatice (altele decât hepatita B sau C).
- dacă aveți psoriazis, acesta se poate agrava în cursul tratamentului cu IntronA.
- în timpul tratamentului cu IntronA, puteți fi expus temporar unui risc mai mare de a contracta o infecție. Adresați-vă medicului în cazul în care credeți că aveți o infecție.
- dacă dezvoltăți simptome asociate unei răceli sau altei infecții respiratorii, cum ar fi febră, tuse sau orice dificultate în respirație, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- dacă observați apariția unor sângerări sau echimoze neobișnuite, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- dacă dezvoltăți simptome de reacție alergică severă (cum ar fi: dificultate în respirație, respirație șuierătoare sau urticarie) în timpul tratamentului cu acest medicament, adresați-vă imediat medicului.
- dacă sunteți tratat în același timp și pentru HIV (vezi punctul „IntronA împreună cu alte medicamente”).
- dacă aveți o infecție actuală sau anterioară cu virusul hepatitic B, deoarece este posibil ca medicul dumneavoastră să dorească să vă monitorizeze cu atenție.
- dacă ați suferit un transplant de organ, de exemplu de rinichi sau de ficat, tratamentul cu interferon poate crește riscul de rejecție. Asigurați-vă că veți discuta aceasta cu medicul dumneavoastră.

Tulburările dentare și ale gingiilor care pot conduce la pierderea danturii au fost raportate la pacienții la care s-a administrat tratament asociat cu IntronA și ribavirină. În plus, uscăciunea gurii poate avea un efect dăunător asupra danturii și mucoasei bucale pe durata tratamentului asociat cu IntronA și ribavirină. Este necesar să vă spălați pe dinți de două ori pe zi și să faceți examene dentare regulate. În plus, unii pacienți pot prezenta vărsături. Dacă aveți această reacție, asigurați-vă că v-ați clătit bine gura după episod.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată infarct miocardic sau probleme cu inima; dacă aveți în antecedente tulburări respiratorii sau pneumonie, tulburări de coagulare, afecțiuni hepatice, tulburări tiroidiene, diabet sau hipotensiune sau hipertensiune arterială.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați fost vreodată tratat pentru depresie sau orice alte tulburări psihice, stare de confuzie, stare de inconștiență, gânduri de sinucidere sau tentative de suicid, sau aveți istoric de abuz de o substanțe (de exemplu alcool sau droguri).

Asigurați-vă că informați medicul dumneavoastră dacă luați medicamentul chinezesc pe bază de plante shosaikoto.

IntronA împreună cu alte medicamente

IntronA amplifică efectele substanțelor care încetinesc activitatea sistemului nervos, existând posibilitatea de a determina stare de somnolență. De aceea, întrebați medicul dumneavoastră sau

farmacistul în legătură cu consumul de băuturi alcoolice sau utilizarea de somnifere, sedative sau medicamente puternice pentru combaterea durerii.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați teofilină sau aminofilină pentru astm bronșic, sau dacă luați, sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusivdintre cele eliberate fără prescripție medicală, întrucât dozele unor medicamente pot necesita ajustări în timpul tratamentului cu IntronA.

Pacienții care au și infecție cu HIV: Acidoza lactică și înrăutățirea funcției hepatice sunt reacții adverse asociate cu tratamentul cu terapia antiretrovirală cu activitate intensă (TARAI), un tratament administrat în infecția cu HIV. Dacă sunteți tratat cu TARAI, adăugarea de IntronA și ribavirină poate să crească riscul acidozei lactice și a insuficienței hepatice. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza semnele și simptomele sugestive pentru aceste afecțiuni (aveți grijă să citiți și prospectul pentru ribavirină). În plus, pacienții cărora li se administrează tratament asociat cu IntronA și ribavirină, precum și zidovudină pot prezenta un risc crescut de a dezvolta anemie (număr scăzut de celule sanguine roșii).

Dacă dumneavoastră utilizați telbivudină împreună cu interferon alfa-2a pegilat sau orice medicament de tip interferon injectabil, prezentați un risc mai mare de apariție a neuropatiei periferice (senzații de amorțeală, furnicături și/sau arsură la nivelul mâinilor și/sau picioarelor). Aceste evenimente pot fi de asemenea mai severe. Prin urmare, asocierea de IntronA și telbivudină este contraindicată.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusivdintre cele eliberate fără prescripție medicală.

IntronA împreună cu alimente, băuturi și alcool

În timpul tratamentului cu IntronA, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să consumați mai multe lichide, pentru a preveni scăderea tensiunii arteriale.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Studiile la animale gestante au evidențiat că interferonii au provocat uneori avort. Efectul asupra sarcinii la om este necunoscut.

Dacă vi s-a prescris IntronA în asociere cu ribavirină, ribavirină poate fi foarte dăunătoare pentru copilul nenăscut, de aceea atât pacienții de sex feminin, cât și cei de sex masculin trebuie să fie deosebit de precauți în activitatea lor sexuală, dacă există vreo probabilitate de sarcină:

- dacă sunteți **fată** sau **femeie** de vârstă fertilă, trebuie să aveți un test de sarcină negativ înainte de începerea tratamentului, în fiecare lună în timpul tratamentului și 4 luni după oprirea acestuia. În timpul tratamentului cu ribavirină și 4 luni după terminarea acestuia, dumneavoastră trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă. Puteți discuta acest aspect cu medicul dumneavoastră.

- dacă sunteți **bărbat** și utilizați ribavirină, nu trebuie să aveți raporturi sexuale cu o gravidă, decât dacă folosiți prezervativ. Aceasta va diminua posibilitatea ca ribavirina să ajungă în organismul partenerei dumneavoastră. Dacă partenera dumneavoastră nu este în prezent gravidă, dar este de vârstă fertilă, trebuie să facă teste de sarcină în fiecare lună în timpul tratamentului dumneavoastră și timp de 7 luni după oprirea acestuia. Acestea pot fi discutate cu medicul dumneavoastră. Dacă sunteți pacient, dumneavoastră sau partenera dumneavoastră trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu ribavirină și 7 luni după terminarea acestuia. Acest aspect poate fi discutat cu medicul dumneavoastră.

Nu se știe dacă acest medicament se excretă în laptele uman. De aceea, nu alăptați în timpul tratamentului cu IntronA. În tratamentul asociat cu ribavirină, aveți grijă să citiți secțiunile corespunzătoare din materialele informative ale produselor conținând ribavirină.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă medicamentul vă provoacă somnolență, oboseală sau stare de confuzie.

IntronA conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per 2,5 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați IntronA

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Medicul v-a prescris IntronA special pentru dumneavoastră și afecțiunea de care suferiți în prezent; nu dați acest medicament niciunei alte persoane.

Medicul dumneavoastră v-a stabilit exact doza de IntronA care trebuie administrată, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice. Doza variază în funcție de boala pentru care se administrează tratamentul.

În cazul în care vă administrați singur injecția de IntronA, aveți grijă ca doza care v-a fost prescrisă să fie clar menționată pe cutia de medicament pe care o primiți. Cel mai bine ar fi ca dozele care trebuie administrate de 3 ori pe săptămână să se administreze o dată la două zile.

Doza inițială obișnuită care se administrează pentru fiecare afecțiune este prezentată în cele ce urmează; cu toate acestea, dozele individuale pot să varieze, iar medicul vă poate modifica doza, în funcție de nevoile dumneavoastră specifice:

Hepatită cronică B: 5 până la 10 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Hepatită cronică C: *Adulți* – 3 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirină sau administrat în monoterapie. *Copii cu vârsta de 3 ani peste și adolescenți* – 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele) în asociere cu ribavirină (vă rugăm să citiți și prospectul pentru ribavirină).

Leucemie cu celule păroase: 2 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Leucemie mieloidă cronică: 4 – 5 milioane UI/m² zilnic, administrate subcutanat (sub piele).

Mielom multiplu: 3 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Limfom folicular: Concomitent cu chimioterapia, 5 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Tumoră carcinoidă: 5 milioane UI, de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Melanom malign, terapie de inducție: 20 milioane UI/m², administrate intravenos, zilnic, timp de 5 zile pe săptămână, pe o perioadă de 4 săptămâni. Tratament de întreținere: 10 milioane UI/m², de trei ori pe săptămână (o dată la două zile), administrate subcutanat (sub piele).

Medicul dumneavoastră vă poate recomanda o doză diferită de IntronA administrat în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente (de exemplu citarabină, ribavirină). Dacă vi se recomandă IntronA în asociere cu un alt medicament, vă rugăm să citiți prospectul medicamentului care se

administrează în asociere. Medicul dumneavoastră va stabili schema terapeutică exactă și dozele în funcție de nevoile dumneavoastră. Dacă aveți impresia că efectul IntronA este prea puternic sau prea slab, adresați-vă medicului sau farmacistului.

Administrare subcutanată:

IntronA se administrează, de obicei, subcutanat. Aceasta înseamnă că IntronA se injectează cu un ac scurt în țesutul adipos de sub piele. În cazul în care vă administrați singur acest medicament, veți fi instruit cum să pregătiți și cum să administrați injecția. Acest prospect cuprinde instrucțiuni detaliate pentru administrarea subcutanată (vezi pct. „CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR INTRONA” de la sfârșitul prospectului).

Perfuzie intravenoasă:

Perfuzia trebuie pregătită imediat înaintea administrării. Pentru a măsura doza necesară se poate utiliza orice mărime a flaconului; cu toate acestea, concentrația finală de interferon din soluția de clorură de sodiu nu trebuie să fie mai mică de 0,3 milioane UI/ml. Doza adecvată de IntronA se extrage din flacon (flacoane), se adaugă la 50 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) într-o pungă din PVC sau flacon de sticlă pentru administrare intravenoasă și se administrează într-un interval de 20 minute.

Nu se administrează niciun alt medicament prin perfuzie concomitent cu IntronA.

Doza de IntronA se administrează în fiecare zi programată de tratament. IntronA se administrează fie zilnic (de 5 sau 7 ori pe săptămână) fie de trei ori pe săptămână, o dată la două zile, de exemplu în zilele de luni, miercuri și vineri. Interferonii pot provoca o stare neobișnuită de oboseală; dacă vă autoadministrați acest medicament sau îl administrați unui copil, este recomandabil să o faceți înainte de culcare.

Utilizați întotdeauna IntronA exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Nu utilizați IntronA în doze mai mari sau pentru o perioadă mai îndelungată decât v-a prescris medicul.

Dacă utilizați mai mult IntronA decât trebuie

Informați medicul dumneavoastră sau farmacistul cât mai curând posibil.

Dacă uitați să utilizați IntronA

Dacă vă administrați singur tratamentul sau dacă administrați unui copil care urmează un tratament cu IntronA în asociere cu ribavirină, injectați doza recomandată de îndată ce vă amintiți și continuați apoi tratamentul ca de obicei. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă trebuie să vă injectați acest medicament în fiecare zi și uitați, în mod accidental, doza pentru o zi întregă, continuați tratamentul administrându-vă doza obișnuită a doua zi. Dacă este nevoie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Deși este posibil ca nu toate reacțiile adverse să apară, dacă totuși apar, acestea pot necesita îngrijire medicală.

Tulburări psihice și ale sistemului nervos central:

Unii pacienți prezintă depresie după administrarea de IntronA în monoterapie sau în asociere cu ribavirină și în unele cazuri aceștia au prezentat gânduri de amenințare a vieții altora, gânduri de suicid sau comportament agresiv (uneori îndreptat împotriva altora). Unii pacienți chiar s-au sinucis. Dacă vi se pare că deveniți depresiv sau aveți gânduri de suicid sau modificări de comportament, cereți ajutor de urgență. Ați putea ruga un membru al familiei sau prieten apropiat să vă ajute să fiți atent la semne de depresie sau modificări de comportament.

Copiii și adolescenții au o predispoziție specială de a dezvolta depresie în timpul tratamentului cu IntronA și ribavirină. Contactați imediat medicul dumneavoastră sau cereți tratament de urgență în cazul în care aceștia prezintă simptome de comportament neobișnuit, se simt deprimați sau doresc să își facă rău singuri sau altora.

Creșterea și dezvoltarea (copii și adolescenți):

Pe parcursul anului de tratament cu IntronA în asociere cu ribavirină, câțiva copii și adolescenți nu au crescut sau nu au câștigat în greutate la fel de mult pe cât se aștepta. Câțiva dintre copii nu au atins înălțimea estimată într-o perioadă de 10-12 ani de la terminarea tratamentului.

Dacă apare oricare din următoarele reacții adverse, opriți tratamentul cu IntronA și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau prezentați-vă la camera de gardă a celui mai apropiat spital:

- umflarea mâinilor, picioarelor, gleznelor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, care pot fi însoțite de dificultate la înghițire sau respirație; urticarie; stare de leșin.

Toate aceste sunt reacții adverse foarte grave. Dacă prezentați aceste simptome, probabil că ați dezvoltat o reacție alergică gravă la IntronA. Este posibil să fie nevoie de intervenție medicală de urgență sau să vă internați în spital. Aceste reacții adverse foarte grave sunt foarte rare.

Luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră dacă apare vreuna din următoarele reacții adverse:

- durere toracică sau tuse persistentă și severă; bătăi cardiace rapide sau neregulate; respirație dificilă, stare de confuzie, dificultatea păstrării stării de vigilență, senzație de amorțeală sau furnicături sau durere la nivelul mâinilor sau picioarelor; convulsii; tulburări ale somnului, ale capacității de gândire sau concentrare; alterarea stării psihice; gânduri de sinucidere, tentativă de suicid, comportament modificat sau agresiv (uneori îndreptat împotriva altora), halucinații; durere severă de stomac; scaune negre sau ca păcura; prezența sângelui în scaune sau urină, hemoragie nazală severă; paloare asemănătoare cerii, valori crescute ale zahărului în sânge, febră sau frisoane declanșate după câteva săptămâni de tratament, dureri lombare sau pe laterale, dificultăți la micțiune, probleme în legătură cu ochii, vederea sau auzul, pierderea auzului, înroșirea sau ulceratii severe sau dureroase la nivelul pielii sau mucoaselor.

Acestea pot semnala reacții adverse grave pentru care poate fi necesară intervenția medicală de urgență. Medicul dumneavoastră vă va efectua teste sanguine pentru a se asigura că numărul de celule sanguine albe (celule care luptă împotriva infecțiilor) și celule sanguine roșii (celule care transportă fierul și oxigenul), trombocitele (celule care intervin în coagularea sângelui) și alte valori ale testelor de laborator sunt în limite normale. A fost raportată reducerea moderată și de cele mai multe ori reversibilă a tuturor celor trei tipuri de elemente figurate ale sângelui – globule albe, globule roșii și trombocite.

La începutul tratamentului cu IntronA, puteți prezenta o reacție asemănătoare gripei, cu febră, oboseală, cefalee, dureri musculare, dureri articulare și senzație de frig/frisoane. Dacă apar aceste simptome este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande tratament cu paracetamol.

Reacțiile adverse posibile prezentate mai jos sunt grupate în funcție de frecvența de apariție:

Foarte frecvente	(afectează mai mult de 1 pacient din 10)
Frecvente	(afectează 1 până la 10 pacienți din 100)
Mai puțin frecvente	(afectează 1 până la 10 pacienți din 1000)
Rare	(afectează 1 până la 10 pacienți din 10000)
Foarte rare	(afectează mai puțin de 1 pacient din 10000)
Cu frecvență necunoscută	(frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Au fost raportate următoarele reacții adverse:

Reacții adverse foarte frecvent raportate:

durere, umflare și înroșire sau leziuni pe piele la locul injectării, căderea părului, amețeli, modificarea poftei de mâncare, dureri de stomac sau abdominale, diaree, greață (senzație de rău), infecție virală, depresie, labilitate emoțională, insomnie, anxietate, durere în gât și durere la înghițit,

oboseală, friguri/frisoane, febră, simptome asemănătoare gripei, senzație de disconfort general, durere de cap, scădere în greutate, vărsături, iritabilitate, slăbiciune, modificări bruște ale stării de dispoziție, tuse (uneori severă), respirație dificilă, mâncărime, uscăciunea pielii, erupție cutanată, durere musculară brusc apărută și severă, dureri articulare, dureri musculo-scheletice, modificări ale valorilor testelor sanguine de laborator, incluzând scăderea numărului de globule albe. Unii copii au avut o scădere a ratei de creștere (în înălțime și greutate).

Reacții adverse frecvent raportate:

sete, deshidratare, creșterea tensiunii arteriale, migrenă, mărirea ganglionilor, înroșirea feței, tulburări menstruale, scăderea dinamicii sexuale, tulburări vaginale, sâni dureroși, dureri la nivelul testiculelor, disfuncții tiroidiene, înroșirea gingiilor, senzație de gură uscată, înroșire sau durere la nivelul mucoasei bucale sau limbii, dureri dentare sau tulburări dentare, herpes simplex (vezicule datorate febrei), modificarea gustului, deranjament stomacal, dispepsie (senzație de arsură în capul pieptului), constipație, mărirea ficatului (afecțiuni hepatice, uneori severe), scaune moi, enurezis nocturn la copii, inflamarea sinusurilor, bronșită, dureri oculare, afecțiuni ale glandelor lacrimale, conjunctivită („ochi roz”), agitație, somnolență, somnambulism, tulburări de comportament, nervozitate, nas înfundat sau cu secreții abundente, strănut, respirație rapidă, paloare sau înroșirea pielii, echimoze, afecțiuni ale pielii și ale unghiilor, psoriazis (nou sau agravat), transpirații abundente, nevoie imperioasă de a urina, tremor fin, scăderea sensibilității la atingere, artrită.

Reacții adverse raportate mai puțin frecvent:

infecție bacteriană, senzație de înțepături și amorțeli și pericardită (inflamarea învelișului inimii).

Reacții adverse rar raportate:

pneumonie.

Reacții adverse foarte rar raportate:

scăderea tensiunii arteriale, umflarea feței, diabet zaharat, crampe musculare, durere de spate, tulburări renale, tulburări nervoase, sângerarea gingiilor, anemie aplastică. A fost raportată aplazia pură a globulelor roșii, o afecțiune în care producția de globule roșii sanguine a fost oprită sau redusă. Acestea determină anemie severă, ale cărei simptome includ oboseală neobișnuită și lipsă de energie. Foarte rar s-au raportat cazuri de sarcoidoză (o boală care se caracterizează prin febră persistentă, scădere în greutate, dureri și umflări articulare, leziuni ale pielii și umflarea ganglionilor). Au fost înregistrate foarte rar pierderi ale stării de conștiență, mai ales la pacienți în vârstă, tratați cu doze mari. Au fost raportate cazuri de accidente vasculare cerebrale (evenimente cerebrovasculare). Dacă apare vreunul din aceste simptome luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.

Reacții adverse cu frecvență necunoscută:

Au fost raportate, dar cu frecvență necunoscută, tulburări parodontale (care afectează gingiile) și dentare, modificarea culorii limbii, alterarea stării psihice, pierderea stării de conștiență, reacții de hipersensibilitate acută, incluzând urticarie (blânde), angioedem (umflarea mâinilor, picioarelor, articulațiilor, feței, buzelor, gurii sau gâtului, care poate determina dificultate la înghițire sau la respirație), bronhoconstricție și șoc anafilactic (o reacție alergică severă a întregului corp). În plus, după utilizarea IntronA au fost raportate sindromul Vogt-Koyanagi-Harada (o boală inflamatorie autoimună care afectează ochii, pielea și membranele urechilor, creierului și măduvei spinării), gânduri de amenințare a vieții altora, manie (entuziasm excesiv sau nemotivat), tulburări bipolare (tulburări de dispoziție caracterizate prin alternarea episoadelor de tristețe cu episoade de exuberanță), insuficiență cardiacă congestivă, revărsat pericardic [o acumulare de lichid care se dezvoltă între pericard (membrana care acoperă inima) și inimă], fibroză pulmonară (cicatrizarea plămânilor) și reactivarea hepatitei B la pacienții cu infecție concomitenă VHB/VHC (reapariția hepatitei B).

Hipertensiune arterială pulmonară - o boală în care se produce îngustarea severă a vaselor de sânge de la nivelul plămânilor, determinând presiune crescută a sângelui în vasele sanguine care transportă sângele de la inimă la plămâni. Aceasta poate să apară în special la pacienții cu factori de risc, cum sunt infecție

cu HIV sau boli severe ale ficatului (ciroză). Această reacție adversă poate apărea la diferite momente în timpul tratamentului, de obicei la câteva luni după inițierea tratamentului cu IntronA.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează IntronA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

Pentru a fi transportată pe termen scurt, soluția trebuie păstrată în afara frigiderului la sau sub 25°C timp de cel mult șapte zile înainte de a fi utilizată. IntronA poate fi repus la frigider în orice moment pe perioada acestor șapte zile. Dacă medicamentul nu este utilizat în această perioadă de șapte zile trebuie aruncat.

Odată deschis, medicamentul poate fi păstrat pentru maximum 28 zile la 2°C – 8°C.

Nu utilizați IntronA dacă observați modificări ale aspectului IntronA.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține IntronA

- Substanța activă este interferon alfa-2b recombinant. Fiecare flacon conține 25 milioane UI în 2,5 ml soluție.
- Celelalte componente sunt fosfat disodic anhidru, dihidrogenofosfat de sodiu monohidrat, edetat disodiu, clorură de sodiu, m-crezol, polisorbitat 80 și apă pentru preparate injectabile.
- Un ml soluție conține interferon alfa-2b 10 milioane UI

Cum arată IntronA și conținutul ambalajului

IntronA este disponibil sub formă de soluție injectabilă sau perfuzabilă. Soluția limpede și incoloră este conținută în flacon din sticlă.

IntronA este disponibil în doisprezece mărimi diferite de ambalaj:

- Cutie cu 1 flacon
- Cutie cu 1 flacon, 6 seringi pentru injecție a 1 ml, 6 ace pentru injecție și 12 tamponi dezinfectanți
- Cutie cu 1 flacon, 6 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și dispozitiv de protecție pentru ac și 12 tamponi dezinfectanți.
- Cutie cu 1 flacon, 6 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și 12 tamponi dezinfectanți.
- Cutie cu 2 flacoane
- Cutie cu 2 flacoane, 12 seringi pentru injecție a 1 ml, 12 ace pentru injecție și 24 tamponi dezinfectanți

- Cutie cu 2 flacoane, 12 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și dispozitiv de protecție pentru ac și 24 tampoane dezinfectante.
- Cutie cu 2 flacoane, 12 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și 24 tampoane dezinfectante.
- Cutie cu 12 flacoane
- Cutie cu 12 flacoane, 72 seringi pentru injecție a 1 ml, 72 ace pentru injecție și 144 tampoane dezinfectante
- Cutie cu 12 flacoane, 72 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și dispozitiv de protecție pentru ac și 144 tampoane dezinfectante.
- Cutie cu 12 flacoane, 72 seringi pentru injecție a 1 ml, cu ac atașat și 144 tampoane dezinfectante.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul:

SP Labo N.V.
 Industriepark 30
 B-2220 Heist-op-den-Berg
 Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
 Tél/Tel: +32(0)27766211
 dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
 Tel. +370 5 278 02 47
 msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
 Тел.: +359 2 819 3737
 info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
 Tél/Tel: +32(0)27766211
 dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
 Tel: +420 233 010 111
 dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
 Tel.: +36 1 888 5300
 hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
 Tlf: + 45 4482 4000
 dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
 Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
 malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
 Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
 e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
 Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
 medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
 Tel.: +372 6144 200
 msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
 Tlf: +47 32 20 73 00
 msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@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

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
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
dpoc_czechslovak@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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

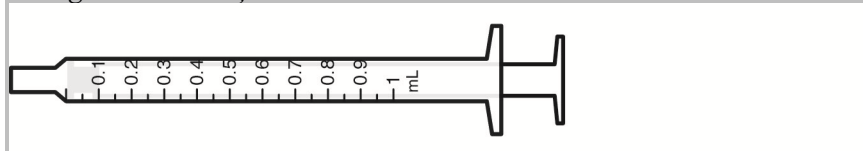
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente..



CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR INTRONA

Seringă cu ac neatașat



Următoarele instrucțiuni vă explică cum să vă injectați singur IntronA. Vă rugăm să citiți instrucțiunile cu atenție și să le urmați punct cu punct. Medicul dumneavoastră sau asistenta acestuia/acesteia vă vor instrui cum să vă injectați singur IntronA. Nu încercați să vă faceți singur injecția dacă nu sunteți sigur că ați înțeles procedura și cerințele autoinjectării.

Pregătire

Înainte de a începe, pregătiți articolele necesare:

- un flacon IntronA soluție injectabilă;
- o seringă (de exemplu de 1 ml);
- un ac pentru injecție subcutanată [de exemplu 0,4 x 13 mm (calibrul 27, 0,5 inch)];
- un tampon dezinfectant.

Spălați-vă mâinile cu atenție.

Măsurarea dozei de IntronA

Scoateți capacul flaconului. Dacă acesta este un flacon multidoză va fi necesar să scoateți capacul doar la prima doză. Curățați dopul de cauciuc al flaconului care conține soluția de IntronA cu un tampon dezinfectant.

Scoateți seringă din ambalaj. Nu atingeți vârful seringii. Luați acul și fixați-l bine în vârful seringii. Îndepărtați învelișul de protecție al acului, fără să atingeți acul și umpleți seringă cu aer, trăgând pistonul până la nivelul care reprezintă doza prescrisă de medicul dumneavoastră.

Țineți flaconul cu IntronA în poziție verticală fără să atingeți cu mâna partea superioară dezinfectată a flaconului.

Introduceți acul în flaconul cu soluția de IntronA și injectați aer în flacon.

Cu o mână, întoarceți flaconul și seringă cu partea superioară în jos. Aveți grijă ca vârful acului să rămână în soluția de IntronA. Cu cealaltă mână veți putea acționa pistonul seringii. Trageți ușor pistonul pentru a extrage în seringă doza necesară prescrisă de medicul dumneavoastră.

Scoateți acul din flacon și verificați să nu existe bule de aer în seringă. Dacă observați bule, trageți pistonul ușor înapoi; loviți ușor seringă, ținând acul îndreptat în sus, până în momentul dispariției bulelor. Împingeți ușor pistonul până ajunge în dreptul dozei corecte.

Volumul de soluție care trebuie extras corespunzător dozei:

Volum (ml)	Doza corespunzătoare (milioane UI) pentru IntronA 25 milioane UI/2,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Reașezați învelișul de protecție pe ac și puneți seringă cu acul fixat, pe o suprafață plană.

Aveți grijă ca soluția să aibă temperatura camerei, până la 25°C. Dacă soluția este rece, încălziți seringă ținând-o între palme. Verificați vizual soluția înainte de a o administra: aceasta trebuie să fie limpede și incoloră. Nu utilizați soluția dacă apar modificări de culoare sau dacă există particule. În acest moment vă puteți injecta doza.

Injectarea soluției

Alegeți locul injectării. Cele mai bune locuri pentru injectare sunt țesuturile care au un strat de grăsime între piele și mușchi: coapsă, zona exterioară a brațului (puteți avea nevoie de ajutorul unei alte persoane pentru a vă administra injecția în acest loc), abdomen (exceptând zona ombilicului sau a taliei). Dacă sunteți foarte slab, administrați injecția numai în coapsă sau în zona exterioară a brațului. Schimbați de fiecare dată locul injectării.

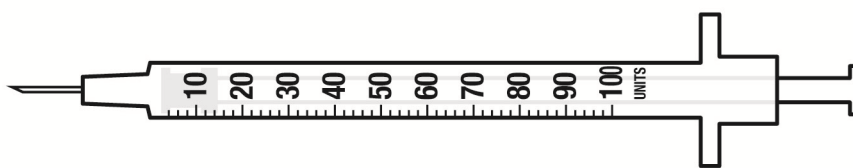
Curățați și dezinfecțați suprafața de piele de la locul în care urmează să faceți injecția. Așteptați ca zona să se usuce. Îndepărtați învelișul de protecție al acului. Cu o mână, realizați un pliu cutanat. Cu cealaltă mână, țineți seringă în poziția în care țineți un creion. Introduceți acul în piele dintr-un unghi de 45° până la 90°. Injectați soluția, împingând ușor pistonul până la capăt.

Scoateți acul din piele. Apăsați locul injectării cu un mic bandaj sau tifon, dacă este necesar, câteva secunde. Nu masați locul injectării. Dacă sângerează, acoperiți-l cu un bandaj adeziv.

Flaconul și materialele de unică folosință pentru injecție trebuie aruncate. Aruncați seringă și acul în condiții de siguranță, într-un recipient închis. În cazul flacoanelor multidoză, nu uitați să le repuneți la frigider.

CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR INTRONA

Seringă cu ac atașat



Următoarele instrucțiuni vă explică cum să vă injectați singur IntronA. Vă rugăm să citiți instrucțiunile cu atenție și să le urmați punct cu punct. Medicul dumneavoastră sau asistenta acestuia/acesteia vă vor instrui cum să vă injectați singur IntronA. Nu încercați să vă faceți singur injecția dacă nu sunteți sigur că ați înțeles procedura și cerințele autoinjectării.

Pregătire

Înainte de a începe, pregătiți articolele necesare:

- un flacon IntronA soluție injectabilă;
- o seringă cu ac atașat pentru injecție subcutanată;
- un tampon dezinfectant.

Spălați-vă mâinile cu atenție.

Măsurarea dozei de IntronA

Scoateți capacul flaconului. Dacă acesta este un flacon multidoză va fi necesar să scoateți capacul doar la prima doză. Curățați dopul de cauciuc al flaconului care conține soluția de IntronA cu un tampon dezinfectant.

Scoateți seringă din ambalaj. Asigurați-vă că acul este fixat ferm pe seringă împreună cu dispozitivul de protecție, apăsându-l în timp ce rotiți dispozitivul de protecție.

Îndepărtați dispozitivul de protecție al acului, fără să atingeți acul și umpleți seringă cu aer, trăgând pistonul până la nivelul care reprezintă doza prescrisă de medicul dumneavoastră.

Țineți flaconul cu IntronA în poziție verticală fără să atingeți cu mâna partea superioară dezinfectată a flaconului.

Introduceți acul în flaconul cu soluția de IntronA și injectați aer în flacon.

Cu o mână, întoarceți flaconul și seringă cu partea superioară în jos. Aveți grijă ca vârful acului să rămână în soluția de IntronA. Cu cealaltă mână veți putea acționa pistonul seringii. Trageți ușor pistonul pentru a extrage în seringă doza necesară prescrisă de medicul dumneavoastră.

Scoateți acul din flacon și verificați să nu existe bule de aer în seringă. Dacă observați bule, trageți pistonul ușor înapoi; loviți ușor seringă, ținând acul îndreptat în sus, până în momentul dispariției bulelor. Împingeți ușor pistonul până ajunge în dreptul dozei corecte.

Volumul de soluție care trebuie extras corespunzător dozei:

Volum (ml)	Doza corespunzătoare (milioane UI) pentru IntronA 25 milioane UI/2,5 ml soluție injectabilă sau perfuzabilă
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Reașezați dispozitivul de protecție pe ac și puneți seringă cu acul fixat, pe o suprafață plană.

Aveți grijă ca soluția să aibă temperatura camerei, până la 25°C. Dacă soluția este rece, încălziți seringă ținând-o între palme. Verificați vizual soluția înainte de a o administra: aceasta trebuie să fie limpede și incoloră. Nu utilizați soluția dacă apar modificări de culoare sau dacă există particule. În acest moment vă puteți injecta doza.

Injecția soluției

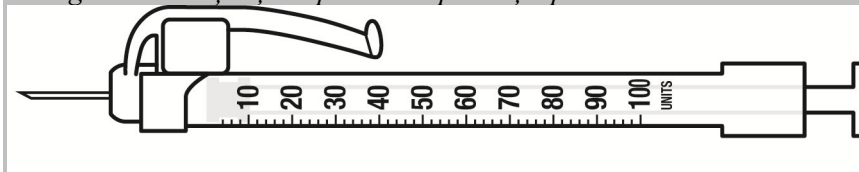
Alegeți locul injecției. Cele mai bune locuri pentru injecție sunt țesuturile care au un strat de grăsime între piele și mușchi: coapsă, zona exterioară a brațului (puteți avea nevoie de ajutorul unei alte persoane pentru a vă administra injecția în acest loc), abdomen (exceptând zona ombilicului sau a taliei). Dacă sunteți foarte slab, administrați injecția numai în coapsă sau în zona exterioară a brațului. Schimbați de fiecare dată locul injecției.

Curățați și dezinfectați suprafața de piele de la locul în care urmează să faceți injecția. Așteptați ca zona să se usuce. Îndepărtați învelișul de protecție al acului. Cu o mână, realizați un pliu cutanat. Cu cealaltă mână, țineți seringă în poziția în care țineți un creion. Introduceți acul în piele dintr-un unghi de 45° până la 90°. Injecția soluția, împingând ușor pistonul până la capăt. Scoateți acul din piele. Apăsăți locul injecției cu un mic bandaj sau tifon, dacă este necesar, câteva secunde. Nu masați locul injecției. Dacă sângerează, acoperiți-l cu un bandaj adeziv.

Flaconul și materialele de unică folosință pentru injecție trebuie aruncate. Aruncați seringă cu acul atașat în condiții de siguranță, într-un recipient închis. În cazul flacoanelor multidoză, nu uitați să le repuneți la frigider.

CUM SĂ VĂ ADMINISTRAȚI SINGUR INTRONA

Seringă cu ac atașat și dispozitiv de protecție pentru ac



Următoarele instrucțiuni vă explică cum să vă injectați singur IntronA. Vă rugăm să citiți instrucțiunile cu atenție și să le urmați punct cu punct. Medicul dumneavoastră sau asistenta acestuia/acesteia vă vor instrui cum să vă injectați singur IntronA. Nu încercați să vă faceți singur injecția dacă nu sunteți sigur că ați înțeles procedura și cerințele autoinjectării.

Pregătire

Înainte de a începe, pregătiți articolele necesare:

- un flacon IntronA soluție injectabilă;
- o seringă de 1 ml cu ac atașat și dispozitiv de protecție pentru ac (seringă BD SafetyGlide);
- un tampon dezinfectant.

Spălați-vă mâinile cu atenție.

Măsurarea dozei de IntronA

Scoateți capacul flaconului. Dacă acesta este un flacon multidoză va fi necesar să scoateți capacul doar la prima doză. Curățați dopul de cauciuc al flaconului care conține soluția de IntronA cu un tampon dezinfectant.

Scoateți seringă din ambalaj. Rotiți dispozitivul de protecție al acului pentru orientarea vârfului acului sau vizualizarea scalei gradate a seringii

Îndepărtați învelișul de protecție al acului, fără să atingeți acul și umpleți seringă cu aer, trăgând pistonul până la nivelul care reprezintă doza prescrisă de medicul dumneavoastră.

Țineți flaconul cu IntronA în poziție verticală fără să atingeți cu mâna partea superioară dezinfectată a flaconului.

Introduceți acul în flaconul cu soluția de IntronA și injectați aer în flacon.

Cu o mână, întoarceți flaconul și seringă cu partea superioară în jos. Aveți grijă ca vârful acului să rămână în soluția de IntronA. Cu cealaltă mână veți putea acționa pistonul seringii. Trageți ușor pistonul pentru a extrage în seringă doza necesară prescrisă de medicul dumneavoastră (Diagrama A).

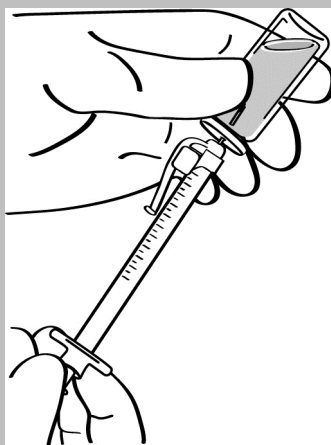


Diagrama A

Scoateți acul din flacon și verificați să nu existe bule de aer în seringă. Dacă observați bule, trageți pistonul ușor înapoi; loviți ușor seringă, ținând acul îndreptat în sus, până în momentul dispariției bulelor. Împingeți ușor pistonul până ajunge în dreptul dozei corecte.

Volumul de soluție care trebuie extras corespunzător dozei:

Volume (mL)	Corresponding dose (million IU) using IntronA 25 million IU/2.5 mL solution for injection or infusion
0.25	2.5
0.5	5
1	10
1.5	15
2	20
2.5	25

Reașezați învelișul de protecție pe ac și puneți seringă cu acul fixat, pe o suprafață plană.

Aveți grijă ca soluția să aibă temperatura camerei, până la 25°C. Dacă soluția este rece, încălziți seringă ținând-o între palme. Verificați vizual soluția înainte de a o administra: aceasta trebuie să fie limpede și incoloră. Nu utilizați soluția dacă apar modificări de culoare sau dacă există particule. În acest moment vă puteți injecta doza.

Injecția soluției

Alegeți locul injectării. Cele mai bune locuri pentru injecție sunt țesuturile care au un strat de grăsime între piele și mușchi: coapsă, zona exterioară a brațului (puteți avea nevoie de ajutorul unei alte persoane pentru a vă administra injecția în acest loc), abdomen (exceptând zona ombilicului sau a taliei). Dacă sunteți foarte slab, administrați injecția numai în coapsă sau în zona exterioară a brațului. Schimbați de fiecare dată locul injectării.

Curățați și dezinfectați suprafața de piele de la locul în care urmează să faceți injecția. Așteptați ca zona să se usuce. Îndepărtați învelișul de protecție al acului. Pentru confortul pacientului, dispozitivul de protecție al acului poate fi rotit pentru a facilita injecția (Diagrama B).

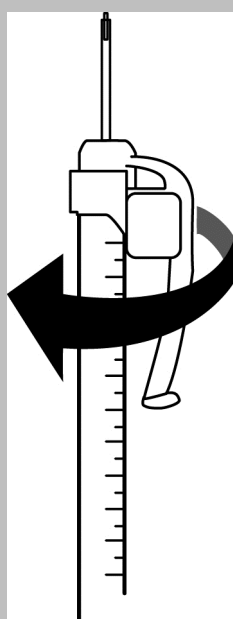


Diagrama B

Cu o mână, realizați un pliu cutanat. Cu cealaltă mână, țineți seringă în poziția în care țineți un creion. Introduceți acul în piele dintr-un unghi de 45° până la 90°. Injectați soluția, împingând ușor pistonul până la capăt (Diagrama C).

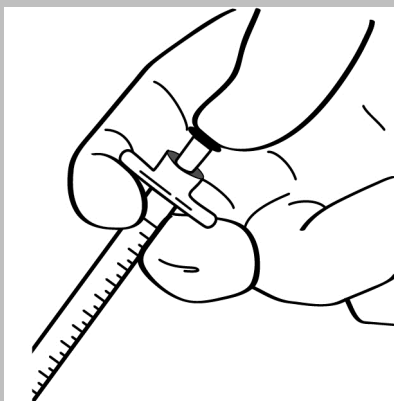


Diagrama C

Scoateți acul din piele. Apăsați locul injectării cu un mic bandaj sau tifon, dacă este necesar, câteva secunde. Nu masați locul injectării. Dacă sângerează, acoperiți-l cu un bandaj adeziv.

Flaconul și materialele de unică folosință pentru injecție trebuie aruncate. Activați mecanismul de siguranță al seringii după extragerea acului de la locul de injectare împingând mânerul dispozitivului complet înainte, până când mânerul dispozitivului este complet extins și vârful acului este acoperit (Diagrama D). Confirmați vizual că mânerul dispozitivului este complet extins și vârful acului este acoperit. În cazul în care nu puteți activa mecanismul de siguranță, aruncați imediat seringă într-un recipient autorizat pentru colectarea obiectelor ascuțite. Aruncați seringă cu acul atașat în condiții de siguranță, într-un recipient închis. În cazul flacoanelor multidoză, nu uitați să le repuneți la frigider.

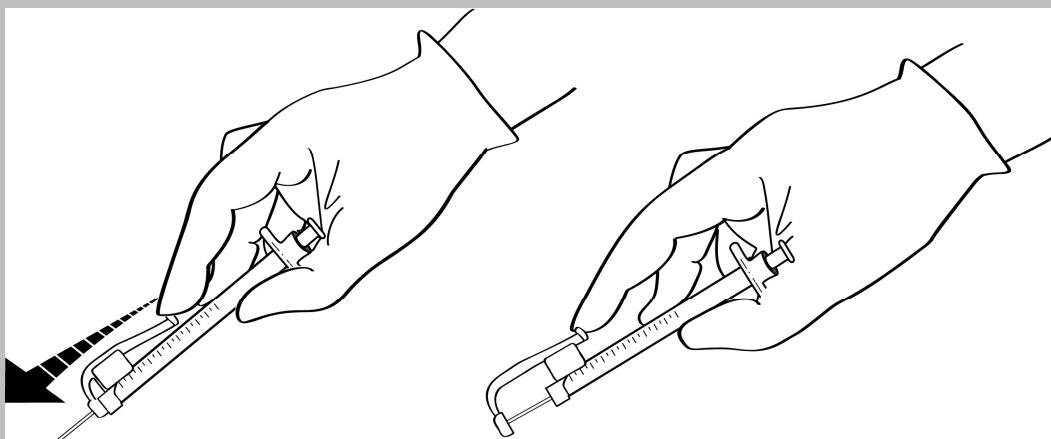


Diagrama D

Reprezentant autorizat:
BD, Laagstraat 57, B-9140
Temse, Belgia