

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

INTRON A 10 MIU/1 ml

Enjektabl çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Mililitrede

Etkin madde:

İnterferon alfa-2b..... 10 MIU

Yardımcı maddeler:

Sodyum fosfat dibazik anhidr.....1.8 mg

Sodyum fosfat monobazik monohidrat.....1.3 mg

Disodyum edetat.....0.1 mg

Sodyum klorür..... 7.5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjektabl çözelti

Berrak ve renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Sistemik uygulama

- Kronik Hepatit B** – Kompanse karaciğer hastalığı olan erişkin ve pediatrik (≥ 1 yaş) hastaların tedavisinde kullanılır. Bu hastalarda en az 6 ay süreyle serum HbsAg pozitif olması ve yükselmiş serum ALT ile birlikte HBV replikasyonu (serum HbeAg pozitif) olması gerekmektedir.

Tedaviye başlanmadan önce, kronik hepatit varlığını ve karaciğer hasarının boyutlarını belirlemek için karaciğer biyopsisi yapılması önerilmektedir. Ayrıca klinik çalışmalarda uygulanmış olan aşağıdaki tedaviye alınma kriterleri göz önünde bulundurulmalıdır:

Kronik Hepatit C – Karaciğer dekompanseasyonu olmaksızın yüksek karaciğer enzimleri olan kronik hepatit C'li erişkin hastalarda hastalık aktivitesinin azaltılması için tek başına (monoterapi) ya da ribavirin ile kombine şekilde kullanılır. Bu hastalardaki çalışmalar, tedavinin serum ALT düzeyinde normale dönüş, serum HCV RNA'sının temizlenmesi ve karaciğer histolojisinde düzelme ortaya çıkarabileceğini göstermektedir.

12-18 ay boyunca tedavi gören hastalardan edinilen mevcut klinik deneyim, uzun süreli tedavi alan hastalarda, altı aydan sonra tedaviyi kesen hastalara kıyasla kalıcı cevap oranının daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Kronik hepatit tanısını koymak için karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.

2. **Kronik Delta Hepatiti** – Kronik delta hepatiti olan hastaların tedavisinde kullanılır.
3. **Tüylü Hücreli Lösemi** – Tüylü hücreli lösemi tedavisinde kullanılır.
4. **Kronik Myeloid Lösemi** – Kronik Myeloid lösemili (KML) hastaların tek başına (monoterapi) ya da sitarabin (Ara-C) ile kombine şekilde tedavisinde kullanılır.
5. **Multipl Miyelom** – İndüksiyon tedavisi ile objektif remisyon elde edilen hastaların idame tedavisinde ve nüks gösteren hastalarda kullanılır.
6. **Non-Hodgkin Lenfoma** – Yüksek tümör kitlesi foliküler lenfomanın (Evre III ya da IV) tedavisinde CHOP-benzeri rejimler gibi uygun kemoterapi ile birlikte kullanılır.
7. **Edinsel İmmün Yetersizlik Sendromu (AIDS) İle İlişkili Kaposi Sarkomu** – Fırsatçı enfeksiyon öyküsü olmayan ve CD4 sayısı $> 250/\text{mm}^3$ olan AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomu bulunan hastaların tedavisinde kullanılır.
8. **Renal Hücreli Karsinom** – İlerlemiş renal kanseri olan hastaların tedavisinde kullanılır.
9. **Metastatik Karsinoid Tümör (Pankreatik Endokrin Tümörler)** – Metastatik karsinoid tümörlü hastaların tedavisinde kullanılır.
10. **Malign Melanom** – Cerrahi sonrası hastalıksız, ancak yüksek nüks riski altında olan malign melanomlu erişkin hastalarda adjuvan tedavi olarak kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

INTRON-A tedavisine bu konuda deneyimli bir uzman hekim tarafından başlanmalıdır. Parenteral ilaçlar, uygulanmadan önce partikül ve renk değişimi açısından kontrol edilmelidir.

Subkutan uygulanan idame doz rejimleri için hasta, hekimin de onayı ile dozu kendi kendine uygulayabilir.

Trombosit sayısı $50.000/\text{mm}^3$ den düşük olan hastalara, INTRON-A intramusküler olarak verilmemeli, subkutan yoldan uygulanmalıdır.

Herhangi bir endikasyon için INTRON-A ile tedavi sırasında istenmeyen reaksiyonlar gelişirse doz ayarlanmalı (%50 düşürülmeli) ya da istenmeyen reaksiyonlar kayboluncaya kadar tedavi kesilmelidir. Yeterli doz ayarlamasını takiben tekrar intolerans gelişirse ya da hastalık ilerlerse, INTRON-A enjeksiyonu ile tedavi durdurulmalıdır.

1. Kronik Hepatit B

Erişkinler – Önerilen doz 16 ila 24 hafta süreyle, haftada üç kez (gün aşırı) 10 milyon IU ya da günde 5 milyon IU şeklinde subkutan ya da intramusküler yolla uygulanan, haftada 30 ila 35 milyon IU'dur.

Pediyatrik (1 ile 17 yaş arası) – Önerilen doz, toplam 16 ile 24 hafta süreli tedavi için subkutan yolla uygulanan, ilk hafta haftada 3 kez (gün aşırı) 3 milyon IU/m² ve bunu takiben haftada 3 kez 6 milyon IU/m² (maksimum haftada 3 kez 10 milyon IU) şeklindedir.

Kronik Hepatit C

Monoterapi – Önerilen doz, haftada üç kez (gün aşırı) subkutan yoldan uygulanan 3 milyon IU'dur. Yanıt veren hastaların çoğunda 12 ila 16 hafta içinde ALT düzeylerinde düzelme görülür. Onaltı haftalık tedavide ALT'nin normale döndüğü hastalarda INTRON-A tedavisi uzamış yanıt oranını düzeltmek için 18 ila 24 aya (72 ila 96 hafta) kadar uzatılmalıdır. 12 ila 16 haftalık tedavi sonrası ALT'nin normale dönmesi ile yanıt göstermeyen hastalarda INTRON-A tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

INTRON-A tedavisini takiben nüks gösteren hastalar, daha önce yanıt verdikleri doz rejiminin aynısı ile tekrar tedavi edilebilir.

Ribavirin ile kombine tedavi – Kronik Hepatit C hastalarında ribavirin ile kombine tedavisinin uygulandığı durumlarda dozaj önerileri, uyarılar/önlemler ve kontrendikasyonlar için ribavirinin onaylanmış kısa ürün bilgilerine başvurulmalıdır.

2. **Kronik Delta Hepatiti** – Daha uzun bir tedavi süresi de endike olabilmekle birlikte, INTRON-A başlangıçta en az 3 ila 4 ay süreyle haftada üç kez 5 milyon IU/m² dozunda subkutan yolla uygulanabilir. Hastanın ilaca toleransına göre doz ayarlanabilir.

3. **Tüylü Hücreli Lösemi** - INTRON-A enjeksiyonunun önerilen dozu, haftada üç kez (gün aşırı) subkutan ya da intramusküler yolla uygulanan 2 milyon IU/m²'dir. Hastanın ilaca toleransına göre doz ayarlanabilir.

Splenektomi yapılmamış olan hastalar splenektomili hastalara benzer yanıtlar vermektedirler ve transfüzyon gereksinimlerinde de benzer düşüşler görülmektedir.

Bir ya da daha fazla hematolojik değişimdeki normale dönüş, genellikle tedavinin ilk iki ayı içinde başlamaktadır. Üç hematolojik değişimin (granülosit sayısı, trombosit sayısı ve hemoglobin düzeyi) tümündeki düzelme altı ay ya da daha uzun bir süre gerektirebilmektedir. Tedavinin başlangıcından önce periferik kanda hemoglobin, trombosit, granülosit, tüylü hücre ile kemik iliğinde tüylü hücre miktarını belirlemek için gerekli testler uygulanmalıdır. Bu parametreler tedaviye yanıtın ortaya çıkıp çıkmadığını belirlemek için tedavi sırasında periyodik olarak izlenmelidir. Eğer yanıt ortaya çıkarsa, herhangi bir düzelme gözlenene ve laboratuvar parametreleri yaklaşık üç ay stabil kalana kadar tedavi sürdürülmelidir. 6 ay içinde tedaviye yanıt ortaya çıkmazsa tedavi kesilmelidir. Hastalıkta hızlı bir ilerleme olmadığı ya da ciddi intolerans ortaya çıkmadığı sürece bu rejim sürdürülmelidir.

INTRON-A ile tedaviye ara verilmişse, tekrar INTRON-A ile tedavi uygulandığında hastaların %90'ından fazlasında yanıt alındığı gözden uzak tutulmamalıdır.

4. **Kronik Miyeloid Lösemi (KML)**

Monoterapi – INTRON-A enjeksiyonunun önerilen dozu, subkutan yoldan uygulanan günlük 4 ila 5 milyon IU'dur. Lökosit sayısının kontrolünü sürdürebilmek için 0.5 milyon IU/m² ile 10 milyon IU/m²/gün arasında değişen dozlara gereksinim duyulabilmektedir. Lökosit sayısı bir kez kontrol altına alındığında, hematolojik remisyonu sürdürebilmek için tolere edilen maksimum doz (4 ila 10 milyon IU/m²/gün) uygulanmalıdır. En azından kısmi bir hematolojik remisyona ya da klinik açıdan anlamlı sitoredüksiyon sağlanamazsa 8 ila 12 haftalık tedaviden sonra INTRON-A kesilmelidir.

Sitarabin ile kombine tedavisi – INTRON-A ve sitarabin kombine olarak kullanıldığında tedaviye subkutan olarak günde 5 MIU/m² INTRON-A dozu ile başlanır. İki hafta sonra subkutan olarak uygulanan günlük 20 mg/m² sitarabin dozu her ay için birbirini takiben 10 gün boyunca verilir (günlük maksimum doz 40 mg). 8-12 hafta sonra en azından kısmi hematolojik iyileşme ya da klinik olarak anlamlı sitoredüksiyon elde edilmemişse tedavi kesilir.

Çalışmalarda hastalığın kronik fazında bulunan hastalarda INTRON-A tedavisine yanıt olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Tedaviye, tanı konduktan sonra olabildiğince erken başlanmalı ve tam bir hematolojik yanıt elde edilene kadar ya da en az 18 ay süreyle tedavi sürdürülmelidir. Yanıt veren hastalar genellikle tedavinin ilk iki ya da üç ayı hematolojik yanıt göstermektedirler; bu yanıt 3.0 ila 4.0x10⁹/l düzeyinde lökosit sayısı ile tanımlanmaktadır. Sitogenetik yanıt elde etmek için tam hematolojik yanıtı olan tüm hastalar tedaviyi sürdürmelidir; bazı hastalarda bu yanıt iki yıllık tedaviden önce gözlenmeyebilmektedir.

Tanı sırasında lökosit sayısı 50x10⁹/l'den yüksek olan hastalar için hekim tedaviye standart dozda hidroksiüre ile başlayıp daha sonra lökosit sayısı 50x10⁹/L'den daha düşük bir düzeye indiğinde bunu INTRON-A ile değiştirme seçeneğini de kullanabilir.

Yeni tanı konmuş Ph-pozitif kronik faz CML'li hastalar da INTRON-A ve hidroksiüre kombinasyonu ile tedavi edilmişlerdir. INTRON-A tedavisine, subkutan yolla uygulanan günlük 6 milyon ila 10 milyon IU arasında değişen dozlarda başlanmıştır; başlangıçtaki lökosit sayısı > 10x10⁹/l olduğunda tedaviye günde iki kez 1.0 ila 1.5 g'lık dozlarda hidroksiüre eklenmiş ve lökosit sayısı 10x10⁹/l'nin altına düşüncüye değin bu tedaviye devam edilmiştir. Bunun ardından hidroksiüre kesilmiş ve nötrofilleri (bandlı hücreler ve segmentli polimorfonükleer hücreler) 1.0 ila 5.0x10⁹/l arasında ve trombositleri > 75x10⁹/l düzeyinde tutmak için INTRON-A doz azaltılmış ya da artırılmıştır.

5. **Multipl Miyelom**

İdame tedavisi – İndüksiyon kemoterapisini takiben plato fazında olan hastalarda, INTRON-A haftada 3 kez 3 ila 5 milyon IU/m² dozunda, monoterapi olarak, subkutan yoldan uygulanabilir.

Nüksü takiben ya da refrakter hastalıkta tedavi – Kemoterapiyi takiben nüks gösteren ya da kemoterapiye refrakter hastalığı olan hastalarda haftada 3 kez 3 ila 5 milyon IU/m² dozunda INTRON-A, monoterapi şeklinde uygulanabilir.

6. **Non-Hodgkin Lenfoma** – Kemoterapi ile birlikte, haftada üç kez (gün aşırı) 5 milyon IU dozunda INTRON-A subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanabilir.

7. **AIDS İle İlişkili Kaposi Sarkomu** – Optimal doz henüz bilinmemektedir. Subkutan ya da intramusküler yolla uygulanan haftada 3 ila 5 kez 30 milyon IU/m² dozunun etkinliği gösterilmiştir. Daha düşük dozlar da (örn. 10 ila 12 milyon IU/m²/gün) etkinlik kaybı olmaksızın kullanılmıştır.

Hastalık stabilize olduğunda ya da tedaviye yanıt ortaya çıktığında, tümör varlığına ilişkin başka kanıt kalmayana ya da ciddi fırsatçı enfeksiyon veya istenmeyen etki nedeniyle ilacı kesmeye gerek kalmayınca ya da değin tedaviye devam edilmelidir.

Zidovudin (AZT) İle Birlikte Uygulama – Klinik çalışmalarda, Kaposi sarkomu olan AIDS’li hastalar, AZT ile birlikte INTRON-A almışlardır. Hastaların çoğunda, aşağıdaki rejim iyi tolere edilmiştir: günde 5 ila 10 milyon IU/m² dozunda INTRON-A; her dört saatte bir 100 mg AZT. Başlıca doz kısıtlayıcı toksisite nötropenidir.

INTRON-A dozu günde 3 ila 5 milyon IU/m² şeklinde başlatılabilir. 2 ila 4 haftalık tedaviden sonra hastanın toleransına bağlı olarak INTRON-A dozu günde 5 milyon IU/m²den günde 10 milyon IU/m²ye, AZT dozu ise her dört saatte bir 200 mg’a çıkarılabilir.

Hasta yanıtı ve ilaca gösterilen toleransa göre doz bireyselleştirilmelidir.

8. Renal Hücreli Karsinom

Monoterapi olarak-- Optimal doz ve şema henüz belirlenmemiştir. INTRON-A, haftada üç kez, haftada beş gün ya da günlük olarak 3 ila 30 milyon IU/m² arasında değişen dozlarda intravenöz ya da subkutan yolla uygulanmıştır. En yüksek yanıt oranları, INTRON-A haftada üç kez 3 ila 10 milyon IU/m² dozlarda subkutan yoldan uygulandığında elde edilmiştir.

İnterlökin 2 gibi diğer terapötik ajanlarla kombinasyon halinde- Optimal doz belirlenmemiştir. INTRON-A, interlökin-2 ile kombinasyon şeklinde 3 ila 20 milyon IU/m² arasında değişen dozlarda subkutan yolla uygulanmıştır. En yüksek toplam yanıt oranlarını bildiren çalışmalarda, INTRON-A haftada 3 kez 6 milyon IU/m² dozunda subkutan yolla uygulanmıştır; doz, tedavi süresince gerektiği ölçüde ayarlanmıştır.

9. **Metastatik Karsinoid Tümörler (Pankreatik Endokrin Tümörler)** – Metastatik karsinoid tümörleri olan ve karsinoid sendromu olan hastalarda INTRON-A’nın terapötik aktivitesi, her gün ya da iki günde bir subkutan yoldan uygulanan 3 ila 4 milyon IU/m² ve ardından haftada 3 kez 2 milyon IU/m² ile başlayarak toksisiteye göre iki haftalık aralıklarla 3, 5, 7 ve 10 milyon IU/m²ye çıkan dozlarda INTRON-A uygulamasını takiben gösterilmiştir. Objektif tümör regresyonu ortaya çıkmamış olmasına karşın hastaların %20’sinde 24 saatlik üriner 5-hidroksiindol asetik asit (5-HIAA) düzeylerinde %50 düşüş görülmüştür. Altı ay süreyle INTRON-A alan hastalarda (ilk üç gün subkutan yoldan 2 milyon IU/m²/gün, ardından haftada üç kez subkutan yoldan 5 milyon IU/m² artırılarak) uzun süreli tedavide yaklaşık %50 yanıt oranı görülmüştür.

Malign karsinoid tümörlü hastalarda otoantikörler mevcutsa INTRON-A tedavisi sırasında otoimmün hastalıklar gelişebilir. Bu nedenle hastalar tedavi sırasında otoimmünite semptom ve belirtileri açısından izlenmelidir.

10. **Malign Melanom** – İndüksiyon tedavisi olarak, INTRON-A tedavisi intravenöz yoldan dört hafta süreyle haftada beş gün 20 milyon IU/m²/gün dozunda başlatılarak 48 hafta süreyle haftada 3 kez (gün aşırı) subkutan yoldan uygulanan 10 milyon IU/m² dozunda sürdürülmektedir.

Eğer INTRON-A ile tedavi sırasında ciddi istenmeyen reaksiyonlar gelişirse ve özellikle granülositler 500/mm³'ün altına düşerse ya da ALT/AST normal üst sınırın 5 kat üstüne çıkarsa, istenmeyen reaksiyon ortadan kalkıncaya kadar tedavi geçici olarak durdurulmalıdır. INTRON-A tedavisine, önceki dozun %50'si oranında tekrar başlanmalıdır. Doz ayarlandıktan sonra da intolerans sürerse ya da granülositler 250/mm³'ün altına düşerse veya ALT/AST normal üst sınırın 10 katından daha fazla yükselirse INTRON-A tedavisi kesilmelidir.

Optimal (minimum) doz bilinmemesine karşın tam klinik yarar için, tanımlandığı gibi toksisite için doz modifikasyonu yapılarak hastalar önerilen dozlarla tedavi edilmelidir.

INTRON-A Enjektabl Çözeltinin Kullanılması: Uygun (gerekli) dozun flakondan çekilmesinden sonra steril bir enjektör ve 27 G iğne ile doğrudan enjekte edilebilir.

INTRON-A ENJEKTABL ÇÖZELTİ İNTRALEZYONAL KULLANIM İÇİN ÖNERİLMEZ.

INTRON-A ENJEKTABL ÇÖZELTİ İNTRAVEZİKAL KULLANIM İÇİN ÖNERİLMEZ.

INTRON-A Enjektabl Çözeltinin İntravenöz Enfüzyon için Hazırlanması: Enfüzyon kullanılmadan hemen önce hazırlanmalıdır. Gerekli dozun ölçülmesi için herhangi boyuttaki bir flakon kullanılabilir; ancak serum fizyolojik içindeki interferon konsantrasyonu 0.3 million IU/ml den az olmamalıdır. Daha sonra gereken doz flakon (lar) dan çekilmeli, PVC torba veya cam şişe içindeki 50 ml normal steril izotonik sodyum klorür çözeltisine ilave edilmeli ve 20 dakikalık bir sürede enjekte edilmelidir. Karışım 2°C ile 25°C arasında en az 24 saat stabildir. INTRON-A Çözeltisi içeren karışım aşağıdaki uygulama setleri ile geçimlidir:

IV Uygulama Seti	Ürün Kodu	Üretici
Venoset 78 Primary IV Set	1881	Abbott
Solution Administration Set	2C0001s	Travenol
Basic Solution Set w/5 µm filter	2C5455s	Baxter
IV Set	VI400	McGaw

BAŞKA BİR İLAÇ INTRON-A ENJEKTABL ÇÖZELTİSİ İLE BİRLİKTE ENFÜZYON ŞEKLİNDE VERİLEMEZ.

Uygulama şekli

INTRON-A subkutan, intramusküler veya intravenöz enjeksiyonla uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği

Doz ayarlaması gerekmemektedir.

Geriyatrik popülasyon

Doz ayarlaması gerekmemektedir.

Pediyatrik popülasyon

Kronik hepatit B'li bir yaşında ya da daha büyük çocuklarda 10 milyon IU/m²ye kadar olan dozun güvenli olduğu gösterilmiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık,
- Daha önceden şiddetli bir kalp hastalığının (örneğin kontrol altına alınmamış konjestif kalp yetmezliğinin, yakınlarda geçirilmiş miyokard infarktüsünün, şiddetli ritim bozukluklarının) mevcut olması,
- Şiddetli böbrek veya karaciğer disfonksiyonu (metastazların neden oldukları dahil),
- Epilepsi ve/veya santral sinir sistemi fonksiyon bozukluğu (bkz. Bölüm 4.4),
- Dekompanse karaciğer sirozuyla birlikte kronik hepatit,
- Kortikosteroid tedavisinin kısa süreli kesilmesi dışında, bağışıklığı baskılayan ilaçlarla tedavi edilen veya yakınlarda tedavi edilmiş olan hastalardaki kronik hepatit,
- Otoimmün hepatit veya otoimmün hastalık öyküsü; transplantasyon sonrası bağışıklığı baskılayan tedavi uygulanan hastalar,
- Daha önceden tiroid hastalığının mevcut olması (klasik tedavilerle kontrol edilemediği sürece),
- INTRON-A'nın telbivudinle kombinasyonu,
- Ribavirinle kombine uygulanacaksa gebelikte kontredikedir.

Çocuklar ve ergenler:

- Özellikle şiddetli depresyon, intihar düşüncesi veya intihar girişimi olmak üzere şiddetli bir psikiyatrik hastalığın mevcut olması veya daha önce mevcut olduğunun bilinmesi.

Ribavirin ile kombinasyon tedavisi: İnterferon alfa-2b kronik hepatit C hastalarında ribavirin ile birlikte verilecekse, ayrıca bkz. ribavirin Kısa Ürün Bilgisi (KÜB).

4.4 Özel kullanım uyarılar ve önlemleri :

Psikiyatrik ve Santral Sinir Sistemi (SSS): INTRON-A tedavisi sırasında ve esasen 6 aylık takip döneminde olmak üzere tedavi kesildikten sonra bile bazı hastalarda özellikle depresyon, intihar düşüncesi ve intihar girişimi gibi şiddetli SSS etkileri gözlemlenmiştir. Ribavirinle kombinasyon şeklindeki INTRON-A ile tedavi edilen çocuklar ve ergenler arasında bu tedavi sırasında ve tedavi sonrasındaki 6-aylık izleme döneminde intihar düşünceleri ve girişimleri erişkinlerdekinden daha fazla bildirilmiştir (%2.4'e karşılık %1). Erişkin hastalarda olduğu gibi çocuk ve ergen hastalarda da depresyon, emosyonel labilite

ve somnolans gibi psikiyatrik advers olaylar görülmüştür. Alfa interferonlar ile agresif davranış (öldürme düşüncesi gibi bazen diğer kişilere yönelen), bipolar bozukluklar, mani, konfüzyon ve mental durum değişiklikleri gibi başka SSS belirtileri gözlenmiştir. Hastalar psikiyatrik bozukluk belirtileri ve semptomları açısından yakından izlenmelidir. Eğer bu gibi semptomlar görülürse bu istenmeyen etkilerin potansiyel ciddiliği reçeteleyen doktor tarafından akılda tutulmalı ve uygun tedavi yönetimi göz önüne alınmalıdır. Eğer psikiyatrik semptomlar inatçı hale gelir veya kötüleşirse ya da intihar eğilimi veya diğer kişilere karşı saldırgan davranışlar ortaya çıkarsa, INTRON-A tedavisinin kesilmesi ve hastanın uygun bir psikiyatrik tedavi ile takip edilmesi önerilir.

Şiddetli psikiyatrik bozukluğu bulunan veya şiddetli psikiyatrik bozukluk öyküsü olan hastalar:

İnterferon alfa-2b tedavisinin şiddetli psikiyatrik durumları veya öyküsü bulunan hastalarda gerekli olduğuna karar verilirse bu tedaviye yalnızca hastanın psikiyatrik durumunun uygun tanısı ve tedavisinden sonra başlanmalıdır.

INTRON-A'nın şiddetli psikiyatrik bozukluğu veya öyküsünün mevcut olduğu çocuklarda ve ergenlerde kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Madde kullanımı/istismarı görülen hastalar:

Eş zamanlı madde kullanım bozukluğu (alkol, kanabis vb.) görülen HCV ile enfekte hastalar, alfa interferon ile tedavileri sırasında psikiyatrik bozukluklar geliştirmeye veya önceden var olan psikiyatrik bozukluklarda alevlenmeye ilişkin yüksek risk altındadır. Alfa interferon ile tedavinin bu hastalarda gerekli olduğuna karar verilmesi halinde, psikiyatrik komorbiditelerin varlığı ve diğer madde kullanımına ilişkin potansiyel, tedavi başlatılmadan önce dikkatlice değerlendirilmeli ve yeterli düzeyde yönetilmelidir. Hastanın tedavi edilmesi, değerlendirilmesi ve takip edilmesi için, gerekirse ruh sağlığı uzmanı veya bağımlılık uzmanı dahil, disiplinler arası bir yaklaşım düşünülmelidir. Hastalar, tedavi sırasında ve hatta tedavinin kesilmesinden sonra yakından izlenmelidir. Psikiyatrik bozuklukların ve madde kullanımının tekrar ortaya çıkması veya gelişmesiyle ilgili olarak erken müdahale önerilmektedir.

Çocuk ve adolesan popülasyonu: Büyüme ve gelişme (kronik hepatit C)

3 ile 17 yaş arası hastalarda, 48 haftaya kadar devam eden interferon (standart ve pegile)/ribavirin kombinasyon tedavisi süresince, kilo kaybı ve büyüme inhibisyonu yaygın şekilde görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1). Standart interferon/ribavirin içeren kombinasyon tedavisi ile tedavi edilen çocuklarda mevcut daha uzun süreli veriler, 5 yıldan fazla süredir tedavi almamalarına rağmen çocukların %21'inde (n=20) önemli düzeyde büyüme geriliğini de (başlangıca göre boy yüzdesinde >%15'lik azalma) göstermektedir. Bu çocuklardan 14'ünün erişkin çağıdaki nihai boyu bilinmekteydi ve bu boy verileri, 12 çocukta tedavinin sonlanmasından 10-12 yıl sonra >%15 boy kayıplarının görülmeye devam ettiğini göstermiştir.

Çocuklarda vaka bazında fayda/risk değerlendirmesi

Tedavinin beklenen faydaları, klinik çalışmalar sırasında çocuklarda ve ergenlerde gözlenen güvenlik bulgularıyla dikkatle karşılaştırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1).

- Kombinasyon tedavisinin büyüme inhibisyonuna yol açtığı ve bu olumsuz etkinin çocuklarda geri dönüşlü olup olmadığının bilinmediği göz önünde tutulmalıdır.
- Bu risk, hastalık progresyonuna dair kanıtlar (özellikle fibroz), hastalık progresyonunu olumsuz yönde etkileyebilen komorbiditeler (HIV koenfeksiyonu gibi) ve prognostik

yanıt faktörleri (HCV genotipi ve viral yük) gibi çocuğun hastalık özelliklerine karşı değerlendirilmelidir.

Büyüme inhibisyonuna ilişkin riski azaltmak için, mümkünse çocuk, pubertal gelişme atağından sonra tedavi edilmelidir. Cinsel olgunlaşma üzerindeki uzun süreli etkilerle ilgili hiçbir veri yoktur.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

İnterferon alfa-2b tedavisi sırasında nadiren ilaca karşı akut aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn. ürtiker, anjiyoödem, bronkokonstriksiyon, anafilaksi) gözlenmiştir. Böyle bir reaksiyon gelişirse ilaç kesilmeli ve uygun tıbbi tedaviye başlanmalıdır. Geçici deri döküntüleri tedavinin kesilmesini gerektirmez.

Koagülasyon belirteçlerinin uzaması ve karaciğer anormallikleri dahil advers olaylar

Orta derecede veya şiddetli advers olaylar, hastanın doz rejiminde değişiklik yapılmasını veya bazı hastalarda INTRON-A tedavisinin sonlandırılmasını gerektirebilir.

Kronik hepatiti olan ve koagülasyon belirteçlerinde, karaciğer dekompanseasyonunu göstergesi olabilecek uzama görülen hastalarda tedavi bırakılmalıdır.

INTRON-A tedavisi sırasında karaciğer fonksiyon bozuklukları gelişen hastalar yakından izlenmeli ve belirtilerle semptomlar ilerlerse, tedavi bırakılmalıdır.

Hipotansiyon

Hipotansiyon, INTRON-A tedavisi sırasında veya tedaviden sonra iki gün içinde ortaya çıkabilir ve destekleyici tedavi gerektirebilir.

Yeterli hidrasyon ihtiyacı

INTRON-A tedavisi alan hastalarda yeterli hidrasyon sağlanmalıdır çünkü bazı hastalarda sıvı kaybına bağlı hipotansiyon görülmüştür. Sıvı replasmanı gerekebilmektedir.

Ateş

Ateş, interferon tedavisi sırasında sıklıkla bildirilen grip-benzeri sendrom ile ilişkili olabilmekle birlikte, persistan ateşin diğer nedenleri dışlanmalıdır.

Düşkünlüğe neden olan tıbbi sorunları bulundirençli hastalar

Akciğer hastalığı (örn., kronik obstrüktif akciğer hastalığı) veya ketoasidoza eğilimli diabetes mellitus gibi güçten düşürücü hastalığı olan bireylerde INTRON-A dikkatle kullanılmalıdır. Pıhtılaşma bozuklukları (örn. tromboflebit, akciğer embolisi) veya ciddi miyelosupresyonu olan hastalarda da dikkatli davranılmalıdır.

Akciğer sorunları

İnterferon alfa tedavisi alan hastalarda nadiren, ölümcül de olabilen pulmoner infiltratlar, pnömonit ve pnömoni gözlenmiştir. Etiyoloji tanımlanmamıştır. Bu semptomlar, interferon alfa ile bir Çin bitkisel ilacı olan shosaikoto bir arada uygulandığında daha sık görülmektedir. Ateş, öksürük, dispne ya da diğer solunum semptomları gelişen her hastada göğüs röntgeni çekilmelidir. Göğüs röntgeninde pulmoner infiltratlar görülürse ya da pulmoner fonksiyon bozukluğuna dair kanıtlar varsa, hasta yakından izlenmeli ve eğer uygunsa interferon alfa tedavisi kesilmelidir. Bu

durum interferon alfa ile tedavi edilen kronik hepatit C hastalarında daha sık olmakla birlikte, interferon alfa ile tedavi edilen onkolojik hastalıkları olan bireylerde de bildirilmiştir. İnterferon alfa uygulamasının hemen kesilmesi ve kortikosteroidlerle tedavinin, pulmoner yan etkilerin gerilemesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Gözdeki advers olaylar

İnterferon alfa ile tedaviden sonra nadiren, retinal kanamalar, atılmış pamuk görünümlü lekeler, seröz retina dekolmanı ve retinal arter veya ven obstrüksiyonu gibi oküler istenmeyen olaylar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Tüm hastalara başlangıçta bir göz muayenesi yapılmalıdır. INTRON-A tedavisi sırasında görme keskinliği ya da görme alanlarında değişikliklerden şikayet eden veya başka oftalmolojik semptomlar bildiren hastalara hemen bir tam göz muayenesi yapılmalıdır. Özellikle diabetes mellitus veya hipertansiyon gibi retinopati ile ilişkili olabilecek bozuklukları olan hastalarda INTRON-A tedavisi sırasında periyodik göz muayeneleri yapılmalıdır. Oftalmolojik bozukluk gelişen ya da bozukluğu kötüleşen hastalarda INTRON-A tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Obtundasyon, koma ve ensefalopati

Genellikle yaşlılarda olmak üzere yüksek dozlarla tedavi edilen bazı hastalarda ensefalopati vakaları dahil daha belirgin bilinç bozukluğu ve koma gözlenmiştir. Tüm bu etkiler geri dönüşlü olmakla birlikte, az sayıda hastanın tam olarak iyileşmesi üç hafta sürmüştür. Çok nadir olarak yüksek INTRON-A dozları ile nöbetler görülmüştür.

Daha önceden kardiyak anormallikleri olan hastalar

Öyküsünde konjestif kalp yetmezliği, miyokart enfarktüsü ve/veya eski ya da yeni aritmik bozuklukları olan ve INTRON-A tedavisi gerekli olan erişkin hastalar yakından izlenmelidir. Daha önceden kardiyak anomalileri olan ve/veya ileri kanser evrelerinde bulunan hastalarda, tedavi öncesinde ve tedavi döneminde elektrokardiyogram çekilmesi önerilir. Kardiyak aritmiler (başlıca supraventriküler) genellikle klasik tedaviye yanıt verirler, ancak INTRON-A tedavisinin kesilmesi gerekebilir. Kardiyak hastalık öyküsü olan çocuklara veya adolesanlara ilişkin hiçbir veri yoktur.

Hipertrigliseridemi

Hipertrigliseridemi ve bazen ciddi olabilen hipergliseridemi alevlenmesi gözlenmiştir. Bu nedenle lipit düzeylerinin izlenmesi önerilmektedir.

Psöriasis ve sarkoidoz hastaları

İnterferon alfanın önceden var olan psoriyatik hastalık ve sarkoidozu alevlendirdiğine dair raporlar nedeniyle, psöriasis veya sarkoidozlu hastalarda INTRON-A kullanımı yalnızca potansiyel yarar potansiyel riskten üstünse tavsiye edilir.

Böbrek ve karaciğer graft reddi

Ön veriler, interferon alfa tedavisinin böbrek graft reddi oranında artış ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Karaciğer graft reddi de bildirilmiştir.

Oto-antikorlar ve otoimmün bozukluklar

Alfa interferonlar ile tedavi sırasında otoantikorların ve otoimmün bozuklukların geliştiği bildirilmiştir. Otoimmün bozukluk gelişimine yatkınlığı olan hastalar daha yüksek risk altında olabilirler. Otoimmün bozukluk ile uyumlu belirti ve semptomları olan hastalar dikkatle değerlendirilmeli ve interferon tedavisine devam edilmesinin

yarar/risk oranı tekrar değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 Kronik hepatit C, Monoterapi (tiroid anormallikleri) ve 4.8).

İnterferonla tedavi edilen kronik hepatit C hastalarında Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) sendromu vakaları bildirilmiştir. Bu sendrom; gözlerde, işitme sisteminde, beyin-omurilik membranlarında ve deride gelişen, granümatöz, enflamatuvar bir bozukluktur. Söz konusu sendromdan kuşku duyulduğunda, antiviral tedavi kesilmeli ve kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Birlikte kemoterapi uygulanması:

INTRON-A'nın Ara-C, siklofosamid, doksorubisin, teniposid gibi diğer kemoterapötik ajanlarla kombinasyon halinde uygulanması, birlikte uygulanan ilaca bağlı olarak yaşamı tehdit edici ya da ölümcül olabilen toksisite riski artışına (şiddet ve süre olarak) yol açabilmektedir. En sık bildirilen yaşamı tehdit edici ya da ölümcül istenmeyen olaylar mukozit, diyare, nötropeni, renal yetmezlik ve elektrolit bozukluğudur. Artan toksisite riski nedeniyle INTRON-A ve birlikte kullanılan kemoterapötik ajanlar için dikkatli doz ayarlamaları gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.5). INTRON-A hidroksiüre ile birlikte kullanıldığı zaman, deride gelişebilecek vaskülitin sıklığı ve şiddeti artabilir.

Kronik hepatit B:

Klinik çalışmalarda, aşağıda belirtilen kriterler kullanılmıştır ve kronik hepatit B hastaları, INTRON-A ile tedavi edilmeden önce, bu kriterlerin göz önünde tutulması gerekmektedir:

- Hepatik ensefalopati, varis kanaması, assit veya başka klinik dekompanasyon belirtilerinin olmaması
- Bilirubin Normal
- Albümin Stabil veya normal sınırlarda
- Protrombin zamanı Erişkin Pediyatrik
< 3 saniye uzama ≤ 2 saniye uzama
- Lökosit ≥ 4000/ mm³
- Trombosit Erişkin Pediyatrik
≥ 100.000/ mm³ ≥ 150.000/ mm³

Kronik hepatit C:

Klinik çalışmalarda, aşağıda belirtilen kriterler kullanılmıştır ve kronik hepatit C hastaları, INTRON-A ile tedavi edilmeden önce, bu kriterlerin göz önünde tutulması gerekmektedir:

- Hepatik ensefalopati, varis kanaması, assit veya başka klinik dekompanasyon belirtilerinin olmaması
- Bilirubin ≤ 2 mg/dL
- Albümin Stabil veya normal sınırlarda
- Protrombin zamanı < 3 saniye uzama
- Lökosit ≥ 3000/ mm³
- Trombosit ≥ 70.000/ mm³
- Serum kreatinini normal veya normale yakın olmalıdır.

Ribavirin ile kombinasyon tedavisi: İnterferon alfa-2b kronik hepatit C hastalarında ribavirin ile birlikte verilecekse, ayrıca bkz. ribavirin Kısa Ürün Bilgisi (KÜB).

Kronik hepatit C çalışmalarına katılan tüm hastalarda, çalışmaya dahil edilmeden önce karaciğer biyopsisi yapılmıştır ama belirli bazı hastalarda (rneğin genotip 2 veya 3 olanlarda) histolojik doğrulama yapılmaksızın tedavi mümkündür. Tedaviye başlanmadan önce karaciğer biyopsisi yapılmasına ihtiyaç olup olmadığı konusunda, güncel tedavi kılavuzlarına danışılmalıdır.

Monoterapi: INTRON-A ile tedavi edilen, erişkin kronik hepatit C vakalarında seyrek olarak hipotiroidizm ya da hipertiroidizm şeklinde tiroid anormallikleri gelişmiştir. INTRON-A kullanılan klinik çalışmalarda genel olarak hastaların %2.8'inde tiroid anormallikleri bildirilmiştir. Bu anormallikler, tiroid disfonksiyonlarında uygulanan geleneksel tedaviye yanıt vermiştir. INTRON-A'nın tiroid fonksiyonunu hangi mekanizmayla değişikliğe uğrattığı bilinmemektedir. Kronik hepatit C hastalarının INTRON-A ile tedavisine başlanmadan önce, serumdaki TSH (tiroid stimülan hormon) düzeyleri değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme sırasında ortaya çıkarılabilen herhangi bir tiroid anormalliğinde geleneksel tedaviler uygulanmalıdır. TSH düzeyleri ilaç tedavisiyle normal sınırlar içerisinde tutulabiliyorsa, INTRON-A tedavisine başlanabilir. INTRON-A tedavisi sırasında olası tiroid disfonksiyonuyla bağdaşan belirtiler gelişen hastalarda, TSH düzeyleri ölçülmelidir. Tiroid disfonksiyonu bulunan hastalarda TSH düzeyleri ilaçlarla normal sınırlar içerisinde tutulabiliyorsa, INTRON-A tedavisine başlanabilir. INTRON-A tedavisinin kesilmesi, tedavi sırasında gelişen tiroid disfonksiyonunu ortadan kaldırmamıştır (ayrıca bkz. Çocuklar ve ergenler, Tiroid fonksiyonunun izlenmesi).

Çocuklar ve ergenler için spesifik tiroid fonksiyonunun izlenmesi

İnterferon alfa-2b ribavirin kombinasyonuyla tedavi edilen çocukların yaklaşık %12'sinde TSH düzeylerinin yükseldiği, %4'nde ise geçici olarak normal sınırların altına indiği görülmüştür. INTRON-A tedavisine başlanmadan önce TSH düzeyleri değerlendirilmeli ve tiroid fonksiyonunda herhangi bir anormallik görülürse, geleneksel ilaçlarla tedavi edilmelidir. Tiroid fonksiyonu bu tedaviyle normal sınırlar arasında tutulabilirse, INTRON-A tedavisi başlatılabilir. İnterferon alfa-2b ve ribavirin kombinasyonuyla tedavi sırasında tiroid disfonksiyonu gözlenmiştir. Tiroid anormallikleri saptanırsa, hastanın tiroid durumu klinik yönden uygun şekilde değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. INTRON-A tedavisinin kesilmesi tedavi sırasında gelişen tiroid bozukluğunun düzelmesini sağlamaz. Çocuklar ve ergenler her 3 ayda bir, tiroid disfonksiyonuna ait kanıtlar açısından (rneğin TSH düzeylerinin ölçülmesiyle) izlenmelidir.

HCV/HIV Ko-enfeksiyonu: HIV ile ko-enfekte olan ve HAART (ileri derecede etkili anti-retroviral tedavi) uygulanan hastalardaki laktik asidoz gelişme riski artmış olabilir. INTRON-A ve ribavirin HAART tedavisine ilave edilirken, ihtiyatlı olmak gerekir (bkz. ribavirin KB). INTRON-A ve ribavirin kombinasyon tedavisinin zidovudinle birlikte kullanıldığı hastalarda anemi riski yükselebilir.

İleri evre sirozu olan ve HAART alan, HIV ile ko-enfekte hastalardaki hepatik dekompanseasyon ve ölüm riski artmış olabilir. Bu hasta alt grubunda ribavirin ile birlikte veya ribavirin olmadan alfa interferonların tedaviye eklenmesi, söz konusu riskin artmasına neden olabilir.

Dental ve periodontal bozukluklar: Ribavirin ve interferon kombinasyon tedavisi alan hastalarda, diş kaybına neden olabilen dental ve periodontal bozukluklar bildirilmiştir. Buna ek olarak, ribavirin ve interferon alfa-2b kombinasyonu ile uzun süreli tedavi gören hastalarda, ağız kuruluşunun dişler ve ağız müköz membranı üzerinde hasar verici etkisi olabilir. Hastalar, dişlerini her gün iki kez fırçalamalı ve düzenli diş bakımlarını yaptırmalıdır. Ayrıca, bazı hastalarda kusma görülebilir. Eğer bu reaksiyon görülürse, kusmanın hemen ardından hastalara ağızlarını çalkalamaları önerilmelidir.

Laboratuvar Testleri

INTRON-A ile sistemik tedavi öncesinde ve tedavi boyunca, periyodik olarak tüm hastalarda standart hematolojik testler ve kan biyokimyası testleri (tam kan sayımı, trombosit sayımı, elektrolitler, karaciğer enzimleri, serum bilirubin ve albumin, serum protein ve serum kreatinin düzeyleri) yapılmalıdır.

Hepatit B veya C tedavisi sırasında, önerilen test takvimi 1, 2, 4, 8, 12, 16. haftalar ve daha sonra tedavi boyunca iki ayda bir şeklindedir. INTRON-A tedavisi sırasında ALT yükselirse (başlangıcın ≥ 2 katı), karaciğer yetmezliğine ilişkin belirti ve semptomlar gözlenmediği sürece INTRON-A'ya devam edilebilir. ALT yükselmesi sırasında protrombin zamanı, ALT, alkalen fosfataz, albumin ve bilirubin düzeyleri gibi karaciğer fonksiyon testleri iki haftalık aralıklarla yapılmalıdır.

Malign melanom için tedavi gören hastalarda, karaciğer fonksiyonu, lökosit sayıları ve alt hücre grupları tedavinin indüksiyon fazı süresince haftada bir, idame fazı süresince ise ayda bir kez ölçülmelidir.

Fertilite Üzerine Etkisi

İnterferon, fertiliteyi bozabilmektedir (bkz. Bölüm 4.6 ve 5.3).

Intron A'nın içeriğindeki bazı yardımcı maddeleri ile ilgili önemli bilgiler

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermediği" kabul edilebilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Narkotik, hipnotik ya da sedatifler INTRON-A enjeksiyonu ile birlikte dikkatle uygulanmalıdır.

INTRON-A ve diğer ilaçlar arasındaki etkileşimler henüz tam anlamıyla değerlendirilmemiştir. INTRON-A'yı potansiyel miyelosupresif ajanlarla birlikte uygularken dikkatli davranılmalıdır.

İnterferonlar oksidatif metabolik süreci etkileyebilir ve bu etki, bu yoldan metabolize edilen teofilin veya aminofilin gibi ksantin türevlerinin interferonlarla birlikte kullanılması sırasında göz önünde bulundurulmalıdır. İnterferonlar ksantin türevleriyle birlikte kullanıldığında serum teofilin düzeyleri izlenmeli ve gerekirse dozaj ayarlamasına gidilmelidir.

INTRON-A dahil interferon alfa ile tedavi edilen hastalarda seyrek olarak; bazen ölümle sonuçlanabilen akciğer infiltrasyonları, pnömonit ve pnömoni gözlenmiştir. Etiyoloji,

belirlenmiş değildir. Bu belirtiler bitkisel bir Çin ilacı olan shosaikoto'nun interferon alfa ile birlikte kullanıldığı zamanlarda daha sık bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

INTRON-A'nın Ara-C, siklofosfamid, doksorubisin, teniposid gibi diğer kemoterapötik ajanlarla kombinasyon şeklinde kullanılması toksisite riskini arttırabilir (şiddet ve süre bakımından) (bkz. Bölüm 4.4).

INTRON-A, kronik hepatit C hastalarında ribavirinle kombinasyon şeklinde kullanılacaksa, ayrıca bkz. ribavirin KÜB.

Haftada bir kez subkutan uygulama yoluyla pegile interferon alfa-2a 180 mikrogram ile günde bir kez telbivudin 600 mg kombinasyonunun araştırıldığı bir klinik çalışma, bu kombinasyonun, periferik nöropati gelişme riskinde artışla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu olayların arkasındaki mekanizma bilinmemektedir (bkz. Telbivudin KÜB'ünde Bölüm 4.3, 4.4 ve 4.5). Ayrıca, kronik hepatit B'nin tedavisi için interferonlar ile kombinasyon halinde telbivudinin güvenliliği ve etkililiği ortaya konmamıştır. Bu nedenle, INTRON-A ile telbivudin kombinasyonu kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tedavi dönemi boyunca etkili bir kontrasepsiyon uygulamak zorundadır.. İnsan lökosit interferonu ile tedavi edilen kadınlarda serum östradiol ve progesteron konsantrasyonlarında azalma bildirilmiştir.

INTRON-A fertil erkeklerde dikkatli kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi:

INTRON-A'nın gebelik kategorisi C'dir. INTRON-A'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. INTRON-A gebelik döneminde yalnızca potansiyel yarar fetusa yönelik potansiyel riskten fazla ise kullanılmalıdır.

Ribavirin ile kombine tedavi:

INTRON-A'nın ribavirin ile birlikte kullanımında gebelik kategorisi X'tir. Gebe kadınlarda ribavirin tedavisi kontrendikedir. Gebelik döneminde uygulandığında ribavirin ciddi doğum kusurlara yol açar. INTRON-A'yı ribavirin ile kombine tedavi şeklinde alan kadın hastalarda veya erkek hastaların eşlerinde, hamilelikten kaçınmak için gereken tüm önlemler alınmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince ve tedavi kesildikten sonra 4 ay boyunca, etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır. Erkek hastalar ve onların eşleri tedavi süresince ve tedavi sonlandırıldıktan sonra 7 ay boyunca, etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır (bkz. Ribavirin KÜB).

Laktasyon dönemi:

Bu ilacın bileşenlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen çocuklarda istenmeyen reaksiyon potansiyeli nedeniyle, tedaviye başlanmadan önce emzirmeye son verilmelidir.

INTRON-A, Hepatit C tedavisi için ribavirin ile kombinasyon şeklinde kullanıldığında, lütfen aynı zamanda ribavirin KÜB'üne başvurunuz. INTRON-A'nın ribavirin ile kombinasyonu gebe kadınlarda kontrendikedir.

4.7 Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler:

Hastalara INTRON-A ile tedavi sırasında bitkinlik, uyku hali ya da zihin bulanıklığı gelişebileceği konusunda bilgi verilmelidir; hastalara araç ya da makine kullanmaktan kaçınmaları tavsiye edilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

INTRON-A, kronik hepatit C hastalarında ribavirinle kombinasyon şeklinde kullanılacaksa, ribavirinle bağlantılı istenmeyen etkiler için bkz. ribavirin KÜB.

Ateş, yorgunluk, baş ağrısı ve miyalji; çok çeşitli endikasyonlarda ve tüylü hücreli lösemide haftada 6 MIU/m²'den melanoma hastalarında haftada 100 MIU/m²'ye kadar değişebilen, çok çeşitli dozların kullanıldığı klinik çalışmalarda en fazla bildirilen istenmeyen etkiler olmuştur. Ateş ve yorgunluk çoğu zaman tedavinin kesilmesi ya da bırakılmasından sonraki 72 saat içinde ortadan kalkmıştır.

Erişkinler

Hepatit C hastalarındaki klinik çalışmalarda INTRON-A, tek başına ya da ribavirinle kombinasyon şeklinde olmak üzere bir yıl boyunca kullanılmıştır. Bu çalışmalara katılan tüm hastalara haftada 3 defa 3 MIU INTRON-A verilmiştir. Daha önce hiç interferon kullanmamış olan hastalardaki klinik çalışmalarda bir yıl boyunca tedaviyle ilişkili istenmeyen etkiler bildiren hastaların sıklığı, Tablo 1'de gösterilmektedir. Bu istenmeyen etkiler genellikle hafif-orta şiddette olmuştur. Tablo 1'de listelenen advers etkiler, klinik çalışmalarla ve pazarlama sonrası dönemde elde edilen deneyime dayanır. Organ sistem sınıflarında görülen advers reaksiyonların sıklığı; çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$) ve bilinmiyor başlıkları altında kategorize edilmiştir. Her sıklık grubundaki istenmeyen etkiler, ciddiyeti gittikçe azalacak şekilde sıralanmıştır.

Tablo 1. Monoterapi veya ribavirinle kombine olarak kullanılan INTRON-A ile yürütülen klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası dönemde bildirilmiş advers reaksiyonlar	
Sistem Organ sınıfı	Advers reaksiyonlar
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar Çok yaygın: Yaygın: Yaygın olmayan: Seyrek:	Farenjit*, viral enfeksiyon* Bronşit, sinüzit, herpes simplex (direnç), rinit Bakteriyel enfeksiyon Pnömoni§, sepsis
Kan ve lenf sistemi hastalıkları Çok yaygın: Yaygın: Çok seyrek: Bilinmiyor:	Lökopeni Trombositopeni, lenfadenopati, lenfopeni Aplastik anemi Saf eritrosit aplazisi, idiyopatik trombositopenik purpura, trombotik trombositopenik purpura
Bağışıklık sistemi hastalıkları § Çok seyrek: Bilinmiyor:	Sarkoidoz, mevcut sarkoidozun alevlenmesi Sistemik lupus eritematozus, vaskülit, romatoid artrit (yeni veya şiddetlenen), Vogt-Koyanagi-Harada sendromu,

	ürtiker, anjiyoödem, bronkokonstriksiyon ve anafilaksiyi içeren akut aşırı duyarlılık reaksiyonları §
Endokrin hastalıklar Yaygın: Çok seyrek:	Hipotiroidizm§, hipertiroidizm§ Diyabet, mevcut diyabetin şiddetlenmesi
Metabolizma ve beslenme hastalıkları Çok yaygın: Yaygın: Çok seyrek:	İştahsızlık Hipokalsemi, dehidratasyon, hiperürisemi, susama Hiperglisemi, hipertrigliseridemi§, iştah artışı
Psikiyatrik hastalıklar § Çok yaygın: Yaygın: Seyrek: Çok seyrek: Bilinmiyor:	Depresyon, uykusuzluk, anksiyete, emosyonel labilite*, ajitasyon, asabiyet Konfüzyon, uyku bozukluğu, libido azalması İntihar düşünceleri İntihar, intihar girişimleri, saldırgan davranışlar (bazen başkalarına yönelik), halüsinasyonlar dahil psikoz Cinayet işleme düşünceleri, mental durum değişikliği§, mani, bipolar bozukluklar
Sinir sistemi hastalıkları § Çok yaygın: Yaygın: Yaygın değil: Çok seyrek: Bilinmiyor:	Baş dönmesi, baş ağrısı, konsantrasyon bozukluğu, ağız kuruması Tremor, parestezi, hipoestezi, migren, sıcak basması, somnolans, tat alma duyusunda bozukluk Periferik nöropati Serebrovasküler kanama, serebrovasküler iskemi, nöbet, bilinç bozukluğu, ensefalopati Mononöropatiler, koma§
Göz hastalıkları Çok yaygın: Yaygın: Seyrek: Bilinmiyor:	Bulanık görme Konjunktivit, anormal görme, göz yaşı bezi bozukluğu, göz ağrısı Retina kanaması§, retinopatiler (maküla ödemi dahil), retinal arter ya da retinal ven obstrüksiyonu §, optik nörit, papilloödem, görme keskinliği veya görme alanı kaybı, atılmış pamuk görünümünde lekeler, § Seröz retina dekolmanı
Kulak ve iç kulak hastalıkları Yaygın: Çok seyrek:	Vertigokulak çınlaması İşitme kaybı, işitme bozukluğu
Kardiyak hastalıklar Yaygın: Seyrek: Çok seyrek: Bilinmiyor:	Çarpıntı, taşikardi Kardiyomiyopati Miyokart enfarktüsü, kardiyak iskemi Konjestif kalp yetmezliği, perikardiyal efüzyon, aritmi
Vasküler hastalıklar Yaygın: Çok seyrek:	Hipertansiyon Periferik iskemi, hipotansiyon§
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar Çok yaygın: Yaygın: Çok seyrek:	Dispne*, öksürük* Burun kanaması, solunum bozukluğu, burun tıkanıklığı, rinore, kuru öksürük Akciğer infiltrasyonları§, pnömoni§
Gastrointestinal hastalıklar Çok yaygın:	Bulantı/kusma, karın ağrısı, ishal, stomatit, dispepsi,

Yaygın: Çok seyrek: Bilinmiyor:	Ülseratif stomatit, sağ üst kadran ağrısı, glossit, diş eti iltihabı, kabızlık, gevşek dışkı Pankreatit, iskemik kolit, ülseratif kolit, diş eti kanaması Ne olduğu belirtilmemiş periodontal hastalık, ne olduğu belirtilmemiş dental bozukluk [§]
Hepato-bilier hastalıklar Yaygın: Çok seyrek:	Hepatomegali Hepatotoksisite (ölümle sonuçlananlar dahil)
Deri ve deri altı doku hastalıkları Çok yaygın: Yaygın: Çok seyrek:	Alopesi, kaşıntı*, deride kuruma*, deri döküntüsü*, terleme artışı Psoriasis (yeni veya şiddetlenen) [§] , makülopapüler döküntü, eritematöz döküntü, egzama, eritem, deri bozukluğu Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eritema multiforme
Kas, iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları Çok yaygın: Yaygın: Çok seyrek:	Kas ağrısı, eklem ağrısı, kas-iskelet ağrısı Artrit Rabdomiyoliz, miyozit, bacak krampları, sırt ağrısı
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları Yaygın: Çok seyrek:	Miksiyon sıklığı Böbrek yetersizliği, böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom
Ürogenital sistem ve meme hastalıkları Yaygın:	Amenore, meme ağrısı, dismenore, menoraji, menstruasyon bozukluğu, vajinal bozukluk
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar Çok yaygın: Yaygın: Çok seyrek:	Enjeksiyon yerinde iltihaplanma, enjeksiyon yeri reaksiyonu*, bitkinlik, rigor, ateş [§] , gribe-benzer belirtiler [§] , asteni, iritabilite, göğüs ağrısı, kırıklık Enjeksiyon yerinde ağrı Enjeksiyon yerinde nekroz, yüz ödemi
Tetkik sonuçları Çok yaygın:	Vücut ağırlığında azalma

* Bu olaylar yalnızca INTRON-A monoterapisi sırasında sık görülmüştür

[§]Bkz. Bölüm 4.4

İstenmeyen bu etkiler, INTRON-A monoterapisine de eşlik etmiştir.

Hepatit C hastalarında görülen, istenmeyen etkiler; INTRON-A'nın diğer endikasyonlarda kullanımına eşlik ettiği bildirilenleri temsil etmektedir; dozla ilişkili insidanslarda bazı artışlar beklenebilir. Örneğin melanoma hastalarının yüksek doz adjuvan INTRON-A ile tedavi edildiği bir çalışmada yorgunluk, ateş, kas ağrıları, nötropeni/anemi, iştahsızlık, bulantı ve kusma, ishal, şiddetli titreme, grip-benzeri belirtiler, depresyon, alopesi, tat alma duyusu değişiklikleri ve baş dönmesini içeren advers olayların insidansları, hepatit C çalışmalarında bildirilenlerden daha yüksektir. Ayrıca, yüksek doz tedavisi istenmeyen etkilerin şiddetini de artırmış ve daha düşük dozlara genellikle eşlik eden advers olayların hafif-orta şiddette olmasına karşılık hastaların %66'sında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Derece 3, %14'ünde DSÖ Derece 4 şiddetinde advers olaylar bildirilmiştir. İstenmeyen etkiler genellikle, doz ayarlamasıyla tedavi edilmiştir.

Özellikle aritmi olmak üzere kardiyovasküler advers olaylar çoğunlukla önceden var olan kardiyovasküler hastalık ve önceki kardiyotoksik ajanlarla tedavi ile ilişkili gibi görünmektedir (bkz. Bölüm 4.4). İnterferon alfa tedavisine devam edilmemesiyle düzelebilen kardiyomiyopati, daha önceki kalp hastalığına ait kanıtları olmayan hastalarda seyrek bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Alfa interferonlar ile çok çeşitli otoimmün ve bağışıklık sistemi aracılığıyla gelişen bozukluklar (tiroid bozuklukları, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit (yeni başlayan veya şiddetlenen), idiyopatik ve trombotik trombositopenik purpura, vaskülit, mononöropatiler dahil nöropatiler) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

En sık olarak günde 10 milyon IU'dan yüksek dozlarda ortaya çıkan klinik yönden önemli laboratuvar anormallikleri, granülosit ve lökosit sayılarının azalması, hemoglobin düzeylerinde ve trombosit sayısında azalma; alkali fosfataz, LDH, serum kreatinin ve serum üre azotu düzeylerinde artışları içerir. Orta şiddette ve genellikle geri dönüşlü olan pansitopeni bildirilmiştir. Serumdaki ALT/AST (SGPT/SGOT) düzeylerinde yükselme, hepatiti olmayan bazı bireylerde anormallik olarak, ayrıca bazı kronik hepatit B hastalarında viral DNAp klerensiyle birlikte bildirilmiştir.

Çocuklar ve ergen popülasyonu

Kronik Hepatit C –ribavirin ile kombinasyon

Yaşları 3 ile 16 yaş arasında değişen 118 çocuk veya adolesanda yürütülen klinik çalışmalarda hastaların % 6'sı advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Genel olarak, çalışma yapılan sınırlı çocuk ve ergen popülasyonundaki advers reaksiyon profili, erişkinlerde gözlenene benzer olmakla birlikte, boy (ortalama %9 azalma) ve vücut ağırlığı (ortalama %13 azalma) yüzdesinde azalma olarak gözlemlenen büyüme inhibisyonu ile ilgili spesifik bir pediatrik kaygı söz konusudur. Tedaviden sonraki 5 yıllık takip döneminde, çocukların ortalama boyu 44. yüzdede idi; bu, normatif popülasyondaki medyan değer altındaydı ve çocukların başlangıçtaki ortalama boylarına kıyasla daha düşüktü (48. yüzde). 97 çocuktan 20'sinin (%21) boy yüzdesinde >%15 azalma olmuştur; bu 20 çocuktan 10'unda tedavinin başlangıcından takip döneminin sonuna kadarki sürede (5 yıla kadar) boy yüzdesinde >%30 azalma olmuştur. Bu çocuklardan 14'ünün erişkin çağıdaki nihai boyu bilinmekteydi ve bu boy verileri, 12 çocuktan tedavinin sonlanmasından 10-12 yıl sonra >%15 boy kayıplarının görülmeye devam ettiğini göstermiştir. INTRON-A ile ribavirin kombinasyonunun 48 haftaya kadar uygulandığı tedavide büyüme inhibisyonu gözlenmiş ve bazı hastalarda erişkinlikteki nihai boyun kısa kalmasına yol açmıştır. Özellikle uzun vadeli takibin sonunda ortalama boy yüzdesinde başlangıca göre azalma en fazla prepubertal yaştaki çocuklarda belirgin olmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

Ayrıca, tedavi sırasında ve tedaviden sonraki 6 aylık takip döneminde erişkin hastalara kıyasla intihar düşüncesi veya girişimleri daha sık bildirilmiştir (%2.4'e karşılık %1). Erişkin hastalarda olduğu gibi, çocuklarda ve adolesanlarda başka psikiyatrik advers olaylar da (örn., depresyon, emosyonel labilite ve somnolans) meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Ek olarak, enjeksiyon yeri reaksiyonları, ateş, iştahsızlık, kusma ve emosyonel labilite çocuklarda ve adolesanlarda erişkin hastalara göre daha sık görülmüştür. En sık olarak anemi ve nötropeni nedeniyle hastaların % 30'unda doz değişiklikleri gerekli olmuştur.

Tablo 2’de listelenen advers reaksiyonlar çocuklarda ve adolesanlarda yürütülen iki çok-merkezli çalışmadaki deneyime dayanmaktadır. Sistem organ sınıflarındaki advers olayların sıklığı, çok yaygın ($\geq 1/10$) ve yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$) başlıkları altında kategorize edilmiş ve her sıklık grubundaki istenmeyen etkiler, ciddiyeti gittikçe azalacak şekilde sıralanmıştır.

Tablo 2 INTRON-A ve ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilen çocuk ve ergenlerde yapılan klinik çalışmalarda çok yaygın ve yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar	
Sistem Organ Sınıfı	Advers Reaksiyonlar
Enfeksiyon ve enfestasyonlar Çok yaygın: Yaygın:	Viral enfeksiyon, farenjit Mantar enfeksiyonu, bakteriyel enfeksiyon, akciğer enfeksiyonu, otitis media, diş apsesi, herpes simpleks, idrar yolu enfeksiyonu, vajinit, gastroenterit
İyi huylu, kötü huylu ve belirtilmemiş neoplazmalar (kistler ve polipler dahil) Yaygın:	Neoplazma (spesifik olarak belirtilmemiş)
Kan ve lenf sistemi hastalıkları Çok yaygın: Yaygın:	Anemi, nötropeni Trombositopeni, lenfadenopati
Endokrin hastalıklar Çok yaygın: Yaygın:	Hipotiroidizm [§] , Hipertiroidizm [§] , virilizm
Metabolizma ve beslenme hastalıkları Çok yaygın: Yaygın:	İştahsızlık Hipertrigliseridemi [§] , hiperürisemi, iştah artışı
Psikiyatrik hastalıklar[§] Çok yaygın: Yaygın:	Depresyon, emosyonel labilite, uykusuzluk İntihar düşünceleri, saldırgan reaksiyon, konfüzyon, davranış bozukluğu, ajitasyon, somnambulizm, anksiyete, asabiyet, uyku bozukluğu, anormal düşler görmek, apati
Sinir sistemi hastalıkları[§] Çok yaygın: Yaygın:	Baş ağrısı, baş dönmesi Hiperkinezi, tremor, disfoni, parestezi, hipoestezi, hiperestezi, konsantrasyon bozukluğu, somnolans
Göz hastalıkları Yaygın:	Konjunktivit, göz ağrısı, anormal görme, gözyaşı bezi bozukluğu
Vasküler hastalıklar Yaygın:	Sıcak basması, renk solması
Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar Yaygın:	Dispne, takipne, burun kanaması, öksürük, burun tıkanıklığı, nazal irritasyon, rinore, hapşıрма
Gastrointestinal hastalıklar Çok yaygın: Yaygın:	İshal, bulantı, kusma, karın ağrısı Ağızda ülserasyon, ülseratif stomatit, sağ üst kadranda ağrısı, dispepsi, glossit, gastroözofageal reflü, rektal bozukluk, gastrointestinal bozukluk, kabızlık, gevşek dışkı, diş ağrısı, diş bozukluğu
Hepato-bilier hastalıklar Yaygın:	Karaciğer fonksiyon anormalliği

Deri ve deri altı doku hastalıkları Çok yaygın: Yaygın:	Alopesi, deri döküntüsü Fotosensitivite reaksiyonu, makülopapüler döküntü, egzama, akne, deri bozukluğu, tırnak bozukluğu, deride renk değişikliği, kaşıntı, deride kuruma, eritem, berelenme, terleme artışı
Kas, iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları Çok yaygın:	Eklem ağrıları, kas ağrıları, kas-iskelet ağrısı
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları Yaygın:	Enürez, miksiyon bozukluğu, idrar tutamama
Ürogenital sistem ve meme hastalıkları Yaygın:	Kadınlarda: amenore, menoraji, menstruasyon bozukluğu, vajinal bozukluk Erkeklerde: testis ağrısı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar Çok yaygın: Yaygın:	Enjeksiyon yerinde iltihaplanma, enjeksiyon yerinde reaksiyon, bitkinlik rigor, ateş [§] , gribe-benzer belirtiler [§] , kırılgılık, irritabilite Göğüs ağrısı, asteni, ödem, enjeksiyon yerinde ağrı
Tetkik sonuçları Çok yaygın:	Büyüme hızının azalması (kilonun ve/veya boyun, yaşa göre düşük olması) [§]
Yaralanma ve zehirlenme Yaygın:	Deri laserasyonu

[§] bkz. Bölüm 4.4.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

INTRON-A enjeksiyonu ile doz aşımı bildirilmemiştir, ancak farmakolojik aktiviteye sahip herhangi bir bileşik ile olduğu gibi yaşamsal belirtilerin sık izlenmesi ve hastanın gözlenmesi gerekir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: İnterferon alfa-2b

ATC kodu: L03A B05

INTRON-A, rekombinant DNA teknikleriyle üretilen yüksek düzeyde saflaştırılmış steril, stabil bir interferon alfa-2b formülasyonudur. Rekombinant interferon alfa-2b yaklaşık 19,300 dalton molekül ağırlığına sahip, suda çözünen bir proteindir. Rekombinant interferon alfa-2b,

insan lökositlerinden alınmış bir interferon alfa-2b geninin gen mühendisliği yoluyla yerleştirildiği hibrid plazmidi içeren bir *E.coli* klonundan elde edilmektedir.

INTRON-A'nın aktivitesi uluslararası ünite (International Unit -IU-) şeklinde ifade edilmektedir; 1 mg rekombinant interferon alfa-2b, 2.6×10^8 IU'ye eşdeğerdir. Uluslararası üniteler, rekombinant interferon alfa-2b'nin aktivitesinin DSÖ tarafından belirlenen insan lökosit interferonu uluslararası referans preparatının aktivitesiyle karşılaştırılması yoluyla belirlenmektedir.

İnterferonlar, molekül ağırlıkları yaklaşık olarak 15 000 – 21 000 dalton arasında değişen, bir küçük protein molekülleri ailesidir. Bu küçük proteinler hücreler tarafından, viral enfeksiyonlara veya çeşitli sentetik ve biyolojik indükleyicilere yanıt olarak üretilir ve salgılanır. Alfa, beta ve gama olmak üzere başlıca üç interferon sınıfı tanımlanmıştır. Bu üç ana sınıf, kendi içlerinde de homojen değildir ve çok sayıda, farklı molekül interferon türlerini içerebilir. İnsanlarda, genetik bakımdan farklı >14 interferon alfa tipi tanımlanmıştır. INTRON-A “rekombinan interferon alfa-2b” olarak sınıflandırılmıştır.

İnterferonlar, hücrel aktivilerini hücre yüzeyinde spesifik membran reseptörlerine bağlanarak göstermektedirler. İnsanlardaki lenfoblastoid hücrelerden (Daudi hücreleri) izole edilen insan interferon reseptörleri, ileri derecede asimetrik proteinler olarak gözükmemektedir. Bu moleküllerin insan interferonları için selektif olması, buna karşılık kemirgen interferonlarıyla etkileşime girmemesi, türe spesifikliği göstermektedir. Ancak, resus maymunları gibi bazı belirli maymun türleri, tip 1 insan interferonlarına maruz bırakıldıklarında farmakodinamik olarak uyarılmaya yatkındır.

Çeşitli çalışmalardan elde edilen sonuçlar interferonun hücre membranına bir kez bağlandığında, belli enzimlerin indüksiyonunu da içeren karmaşık bir hücre içi olaylar dizisi başlattığını düşündürmektedir. Bu sürecin, en azından kısmen, virüs ile enfekte hücrelerde virüs replikasyonunun inhibisyonu, hücre proliferasyonunun baskılanması da dahil olmak üzere interferona karşı değişik hücrel yanıtlardan ve makrofajların fagositik aktivitelerinin artırılması ve lenfositlerin hedef hücreler için spesifik toksisitesinin yükseltilmesi gibi immünomodülatör aktivitelerden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu aktivitelerin herhangi biri ya da tümü, interferonun terapötik etkilerine katkıda bulunabilir.

Rekombinant interferon alfa-2b, hem insan hem de hayvan hücre kültür sistemleri ve ilave olarak hayvanlarda insan tümör xenograftları kullanılarak yürütülen çalışmalarda antiproliferatif etkiler ve *in vitro* koşullarda anlamlı immünomodülatör aktivite göstermiştir.

Rekombinant interferon alfa-2b *in vitro* ve *in vivo* koşullarda viral replikasyonu da inhibe etmektedir. Rekombinan interferon alfa-2b'nin etki mekanizmasının tam olarak bilinmemesine rağmen bu mekanizma, konak hücre metabolizmasını değiştiriyor gibi görünmektedir. Söz konusu etki viral replikasyonu inhibe eder ya da replikasyon gerçekleşirse oluşan viryon kuşakları, hücreyi terk edemez.

Kronik hepatit B

4-6 aydır interferon alfa-2b kullanmakta olan hastalardaki klinik deneyim bu tedavinin, serumdaki HBV-DNA'yı temizleyebildiğini göstermektedir. Karaciğer histolojisinde düzelme görülmüştür. HBeAg ve HBV-DNA'nın kaybolduğu hastalarda morbidite ve mortalitenin, istatistiksel anlamlı düzeyde azaldığı gözlemlenmiştir.

Kronik aktif hepatit B hastası çocuklara 6 ay süreyle haftada 3 defa 6 MIU/m² interferon alfa-2b verilmiş, ancak metodolojik bir hata nedeniyle, bu tedavinin etkili olduğu gösterilememiştir. Ayrıca, interferon alfa-2b ile tedavi edilen çocukların büyüme hızında azalma ve bazı çocuklarda depresyon görülmüştür.

Erişkin hastalardaki kronik hepatit C

Ribavirinle kombinasyon şeklinde interferon alfa verilen erişkin hastalarda elde edilen kalıcı viral yanıt oranı (KVY) % 47'dir. Ribavirinle kombinasyon şeklinde pegile interferon verilen hastalarda, etkililiğin daha fazla olduğu gözlenmiştir (daha önce hiç interferon kullanmamış olan hastalarda yürütülen bir çalışmada > 10.6 mg/kg ribavirin dozuyla KVY %61 bulunmuştur; p < 0.01).

Tek başına veya ribavirinle kombinasyon şeklinde kullanılan INTRON-A, daha önce hiç interferon kullanmamış toplam 2552 kronik hepatit C hastasında yapılan, randomize, dört Faz III klinik çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmalarda INTRON-A monoterapisinin ya da INTRON-A + ribavirin kombinasyon tedavisinin; tedavi bittikten 6 ay sonra kalıcı viral yanıt (KVY) mevcut olması şeklinde tanımlanan etkililikleri karşılaştırılmıştır. Bu 4 çalışmaya; pozitif HCV-RNA polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testiyle doğrulanan (mililitredeki kopya sayısı >100) kronik hepatit C'si olan, başka hiçbir kronik hepatit nedeninin bulunmamasına rağmen karaciğer biyopsisi kronik hepatitin histolojik tanısıyla uyumlu olan ve serum ALT düzeyleri anormal olan hastalar dahil edilmiştir.

INTRON-A, monoterapi ya da ribavirinle kombinasyon tedavisi olarak haftada 3 defa 3 MIU dozunda verilmiştir. Bu klinik çalışmalardaki hastaların büyük bölümü bir yıl süreyle tedavi edilmiş ve tüm hastalar; kalıcı viral yanıtın (KVY) belirlenmesi amacıyla, tedavinin bitiminden sonra 6 ay izlenmiştir. İki çalışmada bir yıl boyunca yalnızca INTRON-A veya INTRON-A + ribavirin tedavisi uygulanan tedavi gruplarının KVY oranları Tablo 3'te gösterilmektedir.

Ribavirin ile kombinasyon şeklinde kullanılması INTRON-A'nın, daha önce hiç interferon tedavisi görmemiş kronik hepatit C hastalarındaki etkililiğini en az iki kat artırmıştır. HCV genotipi ve tedavi başlangıcındaki virüs yükü, yanıt oranlarını etkilediği bilinen prognostik faktörlerdir. INTRON-A monoterapisine kıyasla INTRON-A + ribavirin kombinasyonuna verilen artmış yanıt tüm alt gruplarda korunmuştur Söz konusu kombinasyonun INTRON-A monoterapisinden daha faydalı olduğu özellikle, tedavisi en zor olarak bilinen alt gruplarda (genotip 1 ile enfekte veya tedavi başlangıcındaki virüs yükü yüksek olan hastalarda) dikkati çekmiştir (Tablo 3).

Bu çalışmalardaki yanıt oranları, tedavi uyumu yükseldikçe artmıştır. Hangi genotiple enfekte olurlarsa olsunlar, INTRON-A + ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilen ve öngörülen tedavinin en az %80'ini alan hastalarda 1 yıllık tedavinin tamamlanmasından 6 ay sonraki KVY, öngörülen tedavinin daha azını (<%80'ini) alan hastalardan daha yüksek (%56'ya karşı çalışma C198-580'de %32) bulunmuştur.

Tablo 3. 1 yıl süreyle INTRON-A + ribavirin kombinasyonu kullanan hastalarda genotipe ve tedavi başlangıcındaki virüs yüküne göre kalıcı viral yanıt (KVY) oranları

HCV Genotipi	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Tüm Genotipler	%16	%41	%47
Genotip 1	%9	%29	%33
Genotip 1 ≤ 2 milyon kopya/ml	%25	%33	%45
Genotip 1 > 2 milyon kopya/ml	%3	%27	%29
Genotip 2/3	%31	%65	%79

I INTRON-A (haftada 3 defa 3 MIU)

I/R INTRON-A (haftada 3 defa 3 MIU)+ ribavirin (günde 1000/1200 mg)

HCV/HIV Ko-enfekte hastalar

Hem HCV, hem HIV ile enfekte hastalarda iki çalışma yapılmıştır. Bunların her ikisinde de INTRON-A + ribavirin kullanan hastalarda yanıt alma olasılığı, pegile interferon alfa-2b + ribavirin kullanan hastalardakinden daha düşük olmuştur. Bu çalışmalarda tedaviye alınan yanıtlar **Tablo 4**'te gösterilmektedir. Çalışma 1 (RIBAVIC; P01017), daha önce tedavi edilmemiş, aynı zamanda HIV ile de enfekte, erişkin 412 kronik hepatit hastasında yapılan çok-merkezli, randomize bir çalışmadır. Bu çalışmada hastalar 48 hafta süreyle; pegile interferon alfa-2b (haftada 1.5 mikrogram/kg) + ribavirin (günde 800 mg) ya da INTRON-A (haftada 3 defa 3MIU) + ribavirin (günde 800 mg) kombinasyonu kullanmak üzere randomize edilmiş ve ardından 6 ay boyunca izlenmiştir. Çalışma 2 (P02080), daha önce tedavi edilmemiş, aynı zamanda HIV ile de enfekte, erişkin 95 kronik hepatit hastasında yapılan, tek-merkezli, randomize bir çalışmadır. Bu çalışmaya katılan hastalar; pegile interferon alfa-2b (vücut ağırlığına göre haftada 100 veya 150 mikrogram) + ribavirin (vücut ağırlığına göre günde 800-1200 mg) ya da INTRON-A (haftada 3 defa 3 MIU) + ribavirin (vücut ağırlığına göre günde 800-1200 mg) kullanmak üzere randomize edilmiştir. Genotip 2 veya 3 ile enfekte ve virüs yükü <800 000 IU/ml olan (Amplicor) ve 24 hafta süreyle tedavi edilip 6 ay boyunca izlenen hastaların dışında, tedavi süresi 48 hafta ve izleme süresi 6 aydır.

Tablo 4 INTRON-A + ribavirin veya pegile interferon alfa-2b + ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilen, aynı zamanda HIV ile de enfekte kronik hepatit C hastalarında genotipe göre elde edilen KVV oranları						
	Çalışma 1¹			Çalışma 2²		
	pegile interferon alfa-2b (haftada 1.5 µg/kg) + ribavirin (günde 800 mg)	INTRON-A (haftada 3 defa 3 MIU) + ribavirin (günde 800 mg)	p değeri ^a	pegile interferon alfa-2b (haftada 100 veya 150 ^c mikrogram) + ribavirin (günde 800-1,200 mg) ^d	INTRON-A (haftada 3 defa 3 MIU) + ribavirin (günde 800-1,200 mg) ^d	p değeri ^b
Tüm genotipler	%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

MIU = milyon uluslararası ünite.

a: Cochran-Mantel Haenszel ki-kare testi ile.

b: ki-kare testi ile.

c: Vücut ağırlığı < 75 kg olan denekler haftada 100 mikrogram; ≥75 kg olan denekler haftada 150 mikrogram pegile interferon alfa-2b kullanmıştır.

d: Vücut ağırlığı < 60 kg olan hastalar günde 800 mg, 60-75 kg arasında değişen hastalar günde 1000 mg; > 754kg olan hastalar günde 1200 mg ribavirin kullanmıştır.

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.

İnterferon alfa tedavisinden sonra nüks gelişen toplam 345 hasta, iki klinik çalışmada INTRON-A monoterapisiyle ya da INTRON-A + ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. Bu hastalarda ribavirin INTRON-A'ya ilave edilmesi, kronik hepatit C tedavisinde tek başına kullanılan INTRON-A'nın etkililiğini 10 kat arttırmıştır (%48.6'ya karşı %4.7). Bu etkililik artışına, serumdan HCV'nin kaybı (polimeraz zincir reaksiyonu ile 100 kopya/mililitrenin altına inmesi), karaciğer inflamasyonunda iyileşme ve ALT düzeylerinin normalleşmesi eşlik etmiş ve artmış etkililik tedavi bitiminden 6 ay sonra yapılan ölçümlerde de devam etmiştir.

Uzun Dönemdeki Etkililik Verileri

Daha önceki bir çalışmada nonpegile interferon alfa-2b veya nonpegile interferon alfa-2b + ribavirinle tedavi edilmiş olan 1071 hasta; kalıcı viral yanıtın (KVV) ne kadar süre devam ettiğini araştırmak ve viral negatifliğin devam etmesinin, klinik sonuçlar üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen büyük bir çalışmaya katılmıştır. En az 5 yıl olan, uzun süreli izleme dönemini 462 hasta tamamlamış ve kalıcı viral yanıt vermiş olan 492 hastadan yalnızca 12'sinde nüks gelişmiştir. Tüm hastalarda 5 yıl boyunca devam eden viral yanıt için Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplanan oran %97 [%95 güven aralığı (%95, %99)] bulunmuştur.

Kronik HCV'nin, ribavirinle birlikte nonpegile interferon-alfa-2b ile tedavisinden sonraki kalıcı viral yanıt; virüslerin uzun vadede temizlenmesiyle sonuçlanır ve karaciğer enfeksiyonunun düzelmesini ve kronik HCV'de klinik yönden 'tam iyileşme' elde edilmesini sağlar. Ancak bu durum sirozlu hastalarda (hepatokarsinom dahil) karaciğer olaylarının gelişimini engellemez.

Çocuk ve ergen popülasyonda kronik hepatit C

Çocuklarda ve ergenlerde ikisi standart interferon ve ribavirin ve biri pegile interferon ve ribavirin ile olmak üzere üç klinik çalışma yürütülmüştür. INTRON-A ile birlikte ribavirin alan hastalar, pegile interferon alfa-2b ve ribavirin alan hastalara göre daha az yanıt vermiştir.

3-16 yaş grubunda yer alan, kompanse kronik hepatit C hastası olan, HCV-RNA düzeyleri (araştırmalarda kullanılan bir RT-PCR yöntemiyle merkezde yapılan ölçümlerde) ölçülebilir değerlerde olan çocuklar ve ergenler iki çok-merkezli klinik çalışmaya dahil edilmiş ve 1 yıl boyunca haftada 3 defa 3 MIU/m² INTRON-A + günde 15 mg/kg ribavirin aldıktan sonra 6 ay boyunca izlenmiştir. Bu çalışmalara %57'si erkek, %80'i beyaz ırktan, %78'i genotip 1 ile enfekte, %64'ü 12 yaş ve altında olan ve hepatit C'nin daha çok hafif-orta şiddette olduğu, toplam 118 hasta katılmıştır. Söz konusu iki çalışmada, çocuklardaki ve ergenlerdeki KVV (kalıcı viral yanıt) oranlarının erişkinlerdekine yakın olduğu saptanmıştır. Çok-merkezli bu iki çalışmaya katılanlardan hepatitin şiddetle ilerlediği hastalara ait verilerin mevcut olmaması ve istenmeyen etki potansiyeli nedeniyle bu popülasyonda ribavirin + interferon alfa-2b kombinasyonunun fayda/risk oranının dikkatle göz önünde bulundurulması gerekir (bkz. Bölüm 4.1, 4.4 ve 4.8).

Sonuçlar **Tablo 5**'te özetlenmektedir.

Tablo 5.	Daha önce tedavi edilmemiş çocuklardaki ve ergenlerdeki kalıcı viral yanıt
	INTRON-A MIU/m²; haftada 3 defa + Ribavirin; günde 15 mg/kg
Genel yanıt ^a (n=118)	54 (%46)*
Genotip 1 ile enfekte (n=92) hastalarda	33 (%36)*
Genotip 2/3/4 ile enfekte hastalarda (n=26)	21 (%81)*

*Hasta sayısı (yüzdesi)

a. Tedavi sonundaki ve izleme dönemindeki HCV-RNA düzeylerinin, araştırmalarda kullanılan bir RT-PCR yönteminin duyarlılık alt sınırından daha düşük olması şeklinde tanımlanmıştır.

Uzun dönemli etkililik verileri – Çocuklar ve adolesanlar

Standart interferon çok-merkezli çalışmalarında tedavi alan 97 pediyatrik kronik hepatit C hastası beş yıl süren uzun dönemli, gözlemsel takip çalışmasına dahil edilmiştir. Dahil edilen tüm hastalardan %70'i (68/97) çalışmayı tamamlamış ve %75'i (42/56) kalıcı yanıt vermiştir. Çalışmanın amacı, 48 haftalık interferon alfa-2b ve ribavirin tedavisinin 24. haftasında kalıcı yanıt veren hastalarda kalıcı viral yanıtın devamlılığını yıl boyu değerlendirmek ve viral negatiflikteki sürekliliğin hastaların klinik sonuçları üzerindeki etkisini incelemektir. Biri hariç tüm pediyatrik hastalar interferon alfa-2b ve ribavirin tedavisini tamamlandıktan sonra uzun dönemli takip süresince kalıcı viral yanıtlarını korumuştur. Interferon alfa-2b ve ribavirin ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda 5 yıllık dönemde devam eden kalıcı yanıt

ilişkin Kaplan-Meier tahmini % 98'dir [%95 GA: %95, %100]. Ayrıca, takip döneminin 24. haftasında ALT düzeyleri normal olan hastaların %98'inin (51/52) ALT düzeyleri son vizitlerinde de normal bulunmuştur.

Kronik HCV'nin, ribavirinle birlikte nonpegile interferon-alfa-2b ile tedavisinden sonraki kalıcı viral yanıt; virüslerin uzun vadede temizlenmesiyle sonuçlanır ve karaciğer enfeksiyonunun düzelmesini ve kronik HCV'de klinik yönden 'tam iyileşme' elde edilmesini sağlar. Ancak bu durum sirozlu hastalarda (hepatokarsinom dahil) karaciğer olaylarının gelişimini engellemez.

Peginterferon alfa-2b ve ribavirin kombinasyonu ile yürütülen klinik çalışmanın sonuçları

Kompanse kronik hepatit C'si ve saptanabilir HCV RNA'sı bulunan, 3-17 yaş arası çocuklar ve ergenlerde yapılan çok-merkezli bir çalışmada hastalar, HCV genotipine ve başlangıçtaki virüs yüküne göre 24 veya 48 hafta süreyle günde 15 mg/kg ribavirin + haftada bir defa 60 mikrogram/m² pegile interferon alfa-2b kombinasyonu ile tedavi edilmişlerdir. %52'si kız, %89'u beyaz olan ve %67'si HCV Genotip 1 ile enfekte, %63'ü 12 yaş altı olmak üzere; tedavi edilen toplam 107 hastanın tümü, tedavi tamamlandıktan sonra 24 hafta boyunca izlenmiştir. Çalışma popülasyonu ağırlıklı olarak hafif-orta şiddette hepatit C hastası olan çocukları içermiştir. Şiddetli hastalık progresyonu olan çocuklara ilişkin verilerin eksikliği ve istenmeyen etki potansiyeli nedeniyle, ribavirin ile pegile interferon alfa-2b kombinasyonunun yarar/risk oranı bu popülasyonda dikkatle değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.1, 4.4 ve 4.8). Bu çalışmanın sonuçları Tablo 6'da özetlenmektedir.

Tablo 6. Daha önce tedavi edilmemiş çocuklarda ve ergenlerde, genotipe ve tedavi süresine göre kalıcı viral yanıt oranları (n ^{a,b} , %)		
n = 107		
	24 Hafta	48 hafta
Tüm Genotipler	26/27 (%96)	44/80 (55)
Genotip 1	-	38/72 (%53)
Genotip 2	14/15 (%93)	-
Genotip 3 ^c	12/12 (%100)	2/3 (%67)
Genotip 4	-	4/5 (%80)

a: Tedaviden sonra 24 hafta geçtiğinde saptanabilir HCV RNA bulunmaması, tedaviye yanıt alınması olarak tanımlanmıştır; ölçüm yönteminin alt saptama sınırı = 125 IU/ml.

b: n=yanıt alınan hasta sayısı/ belirtilen genotipe sahip hasta sayısı ve tedavi süresi.

c: Genotip 3 ile enfekte hastalardan virüs yükü düşük (<600 000 IU/ml) olanlar 24 hafta; virüs yükü yüksek (≥600 000 IU/ml) olanlar ise 48 hafta süreyle tedavi edilmiştir.

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

Emilim:

INTRON-A'nın farmakokinetiği sağlıklı gönüllüye 5 MIU/m² ve 10 milyon IU tek dozların subkutan yolla, 5 MIU /m² dozun intramusküler yolla ve 30 dakika süren intravenöz infüzyonla uygulanmasından sonra incelenmiştir. İntramusküler ve subkutan enjeksiyonlardan sonra ortalama serum konsantrasyonları benzer bulunmuştur. C_{maka}'a düşük dozdan 3 ile 12 saat sonra ve yüksek dozdan 6 ile 8 saat sonra ulaşılmıştır.

Biyotransformasyon ve Eliminasyon:

İnterferon enjeksiyonlarının yarılanma ömrü sırasıyla yaklaşık 2-3 saat ve 6-7 saattir. Serum seviyeleri enjeksiyondan sonra sırasıyla 16 ve 24 saatte saptama sınırının altında bulunmuştur. Hem subkutan hem de intramusküler uygulama %100'den fazla biyoyararlanım ile sonuçlanmıştır.

İntravenöz uygulamadan sonra, serum interferon düzeyleri infüzyonun tamamlanmasını takiben zirveye ulaşmıştır (135- 273 IU/ml), ardından tıbbi ürünün intramusküler ve subkutan uygulamalarına kıyasla daha hızlı bir düşüş göstermiş ve infüzyondan 4 saat sonra saptanamaz olmuştur. Eliminasyon yarılanma ömrünün yaklaşık 2 saat olduğu bulunmuştur.

Bu üç uygulama yolunun her birinden sonra idrarda interferon düzeyleri saptama limitinin altına inmiştir.

Klinik çalışmalar sırasında hastalardan serum örnekleri alınarak interferon nötralizan faktör analizleri yapılmıştır. Bu faktörler, interferonun antiviral etkisini nötrleştiren antikorlardır. Sistemik tedavi uygulanan kanser hastalarında gelişen nötralizan faktörlerin klinik insidansı %2.9, kronik hepatit hastalarında ise %6.2'dir. Ölçülebilen antikor titreleri neredeyse tüm hastalarda düşüktür ve yanıt kaybı ya da herhangi bir başka otoimmün fenomen ile düzenli olarak ilişkili bulunmamıştır. Hepatit hastalarında bariz olarak düşük antikor titrelerine bağlı yanıt kaybı gözlenmemiştir.

Seminal sıvıya geçiş

Ribavirin seminal sıvıya geçişi incelenmiştir. Seminal sıvıda ribavirin konsantrasyonu serumdakine kıyasla yaklaşık 2 kat daha yüksektir. Bununla birlikte, tedavi gören bir hasta ile cinsel ilişkiden sonra kadın partnerin ribavirine sistemik maruz kalımı hesaplanmış ve ribavirin plazmadaki terapötik konsantrasyonuna kıyasla son derece sınırlı kalmıştır.

Çocuk ve ergen popülasyonu:

INTRON-A enjeksiyonu ve ribavirin kapsüllerinin, yaşları 5-16 arasında değişen kronik hepatit C'li çocuklardaki ve ergenlerdeki çoklu-doza farmakokinetik parametreleri Tablo 7'de özetlenmektedir. INTRON-A'nın ve ribavirin doza göre düzeltilmiş farmakokinetik parametreleri, erişkinlerle çocuklarda veya ergenlerde birbirine yakındır.

Tablo 7. Kronik hepatit C'li çocuklara ve ergenlere verilen INTRON-A'nın ve ribavirin kapsüllerinin çoklu-doza ortalama (%CV) farmakokinetik parametreleri		
Parametre	Ribavirin İki doza bölünmüş olarak günde 15 mg/kg (n = 17)	INTRON-A Haftada üç defa 3 MIU/m ² (n = 54)
T _{maks} (saat)	1.9 (83)	5.9 (36)
C _{maks} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
EAA*	29,774 (26)	622 (48)
Belirgin Klerens l/saat/kg	0.27 (27)	Yapılmadı

*Ribavirin için EAA₁₂ (ng.saat/ml); INTRON-A için EAA₀₋₂₄ (IU.saat/ml)

5.3 Klinik öcesi güvenliik verileri

İnterferonun genellikle canlı türüne spesifik olduğu bilinmesine rağmen, hayvanlarda toksisite çalışmaları yapılmıştır. Farelere, sıçanlara ve tavşanlara 3 aya kadar uygulanan rekombinant insan interferon alfa-2b enjeksiyonlarına hiçbir toksisite kanıtı eşlik etmemiştir. Cynomolgus maymunlarına 3 ay boyunca günde 20×10^6 IU/kg insan interferon alfa-2b verilmesi, dikkate değeri hiçbir toksisiteye neden olmamış; dozun yine üç ay boyunca günde 100×10^6 IU/kg'a yükseltilmesi, toksisiteye neden olmuştur.

İnsan dışı primatlarda interferon kullanılan çalışmalar sırasında menstruasyon siklüsü anormallikleri gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Hayvanlardaki üreme çalışmalarının sonuçları, rekombinant interferon alfa-2b'nin sıçan ve tavşanlarda teratojenik olmadığını göstermektedir; ayrıca, tedavi edilen sıçanların yavrularında gebeliği, fetus gelişimini ya da üreme kapasitesini olumsuz etkilememiştir. Önerilen dozun (2 milyon IU/m^2) intramusküler olarak 90 kat ve subkutan olarak 180 katının verildiği gebe maymunlarda interferon alfa-2b'nin (Resus maymunu; *Macaca mulatta*) düşüğe yol açan etkileri gösterilmiştir. Düşük, tüm doz gruplarında (7.5 milyon , 15 milyon ve 30 milyon IU/kg) gözlenmiş ve orta ve yüksek doz gruplarında (önerilen subkutan veya intramusküler dozun [2 milyon IU/m^2] sırasıyla 90 ve 180 katına karşılık gelir) kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. Yüksek dozlarda kullanılan diğer interferon alfa ve beta formlarının resus maymunlarında, dozla-ilişkili anovulatuvar ve düşüğe yol açan etkilere sahip oldukları bilinmektedir.

İnterferon alfa-2b ile yapılan mutajenite çalışmaları, dikkate değeri hiçbir advers olayı ortaya koymamıştır.

INTRON-A + Ribavirin

Genç hayvanlarda interferon alfa-2b'nin büyüme, gelişme, cinsel olgunlaşma ve davranış üzerindeki etkilerini değerlendiren herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Genç sıçanlarda yapılan klinik öncesi toksisite çalışmaları, ribavirin verilen yeni doğmuş sıçanlarda genel büyümede dozla bağlantılı küçük bir azalma göstermiştir (eğer INTRON-A ribavirin ile kombinasyon şeklinde kullanılıyorsa, ayrıca bkz. Ribavirin KÜB).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER:

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum fosfat dibazik anhidr
Sodyum fosfat monobazik monohidrat
Disodyum edetat
Sodyum klorür
m-krezol
Polisorbat 80

6.2. Geçimsizlikler

INTRON-A başka hiç bir ilaçla karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

18 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

INTRON-A 2°C ile 8°C arasında buzdolabında saklanmalı ve dondurulmamalıdır.

Raf ömrü süresince, çözelti buzdolabının dışında veya 25°C'nin altındaki sıcaklıklarda, en fazla 7 gün olmak üzere kısa bir süre tutulabilir. Söz konusu 7 günlük süre içerisinde kullanılmayan ürün, atılmalıdır.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir Teflon kaplı halobütil kauçuk tıpayla kapatılmış ve kıvrılmış alüminyum kapaklı Tip I cam flakon.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Esentepe Mah. Büyükdere Cad.
No:199 Levent 199 Ofis Blok Kat:13
Levent 34394 İstanbul
Tel: (0212) 336 10 00
Faks: (0212) 355 02 02

8. RUHSAT NUMARASI

123/13

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.09.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

07.01.2015