

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IntronA 3 Millionen I.E./0,5 ml Injektions- oder Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche Injektions- oder Infusionslösung enthält 3 Millionen I.E. des rekombinanten Interferon alfa-2b, hergestellt aus *E. coli* mittels rekombinanter DNA-Technologie, in 0,5 ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektions- oder Infusionslösung.  
Klare und farblose Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Chronische Hepatitis B

Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B, die im Serum Marker für eine Hepatitis-B-Virus-Replikation (Vorhandensein von Hepatitis-B-Virus-DNA (HBV-DNA) und Hepatitis-B-Antigen (HBeAg)), erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT (GPT)-Werte) und eine histologisch nachgewiesene aktive Leberentzündung und/oder Fibrose aufweisen.

#### Chronische Hepatitis C

Vor Behandlungsbeginn mit IntronA sollten die Ergebnisse von klinischen Studien zum Vergleich von IntronA mit pegyliertem Interferon berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Erwachsene*

IntronA ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die erhöhte Transaminasewerte ohne Leberdekomensation haben und die Hepatitis-C-Virus-RNA (HCV-RNA)-positiv sind (siehe Abschnitt 4.4).

Die beste Art, IntronA bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin.

#### *Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche*

IntronA ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekomensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind.

Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induziert, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führte. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Haarzellenleukämie

Behandlung von Patienten mit Haarzellenleukämie.

## Chronische myeloische Leukämie

### *Monotherapie*

Behandlung erwachsener Patienten mit Philadelphia-Chromosom- oder bcr/abl-translokationspositiver, chronischer myeloischer Leukämie.

Klinische Erfahrungen zeigen, dass bei der Mehrheit der behandelten Patienten ein hämatologisches und zytogenetisches Ansprechen in verschieden starkem Ausmaß erreicht werden kann. Ein zytogenetisches Ansprechen von starkem Ausmaß ist definiert durch  $< 34\%$  Ph<sup>+</sup>-Leukämie-Zellen im Knochenmark, während ein schwaches Ansprechen definiert ist durch  $\geq 34\%$ , jedoch  $< 90\%$  Ph<sup>+</sup>-Zellen im Knochenmark.

### *Kombinationstherapie*

Die Anwendung der Kombinationstherapie von Interferon alfa-2b mit Cytarabin (Ara-C) während der ersten 12 Behandlungsmonate zeigte eine signifikante Erhöhung der starken zytogenetischen Ansprechrate (Major Response) sowie eine signifikante Erhöhung der Gesamtüberlebensrate nach 3 Jahren im Vergleich zur Interferon-alfa-2b-Monotherapie.

## Multiplles Myelom

Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50 %ige Reduktion des Myelomproteins).

Gegenwärtige klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit Interferon alfa-2b die Plateauphase verlängert; jedoch wurden Effekte auf die Gesamtüberlebenszeit nicht endgültig bewiesen.

## Follikuläre Lymphome

Therapie follikulärer Lymphome mit großer Tumormasse zusätzlich zu geeigneter Kombinations-Chemotherapie zur Induktion wie CHOP-ähnliche Behandlungsschemata. Eine große Tumormasse liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft: Tumorgöße über 7 cm ("bulky disease"), Beteiligung von 3 oder mehr Lymphknoten (jeder  $> 3$  cm), Allgemeinsymptome (Gewichtsverlust  $> 10\%$ , Pyrexie  $> 38\text{ °C}$  für mehr als 8 Tage oder Nachtschweiß), über den Nabel hinausgehende Milzvergrößerung, ausgeprägte Organobstruktion oder Kompressionssyndrom, orbitale oder epidurale Beteiligung, seröser Erguss oder Leukämie.

## Karzinoid

Behandlung von Karzinoiden mit Lymphknoten- oder Lebermetastasen und "Karzinoidsyndrom".

## Malignes Melanom

Als adjuvante Therapie bei Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, z. B. Patienten mit primärem oder rezidivierendem (klinischem oder pathologischem) Befall der Lymphknoten.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Therapie darf nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankung eingeleitet werden.

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Es muss eine geeignete Darreichungsform und Stärke gewählt werden.

Wenn bei irgendeiner Indikation im Verlauf der Behandlung mit IntronA Nebenwirkungen auftreten, ist eine Dosismodifikation vorzunehmen oder die Behandlung vorübergehend abzusetzen, bis sich die Nebenwirkungen wieder zurückgebildet haben. Im Falle einer länger anhaltenden oder rezidivierend auftretenden Intoleranz gegenüber IntronA, auch nach entsprechender Dosismodifikation bzw. bei Progression der Erkrankung, ist die Behandlung mit IntronA abzubrechen. Bei subkutaner Verabreichung im Rahmen einer Erhaltungstherapie kann der Patient die Injektionen selbst vornehmen, wenn dies der Arzt befürwortet.

### Chronische Hepatitis B

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene liegt bei 5 bis 10 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 4 bis 6 Monaten und wird subkutan injiziert.

Die verabreichte Dosis ist um 50 % zu reduzieren, wenn hämatologische Störungen (Leukozyten  $< 1.500/\text{mm}^3$ , Granulozyten  $< 1.000/\text{mm}^3$ , Thrombozyten  $< 100.000/\text{mm}^3$ ) auftreten.

Die Behandlung ist abzubrechen, wenn eine schwerwiegende Leukopenie ( $< 1.200/\text{mm}^3$ ), schwerwiegende Neutropenie ( $< 750/\text{mm}^3$ ) oder schwerwiegende Thrombozytopenie ( $< 70.000/\text{mm}^3$ ) auftritt.

Für alle Patienten: Falls sich nach drei- bis viermonatiger Behandlung keine Besserung bezüglich der Serum-HBV-DNA abzeichnet (bei der maximal tolerierten Dosis) ist die IntronA-Therapie abzubrechen.

### Chronische Hepatitis C

#### *Erwachsene*

IntronA wird subkutan in einer Dosierung von 3 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin an erwachsene Patienten verabreicht.

#### *Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche*

IntronA 3 Mio. I.E./m<sup>2</sup> wird subkutan dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) verabreicht in Kombination mit Ribavirin Kapseln oder Lösung zum Einnehmen, welche verteilt auf zwei Dosen täglich mit dem Essen oral eingenommen werden bzw. wird (morgens und abends).

(Siehe Fachinformation zu Ribavirin Kapseln zur Dosierung von Ribavirin Kapseln und zu den Richtlinien für die Dosierungsanpassung bei der Kombinationstherapie. Für Kinder, die  $< 47$  kg wiegen oder keine Kapseln schlucken können, siehe Fachinformation der Ribavirin Lösung zum Einnehmen.)

#### *Rückfall-Patienten (Erwachsene)*

IntronA wird in Kombination mit Ribavirin gegeben. Aufgrund von Ergebnissen aus klinischen Studien, zu denen Daten über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten IntronA in Kombination mit Ribavirin über eine Dauer von 6 Monaten erhalten.

#### *Nicht vorbehandelte Patienten (Erwachsene)*

Die Wirksamkeit von IntronA wird durch die kombinierte Anwendung mit Ribavirin erhöht. IntronA ist allein nur in Fällen einer Unverträglichkeit gegenüber Ribavirin oder wenn Ribavirin kontraindiziert ist, zu verabreichen.

#### *- IntronA in Kombination mit Ribavirin*

Aufgrund von Ergebnissen klinischer Studien, zu denen Daten für eine 12-monatige Behandlung vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten IntronA zusammen mit Ribavirin über eine Dauer von mindestens 6 Monaten erhalten.

Die Behandlung ist weitere 6 Monate (d. h. insgesamt 12 Monate) bei Patienten mit Virus-Genotyp 1 (bestimmt durch einen Test vor der Behandlung) und hoher Viruslast vor der Behandlung fortzusetzen, die nach 6 Monaten einen negativen Serum-HCV-RNA-Nachweis zeigen.

Andere negative prognostische Faktoren (Alter  $> 40$  Jahre, männlich, Bindegewebsbrücke) sind in Betracht zu ziehen, um die Behandlung auf 12 Monate zu verlängern.

In klinischen Studien wurde festgestellt, dass Patienten, die nach 6-monatiger Behandlung kein virologisches Ansprechen auf die Therapie zeigten (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze), auch kein virologisches Langzeitansprechen (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze 6 Monate nach Absetzen der Therapie) zeigten.

#### - IntronA allein

Die optimale Therapiedauer mit IntronA allein ist noch nicht vollständig evaluiert worden, jedoch wird zu einer Therapie zwischen 12 und 18 Monaten geraten.

Es wird empfohlen, dass Patienten mindestens 3 bis 4 Monate mit IntronA allein behandelt werden und dann der HCV-RNA-Status bestimmt wird. Die Behandlung ist bei Patienten fortzusetzen, bei denen ein negativer HCV-RNA-Nachweis vorliegt.

#### *Nicht vorbehandelte Patienten (Kinder und Jugendliche)*

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von IntronA in Kombination mit Ribavirin wurde an Kindern und Jugendlichen untersucht, die zuvor nicht wegen chronischer Hepatitis C behandelt worden waren.

#### Behandlungsdauer bei Kindern und Jugendlichen

- Genotyp 1: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 1 Jahr. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung kein virologisches Ansprechen zeigten (negativer Vorhersagewert 96 %), doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Kombinationstherapie mit IntronA und Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um  $< 2 \log_{10}$  gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.
- Genotyp 2/3: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 24 Wochen.

#### Haarzellenleukämie

Die empfohlene Dosis beträgt 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup>, die dreimal wöchentlich (jeden 2. Tag) subkutan verabreicht wird, sowohl für splenektomierte als auch für nicht splenektomierte Patienten. Bei den meisten Patienten mit Haarzellenleukämie beginnt die Normalisierung eines oder mehrerer hämatologischer Parameter im Verlauf des ersten bis zweiten Behandlungsmonats mit IntronA. Bis zur Besserung aller drei hämatologischer Parameter (Granulozytenzahl, Thrombozytenzahl und Hämoglobin) kann es sechs Monate oder länger dauern. Das Dosierungsschema sollte bis zur Manifestation einer raschen Progression des Krankheitsbildes oder einer deutlichen Unverträglichkeit beibehalten werden.

#### Chronische myeloische Leukämie

Die empfohlene Dosis von IntronA beträgt 4 bis 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup>, die täglich subkutan injiziert wird. Einige Patienten profitierten davon, wenn sie IntronA 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich subkutan zusammen mit Cytarabin (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> täglich subkutan über 10 Tage im Monat (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 40 mg) erhielten. Unter Kontrolle der Leukozytenzahl ist die maximal tolerierbare IntronA-Dosis (4 bis 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich) zur Erhaltung der hämatologischen Remission zu verabreichen.

Die IntronA-Behandlung muss nach 8 bis 12 Wochen Behandlung abgebrochen werden, wenn nicht wenigstens eine partielle hämatologische Remission oder eine klinisch bedeutende Zellreduktion erreicht wurde.

#### Multiplres Myelom

##### *Erhaltungstherapie*

Bei Patienten, die sich nach einer initialen Induktions-Chemotherapie in der Plateau-Phase befinden (mehr als 50 %ige Reduktion des Myelomproteins), kann Interferon alfa-2b als Monotherapie eingesetzt werden, und zwar mit einer Dosis von 3 Millionen I.E./m<sup>2</sup> subkutan dreimal in der Woche (jeden 2. Tag).

#### Follikuläre Lymphome

Zusätzlich zur Chemotherapie kann Interferon alfa-2b mit einer Dosis von 5 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über die Dauer von 18 Monaten subkutan verabreicht werden. CHOP-ähnliche Behandlungsschemata werden empfohlen, aber klinische Erfahrungen liegen nur vor für CHVP (Kombination von Cyclophosphamid, Doxorubicin, Teniposid und Prednisolon).

### Karzinoid

Die übliche Dosis beträgt 5 Millionen I.E. (3 bis 9 Millionen I.E.) dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) und wird subkutan verabreicht. Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung kann eine tägliche Dosis von 5 Millionen I.E. erforderlich sein. Die Behandlung ist während und nach der Operation zu unterbrechen. Die Therapie kann so lange fortgesetzt werden, wie der Patient auf die Interferon-alfa-2b-Behandlung anspricht.

### Malignes Melanom

Als Induktionstherapie wird Interferon alfa-2b in einer Dosis von 20 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich für 5 Tage in der Woche über einen Zeitraum von 4 Wochen intravenös verabreicht; die entsprechende Interferon-alfa-2b-Dosis wird zu einer Kochsalzlösung zur Injektion 9 mg/ml (0,9 %) hinzugefügt und als 20-minütige Infusion verabreicht (siehe Abschnitt 6.6). Für die Erhaltungstherapie ist die empfohlene Dosis 10 Millionen I.E./m<sup>2</sup> dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 48 Wochen und wird subkutan verabreicht.

Wenn während der Behandlung mit Interferon alfa-2b schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftreten, insbesondere ein Abfall der Granulozyten unter 500/mm<sup>3</sup> oder ein Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferase-Anstieg (ALT (GPT)/AST (GOT)-Anstieg) über das 5-fache des Normalwertes, ist die Behandlung so lange zu unterbrechen, bis diese unerwünschten Ereignisse abgeklungen sind. Die Interferon-alfa-2b-Behandlung ist dann wieder mit der Hälfte der ursprünglichen Dosierung zu beginnen. Hält nach Dosisanpassung die Unverträglichkeit weiter an bzw. fallen die Granulozyten unter 250/mm<sup>3</sup> oder steigen die ALT (GPT)/AST (GOT)-Werte über das 10-fache des Normalwertes, ist die Therapie mit Interferon alfa-2b abzubrechen.

Obwohl die optimale (Mindest-)Dosis zur Erzielung eines vollen klinischen Erfolges nicht bekannt ist, müssen die Patienten mit der empfohlenen Dosis behandelt werden, die nur bei Unverträglichkeit, wie oben beschrieben, modifiziert werden sollte.

Für die Verabreichung von IntronA können entweder Einmalinjektionsspritzen aus Glas oder Plastik verwendet werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Anamnestisch vorbestehende schwere Herzerkrankungen, wie z. B. Herzinsuffizienz, vor kurzem erlittener Herzinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen.
- Schwere Funktionsstörungen der Leber oder Nieren, auch wenn sie durch Metastasen verursacht werden.
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS) (siehe Abschnitt 4.4).
- Chronische Hepatitis mit dekompenzierter Leberzirrhose.
- Chronische Hepatitis bei Patienten mit gleichzeitiger oder kurz zuvor beendeter immunsuppressiver Behandlung. Nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung.
- Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte; immunsupprimierte Transplantatempfänger.
- Vorbestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch herkömmliche Therapiemaßnahmen beherrschen lässt.
- Kombination von IntronA mit Telbivudin.

### *Kinder und Jugendliche*

- Bestehende oder aus der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Suizidgedanken oder Suizidversuche.

#### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### **Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS)**

Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidgedanken und Suizidversuche sind während der IntronA-Therapie und auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Bei Kindern und Jugendlichen, die mit IntronA in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, wurde häufiger von Suizidgedanken und Suizidversuchen während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z. B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz). Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet wie Mordgedanken), bipolare Störungen, Manie, Verwirrtheit und Veränderungen des Geisteszustands sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen engmaschig überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Suizid- oder Mordgedanken, wird empfohlen, die Behandlung mit IntronA abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

##### *Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen:*

Falls die Behandlung mit Interferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychischen Begleiterkrankung gewährleistet ist.

Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### *Patienten mit Substanzgebrauch/-missbrauch:*

HCV-infizierte Patienten, bei denen zeitgleich ein Substanzmissbrauch (Alkohol, Cannabis, etc.) vorliegt, haben ein erhöhtes Risiko, psychiatrische Störungen zu entwickeln oder dass sich bereits bestehende psychiatrische Störungen verstärken, wenn sie mit alfa Interferon behandelt werden. Sofern die Behandlung mit alfa Interferon bei diesen Patienten als notwendig erachtet wird, ist das Vorliegen von psychiatrischen Begleiterkrankungen und die Möglichkeit des Gebrauchs anderer Substanzen sorgfältig zu bewerten und vor Beginn der Therapie angemessen zu kontrollieren. Falls notwendig, ist als interdisziplinärer Ansatz die Konsultation eines Psychotherapeuten oder Suchttherapeuten zu erwägen, um den Patienten einschätzen, therapieren und begleiten zu können. Die Patienten sind während der Therapie und auch nach Behandlungsende engmaschig zu überwachen. Frühzeitige Intervention wird empfohlen bei Wiederauftreten oder Entwicklung von psychiatrischen Störungen und Substanzgebrauch.

##### **Kinder und Jugendliche: Wachstum und Entwicklung (Chronische Hepatitis C)**

Während der Kombinationstherapie mit Interferon (Standard-Interferon oder pegyliertes Interferon) und Ribavirin über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen wurde bei Patienten im Alter zwischen 3 und 17 Jahren häufig eine Gewichtsabnahme und eine Wachstumshemmung beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Die verfügbaren Langzeitdaten bei Kindern, die mit der Kombinationstherapie mit Standard-Interferon und Ribavirin behandelt wurden, weisen auf eine deutliche Wachstumshemmung (Abnahme um > 15 Perzentilen der Körpergrößenperzentilen im

Vergleich zum Ausgangswert) bei 21 % der Kinder (n=20) hin, obwohl deren Behandlung mehr als 5 Jahre zurück lag. Von 14 dieser Kinder war die endgültige Körpergröße im Erwachsenenalter bekannt und es zeigte sich, dass 12 Kinder 10 bis 12 Jahre nach Therapieende weiterhin Größendefizite von > 15 Perzentilen aufwiesen.

#### *Fallspezifische Nutzen-Risiko-Abwägung bei Kindern*

Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

- Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Wachstumshemmung induzierte, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führte.
- Dieses Risiko muss gegen das Krankheitsbild des Kindes, wie etwa Nachweis einer Krankheitsprogression (insbesondere Fibrose), Begleiterkrankungen, die die Krankheitsprogression negativ beeinflussen könnten (z. B. HIV-Coinfektion) sowie Prognosefaktoren für das Ansprechen (HCV-Genotyp und Viruslast), abgewogen werden.

Um das Risiko einer Wachstumshemmung möglichst gering zu halten, sollten Kinder nach Möglichkeit erst nach dem pubertären Wachstumsschub behandelt werden. Es liegen keine Daten zu Langzeitfolgen hinsichtlich der Geschlechtsreife vor.

#### *Überempfindlichkeitsreaktionen*

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) gegenüber Interferon alfa-2b wurden bei einer Behandlung mit IntronA selten beobachtet. Tritt eine derartige Reaktion auf, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und es sind geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vorübergehende Hautausschläge erfordern keine Unterbrechung der Behandlung.

#### *Nebenwirkungen einschließlich Verzögerung der Blutgerinnung und Leberfunktionsstörungen*

Mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen können bei dem betreffenden Patienten eine Modifikation des Dosierungsschemas und in manchen Fällen ein Absetzen der IntronA-Therapie erforderlich machen. Bei Patienten mit Zirrhose ist das Risiko für Leberdekompensation und Tod durch IntronA erhöht.

Die Behandlung mit IntronA ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis abzubrechen, wenn sich bei ihnen eine Verzögerung der Blutgerinnung entwickelt, da dies auf eine Leberdekompensation hinweisen könnte.

Jeder Patient, der während der Behandlung mit IntronA Leberfunktionsstörungen entwickelt, muss engmaschig kontrolliert werden und die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Anzeichen und Symptome weiter fortschreiten.

Bei zirrhatischen Patienten sollten Leberenzyme und Leberfunktion sorgfältig überwacht werden.

#### *Blutdruckabfall*

Während der Gabe von IntronA und bis zu zwei Tage danach kann es zu einem Blutdruckabfall kommen, der gegebenenfalls unterstützender Maßnahmen bedarf.

#### *Notwendigkeit einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr*

Es muss bei Patienten, die unter Behandlung mit IntronA stehen, ständig auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden, da bei manchen Patienten ein Blutdruckabfall infolge eines Flüssigkeitsverlustes beobachtet wurde. Eine Flüssigkeitsersatztherapie kann nötig sein.

#### *Pyrexie*

Während bei der Interferon-Behandlung für gewöhnlich grippeartige Symptome mit Pyrexie einhergehen können, müssen bei anhaltender Pyrexie andere Ursachen ausgeschlossen werden.

#### *Patienten mit geschwächtem Allgemeinzustand*

IntronA muss bei Patienten mit geschwächtem Allgemeinzustand, wie z. B. bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Lungenerkrankung (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung) oder

ein zur Ketoazidose neigender Diabetes mellitus bekannt ist, vorsichtig angewendet werden. Vorsicht muss auch bei Patienten mit Gerinnungsstörungen (z. B. Thrombophlebitis, Lungenembolie) oder schwerer Myelosuppression geübt werden.

#### *Lungenerkrankungen*

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, mit Todesfolge in einigen Fällen, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit IntronA behandelt wurden. Die Ätiologie ist unklar. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.5). Jeder Patient, der Pyrexie, Husten, Dyspnoe oder andere respiratorische Symptome entwickelt, ist einer Thoraxröntgenuntersuchung zu unterziehen. Falls die Thoraxröntgenuntersuchung Lungeninfiltrate zeigt, oder Lungenfunktionsstörungen bestehen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert und gegebenenfalls die Behandlung mit Interferon alfa abgebrochen werden. Während o.g. Befunde zwar häufiger bei Patienten auftraten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa behandelt wurden, ist dies jedoch auch bei Patienten beobachtet worden, die wegen onkologischer Erkrankungen mit Interferon alfa behandelt wurden. Ein sofortiges Absetzen der Interferon-alfa-Behandlung und eine Therapie mit Kortikosteroiden scheinen mit einem Verschwinden der pulmonalen Nebenwirkungen einherzugehen.

#### *Nebenwirkungen am Auge*

Über Nebenwirkungen am Auge (siehe Abschnitt 4.8) einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-Wool-Herde, seröse Netzhautablösung und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde in seltenen Fällen berichtet. Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen. Bei jedem Patienten, der über Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes klagt oder der über andere ophthalmologische Veränderungen während der IntronA-Behandlung berichtet, ist umgehend eine vollständige Augenuntersuchung durchzuführen. Regelmäßige Augenuntersuchungen während der IntronA-Therapie werden insbesondere bei Patienten mit Störungen, die mit Retinopathie in Zusammenhang stehen können, wie z. B. Diabetes mellitus bzw. Hypertonie, empfohlen. Ein Abbruch der IntronA-Therapie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die neue oder sich verschlimmernde ophthalmologische Störungen entwickeln.

#### *Bewusstseinsstörungen, Koma und Enzephalopathie*

Stärkere Bewusstseinsstörungen und Koma, einschließlich Fälle von Enzephalopathie, wurden bei einigen, meist älteren Patienten bei höheren Dosierungen beobachtet. In der Regel sind diese Erscheinungen reversibel; in einigen Fällen dauerte es jedoch bis zu drei Wochen bis zur völligen Rückbildung der Symptome. In sehr seltenen Fällen traten nach Gabe hoher Dosen von IntronA Krampfanfälle auf.

#### *Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen*

Erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Herzinsuffizienz oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, müssen engmaschig kontrolliert werden, wenn sie mit IntronA behandelt werden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen und/oder mit Karzinomen im fortgeschrittenen Stadium vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm angefertigt wird. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch einen Abbruch der IntronA-Behandlung notwendig machen. Es existieren keine Daten für Kinder und Jugendliche mit Herzerkrankung in der Vorgeschichte.

#### *Hypertriglyzeridämie*

Hypertriglyzeridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyzeridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen.

### *Patienten mit Psoriasis und Sarkoidose*

Aufgrund von Berichten, dass Interferon alfa vorbestehende, Psoriasis-ähnliche Erkrankungen und Sarkoidose verschlimmert, wird die Anwendung von IntronA bei Patienten mit Psoriasis oder Sarkoidose nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

### *Abstoßung von Nieren- und Lebertransplantaten*

Vorläufige Daten weisen darauf hin, dass eine Therapie mit Interferon alfa mit erhöhten Abstoßungsraten für Nierentransplantate verbunden sein könnte. Über die Abstoßung von Lebertransplantaten wurde ebenfalls berichtet.

### *Autoantikörper und Autoimmunerkrankungen*

Während der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde über Auftreten von Autoantikörpern und Autoimmunerkrankungen berichtet. Bei Patienten, die für eine Entwicklung von Autoimmunerkrankungen prädisponiert sind, kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome bestehen, die auf Autoimmunerkrankungen hinweisen, sollten mit Sorgfalt untersucht werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Weiterbehandlung mit Interferon ist bei diesen Patienten neu zu beurteilen (siehe auch Abschnitt 4.4 Chronische Hepatitis C, Monotherapie (Schilddrüsenveränderungen) und Abschnitt 4.8).

Bei mit Interferon behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Syndromen berichtet. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse entzündliche Erkrankung, die die Augen, das Gehörssystem, die Meningen und die Haut betrifft. Falls ein Verdacht auf ein VKH-Syndrom besteht, sollte die antivirale Behandlung abgesetzt und eine Therapie mit Kortikosteroiden erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Begleitende Chemotherapie

Die gleichzeitige Verabreichung von IntronA mit anderen Chemotherapeutika (z. B. Ara-C, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Teniposid) kann zu einem erhöhten Toxizitätsrisiko (Schweregrad und Dauer) führen, das aufgrund des begleitend verabreichten Arzneimittels lebensbedrohlich oder tödlich sein kann. Zu den am häufigsten beobachteten potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen oder Nebenwirkungen mit Todesfolge zählen Mukositis, Diarrhö, Neutropenie, Nierenschädigung und Störungen des Elektrolytgleichgewichts. Wegen des erhöhten Toxizitätsrisikos muss für IntronA und die begleitend verabreichten Chemotherapeutika eine sorgfältige Dosisanpassung vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn IntronA gemeinsam mit Hydroxyurea angewendet wird, kann sich die Häufigkeit und der Schweregrad von kutanen Vaskulitiden erhöhen.

### Chronische Hepatitis C

#### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Bei allen Patienten in Studien zur chronischen Hepatitis C erfolgte eine Leberbiopsie vor ihrem Einschluss, aber in manchen Fällen (z. B. Patienten mit Genotyp 2 und 3) kann eine Behandlung ohne histologische Bestätigung durchgeführt werden. Aktuelle Behandlungsrichtlinien sollten zu Rate gezogen werden, ob eine Leberbiopsie vor Behandlungsbeginn erforderlich ist.

#### *Monotherapie*

Vereinzelt kam es bei erwachsenen Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit IntronA behandelt wurden, zu Schilddrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypo- oder Hyperthyreose manifestierten. In klinischen Studien, in denen IntronA angewendet wurde, entwickelten 2,8 % aller Patienten Schilddrüsenveränderungen. Diese ließen sich durch konventionelle Therapiemaßnahmen zur Behandlung von Schilddrüsenfunktionsstörungen beheben. Der genaue Wirkmechanismus von IntronA, der den Schilddrüsenveränderungen zugrunde liegt, ist nicht bekannt. Bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C sollte vor Beginn der Behandlung mit IntronA der Thyreotropin (TSH)-Spiegel im Serum bestimmt werden. Jede zu diesem Zeitpunkt diagnostizierte Schilddrüsenerkrankung sollte zunächst der üblichen Therapie zugeführt werden. Die Behandlung mit IntronA kann dann eingeleitet werden, wenn sich der TSH-Spiegel durch medikamentöse Behandlung

im Normbereich einstellen lässt. Wenn ein Patient im Verlauf der Behandlung mit IntronA Symptome entwickelt, die den Verdacht auf eine Schilddrüsendysfunktion erwecken, ist der TSH-Spiegel zu bestimmen. Falls eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit IntronA unter der Bedingung fortgesetzt werden, dass man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht. Durch Absetzen von IntronA kann eine unter der Therapie aufgetretene Schilddrüsendysfunktion nicht rückgängig gemacht werden (siehe auch Zusätzliche Kontrolle der Schilddrüsenfunktion bei Kindern und Jugendlichen).

#### *Zusätzliche Kontrolle der Schilddrüsenfunktion bei Kindern und Jugendlichen*

Annähernd 12 % der Kinder, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, entwickelten erhöhte Thyreoidea-stimulierendes-Hormon (TSH)-Werte. Weitere 4 % zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer IntronA-Therapie müssen der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenerkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Eine IntronA-Therapie kann begonnen werden, wenn der TSH-Spiegel durch Medikation im Normalbereich gehalten werden kann. Schilddrüsenfunktionsstörungen während der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin sind beobachtet worden. Falls eine Schilddrüsenerkrankung festgestellt wird, sollten die Schilddrüsenwerte kontrolliert und der Patient medizinisch angemessen behandelt werden. Kinder und Jugendliche sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung untersucht werden (z. B. TSH).

#### *HCV/HIV-Co-infektion*

Patienten, die zusätzlich eine HIV-Infektion haben und eine hochaktive anti-retrovirale Therapie (HAART) erhalten, können unter Umständen ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Vorsicht ist angebracht, wenn IntronA und Ribavirin zur HAART-Therapie hinzugefügt werden (siehe Ribavirin-Fachinformation). Patienten, die IntronA und Ribavirin als Kombinationstherapie und Zidovudin erhalten, könnten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Anämie haben.

Co-infizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa-Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen.

#### *Zahn- und Zahnfleischerkrankungen*

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die IntronA und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von IntronA und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies auftritt, sollte ihnen geraten werden, danach den Mund gründlich auszuspülen.

#### Labortests

Die üblichen hämatologischen und klinisch-chemischen Blutuntersuchungen (komplettes Blutbild und Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Leberenzyme, Serumprotein, Serumbilirubin und Serumkreatinin) sind bei allen Patienten sowohl vor als auch in regelmäßigen Abständen während jeder systemischen Behandlung mit IntronA durchzuführen.

Während der Behandlung bei Hepatitis B oder C wird empfohlen, diese Untersuchungen in der 1., 2., 4., 8., 12. und 16. Woche und danach jeden zweiten Monat während des Behandlungszeitraumes vorzunehmen. Auch wenn während der IntronA-Behandlung die GPT (ALT)-Spiegel um das 2- oder Mehrfache ansteigen, kann die Therapie mit IntronA fortgesetzt werden, so lange keine Anzeichen und Symptome einer Leberinsuffizienz auftreten. Folgende Leberfunktionsbestimmungen sind bei erhöhten ALT (GPT)-Werten alle 2 Wochen durchzuführen: ALT (GPT), Thromboplastinzeit, alkalische Phosphatase, Albumin und Bilirubin.

Bei Patienten, die wegen eines malignen Melanoms behandelt werden, sollten die Leberfunktion und die Leukozyten bzw. das Differentialblutbild während der Induktionsphase wöchentlich und während der Erhaltungsphase monatlich überprüft werden.

#### Auswirkungen auf die Fertilität

Interferon kann die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.6 und Abschnitt 5.3).

#### Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von IntronA

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 0,5 ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Betäubungsmittel, Schlafmittel oder Sedativa dürfen nur mit Vorsicht gleichzeitig mit IntronA verabreicht werden.

Die Wechselwirkungen zwischen IntronA und anderen Arzneimitteln sind noch nicht vollständig evaluiert. Es ist Vorsicht geboten, wenn IntronA gleichzeitig mit anderen potenziell myelosuppressiven Substanzen verabreicht wird.

Interferone können oxidative Stoffwechselprozesse beeinträchtigen. Dies muss bei einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die einem solchen Metabolisierungsweg unterliegen, berücksichtigt werden, wie z. B. bei den Xanthinderivaten Theophyllin und Aminophyllin. Während einer zusätzlichen Therapie mit Xanthinen müssen daher der Theophyllinspiegel im Serum kontrolliert und die Dosierung gegebenenfalls angepasst werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, in einigen Fällen mit Todesfolge, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit IntronA behandelt wurden. Die Ätiologie ist unklar. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Verabreichung von IntronA mit anderen Chemotherapeutika (wie z. B. Ara-C, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Teniposid) kann zu einem erhöhten Toxizitätsrisiko (Schweregrad und Dauer) führen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Eine klinische Studie, die die Kombination von 600 mg Telbivudin täglich mit 180 Mikrogramm pegyliertem Interferon alfa-2a einmal in der Woche subkutan angewendet untersuchte, zeigte, dass diese Kombination mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie verbunden ist. Der diesen Effekten zugrundeliegende Mechanismus ist nicht bekannt (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5 der Fachinformation von Telbivudin). Darüber hinaus wurden die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Telbivudin in Kombination mit Interferonen zur Behandlung der chronischen Hepatitis B nicht gezeigt. Deshalb ist die Kombination von IntronA mit Telbivudin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Bei Frauen, die mit humanem Leukozyten-Interferon behandelt wurden, wurden verminderte Estradiol- und Progesteronspiegel im Serum beschrieben.

IntronA ist bei fertilen Männern mit Vorsicht einzusetzen.

#### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Ribavirin verursacht schwerwiegende Geburtsschäden, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Es muss daher besonders darauf geachtet werden, eine Schwangerschaft bei Patientinnen oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die IntronA in Kombination mit Ribavirin erhalten, zu vermeiden. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten oder ihre Partnerinnen müssen während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Ribavirin.

#### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. IntronA ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der potenzielle Nutzen die Gefahren für den Fetus rechtfertigt.

#### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Die Therapie mit Ribavirin ist kontraindiziert bei schwangeren Frauen.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile des Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie unter Umständen während der Behandlung mit IntronA Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrtheit entwickeln und dass daher empfohlen wird, das Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin bezüglich der mit Ribavirin in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

In klinischen Studien, die in vielen unterschiedlichen Anwendungsgebieten und mit vielen verschiedenen Dosierungen durchgeführt wurden (von 6 Mio. I.E./m<sup>2</sup>/Woche bei Haarzellenleukämie bis zu 100 Mio. I.E./m<sup>2</sup>/Woche beim Melanom), zählten zu den am häufigsten geschilderten unerwünschten Ereignissen Pyrexie, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Myalgie. Die Symptome Pyrexie und Abgeschlagenheit bildeten sich meist innerhalb von 72 Stunden nach Unterbrechung oder Absetzen der Therapie zurück.

#### Erwachsene

In klinischen Studien mit Hepatitis-C-Infizierten wurden die Patienten mit IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin über die Dauer von einem Jahr behandelt. Alle Patienten in diesen Studien erhielten 3 Mio. I.E. IntronA dreimal in der Woche. **Tabelle 1** zeigt die Häufigkeit der von Patienten berichteten (behandlungsbedingten) Nebenwirkungen aus klinischen Studien an nicht vorbehandelten Patienten mit einer Behandlungsdauer von einem Jahr. Der Schweregrad war im Allgemeinen schwach bis mäßig ausgeprägt. Die in **Tabelle 1** aufgeführten Nebenwirkungen beruhen auf Erfahrungen aus klinischen Studien und Berichten nach der Markteinführung. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt:

sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Tabelle 1</b> Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Anwendung von IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin berichtet wurden	
<b>Organsysteme</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Pharyngitis*, virale Infektionen*
Häufig:	Bronchitis, Sinusitis, Herpes simplex (Resistenz), Rhinitis
Gelegentlich:	Bakterielle Infektion
Selten:	Pneumonie <sup>§</sup> , Sepsis
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig:	Leukopenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie
Nicht bekannt:	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
<b>Erkrankungen des Immunsystems<sup>§</sup></b>	
Sehr selten:	Sarkoidose, Verschlimmerung einer Sarkoidose
Nicht bekannt:	Systemischer Lupus erythematoses, Vaskulitis, rheumatoide Arthritis (neu oder verschlimmert), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, Angioödeme, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie <sup>§</sup>
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Häufig:	Hypothyreose <sup>§</sup> , Hyperthyreose <sup>§</sup>
Sehr selten:	Diabetes, Verschlechterung eines bestehenden Diabetes
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypokalzämie, Dehydratation, Hyperurikämie, Durst
Sehr selten:	Hyperglykämie, Hypertriglyzeridämie <sup>§</sup> , verstärkter Appetit
<b>Psychiatrische Erkrankungen<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Depression, Schlaflosigkeit, Angst, Gefühlsschwankungen*, körperliche Unruhe, Nervosität
Häufig:	Verwirrtheit, Schlafstörungen, verminderte Libido
Selten:	Suizidgedanken
Sehr selten:	Suizid, Suizidversuche, aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Psychose einschließlich Halluzinationen
Nicht bekannt:	Mordgedanken, Veränderung des geistigen Zustandes <sup>§</sup> , Manie, bipolare Störungen
<b>Erkrankungen des Nervensystems<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Schwindel, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Mundtrockenheit
Häufig:	Tremor, Parästhesie, Hypästhesie, Migräne, Hitzegefühl, Somnolenz, Geschmacksveränderungen
Gelegentlich:	Periphere Neuropathie
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörung, Enzephalopathie

Nicht bekannt:	Mononeuropathien, Koma <sup>§</sup>
<b>Augenerkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Verschwommenes Sehen
Häufig:	Konjunktivitis, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen, Schmerzen am Auge
Selten:	Netzhautblutungen <sup>§</sup> , Retinopathie (einschließlich Makula-Ödem), Verschluss einer Netzhautarterie oder -vene <sup>§</sup> , Optikusneuritis, Papillen-Ödem, Verlust der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes, Cotton-Wool-Herde <sup>§</sup>
Nicht bekannt	Seröse Netzhautablösung
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Häufig:	Schwindel, Tinnitus
Sehr selten:	Hörverlust, Hörstörung
<b>Herzerkrankungen</b>	
Häufig:	Palpitation, Tachykardie
Selten:	Kardiomyopathie
Sehr selten:	Myokardinfarkt, kardiale Ischämie
Nicht bekannt:	Herzinsuffizienz, Perikarderguss, Arrhythmien
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Bluthochdruck
Sehr selten:	Periphere Ischämie, Hypotonie <sup>§</sup>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Epistaxis, respiratorische Störungen, verstopfte Nase, Rhinorrhö, Reizhusten
Sehr selten:	Lungeninfiltrate <sup>§</sup> , Pneumonitis <sup>§</sup>
Nicht bekannt:	Lungenfibrose, pulmonale arterielle Hypertonie <sup>#</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Übelkeit/Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhö, Stomatitis, Dyspepsie
Häufig:	Ulzerative Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Glossitis, Gingivitis, Verstopfung, lockerer Stuhlgang
Sehr selten:	Pankreatitis, Colitis ischaemica, Colitis ulcerosa, Zahnfleischbluten
Nicht bekannt:	Zahnfleischveränderungen (nicht näher beschrieben), Zahnveränderungen (nicht näher beschrieben) <sup>§</sup>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Häufig:	Hepatomegalie
Sehr selten:	Hepatotoxizität (auch mit letalem Ausgang)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*, vermehrtes Schwitzen
Häufig:	Psoriasis (neu oder verschlimmert) <sup>§</sup> , makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Erythem, Hautveränderungen
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	

Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Muskel-/Skelettschmerzen
Häufig:	Arthritis
Sehr selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, Beinkrämpfe, Rückenschmerzen
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig:	Gehäufte Blasenentleerung
Sehr selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig:	Amenorrhö, Schmerzen in der Brustdrüse, Dysmenorrhö, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderungen an der Injektionsstelle*, Erschöpfung, Muskelsteifheit, Pyrexie <sup>§</sup> , grippeartige Symptome <sup>§</sup> , Asthenie, Reizbarkeit, Schmerzen im Brustkorb, Unwohlsein
Häufig:	Schmerzen an der Injektionsstelle
Sehr selten:	Nekrose an der Injektionsstelle, Gesichtsoedem
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig:	Gewichtsabnahme

\* Diese Nebenwirkungen traten nur unter IntronA-Monotherapie als häufig auf

§ Siehe Abschnitt 4.4

# Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten

Diese Nebenwirkungen wurden auch bei IntronA allein beobachtet.

Die bei Hepatitis C beobachteten unerwünschten Ereignisse sind repräsentativ für die Nebenwirkungen, die bei Anwendung von IntronA bei anderen Indikationen berichtet wurden - mit erwarteter, dosisabhängiger Inzidenzerhöhung. In einer Studie mit adjuvanter IntronA-Hochdosistherapie bei Patienten mit Melanom war z. B. die Inzidenz von Müdigkeit, Pyrexie, Myalgie, Neutropenie/Anämie, Anorexie, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö, Schüttelfrost, grippeartigen Symptomen, Depression, Alopezie, Geschmacksveränderung und Schwindel höher als in den Studien bei Hepatitis C. Der Schweregrad erhöhte sich ebenfalls bei der Hochdosistherapie (WHO-Grad 3 und 4 bei 66 % bzw. 14 % der Patienten) im Vergleich zum leichten bis mäßigen Schweregrad, der normalerweise mit niedrigeren Dosierungen verbunden ist. Die unerwünschten Ereignisse wurden normalerweise durch Dosisanpassung beherrscht.

Bei kardiovaskulären Nebenwirkungen, vor allem in Form von Herzrhythmusstörungen, bestand anscheinend meistens eine Korrelation zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer früheren Therapie mit kardiotoxisch wirksamen Substanzen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte keine Herzerkrankung bekannt ist, wurde eine Kardiomyopathie, die nach Absetzen von Interferon alfa reversibel sein kann, selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon alfa enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für PAH (wie z. B. portale Hypertonie, HIV-Infektion, Zirrhose). Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, in der Regel einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon alfa.

Über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Störungen wurde im Zusammenhang mit alfa-Interferonen berichtet, einschließlich Schilddrüsenerkrankungen, systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis (neu oder verschlimmert), idiopathischer und thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, Vaskulitis sowie Neuropathien einschließlich Mononeuropathien (siehe auch Abschnitt 4.4).

Als klinisch signifikante Laborwertveränderungen, die am häufigsten bei einer Dosierung von mehr als 10 Millionen I.E. pro Tag auftraten, beobachtete man einen Rückgang der Granulozyten- und Leukozytenzahl, einen Abfall des Hämoglobinspiegels und der Thrombozytenzahl, einen Anstieg der alkalischen Phosphatase, der LDH, des Serumkreatinins und des Serumharnstoffspiegels. Es wurde eine mäßige und für gewöhnlich reversible Panzytopenie beobachtet. Erhöhte ALT/AST (SGPT/SGOT) Serumspiegel fand man als pathologische Veränderung bei manchen nicht an Hepatitis Erkrankten und auch vereinzelt bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B im Zusammenhang mit der Elimination von viraler DNAP.

### Kinder und Jugendliche

#### *Chronische Hepatitis C - Kombinationstherapie mit Ribavirin*

In klinischen Studien mit 118 Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren brachen 6 % die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Generell war das Nebenwirkungsprofil in der begrenzten Behandlungsgruppe untersuchter Kinder und Jugendlicher ähnlich dem der Erwachsenen, obwohl eine spezifisch pädiatrische Beobachtung, die Wachstumshemmung, während der Behandlung auftrat, die sich in der Abnahme der Körpergrößenperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 9 Perzentilen) und der Körpergewichtsporzente (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 Perzentilen) zeigte. In der 5-jährigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende wiesen die Kinder eine mittlere Körpergröße auf der 44. Perzentile auf, was weniger als der mediane Normwert in der Allgemeinbevölkerung und weniger als der Ausgangswert für die mittlere Körpergröße dieser Kinder war (48. Perzentile). Am Ende der Langzeitnachbeobachtung (d. h. nach bis zu 5 Jahren) bestand bei insgesamt 20 von 97 Kindern (21 %) eine um > 15 Perzentilen reduzierte Abnahme des Größenwachstums, und bei 10 dieser 20 Kinder lag die Rate des Größenwachstums um > 30 Perzentilen niedriger als vor Behandlungsbeginn. Von 14 dieser Kinder war die endgültige Körpergröße im Erwachsenenalter bekannt und es zeigte sich, dass 12 Kinder 10 bis 12 Jahre nach Therapieende weiterhin Größendefizite von > 15 Perzentilen aufwiesen. Während einer bis zu 48-wöchigen Behandlung mit IntronA und Ribavirin wurde eine Wachstumshemmung beobachtet, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führte. Bei präpubertären Kindern war die Abnahme der mittleren Perzentile für die Körpergröße vom Anfang bis zum Ende der Langzeitnachbeobachtung besonders stark ausgeprägt (siehe Abschnitt 4.4).

Des Weiteren wurde während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung häufiger von Suizidgedanken und Suizidversuchen im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten auch Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z. B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz) (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich traten Beschwerden an der Injektionsstelle, Pyrexie, Anorexie, Erbrechen und Gefühlsschwankungen bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen auf. Dosisänderungen waren bei 30 % der Patienten nötig, hauptsächlich wegen Anämie und Neutropenie.

Die in **Tabelle 2** aufgelisteten Nebenwirkungen wurden in zwei multizentrischen klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen berichtet.

Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Tabelle 2</b> Nebenwirkungen, über die sehr häufig oder häufig in klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen bei der Behandlung mit IntronA in Kombination mit Ribavirin berichtet wurde	
<b>Organsysteme</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Virale Infektionen, Pharyngitis
Häufig:	Pilzinfektion, bakterielle Infektion, pulmonale Infektion, Otitis media, Zahnabszess, Herpes simplex, Harnwegsinfektion, Vaginitis, Gastroenteritis

<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	
Häufig:	Neoplasma (nicht näher beschrieben)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Hypothyreose <sup>§</sup>
Häufig:	Hyperthyreose <sup>§</sup> , Virilismus
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypertriglyzeridämie <sup>§</sup> , Hyperurikämie, gesteigerter Appetit
<b>Psychiatrische Erkrankungen<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit
Häufig:	Suizidgedanken, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Verhaltensstörungen, körperliche Unruhe, Schlafwandeln, Angst, Nervosität, Schlafstörungen, ungewöhnliche Träume, Apathie
<b>Erkrankungen des Nervensystems<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Hyperkinesie, Tremor, Dysphonie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Konzentrationsstörungen, Somnolenz
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig:	Konjunktivitis, Augenschmerzen, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Hitzegefühl, Blässe
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Häufig:	Dyspnoe, Tachypnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, Reizung der Nasenschleimhaut, Rhinorrhö, Niesen
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen
Häufig:	Mundulzera, ulzerative Stomatitis, Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Dyspepsie, Glossitis, gastroösophagealer Reflux, rektale Beschwerden, gastrointestinale Störungen, Verstopfung, lockerer Stuhlgang, Zahnschmerzen, Zahnstörungen
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Häufig:	Abnormale Leberfunktion
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig:	Alopezie, Ausschlag
Häufig:	Photosensitivitätsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Veränderungen der Haut, Nagelveränderungen, Hautverfärbung, Pruritus, Hauttrockenheit, Erythem, Bluterguss, vermehrtes Schwitzen
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	

Sehr häufig:	Arthralgie, Myalgie, Muskel-/Skelettschmerzen
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig:	Bettnässen, Miktionsstörungen, Harninkontinenz
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig:	<u>Bei Mädchen:</u> Amenorrhö, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen <u>Bei Jungen:</u> Hodenschmerzen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Pyrexie <sup>§</sup> , grippeartige Symptome <sup>§</sup> , Unwohlsein, Reizbarkeit
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Asthenie, Ödeme, Schmerzen an der Injektionsstelle
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig:	Verminderte Wachstumsrate (nicht altersgerechte Körpergrößen- und/oder Gewichtszunahme) <sup>§</sup>
<b>Verletzung und Vergiftung</b>	
Häufig:	Hautwunden

<sup>§</sup> Siehe Abschnitt 4.4

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet, die zu akuten, klinischen Anzeichen geführt haben. Doch wie bei allen pharmakologisch wirksamen Substanzen wäre in einem solchen Fall eine symptomatische Behandlung mit häufiger Kontrolle der Vitalfunktionen und sorgfältiger Überwachung des Patienten indiziert.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Interferon alfa-2b, ATC-Code: L03A B05

Bei IntronA handelt es sich um eine sterile, stabile Formulierung von hochgereinigtem Interferon alfa-2b, das mittels rekombinanter DNA-Techniken hergestellt wird. Das rekombinante Interferon alfa-2b ist ein wasserlösliches Protein mit einem Molekulargewicht von etwa 19.300 Dalton. Es wird aus einem Klon von E. coli gewonnen, der ein gentechnologisch hergestelltes, hybridisiertes Plasmid trägt, welches ein aus humanen Leukozyten stammendes Gen für Interferon alfa-2b enthält.

Die Aktivität von IntronA wird in I.E. angegeben, wobei 1 mg des rekombinanten Interferon-alfa-2b-Proteins  $2,6 \times 10^8$  I.E. entsprechen. Als Internationale Einheiten definiert man die Aktivität von rekombinantem Interferon alfa-2b im Vergleich zur Aktivität eines internationalen Referenzpräparates

aus humanem Leukozyten-Interferon, das von der Weltgesundheitsorganisation als Standard festgesetzt wurde.

Die Interferone bilden eine Gruppe kleiner Proteinmoleküle mit einem Molekulargewicht von etwa 15.000 bis 21.000 Dalton. Sie werden als Reaktion auf Virusinfektionen oder verschiedene synthetische und biologische Auslöser von den Zellen gebildet und sezerniert. Drei Hauptgruppen von Interferonen wurden identifiziert: alfa, beta und gamma. Diese drei Hauptgruppen sind wiederum in sich nicht homogen und können mehrere verschiedene Interferon-Molekülararten enthalten. Mehr als 14 genetisch verschiedene humane alfa-Interferone wurden identifiziert. IntronA wurde als rekombinantes Interferon alfa-2b klassifiziert.

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Humane Interferonrezeptoren, die man aus humanen lymphoblastoiden (Daudi-) Zellen isoliert hatte, scheinen extrem asymmetrische Proteine zu sein. Sie besitzen eine Selektivität für humane, nicht aber murine Interferone, was auf eine Speziespezifität hinweist. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziespezifität nachgewiesen werden. Bei bestimmten Affenarten, z. B. Rhesusaffen, lässt sich jedoch mit menschlichem Typ-I-Interferon eine pharmakodynamische Stimulation erzielen.

Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Interferon, sobald es an die Zellmembran gebunden ist, eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang setzt, u. a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise verantwortlich ist für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon, wie z. B. die Inhibition der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, die Suppression der Zellproliferation und bestimmte immunmodulierende Wirkungen, wie die Verstärkung der phagozytären Aktivität von Makrophagen und die verstärkte spezifische Zytotoxizität von Lymphozyten gegenüber ihren Zielzellen. Jede dieser Wirkungen oder deren Summe kann zur therapeutischen Wirksamkeit von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b zeigte in Studien an menschlichen und tierischen Zellkultursystemen und auch an Tieren nach xenogener Transplantation humanen Tumormaterials antiproliferative Wirkungen. *In-vitro*-Untersuchungen zeigten darüber hinaus eine signifikante immunmodulierende Aktivität.

Außerdem hemmt das rekombinante Interferon alfa-2b sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es in die Stoffwechselfvorgänge der Wirtszelle eingreift. Dieses bewirkt eine Inhibition der Virusreplikation oder, falls es dennoch zur Replikation kommt, eine Unfähigkeit der nächsten Virengeneration, die Zelle zu verlassen.

### Chronische Hepatitis B

Derzeitige klinische Erfahrungen an Patienten, die über eine Dauer von 4 bis 6 Monaten Interferon alfa-2b erhielten, zeigen, dass die Therapie zu einem Verschwinden von Serum-HBV-DNA führen kann. Eine Verbesserung der Leberhistologie wurde beobachtet. Bei erwachsenen Patienten mit einer Abnahme an HBeAg und HBV-DNA wurde eine signifikante Abnahme an Morbidität und Mortalität beobachtet.

Interferon alfa-2b (6 Mio. I.E./m<sup>2</sup> dreimal in der Woche über 6 Monate) wurde Kindern mit einer chronischen, aktiven Hepatitis B verabreicht. Aufgrund eines Fehlers in der Durchführung konnte keine Wirksamkeit gezeigt werden. Darüber hinaus zeigten mit Interferon alfa-2b behandelte Kinder ein vermindertes Wachstum und einige Fälle von Depressionen wurden beobachtet.

### Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen

Bei erwachsenen Patienten, die Interferon in Kombination mit Ribavirin erhielten, betrug die erzielte Langzeitansprechrate 47 %. Eine höhere Wirksamkeit wurde bei der Kombination von pegyliertem Interferon mit Ribavirin gezeigt (Langzeitansprechrate von 61 %, erzielt in einer Studie mit therapienaiven Patienten, die eine Ribavirin-Dosis > 10,6 mg/kg erhielten,  $p < 0,01$ ).

IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin ist in 4 randomisierten klinischen Phase-III-Studien an 2.552 nicht mit Interferon vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C untersucht worden. Die Studien verglichen die Wirksamkeit von IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin. Die Wirksamkeit war definiert als virologisches Langzeitsprechen 6 Monate nach Therapieende. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten eine chronische Hepatitis C, die bestätigt wurde durch einen positiven HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktions-Test (PCR) (> 100 Kopien/ml), durch eine Leberbiopsie, die einer histologischen Diagnose der chronischen Hepatitis ohne eine andere Ursache entspricht sowie durch einen abnormen ALT (GPT)-Serum-Spiegel.

IntronA wurde mit einer Dosis von 3 Mio. I.E. dreimal in der Woche als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin verabreicht. Die Mehrheit der Patienten in diesen klinischen Studien wurde über ein Jahr behandelt. Alle Patienten wurden zur Bestimmung des virologischen Langzeitsprechens weitere 6 Monate nachbeobachtet. Raten des virologischen Langzeitsprechens von Behandlungsgruppen, die über die Dauer von einem Jahr mit IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (im Rahmen von 2 Studien), sind in **Tabelle 3** aufgezeigt.

Die gleichzeitige Anwendung von IntronA und Ribavirin erhöhte die Wirksamkeit von IntronA um mindestens das Zweifache bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei nicht vorbehandelten Patienten. Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrate sind. Die erhöhte Ansprechrate auf die Kombination von IntronA + Ribavirin im Vergleich zu IntronA allein wird bei allen Untergruppen erreicht. Der relative Nutzen der Kombination von IntronA + Ribavirin ist besonders signifikant in der am schwierigsten zu behandelnden Patienten-Untergruppe (Genotyp 1 und hohe Viruslast) (**Tabelle 3**).

Die Ansprechraten in diesen Studien erhöhten sich mit der Compliance. Ungeachtet des Genotyps hatten Patienten, die IntronA in Kombination mit Ribavirin und die  $\geq 80\%$  ihrer Behandlung erhielten, ein höheres Langzeitsprechen 6 Monate nach der 1-jährigen Behandlung als die, die  $< 80\%$  ihrer Behandlung erhielten (56 % vs. 32 % in Studie C/I98-580).

<b>Tabelle 3</b> Virologisches Langzeitsprechen mit IntronA + Ribavirin (1 Jahr Behandlung) abhängig vom Genotyp und Viruslast			
<b>HCV-Genotyp</b>	<b>I</b> N=503 C95-132/I95-143	<b>I/R</b> N=505 C95-132/I95-143	<b>I/R</b> N=505 C/I98-580
<b>Alle Genotypen</b>	<b>16 %</b>	<b>41 %</b>	<b>47 %</b>
<b>Genotyp 1</b>	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 $\leq 2$ Millionen Kopien/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 Millionen Kopien/ml	3 %	27 %	29 %
<b>Genotyp 2/3</b>	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche)

I/R IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag)

### HCV/HIV-co-infizierte Patienten

Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Insgesamt war in beiden Studien bei Patienten, die IntronA mit Ribavirin erhielten, ein Ansprechen weniger wahrscheinlich als bei Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b mit Ribavirin erhielten. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in **Tabelle 4** dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte, multizentrische Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) und Ribavirin (800 mg/Tag) oder IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche) und Ribavirin (800 mg/Tag) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150 µg/Woche gewichtsbasiert) und Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) oder IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche) und Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von < 800.000 I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen mit einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit therapiert wurden.

<b>Tabelle 4</b> Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach IntronA in Kombination mit Ribavirin im Vergleich zu pegyliertem Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten						
	<b>Studie 1<sup>1</sup></b>			<b>Studie 2<sup>2</sup></b>		
	pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) + Ribavirin (800 mg)	IntronA (3 Mio. I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert <sup>a</sup>	pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150 <sup>c</sup> µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg) <sup>d</sup>	IntronA (3 Mio. I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg) <sup>d</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

Mio. I.E. = Millionen internationale Einheiten.

a: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

b: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.

c: Patienten < 75 kg erhielten 100 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b und Patienten ≥ 75 kg erhielten 150 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b.

d: Die Ribavirin-Dosis betrug 800 mg bei Patienten < 60 kg, 1.000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1.200 mg bei Patienten > 75 kg.

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

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

### Rückfall-Patienten

Insgesamt 345 Interferon-alfa-Rückfall-Patienten wurden in zwei klinischen Studien mit IntronA-Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin behandelt. Bei diesen Patienten erhöhte der Zusatz von Ribavirin zu IntronA die Wirksamkeit von IntronA, wenn es allein in der Behandlung der Hepatitis C angewendet wurde, um das 10-fache (48,6 % vs. 4,7 %). Diese Steigerung der Wirksamkeit umfasste den Verlust an Serum-HCV (< 100 Kopien/ml bestimmt durch PCR),

Verbesserung der Leberentzündung, Normalisierung der ALT (GPT)-Werte und blieb auch noch bei Bestimmung der Werte 6 Monate nach Therapieende anhaltend.

#### *Langzeitdaten zur Wirksamkeit*

Um die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitanstehens zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen, wurden 1.071 Patienten in eine groß angelegte klinische Studie eingeschlossen, die in einer vorherigen klinischen Prüfung mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b oder nicht pegyliertem Interferon alfa-2b/Ribavirin behandelt worden waren. 462 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet. Nur 12 der 492 Patienten mit Langzeitanstehen erlitten während dieser Studie einen Rückfall.

Die Kaplan-Meier-Schätzung für ein anhaltendes Langzeitanstehen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 97 % mit einem 95 % Konfidenzintervall von [95 %, 99 %].

Das virologische Langzeitanstehen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

#### Chronische Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen

Drei klinische Studien wurden bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt, zwei mit Standard-Interferon und Ribavirin und eine mit pegyliertem Interferon und Ribavirin. Patienten, die IntronA und Ribavirin erhielten, sprachen weniger häufig auf die Therapie an als Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b und Ribavirin erhielten.

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 16 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachgewiesener HCV-RNA (durch ein Zentrallabor mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR-Assays) waren in zwei multizentrische Studien eingebunden und erhielten 3 Mio. I.E./m<sup>2</sup> IntronA dreimal in der Woche und 15 mg/kg Ribavirin täglich für 1 Jahr, gefolgt von 6 Monaten Nachbeobachtung nach Therapieende. Insgesamt waren 118 Patienten eingebunden: 57 % männlich, 80 % kaukasisch und 78 % Genotyp 1, 64 % ≤ 12 Jahre. Die Studienpopulation bestand hauptsächlich aus Kindern mit leicht- bis mittelgradiger Hepatitis C. In den zwei multizentrischen Studien waren die Raten des virologischen Langzeitanstehens bei Kindern und Jugendlichen denen bei Erwachsenen ähnlich. Aufgrund mangelnder Daten in den zwei multizentrischen Studien bei Kindern mit weit fortgeschrittener Erkrankung und aufgrund des Nebenwirkungspotenzials muss das Nutzen-/Risikoverhältnis der Kombination von Ribavirin und Interferon alfa-2b bei dieser Population sorgfältig betrachtet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8).

Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

<b>Tabelle 5</b> Virologisches Langzeitanstehen bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen	
	<b>IntronA 3 Mio. I.E./m<sup>2</sup> dreimal in der Woche + Ribavirin 15 mg/kg/Tag</b>
Gesamtes Ansprechen <sup>a</sup> (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

\* Anzahl (%) der Patienten

<sup>a</sup> Definiert als HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze unter Verwendung eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR-Assays am Ende der Behandlung und während der Nachbeobachtung.

### Langzeitdaten zur Wirksamkeit

Insgesamt 97 pädiatrische Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zuvor im Rahmen der multizentrischen Studien mit Standard-Interferon behandelt worden waren, wurden in eine 5-jährige Langzeit-Nachbeobachtungsstudie rekrutiert. Diese Studie schlossen siebzig Prozent (68/97) der rekrutierten Patienten ab, davon 75 % (42/56) mit Langzeitansprechen. Das Ziel der Studie war die jährliche Evaluierung der Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens (SVR) sowie die Beurteilung der Auswirkungen einer fortwährenden viralen Negativität auf den klinischen Verlauf bei Patienten, die 24 Wochen nach Beendigung einer 48-wöchigen Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin ein Langzeitansprechen aufgewiesen hatten. Alle bis auf einen pädiatrischen Patienten konnten das virologische Langzeitansprechen während der Dauer der Langzeit-Nachbeobachtung nach Beendigung der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin aufrechterhalten. Die Kaplan-Meier-Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt bei pädiatrischen Patienten, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, 98 % (95 % CI: 95-100 %). Zudem zeigten 98 % (51/52) der Patienten, die in der Nachbeobachtungswoche 24 normale ALT-Werte aufgewiesen hatten, auch beim letzten Besuch weiterhin normale ALT-Werte. Die SVR nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin bedingt eine anhaltende Virusclearance mit einem daraus resultierenden Abklingen der Leberinfektion und einer klinischen „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinomen) bei Patienten mit Zirrhose aus.

### Ergebnisse aus der klinischen Studie mit pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachweisbarer HCV-RNA wurden in einer multizentrischen Studie – je nach HCV-Genotyp und Viruslast bei Studienbeginn – über 24 oder 48 Wochen mit Peginterferon alfa-2b 60 µg/m<sup>2</sup> einmal wöchentlich und Ribavirin 15 mg/kg pro Tag behandelt. Alle Patienten wurden nach Behandlungsende über 24 Wochen nachbeobachtet. Insgesamt wurden 107 Patienten behandelt, davon 52 % Mädchen, 89 % Kaukasier, 67 % mit dem HCV-Genotyp 1 und 63 % im Alter von < 12 Jahren. Das Patientenkollektiv umfasste hauptsächlich Kinder mit leichter bis mittelschwerer Hepatitis C. Aufgrund fehlender Daten zu Kindern mit weit fortgeschrittener Erkrankung und aufgrund des Potenzials für unerwünschte Wirkungen muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin bei diesem Patientenkollektiv sorgfältig abgewogen werden (siehe Peginterferon alfa-2b und Ribavirin Fachinformationen Abschnitt 4.4). Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 6** zusammengefasst.

<b>Tabelle 6</b> Rate des virologischen Langzeitansprechens (n <sup>a,b</sup> [%]) bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen, sortiert nach Genotyp und Therapiedauer – Alle Patienten		
n = 107		
	<b>24 Wochen</b>	<b>48 Wochen</b>
Alle Genotypen	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Als Responder galten Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende. Untere Nachweisgrenze: 125 I.E./ml.

b: n = Anzahl der Responder/Anzahl der Patienten mit einem bestimmten Genotyp und der entsprechend zugewiesenen Behandlungsdauer.

c: Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 24 Wochen. Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer hohen Viruslast (≥ 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 48 Wochen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von IntronA wurde an gesunden Probanden getestet, die 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> und 10 Millionen I.E. als Einmaldosis subkutan, 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> intramuskulär bzw. als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht bekamen. Die nach subkutaner und intramuskulärer Verabreichung gemessenen mittleren Interferonkonzentrationen im Serum waren ähnlich. C<sub>max</sub> trat 3 bis 12 Stunden nach Gabe der niedrigeren Dosis auf und 6 bis 8 Stunden nach Gabe der höheren Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit der Interferon-Injektionen betrug etwa zwei bis drei Stunden bzw. 6 bis 7 Stunden. Die Serumspiegel lagen 16 bzw. 24 Stunden nach der Injektion unterhalb der Nachweisgrenze. Sowohl nach subkutaner als auch nach intramuskulärer Applikation ergibt sich eine größere Bioverfügbarkeit als 100 %.

Nach intravenöser Verabreichung erreichten die Interferon-Serumspiegel gegen Infusionsende ihre Höchstwerte (135 bis 273 I.E./ml), nahmen dann etwas rascher als nach subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung des Arzneimittels ab und waren vier Stunden nach der Infusion nicht mehr nachweisbar. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa zwei Stunden.

Die Interferonspiegel im Urin lagen bei allen drei Applikationsarten unterhalb der Nachweisgrenze.

Untersuchungen auf neutralisierende Interferon-Antikörper wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die IntronA im Rahmen klinischer Studien, die unter Aufsicht von Schering-Plough durchgeführt wurden, erhielten. Neutralisierende Interferon-Antikörper sind Antikörper, die die antivirale Aktivität des Interferons "neutralisieren". Die klinische Häufigkeit, mit der systemisch behandelte Krebspatienten neutralisierende Antikörper entwickelten, betrug 2,9 %, während sie bei Patienten mit chronischer Hepatitis bei 6,2 % lag. Die nachgewiesenen Titer waren fast immer niedrig und gingen in der Regel nicht mit einem Verlust des Ansprechens oder anderen Autoimmunprozessen einher. Bei Hepatitis-Patienten wurde kein Verlust des Ansprechens beobachtet, was offenbar auf die niedrigen Titer zurückzuführen war.

### *Kinder und Jugendliche*

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Mehrfachdosierung für IntronA Injektion und Ribavirin Kapseln für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 16 Jahren mit chronischer Hepatitis C sind in **Tabelle 7** zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von IntronA und Ribavirin (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

<b>Tabelle 7</b> Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für IntronA und Ribavirin Kapseln bei Verabreichung an Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis C		
<b>Parameter</b>	<b>Ribavirin</b> 15 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen (n = 17)	<b>IntronA</b> 3 Mio. I.E./m <sup>2</sup> dreimal in der Woche (n = 54)
T <sub>max</sub> (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Scheinbare Clearance l/h/kg	0,27 (27)	nicht durchgeführt

\*AUC<sub>12</sub> (ng·h/ml) für Ribavirin; AUC<sub>0-24</sub> (I.E.·h/ml) für IntronA

### *Übergang in die Samenflüssigkeit:*

Der Übergang von Ribavirin in den Samen wurde untersucht. Die Ribavirin-Konzentration in der Samenflüssigkeit, im Vergleich zum Serum, ist etwa doppelt so hoch. Allerdings ist die systemische Exposition von Ribavirin bei einer Partnerin eines unter Behandlung stehenden Patienten nach Sexualkontakt bewertet worden und bleibt im Vergleich zu den therapeutischen Plasmaspiegeln von Ribavirin extrem begrenzt.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Obwohl Interferon im Allgemeinen als speziesspezifisch betrachtet wird, wurden Toxizitätsstudien am Tier durchgeführt. Injektionen mit humanem, rekombinanten Interferon alfa-2b für bis zu 3 Monate ergaben keinen Hinweis auf Toxizität bei Mäusen, Ratten und Kaninchen. Die tägliche Verabreichung von  $20 \times 10^6$  I.E./kg/Tag über 3 Monate verursachte bei Cynomolgus-Affen keine merkliche Toxizität. Toxizität wurde bei Affen gezeigt, die  $100 \times 10^6$  I.E./kg/Tag über 3 Monate erhielten.

Bei Studien mit Interferon an nicht humanen Primaten wurden Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Reproduktionsstudien am Tiermodell ergaben, dass das rekombinante Interferon alfa-2b bei Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen besaß und keinen nachteiligen Effekt auf die Schwangerschaft, die fetale Entwicklung und die Reproduktionsfähigkeit bei den Nachkommen der behandelten Ratten ausübte. Bei *Macaca mulatta* (Rhesus-Affen) konnte man für Interferon alfa-2b nach Gabe des 90- und 180-fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup> abortive Wirkungen nachweisen. Fehlgeburten wurden bei allen Dosisgruppen (7,5 Millionen, 15 Millionen und 30 Millionen I.E./kg) beobachtet und waren statistisch signifikant zur Kontrollgruppe bei der mittleren und hohen Dosisgruppe (die dem 90- und 180-fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup> entsprachen). Von hohen Dosen anderer Formen von Interferonen der alfa- und beta-Klasse ist jedoch bekannt, dass sie bei Rhesusaffen dosisabhängige anovulatorische und abortive Wirkungen hervorrufen.

Studien zur Mutagenität von Interferon alfa-2b ließen diesbezüglich keine unerwünschten Ereignisse erkennen.

#### IntronA in Kombination mit Ribavirin

Es wurden keine Studien bei jungen Tieren durchgeführt, um die Auswirkungen der Behandlung mit Interferon alfa-2b auf das Wachstum, die Entwicklung, Geschlechtsreife und das Verhalten zu untersuchen. Präklinische juvenile Toxizitätsergebnisse haben eine geringe dosisabhängige Abnahme der Gesamtgröße bei neugeborenen Ratten, die mit Ribavirin behandelt wurden, gezeigt (beachten Sie Abschnitt 5.3 der Fachinformation zu Ribavirin, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin verabreicht werden soll).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumhydrogenphosphat  
Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O  
Natriumedetat (Ph.Eur.)  
Natriumchlorid  
Metacresol (Ph.Eur.)  
Polysorbat 80  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

Innerhalb der Haltbarkeitsdauer kann die Lösung zu Transportzwecken für einen Zeitraum von bis zu 7 Tagen bei bis zu 25 °C vor Anwendung aufbewahrt werden. IntronA kann innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraums jederzeit in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Falls das Produkt während dieses 7-Tage-Zeitraums nicht angewendet wird, darf es nicht wieder im Kühlschrank gelagert werden, sondern muss entsorgt werden.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Nicht einfrieren.

Für Lagerungsbedingungen des Arzneimittels siehe auch Abschnitt 6.3.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

0,5 ml Lösung (entsprechend 3 Mio. I.E.) ist in einer Einzeldosis-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen (Halobutyl-Gummi) in einer flip-off-Bördelkappe (Aluminium) mit einer Kappe (Polypropylen) enthalten.

IntronA wird angeboten in:

- Packungen mit 1 Durchstechflasche
- Packungen mit 1 Durchstechflasche, 1 Injektionsspritze (1 ml), 1 Injektionsnadel und 1 Reinigungstopfer
- Packungen mit 6 Durchstechflaschen, 6 Injektionsspritzen (je 1 ml), 6 Injektionsnadeln und 6 Reinigungstopfern
- Packungen mit 12 Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 1 ml), 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstopfern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

IntronA Injektions- oder Infusionslösung kann nach Entnahme der geeigneten Dosis aus der Durchstechflasche mittels einer sterilen Injektionsspritze direkt injiziert werden.

Detaillierte Anwendungshinweise für den subkutanen Gebrauch des Produktes werden mit der Gebrauchsinformation (Abschnitt „Wie Sie IntronA selbst injizieren“) bereitgestellt.

Herstellung von IntronA zur intravenösen Infusion: Die Infusion ist unmittelbar vor Anwendung herzustellen. Für die Abmessung der geforderten Dosis kann irgendeine der Durchstechflaschen verwendet werden; die Endkonzentration des Interferons in der physiologischen Kochsalzlösung darf jedoch nicht kleiner als 0,3 Millionen I.E./ml sein. Die passende IntronA-Dosis wird der (den) Durchstechflasche(n) entnommen, zu 50 ml einer 9 mg/ml (0,9 %ig) physiologischen Kochsalzlösung zur Injektion in einen PVC-Beutel oder eine Glasflasche zur intravenösen Anwendung hinzugefügt und über die Dauer von 20 Minuten verabreicht.

**Kein anderes Arzneimittel darf gleichzeitig mit IntronA infundiert werden.**

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln ist IntronA Injektions- oder Infusionslösung vor Verabreichung visuell auf nicht gelöste Teilchen und Verfärbungen zu prüfen. Die Lösung sollte klar und farblos sein.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. März 2000  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. März 2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IntronA 5 Millionen I.E./0,5 ml Injektions- oder Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche Injektions- oder Infusionslösung enthält 5 Millionen I.E. des rekombinanten Interferon alfa-2b, hergestellt aus *E. coli* mittels rekombinanter DNA-Technologie, in 0,5 ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektions- oder Infusionslösung.

Klare und farblose Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Chronische Hepatitis B

Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B, die im Serum Marker für eine Hepatitis-B-Virus-Replikation (Vorhandensein von Hepatitis-B-Virus-DNA (HBV-DNA) und Hepatitis-B-Antigen (HBeAg)), erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT (GPT)-Werte) und eine histologisch nachgewiesene aktive Leberentzündung und/oder Fibrose aufweisen.

#### Chronische Hepatitis C

Vor Behandlungsbeginn mit IntronA sollten die Ergebnisse von klinischen Studien zum Vergleich von IntronA mit pegyliertem Interferon berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Erwachsene*

IntronA ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die erhöhte Transaminasewerte ohne Leberdekomensation haben und die Hepatitis-C-Virus-RNA(HCV-RNA)-positiv sind (siehe Abschnitt 4.4).

Die beste Art, IntronA bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin.

#### *Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche*

IntronA ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekomensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind.

Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induziert, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führte. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Haarzellenleukämie

Behandlung von Patienten mit Haarzellenleukämie.

## Chronische myeloische Leukämie

### *Monotherapie*

Behandlung erwachsener Patienten mit Philadelphia-Chromosom- oder bcr/abl-translokationspositiver, chronischer myeloischer Leukämie.

Klinische Erfahrungen zeigen, dass bei der Mehrheit der behandelten Patienten ein hämatologisches und zytogenetisches Ansprechen in verschieden starkem Ausmaß erreicht werden kann. Ein zytogenetisches Ansprechen von starkem Ausmaß ist definiert durch  $< 34\%$  Ph<sup>+</sup>-Leukämie-Zellen im Knochenmark, während ein schwaches Ansprechen definiert ist durch  $\geq 34\%$ , jedoch  $< 90\%$  Ph<sup>+</sup>-Zellen im Knochenmark.

### *Kombinationstherapie*

Die Anwendung der Kombinationstherapie von Interferon alfa-2b mit Cytarabin (Ara-C) während der ersten 12 Behandlungsmonate zeigte eine signifikante Erhöhung der starken zytogenetischen Ansprechrate (Major Response) sowie eine signifikante Erhöhung der Gesamtüberlebensrate nach 3 Jahren im Vergleich zur Interferon-alfa-2b-Monotherapie.

## Multiplles Myelom

Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50 %ige Reduktion des Myelomproteins).

Gegenwärtige klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit Interferon alfa-2b die Plateauphase verlängert; jedoch wurden Effekte auf die Gesamtüberlebenszeit nicht endgültig bewiesen.

## Follikuläre Lymphome

Therapie follikulärer Lymphome mit großer Tumormasse zusätzlich zu geeigneter Kombinations-Chemotherapie zur Induktion wie CHOP-ähnliche Behandlungsschemata. Eine große Tumormasse liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft: Tumorgöße über 7 cm ("bulky disease"), Beteiligung von 3 oder mehr Lymphknoten (jeder  $> 3$  cm), Allgemeinsymptome (Gewichtsverlust  $> 10\%$ , Pyrexie  $> 38\text{ °C}$  für mehr als 8 Tage oder Nachtschweiß), über den Nabel hinausgehende Milzvergrößerung, ausgeprägte Organobstruktion oder Kompressionssyndrom, orbitale oder epidurale Beteiligung, seröser Erguss oder Leukämie.

## Karzinoid

Behandlung von Karzinoiden mit Lymphknoten- oder Lebermetastasen und "Karzinoidsyndrom".

## Malignes Melanom

Als adjuvante Therapie bei Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, z. B. Patienten mit primärem oder rezidivierendem (klinischem oder pathologischem) Befall der Lymphknoten.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Therapie darf nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankung eingeleitet werden.

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Es muss eine geeignete Darreichungsform und Stärke gewählt werden.

Wenn bei irgendeiner Indikation im Verlauf der Behandlung mit IntronA Nebenwirkungen auftreten, ist eine Dosismodifikation vorzunehmen oder die Behandlung vorübergehend abzusetzen, bis sich die Nebenwirkungen wieder zurückgebildet haben. Im Falle einer länger anhaltenden oder rezidivierend auftretenden Intoleranz gegenüber IntronA, auch nach entsprechender Dosismodifikation bzw. bei Progression der Erkrankung, ist die Behandlung mit IntronA abzubrechen. Bei subkutaner Verabreichung im Rahmen einer Erhaltungstherapie kann der Patient die Injektionen selbst vornehmen, wenn dies der Arzt befürwortet.

### Chronische Hepatitis B

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene liegt bei 5 bis 10 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 4 bis 6 Monaten und wird subkutan injiziert.

Die verabreichte Dosis ist um 50 % zu reduzieren, wenn hämatologische Störungen (Leukozyten  $< 1.500/\text{mm}^3$ , Granulozyten  $< 1.000/\text{mm}^3$ , Thrombozyten  $< 100.000/\text{mm}^3$ ) auftreten.

Die Behandlung ist abzubrechen, wenn eine schwerwiegende Leukopenie ( $< 1.200/\text{mm}^3$ ), schwerwiegende Neutropenie ( $< 750/\text{mm}^3$ ) oder schwerwiegende Thrombozytopenie ( $< 70.000/\text{mm}^3$ ) auftritt.

Für alle Patienten: Falls sich nach drei- bis viermonatiger Behandlung keine Besserung bezüglich der Serum-HBV-DNA abzeichnet (bei der maximal tolerierten Dosis) ist die IntronA-Therapie abzubrechen.

### Chronische Hepatitis C

#### *Erwachsene*

IntronA wird subkutan in einer Dosierung von 3 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin an erwachsene Patienten verabreicht.

#### *Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche*

IntronA 3 Mio. I.E./m<sup>2</sup> wird subkutan dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) verabreicht in Kombination mit Ribavirin Kapseln oder Lösung zum Einnehmen, welche verteilt auf zwei Dosen täglich mit dem Essen oral eingenommen werden bzw. wird (morgens und abends).

(Siehe Fachinformation zu Ribavirin Kapseln zur Dosierung von Ribavirin Kapseln und zu den Richtlinien für die Dosierungsanpassung bei der Kombinationstherapie. Für Kinder, die  $< 47$  kg wiegen oder keine Kapseln schlucken können, siehe Fachinformation der Ribavirin Lösung zum Einnehmen.)

#### *Rückfall-Patienten (Erwachsene)*

IntronA wird in Kombination mit Ribavirin gegeben. Aufgrund von Ergebnissen aus klinischen Studien, zu denen Daten über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten IntronA in Kombination mit Ribavirin über eine Dauer von 6 Monaten erhalten.

#### *Nicht vorbehandelte Patienten (Erwachsene)*

Die Wirksamkeit von IntronA wird durch die kombinierte Anwendung mit Ribavirin erhöht. IntronA ist allein nur in Fällen einer Unverträglichkeit gegenüber Ribavirin oder wenn Ribavirin kontraindiziert ist, zu verabreichen.

#### *- IntronA in Kombination mit Ribavirin*

Aufgrund von Ergebnissen klinischer Studien, zu denen Daten für eine 12-monatige Behandlung vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten IntronA zusammen mit Ribavirin über eine Dauer von mindestens 6 Monaten erhalten.

Die Behandlung ist weitere 6 Monate (d. h. insgesamt 12 Monate) bei Patienten mit Virus-Genotyp 1 (bestimmt durch einen Test vor der Behandlung) und hoher Viruslast vor der Behandlung fortzusetzen, die nach 6 Monaten einen negativen Serum-HCV-RNA-Nachweis zeigen.

Andere negative prognostische Faktoren (Alter  $> 40$  Jahre, männlich, Bindegewebsbrücke) sind in Betracht zu ziehen, um die Behandlung auf 12 Monate zu verlängern.

In klinischen Studien wurde festgestellt, dass Patienten, die nach 6-monatiger Behandlung kein virologisches Ansprechen auf die Therapie zeigten (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze), auch kein virologisches Langzeitansprechen (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze 6 Monate nach Absetzen der Therapie) zeigten.

#### - IntronA allein

Die optimale Therapiedauer mit IntronA allein ist noch nicht vollständig evaluiert worden, jedoch wird zu einer Therapie zwischen 12 und 18 Monaten geraten.

Es wird empfohlen, dass Patienten mindestens 3 bis 4 Monate mit IntronA allein behandelt werden und dann der HCV-RNA-Status bestimmt wird. Die Behandlung ist bei Patienten fortzusetzen, bei denen ein negativer HCV-RNA-Nachweis vorliegt.

#### *Nicht vorbehandelte Patienten (Kinder und Jugendliche)*

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von IntronA in Kombination mit Ribavirin wurde an Kindern und Jugendlichen untersucht, die zuvor nicht wegen chronischer Hepatitis C behandelt worden waren.

#### Behandlungsdauer bei Kindern und Jugendlichen

- Genotyp 1: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 1 Jahr. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung kein virologisches Ansprechen zeigten (negativer Vorhersagewert 96 %), doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Kombinationstherapie mit IntronA und Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um  $< 2 \log_{10}$  gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.
- Genotyp 2/3: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 24 Wochen.

#### Haarzellenleukämie

Die empfohlene Dosis beträgt 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup>, die dreimal wöchentlich (jeden 2. Tag) subkutan verabreicht wird, sowohl für splenektomierte als auch für nicht splenektomierte Patienten. Bei den meisten Patienten mit Haarzellenleukämie beginnt die Normalisierung eines oder mehrerer hämatologischer Parameter im Verlauf des ersten bis zweiten Behandlungsmonats mit IntronA. Bis zur Besserung aller drei hämatologischer Parameter (Granulozytenzahl, Thrombozytenzahl und Hämoglobin) kann es sechs Monate oder länger dauern. Das Dosierungsschema sollte bis zur Manifestation einer raschen Progression des Krankheitsbildes oder einer deutlichen Unverträglichkeit beibehalten werden.

#### Chronische myeloische Leukämie

Die empfohlene Dosis von IntronA beträgt 4 bis 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup>, die täglich subkutan injiziert wird. Einige Patienten profitierten davon, wenn sie IntronA 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich subkutan zusammen mit Cytarabin (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> täglich subkutan über 10 Tage im Monat (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 40 mg) erhielten. Unter Kontrolle der Leukozytenzahl ist die maximal tolerierbare IntronA-Dosis (4 bis 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich) zur Erhaltung der hämatologischen Remission zu verabreichen.

Die IntronA-Behandlung muss nach 8 bis 12 Wochen Behandlung abgebrochen werden, wenn nicht wenigstens eine partielle hämatologische Remission oder eine klinisch bedeutende Zellreduktion erreicht wurde.

#### Multiplres Myelom

##### *Erhaltungstherapie*

Bei Patienten, die sich nach einer initialen Induktions-Chemotherapie in der Plateau-Phase befinden (mehr als 50 %ige Reduktion des Myelomproteins), kann Interferon alfa-2b als Monotherapie eingesetzt werden, und zwar mit einer Dosis von 3 Millionen I.E./m<sup>2</sup> subkutan dreimal in der Woche (jeden 2. Tag).

#### Follikuläre Lymphome

Zusätzlich zur Chemotherapie kann Interferon alfa-2b mit einer Dosis von 5 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über die Dauer von 18 Monaten subkutan verabreicht werden. CHOP-ähnliche Behandlungsschemata werden empfohlen, aber klinische Erfahrungen liegen nur vor für CHVP (Kombination von Cyclophosphamid, Doxorubicin, Teniposid und Prednisolon).

### Karzinoid

Die übliche Dosis beträgt 5 Millionen I.E. (3 bis 9 Millionen I.E.) dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) und wird subkutan verabreicht. Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung kann eine tägliche Dosis von 5 Millionen I.E. erforderlich sein. Die Behandlung ist während und nach der Operation zu unterbrechen. Die Therapie kann so lange fortgesetzt werden, wie der Patient auf die Interferon-alfa-2b-Behandlung anspricht.

### Malignes Melanom

Als Induktionstherapie wird Interferon alfa-2b in einer Dosis von 20 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich für 5 Tage in der Woche über einen Zeitraum von 4 Wochen intravenös verabreicht; die entsprechende Interferon-alfa-2b-Dosis wird zu einer Kochsalzlösung zur Injektion 9 mg/ml (0,9 %) hinzugefügt und als 20-minütige Infusion verabreicht (siehe Abschnitt 6.6). Für die Erhaltungstherapie ist die empfohlene Dosis 10 Millionen I.E./m<sup>2</sup> dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 48 Wochen und wird subkutan verabreicht.

Wenn während der Behandlung mit Interferon alfa-2b schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftreten, insbesondere ein Abfall der Granulozyten unter 500/mm<sup>3</sup> oder ein Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferase-Anstieg (ALT (GPT)/AST (GOT)-Anstieg) über das 5-fache des Normalwertes, ist die Behandlung so lange zu unterbrechen, bis diese unerwünschten Ereignisse abgeklungen sind. Die Interferon-alfa-2b-Behandlung ist dann wieder mit der Hälfte der ursprünglichen Dosierung zu beginnen. Hält nach Dosisanpassung die Unverträglichkeit weiter an bzw. fallen die Granulozyten unter 250/mm<sup>3</sup> oder steigen die ALT (GPT)/AST (GOT)-Werte über das 10-fache des Normalwertes, ist die Therapie mit Interferon alfa-2b abzubrechen.

Obwohl die optimale (Mindest-)Dosis zur Erzielung eines vollen klinischen Erfolges nicht bekannt ist, müssen die Patienten mit der empfohlenen Dosis behandelt werden, die nur bei Unverträglichkeit, wie oben beschrieben, modifiziert werden sollte.

Für die Verabreichung von IntronA können entweder Einmalinjektionsspritzen aus Glas oder Plastik verwendet werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Anamnestisch vorbestehende schwere Herzerkrankungen, wie z. B. Herzinsuffizienz, vor kurzem erlittener Herzinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen.
- Schwere Funktionsstörungen der Leber oder Nieren, auch wenn sie durch Metastasen verursacht werden.
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS) (siehe Abschnitt 4.4).
- Chronische Hepatitis mit dekompenzierter Leberzirrhose.
- Chronische Hepatitis bei Patienten mit gleichzeitiger oder kurz zuvor beendeter immunsuppressiver Behandlung. Nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung.
- Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte; immunsupprimierte Transplantatempfänger.
- Vorbestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch herkömmliche Therapiemaßnahmen beherrschen lässt.
- Kombination von IntronA mit Telbivudin.

#### *Kinder und Jugendliche*

- Bestehende oder aus der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Suizidgedanken oder Suizidversuche.

#### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### **Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS)**

Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidgedanken und Suizidversuche sind während der IntronA-Therapie und auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Bei Kindern und Jugendlichen, die mit IntronA in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, wurde häufiger von Suizidgedanken und Suizidversuchen während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z. B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz). Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet wie Mordgedanken), bipolare Störungen, Manie, Verwirrtheit und Veränderungen des Geisteszustands sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen engmaschig überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Suizid- oder Mordgedanken, wird empfohlen, die Behandlung mit IntronA abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

##### *Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen:*

Falls die Behandlung mit Interferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychischen Begleiterkrankung gewährleistet ist.

Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### *Patienten mit Substanzgebrauch/-missbrauch:*

HCV-infizierte Patienten, bei denen zeitgleich ein Substanzmissbrauch (Alkohol, Cannabis, etc.) vorliegt, haben ein erhöhtes Risiko, psychiatrische Störungen zu entwickeln oder dass sich bereits bestehende psychiatrische Störungen verstärken, wenn sie mit alfa Interferon behandelt werden. Sofern die Behandlung mit alfa Interferon bei diesen Patienten als notwendig erachtet wird, ist das Vorliegen von psychiatrischen Begleiterkrankungen und die Möglichkeit des Gebrauchs anderer Substanzen sorgfältig zu bewerten und vor Beginn der Therapie angemessen zu kontrollieren. Falls notwendig, ist als interdisziplinärer Ansatz die Konsultation eines Psychotherapeuten oder Suchttherapeuten zu erwägen, um den Patienten einschätzen, therapieren und begleiten zu können. Die Patienten sind während der Therapie und auch nach Behandlungsende engmaschig zu überwachen. Frühzeitige Intervention wird empfohlen bei Wiederauftreten oder Entwicklung von psychiatrischen Störungen und Substanzgebrauch.

##### **Kinder und Jugendliche: Wachstum und Entwicklung (Chronische Hepatitis C)**

Während der Kombinationstherapie mit Interferon (Standard-Interferon oder pegyliertes Interferon) und Ribavirin über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen wurde bei Patienten im Alter zwischen 3 und 17 Jahren häufig eine Gewichtsabnahme und eine Wachstumshemmung beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Die verfügbaren Langzeitdaten bei Kindern, die mit der Kombinationstherapie mit Standard-Interferon und Ribavirin behandelt wurden, weisen auf eine deutliche Wachstumshemmung (Abnahme um > 15 Perzentilen der Körpergrößenperzentilen im

Vergleich zum Ausgangswert) bei 21 % der Kinder (n=20) hin, obwohl deren Behandlung mehr als 5 Jahre zurück lag. Von 14 dieser Kinder war die endgültige Körpergröße im Erwachsenenalter bekannt und es zeigte sich, dass 12 Kinder 10 bis 12 Jahre nach Therapieende weiterhin Größendefizite von > 15 Perzentilen aufwiesen.

#### *Fallspezifische Nutzen-Risiko-Abwägung bei Kindern*

Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

- Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Wachstumshemmung induzierte, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führte.
- Dieses Risiko muss gegen das Krankheitsbild des Kindes, wie etwa Nachweis einer Krankheitsprogression (insbesondere Fibrose), Begleiterkrankungen, die die Krankheitsprogression negativ beeinflussen könnten (z. B. HIV-Coinfektion) sowie Prognosefaktoren für das Ansprechen (HCV-Genotyp und Viruslast), abgewogen werden.

Um das Risiko einer Wachstumshemmung möglichst gering zu halten, sollten Kinder nach Möglichkeit erst nach dem pubertären Wachstumsschub behandelt werden. Es liegen keine Daten zu Langzeitfolgen hinsichtlich der Geschlechtsreife vor.

#### *Überempfindlichkeitsreaktionen*

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) gegenüber Interferon alfa-2b wurden bei einer Behandlung mit IntronA selten beobachtet. Tritt eine derartige Reaktion auf, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und es sind geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vorübergehende Hautausschläge erfordern keine Unterbrechung der Behandlung.

#### *Nebenwirkungen einschließlich Verzögerung der Blutgerinnung und Leberfunktionsstörungen*

Mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen können bei dem betreffenden Patienten eine Modifikation des Dosierungsschemas und in manchen Fällen ein Absetzen der IntronA-Therapie erforderlich machen. Bei Patienten mit Zirrhose ist das Risiko für Leberdekompensation und Tod durch IntronA erhöht.

Die Behandlung mit IntronA ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis abzubrechen, wenn sich bei ihnen eine Verzögerung der Blutgerinnung entwickelt, da dies auf eine Leberdekompensation hinweisen könnte.

Jeder Patient, der während der Behandlung mit IntronA Leberfunktionsstörungen entwickelt, muss engmaschig kontrolliert werden und die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Anzeichen und Symptome weiter fortschreiten.

Bei zirrhotischen Patienten sollten Leberenzyme und Leberfunktion sorgfältig überwacht werden.

#### *Blutdruckabfall*

Während der Gabe von IntronA und bis zu zwei Tage danach kann es zu einem Blutdruckabfall kommen, der gegebenenfalls unterstützender Maßnahmen bedarf.

#### *Notwendigkeit einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr*

Es muss bei Patienten, die unter Behandlung mit IntronA stehen, ständig auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden, da bei manchen Patienten ein Blutdruckabfall infolge eines Flüssigkeitsverlustes beobachtet wurde. Eine Flüssigkeitsersatztherapie kann nötig sein.

#### *Pyrexie*

Während bei der Interferon-Behandlung für gewöhnlich grippeartige Symptome mit Pyrexie einhergehen können, müssen bei anhaltender Pyrexie andere Ursachen ausgeschlossen werden.

#### *Patienten mit geschwächtem Allgemeinzustand*

IntronA muss bei Patienten mit geschwächtem Allgemeinzustand, wie z. B. bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Lungenerkrankung (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung) oder

ein zur Ketoazidose neigender Diabetes mellitus bekannt ist, vorsichtig angewendet werden. Vorsicht muss auch bei Patienten mit Gerinnungsstörungen (z. B. Thrombophlebitis, Lungenembolie) oder schwerer Myelosuppression geübt werden.

#### *Lungenerkrankungen*

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, mit Todesfolge in einigen Fällen, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit IntronA behandelt wurden. Die Ätiologie ist unklar. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.5). Jeder Patient, der Pyrexie, Husten, Dyspnoe oder andere respiratorische Symptome entwickelt, ist einer Thoraxröntgenuntersuchung zu unterziehen. Falls die Thoraxröntgenuntersuchung Lungeninfiltrate zeigt, oder Lungenfunktionsstörungen bestehen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert und gegebenenfalls die Behandlung mit Interferon alfa abgebrochen werden. Während o.g. Befunde zwar häufiger bei Patienten auftraten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa behandelt wurden, ist dies jedoch auch bei Patienten beobachtet worden, die wegen onkologischer Erkrankungen mit Interferon alfa behandelt wurden. Ein sofortiges Absetzen der Interferon-alfa-Behandlung und eine Therapie mit Kortikosteroiden scheinen mit einem Verschwinden der pulmonalen Nebenwirkungen einherzugehen.

#### *Nebenwirkungen am Auge*

Über Nebenwirkungen am Auge (siehe Abschnitt 4.8) einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-Wool-Herde, seröse Netzhautablösung und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde in seltenen Fällen berichtet. Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen. Bei jedem Patienten, der über Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes klagt oder der über andere ophthalmologische Veränderungen während der IntronA-Behandlung berichtet, ist umgehend eine vollständige Augenuntersuchung durchzuführen. Regelmäßige Augenuntersuchungen während der IntronA-Therapie werden insbesondere bei Patienten mit Störungen, die mit Retinopathie in Zusammenhang stehen können, wie z. B. Diabetes mellitus bzw. Hypertonie, empfohlen. Ein Abbruch der IntronA-Therapie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die neue oder sich verschlimmernde ophthalmologische Störungen entwickeln.

#### *Bewusstseinsstörungen, Koma und Enzephalopathie*

Stärkere Bewusstseinsstörungen und Koma, einschließlich Fälle von Enzephalopathie, wurden bei einigen, meist älteren Patienten bei höheren Dosierungen beobachtet. In der Regel sind diese Erscheinungen reversibel; in einigen Fällen dauerte es jedoch bis zu drei Wochen bis zur völligen Rückbildung der Symptome. In sehr seltenen Fällen traten nach Gabe hoher Dosen von IntronA Krampfanfälle auf.

#### *Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen*

Erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Herzinsuffizienz oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, müssen engmaschig kontrolliert werden, wenn sie mit IntronA behandelt werden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen und/oder mit Karzinomen im fortgeschrittenen Stadium vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm angefertigt wird. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch einen Abbruch der IntronA-Behandlung notwendig machen. Es existieren keine Daten für Kinder und Jugendliche mit Herzerkrankung in der Vorgeschichte.

#### *Hypertriglyzeridämie*

Hypertriglyzeridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyzeridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen.

### *Patienten mit Psoriasis und Sarkoidose*

Aufgrund von Berichten, dass Interferon alfa vorbestehende, Psoriasis-ähnliche Erkrankungen und Sarkoidose verschlimmert, wird die Anwendung von IntronA bei Patienten mit Psoriasis oder Sarkoidose nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

### *Abstoßung von Nieren- und Lebertransplantaten*

Vorläufige Daten weisen darauf hin, dass eine Therapie mit Interferon alfa mit erhöhten Abstoßungsraten für Nierentransplantate verbunden sein könnte. Über die Abstoßung von Lebertransplantaten wurde ebenfalls berichtet.

### *Autoantikörper und Autoimmunerkrankungen*

Während der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde über Auftreten von Autoantikörpern und Autoimmunerkrankungen berichtet. Bei Patienten, die für eine Entwicklung von Autoimmunerkrankungen prädisponiert sind, kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome bestehen, die auf Autoimmunerkrankungen hinweisen, sollten mit Sorgfalt untersucht werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Weiterbehandlung mit Interferon ist bei diesen Patienten neu zu beurteilen (siehe auch Abschnitt 4.4 Chronische Hepatitis C, Monotherapie (Schilddrüsenveränderungen) und Abschnitt 4.8).

Bei mit Interferon behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Syndromen berichtet. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse entzündliche Erkrankung, die die Augen, das Gehörssystem, die Meningen und die Haut betrifft. Falls ein Verdacht auf ein VKH-Syndrom besteht, sollte die antivirale Behandlung abgesetzt und eine Therapie mit Kortikosteroiden erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Begleitende Chemotherapie

Die gleichzeitige Verabreichung von IntronA mit anderen Chemotherapeutika (z. B. Ara-C, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Teniposid) kann zu einem erhöhten Toxizitätsrisiko (Schweregrad und Dauer) führen, das aufgrund des begleitend verabreichten Arzneimittels lebensbedrohlich oder tödlich sein kann. Zu den am häufigsten beobachteten potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen oder Nebenwirkungen mit Todesfolge zählen Mukositis, Diarrhö, Neutropenie, Nierenschädigung und Störungen des Elektrolytgleichgewichts. Wegen des erhöhten Toxizitätsrisikos muss für IntronA und die begleitend verabreichten Chemotherapeutika eine sorgfältige Dosisanpassung vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn IntronA gemeinsam mit Hydroxyurea angewendet wird, kann sich die Häufigkeit und der Schweregrad von kutanen Vaskulitiden erhöhen.

### Chronische Hepatitis C

#### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Bei allen Patienten in Studien zur chronischen Hepatitis C erfolgte eine Leberbiopsie vor ihrem Einschluss, aber in manchen Fällen (z. B. Patienten mit Genotyp 2 und 3) kann eine Behandlung ohne histologische Bestätigung durchgeführt werden. Aktuelle Behandlungsrichtlinien sollten zu Rate gezogen werden, ob eine Leberbiopsie vor Behandlungsbeginn erforderlich ist.

#### *Monotherapie*

Vereinzelt kam es bei erwachsenen Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit IntronA behandelt wurden, zu Schilddrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypo- oder Hyperthyreose manifestierten. In klinischen Studien, in denen IntronA angewendet wurde, entwickelten 2,8 % aller Patienten Schilddrüsenveränderungen. Diese ließen sich durch konventionelle Therapiemaßnahmen zur Behandlung von Schilddrüsenfunktionsstörungen beheben. Der genaue Wirkmechanismus von IntronA, der den Schilddrüsenveränderungen zugrunde liegt, ist nicht bekannt. Bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C sollte vor Beginn der Behandlung mit IntronA der Thyreotropin (TSH)-Spiegel im Serum bestimmt werden. Jede zu diesem Zeitpunkt diagnostizierte Schilddrüsenerkrankung sollte zunächst der üblichen Therapie zugeführt werden. Die Behandlung mit IntronA kann dann eingeleitet werden, wenn sich der TSH-Spiegel durch medikamentöse Behandlung

im Normbereich einstellen lässt. Wenn ein Patient im Verlauf der Behandlung mit IntronA Symptome entwickelt, die den Verdacht auf eine Schilddrüsendysfunktion erwecken, ist der TSH-Spiegel zu bestimmen. Falls eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit IntronA unter der Bedingung fortgesetzt werden, dass man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht. Durch Absetzen von IntronA kann eine unter der Therapie aufgetretene Schilddrüsendysfunktion nicht rückgängig gemacht werden (siehe auch Zusätzliche Kontrolle der Schilddrüsenfunktion bei Kindern und Jugendlichen).

#### *Zusätzliche Kontrolle der Schilddrüsenfunktion bei Kindern und Jugendlichen*

Annähernd 12 % der Kinder, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, entwickelten erhöhte Thyreoidea-stimulierendes-Hormon(TSH)-Werte. Weitere 4 % zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer IntronA-Therapie müssen der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenerkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Eine IntronA-Therapie kann begonnen werden, wenn der TSH-Spiegel durch Medikation im Normalbereich gehalten werden kann. Schilddrüsenfunktionsstörungen während der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin sind beobachtet worden. Falls eine Schilddrüsenerkrankung festgestellt wird, sollten die Schilddrüsenwerte kontrolliert und der Patient medizinisch angemessen behandelt werden. Kinder und Jugendliche sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung untersucht werden (z. B. TSH).

#### *HCV/HIV-Co-infektion*

Patienten, die zusätzlich eine HIV-Infektion haben und eine hochaktive anti-retrovirale Therapie (HAART) erhalten, können unter Umständen ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Vorsicht ist angebracht, wenn IntronA und Ribavirin zur HAART-Therapie hinzugefügt werden (siehe Ribavirin-Fachinformation). Patienten, die IntronA und Ribavirin als Kombinationstherapie und Zidovudin erhalten, könnten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Anämie haben.

Co-infizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa-Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen.

#### *Zahn- und Zahnfleischerkrankungen*

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die IntronA und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von IntronA und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies auftritt, sollte ihnen geraten werden, danach den Mund gründlich auszuspülen.

#### Labortests

Die üblichen hämatologischen und klinisch-chemischen Blutuntersuchungen (komplettes Blutbild und Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Leberenzyme, Serumprotein, Serumbilirubin und Serumkreatinin) sind bei allen Patienten sowohl vor als auch in regelmäßigen Abständen während jeder systemischen Behandlung mit IntronA durchzuführen.

Während der Behandlung bei Hepatitis B oder C wird empfohlen, diese Untersuchungen in der 1., 2., 4., 8., 12. und 16. Woche und danach jeden zweiten Monat während des Behandlungszeitraumes vorzunehmen. Auch wenn während der IntronA-Behandlung die GPT (ALT)-Spiegel um das 2- oder Mehrfache ansteigen, kann die Therapie mit IntronA fortgesetzt werden, so lange keine Anzeichen und Symptome einer Leberinsuffizienz auftreten. Folgende Leberfunktionsbestimmungen sind bei erhöhten ALT(GPT)-Werten alle 2 Wochen durchzuführen: ALT (GPT), Thromboplastinzeit, alkalische Phosphatase, Albumin und Bilirubin.

Bei Patienten, die wegen eines malignen Melanoms behandelt werden, sollten die Leberfunktion und die Leukozyten bzw. das Differentialblutbild während der Induktionsphase wöchentlich und während der Erhaltungsphase monatlich überprüft werden.

#### Auswirkungen auf die Fertilität

Interferon kann die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.6 und Abschnitt 5.3).

#### Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von IntronA

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 0,5 ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Betäubungsmittel, Schlafmittel oder Sedativa dürfen nur mit Vorsicht gleichzeitig mit IntronA verabreicht werden.

Die Wechselwirkungen zwischen IntronA und anderen Arzneimitteln sind noch nicht vollständig evaluiert. Es ist Vorsicht geboten, wenn IntronA gleichzeitig mit anderen potenziell myelosuppressiven Substanzen verabreicht wird.

Interferone können oxidative Stoffwechselprozesse beeinträchtigen. Dies muss bei einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die einem solchen Metabolisierungsweg unterliegen, berücksichtigt werden, wie z. B. bei den Xanthinderivaten Theophyllin und Aminophyllin. Während einer zusätzlichen Therapie mit Xanthinen müssen daher der Theophyllinspiegel im Serum kontrolliert und die Dosierung gegebenenfalls angepasst werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, in einigen Fällen mit Todesfolge, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit IntronA behandelt wurden. Die Ätiologie ist unklar. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Verabreichung von IntronA mit anderen Chemotherapeutika (wie z. B. Ara-C, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Teniposid) kann zu einem erhöhten Toxizitätsrisiko (Schweregrad und Dauer) führen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Eine klinische Studie, die die Kombination von 600 mg Telbivudin täglich mit 180 Mikrogramm pegyliertem Interferon alfa-2a einmal in der Woche subkutan angewendet untersuchte, zeigte, dass diese Kombination mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie verbunden ist. Der diesen Effekten zugrundeliegende Mechanismus ist nicht bekannt (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5 der Fachinformation von Telbivudin). Darüber hinaus wurden die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Telbivudin in Kombination mit Interferonen zur Behandlung der chronischen Hepatitis B nicht gezeigt. Deshalb ist die Kombination von IntronA mit Telbivudin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Bei Frauen, die mit humanem Leukozyten-Interferon behandelt wurden, wurden verminderte Estradiol- und Progesteronspiegel im Serum beschrieben.

IntronA ist bei fertilen Männern mit Vorsicht einzusetzen.

#### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Ribavirin verursacht schwerwiegende Geburtsschäden, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Es muss daher besonders darauf geachtet werden, eine Schwangerschaft bei Patientinnen oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die IntronA in Kombination mit Ribavirin erhalten, zu vermeiden. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten oder ihre Partnerinnen müssen während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Ribavirin.

#### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. IntronA ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der potenzielle Nutzen die Gefahren für den Fetus rechtfertigt.

#### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Die Therapie mit Ribavirin ist kontraindiziert bei schwangeren Frauen.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile des Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie unter Umständen während der Behandlung mit IntronA Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrtheit entwickeln und dass daher empfohlen wird, das Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin bezüglich der mit Ribavirin in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

In klinischen Studien, die in vielen unterschiedlichen Anwendungsgebieten und mit vielen verschiedenen Dosierungen durchgeführt wurden (von 6 Mio. I.E./m<sup>2</sup>/Woche bei Haarzellenleukämie bis zu 100 Mio. I.E./m<sup>2</sup>/Woche beim Melanom), zählten zu den am häufigsten geschilderten unerwünschten Ereignissen Pyrexie, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Myalgie. Die Symptome Pyrexie und Abgeschlagenheit bildeten sich meist innerhalb von 72 Stunden nach Unterbrechung oder Absetzen der Therapie zurück.

#### Erwachsene

In klinischen Studien mit Hepatitis-C-Infizierten wurden die Patienten mit IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin über die Dauer von einem Jahr behandelt. Alle Patienten in diesen Studien erhielten 3 Mio. I.E. IntronA dreimal in der Woche. **Tabelle 1** zeigt die Häufigkeit der von Patienten berichteten (behandlungsbedingten) Nebenwirkungen aus klinischen Studien an nicht vorbehandelten Patienten mit einer Behandlungsdauer von einem Jahr. Der Schweregrad war im Allgemeinen schwach bis mäßig ausgeprägt. Die in **Tabelle 1** aufgeführten Nebenwirkungen beruhen auf Erfahrungen aus klinischen Studien und Berichten nach der Markteinführung. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt:

sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Tabelle 1</b> Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Anwendung von IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin berichtet wurden	
<b>Organsysteme</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Pharyngitis*, virale Infektionen*
Häufig:	Bronchitis, Sinusitis, Herpes simplex (Resistenz), Rhinitis
Gelegentlich:	Bakterielle Infektion
Selten:	Pneumonie <sup>§</sup> , Sepsis
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig:	Leukopenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie
Nicht bekannt:	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
<b>Erkrankungen des Immunsystems<sup>§</sup></b>	
Sehr selten:	Sarkoidose, Verschlimmerung einer Sarkoidose
Nicht bekannt:	Systemischer Lupus erythematoses, Vaskulitis, rheumatoide Arthritis (neu oder verschlimmert), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, Angioödeme, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie <sup>§</sup>
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Häufig:	Hypothyreose <sup>§</sup> , Hyperthyreose <sup>§</sup>
Sehr selten:	Diabetes, Verschlechterung eines bestehenden Diabetes
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypokalzämie, Dehydratation, Hyperurikämie, Durst
Sehr selten:	Hyperglykämie, Hypertriglyzeridämie <sup>§</sup> , verstärkter Appetit
<b>Psychiatrische Erkrankungen<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Depression, Schlaflosigkeit, Angst, Gefühlsschwankungen*, körperliche Unruhe, Nervosität
Häufig:	Verwirrtheit, Schlafstörungen, verminderte Libido
Selten:	Suizidgedanken
Sehr selten:	Suizid, Suizidversuche, aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Psychose einschließlich Halluzinationen
Nicht bekannt:	Mordgedanken, Veränderung des geistigen Zustandes <sup>§</sup> , Manie, bipolare Störungen
<b>Erkrankungen des Nervensystems<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Schwindel, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Mundtrockenheit
Häufig:	Tremor, Parästhesie, Hypästhesie, Migräne, Hitzegefühl, Somnolenz, Geschmacksveränderungen
Gelegentlich:	Periphere Neuropathie
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörung, Enzephalopathie

Nicht bekannt:	Mononeuropathien, Koma <sup>§</sup>
<b>Augenerkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Verschwommenes Sehen
Häufig:	Konjunktivitis, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen, Schmerzen am Auge
Selten:	Netzhautblutungen <sup>§</sup> , Retinopathie (einschließlich Makula-Ödem), Verschluss einer Netzhautarterie oder -vene <sup>§</sup> , Optikusneuritis, Papillen-Ödem, Verlust der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes, Cotton-Wool-Herde <sup>§</sup>
Nicht bekannt	Seröse Netzhautablösung
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Häufig:	Schwindel, Tinnitus
Sehr selten:	Hörverlust, Hörstörung
<b>Herzkrankungen</b>	
Häufig:	Palpitation, Tachykardie
Selten:	Kardiomyopathie
Sehr selten:	Myokardinfarkt, kardiale Ischämie
Nicht bekannt:	Herzinsuffizienz, Perikarderguss, Arrhythmien
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Bluthochdruck
Sehr selten:	Periphere Ischämie, Hypotonie <sup>§</sup>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Epistaxis, respiratorische Störungen, verstopfte Nase, Rhinorrhö, Reizhusten
Sehr selten:	Lungeninfiltrate <sup>§</sup> , Pneumonitis <sup>§</sup>
Nicht bekannt:	Lungenfibrose, pulmonale arterielle Hypertonie <sup>#</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Übelkeit/Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhö, Stomatitis, Dyspepsie
Häufig:	Ulzerative Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Glossitis, Gingivitis, Verstopfung, lockerer Stuhlgang
Sehr selten:	Pankreatitis, Colitis ischaemica, Colitis ulcerosa, Zahnfleischbluten
Nicht bekannt:	Zahnfleischveränderungen (nicht näher beschrieben), Zahnveränderungen (nicht näher beschrieben) <sup>§</sup>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Häufig:	Hepatomegalie
Sehr selten:	Hepatotoxizität (auch mit letalem Ausgang)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*, vermehrtes Schwitzen
Häufig:	Psoriasis (neu oder verschlimmert) <sup>§</sup> , makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Erythem, Hautveränderungen
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	

Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Muskel-/Skelettschmerzen
Häufig:	Arthritis
Sehr selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, Beinkrämpfe, Rückenschmerzen
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig:	Gehäufte Blasenentleerung
Sehr selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig:	Amenorrhö, Schmerzen in der Brustdrüse, Dysmenorrhö, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderungen an der Injektionsstelle*, Erschöpfung, Muskelsteifheit, Pyrexie <sup>§</sup> , grippeartige Symptome <sup>§</sup> , Asthenie, Reizbarkeit, Schmerzen im Brustkorb, Unwohlsein
Häufig:	Schmerzen an der Injektionsstelle
Sehr selten:	Nekrose an der Injektionsstelle, Gesichtsoedem
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig:	Gewichtsabnahme

\* Diese Nebenwirkungen traten nur unter IntronA-Monotherapie als häufig auf

§ Siehe Abschnitt 4.4

# Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten

Diese Nebenwirkungen wurden auch bei IntronA allein beobachtet.

Die bei Hepatitis C beobachteten unerwünschten Ereignisse sind repräsentativ für die Nebenwirkungen, die bei Anwendung von IntronA bei anderen Indikationen berichtet wurden - mit erwarteter, dosisabhängiger Inzidenzerhöhung. In einer Studie mit adjuvanter IntronA-Hochdosistherapie bei Patienten mit Melanom war z. B. die Inzidenz von Müdigkeit, Pyrexie, Myalgie, Neutropenie/Anämie, Anorexie, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö, Schüttelfrost, grippeartigen Symptomen, Depression, Alopezie, Geschmacksveränderung und Schwindel höher als in den Studien bei Hepatitis C. Der Schweregrad erhöhte sich ebenfalls bei der Hochdosistherapie (WHO-Grad 3 und 4 bei 66 % bzw. 14 % der Patienten) im Vergleich zum leichten bis mäßigen Schweregrad, der normalerweise mit niedrigeren Dosierungen verbunden ist. Die unerwünschten Ereignisse wurden normalerweise durch Dosisanpassung beherrscht.

Bei kardiovaskulären Nebenwirkungen, vor allem in Form von Herzrhythmusstörungen, bestand anscheinend meistens eine Korrelation zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer früheren Therapie mit kardiotoxisch wirksamen Substanzen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte keine Herzerkrankung bekannt ist, wurde eine Kardiomyopathie, die nach Absetzen von Interferon alfa reversibel sein kann, selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon alfa enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für PAH (wie z. B. portale Hypertonie, HIV-Infektion, Zirrhose). Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, in der Regel einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon alfa.

Über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Störungen wurde im Zusammenhang mit alfa-Interferonen berichtet, einschließlich Schilddrüsenerkrankungen, systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis (neu oder verschlimmert), idiopathischer und thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, Vaskulitis sowie Neuropathien einschließlich Mononeuropathien (siehe auch Abschnitt 4.4).

Als klinisch signifikante Laborwertveränderungen, die am häufigsten bei einer Dosierung von mehr als 10 Millionen I.E. pro Tag auftraten, beobachtete man einen Rückgang der Granulozyten- und Leukozytenzahl, einen Abfall des Hämoglobinspiegels und der Thrombozytenzahl, einen Anstieg der alkalischen Phosphatase, der LDH, des Serumkreatinins und des Serumharnstoffspiegels. Es wurde eine mäßige und für gewöhnlich reversible Panzytopenie beobachtet. Erhöhte ALT/AST (SGPT/SGOT) Serumspiegel fand man als pathologische Veränderung bei manchen nicht an Hepatitis Erkrankten und auch vereinzelt bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B im Zusammenhang mit der Elimination von viraler DNAp.

### Kinder und Jugendliche

#### *Chronische Hepatitis C - Kombinationstherapie mit Ribavirin*

In klinischen Studien mit 118 Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren brachen 6 % die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Generell war das Nebenwirkungsprofil in der begrenzten Behandlungsgruppe untersuchter Kinder und Jugendlicher ähnlich dem der Erwachsenen, obwohl eine spezifisch pädiatrische Beobachtung, die Wachstumshemmung, während der Behandlung auftrat, die sich in der Abnahme der Körpergrößenperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 9 Perzentilen) und der Körpergewichtspozentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 Perzentilen) zeigte. In der 5-jährigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende wiesen die Kinder eine mittlere Körpergröße auf der 44. Perzentile auf, was weniger als der mediane Normwert in der Allgemeinbevölkerung und weniger als der Ausgangswert für die mittlere Körpergröße dieser Kinder war (48. Perzentile). Am Ende der Langzeitnachbeobachtung (d. h. nach bis zu 5 Jahren) bestand bei insgesamt 20 von 97 Kindern (21 %) eine um > 15 Perzentilen reduzierte Abnahme des Größenwachstums, und bei 10 dieser 20 Kinder lag die Rate des Größenwachstums um > 30 Perzentilen niedriger als vor Behandlungsbeginn. Von 14 dieser Kinder war die endgültige Körpergröße im Erwachsenenalter bekannt und es zeigte sich, dass 12 Kinder 10 bis 12 Jahre nach Therapieende weiterhin Größendefizite von > 15 Perzentilen aufwiesen. Während einer bis zu 48-wöchigen Behandlung mit IntronA und Ribavirin wurde eine Wachstumshemmung beobachtet, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führte. Bei präpubertären Kindern war die Abnahme der mittleren Perzentile für die Körpergröße vom Anfang bis zum Ende der Langzeitnachbeobachtung besonders stark ausgeprägt (siehe Abschnitt 4.4).

Des Weiteren wurde während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung häufiger von Suizidgedanken und Suizidversuchen im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten auch Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z. B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz) (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich traten Beschwerden an der Injektionsstelle, Pyrexie, Anorexie, Erbrechen und Gefühlsschwankungen bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen auf. Dosisänderungen waren bei 30 % der Patienten nötig, hauptsächlich wegen Anämie und Neutropenie.

Die in **Tabelle 2** aufgelisteten Nebenwirkungen wurden in zwei multizentrischen klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen berichtet.

Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Tabelle 2</b> Nebenwirkungen, über die sehr häufig oder häufig in klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen bei der Behandlung mit IntronA in Kombination mit Ribavirin berichtet wurde	
<b>Organsysteme</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Virale Infektionen, Pharyngitis
Häufig:	Pilzinfektion, bakterielle Infektion, pulmonale Infektion, Otitis media, Zahnabszess, Herpes simplex, Harnwegsinfektion, Vaginitis, Gastroenteritis

<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	
Häufig:	Neoplasma (nicht näher beschrieben)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Hypothyreose <sup>§</sup>
Häufig:	Hyperthyreose <sup>§</sup> , Virilismus
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypertriglyzeridämie <sup>§</sup> , Hyperurikämie, gesteigerter Appetit
<b>Psychiatrische Erkrankungen<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit
Häufig:	Suizidgedanken, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Verhaltensstörungen, körperliche Unruhe, Schlafwandeln, Angst, Nervosität, Schlafstörungen, ungewöhnliche Träume, Apathie
<b>Erkrankungen des Nervensystems<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Hyperkinesie, Tremor, Dysphonie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Konzentrationsstörungen, Somnolenz
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig:	Konjunktivitis, Augenschmerzen, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Hitzegefühl, Blässe
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Häufig:	Dyspnoe, Tachypnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, Reizung der Nasenschleimhaut, Rhinorrhö, Niesen
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen
Häufig:	Mundulzera, ulzerative Stomatitis, Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Dyspepsie, Glossitis, gastroösophagealer Reflux, rektale Beschwerden, gastrointestinale Störungen, Verstopfung, lockerer Stuhlgang, Zahnschmerzen, Zahnstörungen
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Häufig:	Abnormale Leberfunktion
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig:	Alopezie, Ausschlag
Häufig:	Photosensitivitätsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Veränderungen der Haut, Nagelveränderungen, Hautverfärbung, Pruritus, Hauttrockenheit, Erythem, Bluterguss, vermehrtes Schwitzen
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	

Sehr häufig:	Arthralgie, Myalgie, Muskel-/Skelettschmerzen
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig:	Bettnässen, Miktionsstörungen, Harninkontinenz
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig:	<u>Bei Mädchen:</u> Amenorrhö, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen <u>Bei Jungen:</u> Hodenschmerzen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Pyrexie <sup>§</sup> , grippeartige Symptome <sup>§</sup> , Unwohlsein, Reizbarkeit
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Asthenie, Ödeme, Schmerzen an der Injektionsstelle
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig:	Verminderte Wachstumsrate (nicht altersgerechte Körpergrößen- und/oder Gewichtszunahme) <sup>§</sup>
<b>Verletzung und Vergiftung</b>	
Häufig:	Hautwunden

<sup>§</sup> Siehe Abschnitt 4.4

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet, die zu akuten, klinischen Anzeichen geführt haben. Doch wie bei allen pharmakologisch wirksamen Substanzen wäre in einem solchen Fall eine symptomatische Behandlung mit häufiger Kontrolle der Vitalfunktionen und sorgfältiger Überwachung des Patienten indiziert.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Interferon alfa-2b, ATC-Code: L03A B05

Bei IntronA handelt es sich um eine sterile, stabile Formulierung von hochgereinigtem Interferon alfa-2b, das mittels rekombinanter DNA-Techniken hergestellt wird. Das rekombinante Interferon alfa-2b ist ein wasserlösliches Protein mit einem Molekulargewicht von etwa 19.300 Dalton. Es wird aus einem Klon von E. coli gewonnen, der ein gentechnologisch hergestelltes, hybridisiertes Plasmid trägt, welches ein aus humanen Leukozyten stammendes Gen für Interferon alfa-2b enthält.

Die Aktivität von IntronA wird in I.E. angegeben, wobei 1 mg des rekombinanten Interferon-alfa-2b-Proteins  $2,6 \times 10^8$  I.E. entsprechen. Als Internationale Einheiten definiert man die Aktivität von rekombinantem Interferon alfa-2b im Vergleich zur Aktivität eines internationalen Referenzpräparates

aus humanem Leukozyten-Interferon, das von der Weltgesundheitsorganisation als Standard festgesetzt wurde.

Die Interferone bilden eine Gruppe kleiner Proteinmoleküle mit einem Molekulargewicht von etwa 15.000 bis 21.000 Dalton. Sie werden als Reaktion auf Virusinfektionen oder verschiedene synthetische und biologische Auslöser von den Zellen gebildet und sezerniert. Drei Hauptgruppen von Interferonen wurden identifiziert: alfa, beta und gamma. Diese drei Hauptgruppen sind wiederum in sich nicht homogen und können mehrere verschiedene Interferon-Molekülararten enthalten. Mehr als 14 genetisch verschiedene humane alfa-Interferone wurden identifiziert. IntronA wurde als rekombinantes Interferon alfa-2b klassifiziert.

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Humane Interferonrezeptoren, die man aus humanen lymphoblastoiden (Daudi-) Zellen isoliert hatte, scheinen extrem asymmetrische Proteine zu sein. Sie besitzen eine Selektivität für humane, nicht aber murine Interferone, was auf eine Speziespezifität hinweist. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziespezifität nachgewiesen werden. Bei bestimmten Affenarten, z. B. Rhesusaffen, lässt sich jedoch mit menschlichem Typ-I-Interferon eine pharmakodynamische Stimulation erzielen.

Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Interferon, sobald es an die Zellmembran gebunden ist, eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang setzt, u. a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise verantwortlich ist für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon, wie z. B. die Inhibition der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, die Suppression der Zellproliferation und bestimmte immunmodulierende Wirkungen, wie die Verstärkung der phagozytären Aktivität von Makrophagen und die verstärkte spezifische Zytotoxizität von Lymphozyten gegenüber ihren Zielzellen. Jede dieser Wirkungen oder deren Summe kann zur therapeutischen Wirksamkeit von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b zeigte in Studien an menschlichen und tierischen Zellkultursystemen und auch an Tieren nach xenogener Transplantation humanen Tumormaterials antiproliferative Wirkungen. *In-vitro*-Untersuchungen zeigten darüber hinaus eine signifikante immunmodulierende Aktivität.

Außerdem hemmt das rekombinante Interferon alfa-2b sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es in die Stoffwechselforgänge der Wirtszelle eingreift. Dieses bewirkt eine Inhibition der Virusreplikation oder, falls es dennoch zur Replikation kommt, eine Unfähigkeit der nächsten Virengeneration, die Zelle zu verlassen.

#### Chronische Hepatitis B

Derzeitige klinische Erfahrungen an Patienten, die über eine Dauer von 4 bis 6 Monaten Interferon alfa-2b erhielten, zeigen, dass die Therapie zu einem Verschwinden von Serum-HBV-DNA führen kann. Eine Verbesserung der Leberhistologie wurde beobachtet. Bei erwachsenen Patienten mit einer Abnahme an HBeAg und HBV-DNA wurde eine signifikante Abnahme an Morbidität und Mortalität beobachtet.

Interferon alfa-2b (6 Mio. I.E./m<sup>2</sup> dreimal in der Woche über 6 Monate) wurde Kindern mit einer chronischen, aktiven Hepatitis B verabreicht. Aufgrund eines Fehlers in der Durchführung konnte keine Wirksamkeit gezeigt werden. Darüber hinaus zeigten mit Interferon alfa-2b behandelte Kinder ein vermindertes Wachstum und einige Fälle von Depressionen wurden beobachtet.

#### Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen

Bei erwachsenen Patienten, die Interferon in Kombination mit Ribavirin erhielten, betrug die erzielte Langzeitansprechrate 47 %. Eine höhere Wirksamkeit wurde bei der Kombination von pegyliertem Interferon mit Ribavirin gezeigt (Langzeitansprechrate von 61 %, erzielt in einer Studie mit therapienaiven Patienten, die eine Ribavirin-Dosis > 10,6 mg/kg erhielten, p < 0,01).

IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin ist in 4 randomisierten klinischen Phase-III-Studien an 2.552 nicht mit Interferon vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C untersucht worden. Die Studien verglichen die Wirksamkeit von IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin. Die Wirksamkeit war definiert als virologisches Langzeitsprechen 6 Monate nach Therapieende. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten eine chronische Hepatitis C, die bestätigt wurde durch einen positiven HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktions-Test (PCR) (> 100 Kopien/ml), durch eine Leberbiopsie, die einer histologischen Diagnose der chronischen Hepatitis ohne eine andere Ursache entspricht sowie durch einen abnormen ALT (GPT)-Serum-Spiegel.

IntronA wurde mit einer Dosis von 3 Mio. I.E. dreimal in der Woche als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin verabreicht. Die Mehrheit der Patienten in diesen klinischen Studien wurde über ein Jahr behandelt. Alle Patienten wurden zur Bestimmung des virologischen Langzeitsprechens weitere 6 Monate nachbeobachtet. Raten des virologischen Langzeitsprechens von Behandlungsgruppen, die über die Dauer von einem Jahr mit IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (im Rahmen von 2 Studien), sind in **Tabelle 3** aufgezeigt.

Die gleichzeitige Anwendung von IntronA und Ribavirin erhöhte die Wirksamkeit von IntronA um mindestens das Zweifache bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei nicht vorbehandelten Patienten. Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrate sind. Die erhöhte Ansprechrate auf die Kombination von IntronA + Ribavirin im Vergleich zu IntronA allein wird bei allen Untergruppen erreicht. Der relative Nutzen der Kombination von IntronA + Ribavirin ist besonders signifikant in der am schwierigsten zu behandelnden Patienten-Untergruppe (Genotyp 1 und hohe Viruslast) (**Tabelle 3**).

Die Ansprechraten in diesen Studien erhöhten sich mit der Compliance. Ungeachtet des Genotyps hatten Patienten, die IntronA in Kombination mit Ribavirin und die  $\geq 80\%$  ihrer Behandlung erhielten, ein höheres Langzeitsprechen 6 Monate nach der 1-jährigen Behandlung als die, die  $< 80\%$  ihrer Behandlung erhielten (56 % vs. 32 % in Studie C/I98-580).

<b>Tabelle 3</b> Virologisches Langzeitsprechen mit IntronA + Ribavirin (1 Jahr Behandlung) abhängig vom Genotyp und Viruslast			
<b>HCV-Genotyp</b>	<b>I</b> N=503 C95-132/I95-143	<b>I/R</b> N=505 C95-132/I95-143	<b>I/R</b> N=505 C/I98-580
<b>Alle Genotypen</b>	<b>16 %</b>	<b>41 %</b>	<b>47 %</b>
<b>Genotyp 1</b>	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 $\leq 2$ Millionen Kopien/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 Millionen Kopien/ml	3 %	27 %	29 %
<b>Genotyp 2/3</b>	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche)

I/R IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag)

### HCV/HIV-co-infizierte Patienten

Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Insgesamt war in beiden Studien bei Patienten, die IntronA mit Ribavirin erhielten, ein Ansprechen weniger wahrscheinlich als bei Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b mit Ribavirin erhielten. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in **Tabelle 4** dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte, multizentrische Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) und Ribavirin (800 mg/Tag) oder IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche) und Ribavirin (800 mg/Tag) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150 µg/Woche gewichtsbasiert) und Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) oder IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche) und Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von < 800.000 I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen mit einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit therapiert wurden.

<b>Tabelle 4</b> Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach IntronA in Kombination mit Ribavirin im Vergleich zu pegyliertem Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten						
	<b>Studie 1<sup>1</sup></b>			<b>Studie 2<sup>2</sup></b>		
	pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) + Ribavirin (800 mg)	IntronA (3 Mio. I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert <sup>a</sup>	pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150 <sup>c</sup> µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg) <sup>d</sup>	IntronA (3 Mio. I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg) <sup>d</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

Mio. I.E. = Millionen internationale Einheiten.

a: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

b: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.

c: Patienten < 75 kg erhielten 100 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b und Patienten ≥ 75 kg erhielten 150 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b.

d: Die Ribavirin-Dosis betrug 800 mg bei Patienten < 60 kg, 1.000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1.200 mg bei Patienten > 75 kg.

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

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

### Rückfall-Patienten

Insgesamt 345 Interferon-alfa-Rückfall-Patienten wurden in zwei klinischen Studien mit IntronA-Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin behandelt. Bei diesen Patienten erhöhte der Zusatz von Ribavirin zu IntronA die Wirksamkeit von IntronA, wenn es allein in der Behandlung der Hepatitis C angewendet wurde, um das 10-fache (48,6 % vs. 4,7 %). Diese Steigerung der Wirksamkeit umfasste den Verlust an Serum-HCV (< 100 Kopien/ml bestimmt durch PCR),

Verbesserung der Leberentzündung, Normalisierung der ALT (GPT)-Werte und blieb auch noch bei Bestimmung der Werte 6 Monate nach Therapieende anhaltend.

#### *Langzeitdaten zur Wirksamkeit*

Um die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitanstehens zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen, wurden 1.071 Patienten in eine groß angelegte klinische Studie eingeschlossen, die in einer vorherigen klinischen Prüfung mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b oder nicht pegyliertem Interferon alfa-2b/Ribavirin behandelt worden waren. 462 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet. Nur 12 der 492 Patienten mit Langzeitanstehen erlitten während dieser Studie einen Rückfall.

Die Kaplan-Meier-Schätzung für ein anhaltendes Langzeitanstehen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 97 % mit einem 95 % Konfidenzintervall von [95 %, 99 %].

Das virologische Langzeitanstehen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

#### Chronische Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen

Drei klinische Studien wurden bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt, zwei mit Standard-Interferon und Ribavirin und eine mit pegyliertem Interferon und Ribavirin. Patienten, die IntronA und Ribavirin erhielten, sprachen weniger häufig auf die Therapie an als Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b und Ribavirin erhielten.

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 16 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachgewiesener HCV-RNA (durch ein Zentrallabor mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR-Assays) waren in zwei multizentrische Studien eingebunden und erhielten 3 Mio. I.E./m<sup>2</sup> IntronA dreimal in der Woche und 15 mg/kg Ribavirin täglich für 1 Jahr, gefolgt von 6 Monaten Nachbeobachtung nach Therapieende. Insgesamt waren 118 Patienten eingebunden: 57 % männlich, 80 % kaukasisch und 78 % Genotyp 1, 64 % ≤ 12 Jahre. Die Studienpopulation bestand hauptsächlich aus Kindern mit leicht- bis mittelgradiger Hepatitis C. In den zwei multizentrischen Studien waren die Raten des virologischen Langzeitanstehens bei Kindern und Jugendlichen denen bei Erwachsenen ähnlich. Aufgrund mangelnder Daten in den zwei multizentrischen Studien bei Kindern mit weit fortgeschrittener Erkrankung und aufgrund des Nebenwirkungspotenzials muss das Nutzen-/Risikoverhältnis der Kombination von Ribavirin und Interferon alfa-2b bei dieser Population sorgfältig betrachtet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8).

Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

<b>Tabelle 5</b>	Virologisches Langzeitanstehen bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen
	<b>IntronA 3 Mio. I.E./m<sup>2</sup> dreimal in der Woche + Ribavirin 15 mg/kg/Tag</b>
Gesamtes Ansprechen <sup>a</sup> (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

\* Anzahl (%) der Patienten

<sup>a</sup> Definiert als HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze unter Verwendung eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR-Assays am Ende der Behandlung und während der Nachbeobachtung.

### Langzeitdaten zur Wirksamkeit

Insgesamt 97 pädiatrische Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zuvor im Rahmen der multizentrischen Studien mit Standard-Interferon behandelt worden waren, wurden in eine 5-jährige Langzeit-Nachbeobachtungsstudie rekrutiert. Diese Studie schlossen siebzig Prozent (68/97) der rekrutierten Patienten ab, davon 75 % (42/56) mit Langzeitansprechen. Das Ziel der Studie war die jährliche Evaluierung der Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens (SVR) sowie die Beurteilung der Auswirkungen einer fortwährenden viralen Negativität auf den klinischen Verlauf bei Patienten, die 24 Wochen nach Beendigung einer 48-wöchigen Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin ein Langzeitansprechen aufgewiesen hatten. Alle bis auf einen pädiatrischen Patienten konnten das virologische Langzeitansprechen während der Dauer der Langzeit-Nachbeobachtung nach Beendigung der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin aufrechterhalten. Die Kaplan-Meier-Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt bei pädiatrischen Patienten, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, 98 % (95 % CI: 95-100 %). Zudem zeigten 98 % (51/52) der Patienten, die in der Nachbeobachtungswoche 24 normale ALT-Werte aufgewiesen hatten, auch beim letzten Besuch weiterhin normale ALT-Werte.

Die SVR nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin bedingt eine anhaltende Virusclearance mit einem daraus resultierenden Abklingen der Leberinfektion und einer klinischen „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinomen) bei Patienten mit Zirrhose aus.

### Ergebnisse aus der klinischen Studie mit pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachweisbarer HCV-RNA wurden in einer multizentrischen Studie – je nach HCV-Genotyp und Viruslast bei Studienbeginn – über 24 oder 48 Wochen mit Peginterferon alfa-2b 60 µg/m<sup>2</sup> einmal wöchentlich und Ribavirin 15 mg/kg pro Tag behandelt. Alle Patienten wurden nach Behandlungsende über 24 Wochen nachbeobachtet. Insgesamt wurden 107 Patienten behandelt, davon 52 % Mädchen, 89 % Kaukasier, 67 % mit dem HCV-Genotyp 1 und 63 % im Alter von < 12 Jahren. Das Patientenkollektiv umfasste hauptsächlich Kinder mit leichter bis mittelschwerer Hepatitis C. Aufgrund fehlender Daten zu Kindern mit weit fortgeschrittener Erkrankung und aufgrund des Potenzials für unerwünschte Wirkungen muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin bei diesem Patientenkollektiv sorgfältig abgewogen werden (siehe Peginterferon alfa-2b und Ribavirin Fachinformationen Abschnitt 4.4). Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 6** zusammengefasst.

<b>Tabelle 6</b> Rate des virologischen Langzeitansprechens (n <sup>a,b</sup> [%]) bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen, sortiert nach Genotyp und Therapiedauer – Alle Patienten		
n = 107		
	<b>24 Wochen</b>	<b>48 Wochen</b>
Alle Genotypen	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Als Responder galten Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende. Untere Nachweisgrenze: 125 I.E./ml.

b: n = Anzahl der Responder/Anzahl der Patienten mit einem bestimmten Genotyp und der entsprechend zugewiesenen Behandlungsdauer.

c: Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 24 Wochen. Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer hohen Viruslast (≥ 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 48 Wochen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von IntronA wurde an gesunden Probanden getestet, die 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> und 10 Millionen I.E. als Einmaldosis subkutan, 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> intramuskulär bzw. als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht bekamen. Die nach subkutaner und intramuskulärer Verabreichung gemessenen mittleren Interferonkonzentrationen im Serum waren ähnlich. C<sub>max</sub> trat 3 bis 12 Stunden nach Gabe der niedrigeren Dosis auf und 6 bis 8 Stunden nach Gabe der höheren Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit der Interferon-Injektionen betrug etwa zwei bis drei Stunden bzw. 6 bis 7 Stunden. Die Serumspiegel lagen 16 bzw. 24 Stunden nach der Injektion unterhalb der Nachweisgrenze. Sowohl nach subkutaner als auch nach intramuskulärer Applikation ergibt sich eine größere Bioverfügbarkeit als 100 %.

Nach intravenöser Verabreichung erreichten die Interferon-Serumspiegel gegen Infusionsende ihre Höchstwerte (135 bis 273 I.E./ml), nahmen dann etwas rascher als nach subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung des Arzneimittels ab und waren vier Stunden nach der Infusion nicht mehr nachweisbar. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa zwei Stunden.

Die Interferonspiegel im Urin lagen bei allen drei Applikationsarten unterhalb der Nachweisgrenze.

Untersuchungen auf neutralisierende Interferon-Antikörper wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die IntronA im Rahmen klinischer Studien, die unter Aufsicht von Schering-Plough durchgeführt wurden, erhielten. Neutralisierende Interferon-Antikörper sind Antikörper, die die antivirale Aktivität des Interferons "neutralisieren". Die klinische Häufigkeit, mit der systemisch behandelte Krebspatienten neutralisierende Antikörper entwickelten, betrug 2,9 %, während sie bei Patienten mit chronischer Hepatitis bei 6,2 % lag. Die nachgewiesenen Titer waren fast immer niedrig und gingen in der Regel nicht mit einem Verlust des Ansprechens oder anderen Autoimmunprozessen einher. Bei Hepatitis-Patienten wurde kein Verlust des Ansprechens beobachtet, was offenbar auf die niedrigen Titer zurückzuführen war.

### *Kinder und Jugendliche*

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Mehrfachdosierung für IntronA Injektion und Ribavirin Kapseln für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 16 Jahren mit chronischer Hepatitis C sind in **Tabelle 7** zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von IntronA und Ribavirin (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

<b>Tabelle 7</b> Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für IntronA und Ribavirin Kapseln bei Verabreichung an Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis C		
<b>Parameter</b>	<b>Ribavirin</b> 15 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen (n = 17)	<b>IntronA</b> 3 Mio. I.E./m <sup>2</sup> dreimal in der Woche (n = 54)
T <sub>max</sub> (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Scheinbare Clearance l/h/kg	0,27 (27)	nicht durchgeführt

\*AUC<sub>12</sub> (ng·h/ml) für Ribavirin; AUC<sub>0-24</sub> (I.E.·h/ml) für IntronA

### *Übergang in die Samenflüssigkeit:*

Der Übergang von Ribavirin in den Samen wurde untersucht. Die Ribavirin-Konzentration in der Samenflüssigkeit, im Vergleich zum Serum, ist etwa doppelt so hoch. Allerdings ist die systemische Exposition von Ribavirin bei einer Partnerin eines unter Behandlung stehenden Patienten nach Sexualkontakt bewertet worden und bleibt im Vergleich zu den therapeutischen Plasmaspiegeln von Ribavirin extrem begrenzt.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Obwohl Interferon im Allgemeinen als speziesspezifisch betrachtet wird, wurden Toxizitätsstudien am Tier durchgeführt. Injektionen mit humanem, rekombinanten Interferon alfa-2b für bis zu 3 Monate ergaben keinen Hinweis auf Toxizität bei Mäusen, Ratten und Kaninchen. Die tägliche Verabreichung von  $20 \times 10^6$  I.E./kg/Tag über 3 Monate verursachte bei Cynomolgus-Affen keine merkliche Toxizität. Toxizität wurde bei Affen gezeigt, die  $100 \times 10^6$  I.E./kg/Tag über 3 Monate erhielten.

Bei Studien mit Interferon an nicht humanen Primaten wurden Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Reproduktionsstudien am Tiermodell ergaben, dass das rekombinante Interferon alfa-2b bei Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen besaß und keinen nachteiligen Effekt auf die Schwangerschaft, die fetale Entwicklung und die Reproduktionsfähigkeit bei den Nachkommen der behandelten Ratten ausübte. Bei *Macaca mulatta* (Rhesus-Affen) konnte man für Interferon alfa-2b nach Gabe des 90- und 180-fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup> abortive Wirkungen nachweisen. Fehlgeburten wurden bei allen Dosisgruppen (7,5 Millionen, 15 Millionen und 30 Millionen I.E./kg) beobachtet und waren statistisch signifikant zur Kontrollgruppe bei der mittleren und hohen Dosisgruppe (die dem 90- und 180-fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup> entsprachen). Von hohen Dosen anderer Formen von Interferonen der alfa- und beta-Klasse ist jedoch bekannt, dass sie bei Rhesusaffen dosisabhängige anovulatorische und abortive Wirkungen hervorrufen.

Studien zur Mutagenität von Interferon alfa-2b ließen diesbezüglich keine unerwünschten Ereignisse erkennen.

#### IntronA in Kombination mit Ribavirin

Es wurden keine Studien bei jungen Tieren durchgeführt, um die Auswirkungen der Behandlung mit Interferon alfa-2b auf das Wachstum, die Entwicklung, Geschlechtsreife und das Verhalten zu untersuchen. Präklinische juvenile Toxizitätsergebnisse haben eine geringe dosisabhängige Abnahme der Gesamtgröße bei neugeborenen Ratten, die mit Ribavirin behandelt wurden, gezeigt (beachten Sie Abschnitt 5.3 der Fachinformation zu Ribavirin, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin verabreicht werden soll).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumhydrogenphosphat  
Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O  
Natriumedetat (Ph.Eur.)  
Natriumchlorid  
Metacresol (Ph.Eur.)  
Polysorbat 80  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

Innerhalb der Haltbarkeitsdauer kann die Lösung zu Transportzwecken für einen Zeitraum von bis zu 7 Tagen bei bis zu 25 °C vor Anwendung aufbewahrt werden. IntronA kann innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraums jederzeit in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Falls das Produkt während dieses 7-Tage-Zeitraums nicht angewendet wird, darf es nicht wieder im Kühlschrank gelagert werden, sondern muss entsorgt werden.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Nicht einfrieren.

Für Lagerungsbedingungen des Arzneimittels siehe auch Abschnitt 6.3.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

0,5 ml Lösung (entsprechend 5 Mio. I.E.) ist in einer Einzeldosis-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen (Halobutyl-Gummi) in einer flip-off-Bördelkappe (Aluminium) mit einer Kappe (Polypropylen) enthalten.

IntronA wird angeboten in:

- Packungen mit 1 Durchstechflasche
- Packungen mit 1 Durchstechflasche, 1 Injektionsspritze (1 ml), 1 Injektionsnadel und 1 Reinigungstopfer
- Packungen mit 6 Durchstechflaschen, 6 Injektionsspritzen (je 1 ml), 6 Injektionsnadeln und 6 Reinigungstopfern
- Packungen mit 12 Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 1 ml), 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstopfern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

IntronA Injektions- oder Infusionslösung kann nach Entnahme der geeigneten Dosis aus der Durchstechflasche mittels einer sterilen Injektionsspritze direkt injiziert werden.

Detaillierte Anwendungshinweise für den subkutanen Gebrauch des Produktes werden mit der Gebrauchsinformation (Abschnitt „Wie Sie IntronA selbst injizieren“) bereitgestellt.

Herstellung von IntronA zur intravenösen Infusion: Die Infusion ist unmittelbar vor Anwendung herzustellen. Für die Abmessung der geforderten Dosis kann irgendeine der Durchstechflaschen verwendet werden; die Endkonzentration des Interferons in der physiologischen Kochsalzlösung darf jedoch nicht kleiner als 0,3 Millionen I.E./ml sein. Die passende IntronA-Dosis wird der (den) Durchstechflasche(n) entnommen, zu 50 ml einer 9 mg/ml (0,9 %ig) physiologischen Kochsalzlösung zur Injektion in einen PVC-Beutel oder eine Glasflasche zur intravenösen Anwendung hinzugefügt und über die Dauer von 20 Minuten verabreicht.

**Kein anderes Arzneimittel darf gleichzeitig mit IntronA infundiert werden.**

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln ist IntronA Injektions- oder Infusionslösung vor Verabreichung visuell auf nicht gelöste Teilchen und Verfärbungen zu prüfen. Die Lösung sollte klar und farblos sein.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. März 2000  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. März 2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IntronA 10 Millionen I.E./ml Injektions- oder Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche Injektions- oder Infusionslösung enthält 10 Millionen I.E. des rekombinanten Interferon alfa-2b, hergestellt aus *E. coli* mittels rekombinanter DNA-Technologie, in 1 ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektions- oder Infusionslösung.  
Klare und farblose Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Chronische Hepatitis B

Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B, die im Serum Marker für eine Hepatitis-B-Virus-Replikation (Vorhandensein von Hepatitis-B-Virus-DNA (HBV-DNA) und Hepatitis-B-Antigen (HBeAg)), erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT (GPT)-Werte) und eine histologisch nachgewiesene aktive Leberentzündung und/oder Fibrose aufweisen.

#### Chronische Hepatitis C

Vor Behandlungsbeginn mit IntronA sollten die Ergebnisse von klinischen Studien zum Vergleich von IntronA mit pegyliertem Interferon berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Erwachsene*

IntronA ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die erhöhte Transaminasewerte ohne Leberdekomensation haben und die Hepatitis-C-Virus-RNA(HCV-RNA)-positiv sind (siehe Abschnitt 4.4).

Die beste Art, IntronA bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin.

#### *Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche*

IntronA ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekomensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind.

Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induziert, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führte. Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Haarzellenleukämie

Behandlung von Patienten mit Haarzellenleukämie.

## Chronische myeloische Leukämie

### *Monotherapie*

Behandlung erwachsener Patienten mit Philadelphia-Chromosom- oder bcr/abl-translokationspositiver, chronischer myeloischer Leukämie.

Klinische Erfahrungen zeigen, dass bei der Mehrheit der behandelten Patienten ein hämatologisches und zytogenetisches Ansprechen in verschieden starkem Ausmaß erreicht werden kann. Ein zytogenetisches Ansprechen von starkem Ausmaß ist definiert durch  $< 34\%$  Ph<sup>+</sup>-Leukämie-Zellen im Knochenmark, während ein schwaches Ansprechen definiert ist durch  $\geq 34\%$ , jedoch  $< 90\%$  Ph<sup>+</sup>-Zellen im Knochenmark.

### *Kombinationstherapie*

Die Anwendung der Kombinationstherapie von Interferon alfa-2b mit Cytarabin (Ara-C) während der ersten 12 Behandlungsmonate zeigte eine signifikante Erhöhung der starken zytogenetischen Ansprechrate (Major Response) sowie eine signifikante Erhöhung der Gesamtüberlebensrate nach 3 Jahren im Vergleich zur Interferon-alfa-2b-Monotherapie.

## Multiplles Myelom

Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50 %ige Reduktion des Myelomproteins).

Gegenwärtige klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit Interferon alfa-2b die Plateauphase verlängert; jedoch wurden Effekte auf die Gesamtüberlebenszeit nicht endgültig bewiesen.

## Follikuläre Lymphome

Therapie follikulärer Lymphome mit großer Tumormasse zusätzlich zu geeigneter Kombinations-Chemotherapie zur Induktion wie CHOP-ähnliche Behandlungsschemata. Eine große Tumormasse liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft: Tumorgöße über 7 cm ("bulky disease"), Beteiligung von 3 oder mehr Lymphknoten (jeder  $> 3$  cm), Allgemeinsymptome (Gewichtsverlust  $> 10\%$ , Pyrexie  $> 38\text{ °C}$  für mehr als 8 Tage oder Nachtschweiß), über den Nabel hinausgehende Milzvergrößerung, ausgeprägte Organobstruktion oder Kompressionssyndrom, orbitale oder epidurale Beteiligung, seröser Erguss oder Leukämie.

## Karzinoid

Behandlung von Karzinoiden mit Lymphknoten- oder Lebermetastasen und "Karzinoidsyndrom".

## Malignes Melanom

Als adjuvante Therapie bei Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, z. B. Patienten mit primärem oder rezidivierendem (klinischem oder pathologischem) Befall der Lymphknoten.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Therapie darf nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankung eingeleitet werden.

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Es muss eine geeignete Darreichungsform und Stärke gewählt werden.

Wenn bei irgendeiner Indikation im Verlauf der Behandlung mit IntronA Nebenwirkungen auftreten, ist eine Dosismodifikation vorzunehmen oder die Behandlung vorübergehend abzusetzen, bis sich die Nebenwirkungen wieder zurückgebildet haben. Im Falle einer länger anhaltenden oder rezidivierend auftretenden Intoleranz gegenüber IntronA, auch nach entsprechender Dosismodifikation bzw. bei Progression der Erkrankung, ist die Behandlung mit IntronA abzubrechen. Bei subkutaner Verabreichung im Rahmen einer Erhaltungstherapie kann der Patient die Injektionen selbst vornehmen, wenn dies der Arzt befürwortet.

### Chronische Hepatitis B

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene liegt bei 5 bis 10 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 4 bis 6 Monaten und wird subkutan injiziert.

Die verabreichte Dosis ist um 50 % zu reduzieren, wenn hämatologische Störungen (Leukozyten  $< 1.500/\text{mm}^3$ , Granulozyten  $< 1.000/\text{mm}^3$ , Thrombozyten  $< 100.000/\text{mm}^3$ ) auftreten.

Die Behandlung ist abzubrechen, wenn eine schwerwiegende Leukopenie ( $< 1.200/\text{mm}^3$ ), schwerwiegende Neutropenie ( $< 750/\text{mm}^3$ ) oder schwerwiegende Thrombozytopenie ( $< 70.000/\text{mm}^3$ ) auftritt.

Für alle Patienten: Falls sich nach drei- bis viermonatiger Behandlung keine Besserung bezüglich der Serum-HBV-DNA abzeichnet (bei der maximal tolerierten Dosis) ist die IntronA-Therapie abzubrechen.

### Chronische Hepatitis C

#### *Erwachsene*

IntronA wird subkutan in einer Dosierung von 3 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin an erwachsene Patienten verabreicht.

#### *Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche*

IntronA 3 Mio. I.E./m<sup>2</sup> wird subkutan dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) verabreicht in Kombination mit Ribavirin Kapseln oder Lösung zum Einnehmen, welche verteilt auf zwei Dosen täglich mit dem Essen oral eingenommen werden bzw. wird (morgens und abends).

(Siehe Fachinformation zu Ribavirin Kapseln zur Dosierung von Ribavirin Kapseln und zu den Richtlinien für die Dosierungsanpassung bei der Kombinationstherapie. Für Kinder, die  $< 47$  kg wiegen oder keine Kapseln schlucken können, siehe Fachinformation der Ribavirin Lösung zum Einnehmen.)

#### *Rückfall-Patienten (Erwachsene)*

IntronA wird in Kombination mit Ribavirin gegeben. Aufgrund von Ergebnissen aus klinischen Studien, zu denen Daten über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten IntronA in Kombination mit Ribavirin über eine Dauer von 6 Monaten erhalten.

#### *Nicht vorbehandelte Patienten (Erwachsene)*

Die Wirksamkeit von IntronA wird durch die kombinierte Anwendung mit Ribavirin erhöht. IntronA ist allein nur in Fällen einer Unverträglichkeit gegenüber Ribavirin oder wenn Ribavirin kontraindiziert ist, zu verabreichen.

#### *- IntronA in Kombination mit Ribavirin*

Aufgrund von Ergebnissen klinischer Studien, zu denen Daten für eine 12-monatige Behandlung vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten IntronA zusammen mit Ribavirin über eine Dauer von mindestens 6 Monaten erhalten.

Die Behandlung ist weitere 6 Monate (d. h. insgesamt 12 Monate) bei Patienten mit Virus-Genotyp 1 (bestimmt durch einen Test vor der Behandlung) und hoher Viruslast vor der Behandlung fortzusetzen, die nach 6 Monaten einen negativen Serum-HCV-RNA-Nachweis zeigen.

Andere negative prognostische Faktoren (Alter  $> 40$  Jahre, männlich, Bindegewebsbrücke) sind in Betracht zu ziehen, um die Behandlung auf 12 Monate zu verlängern.

In klinischen Studien wurde festgestellt, dass Patienten, die nach 6-monatiger Behandlung kein virologisches Ansprechen auf die Therapie zeigten (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze), auch kein virologisches Langzeitansprechen (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze 6 Monate nach Absetzen der Therapie) zeigten.

#### - IntronA allein

Die optimale Therapiedauer mit IntronA allein ist noch nicht vollständig evaluiert worden, jedoch wird zu einer Therapie zwischen 12 und 18 Monaten geraten.

Es wird empfohlen, dass Patienten mindestens 3 bis 4 Monate mit IntronA allein behandelt werden und dann der HCV-RNA-Status bestimmt wird. Die Behandlung ist bei Patienten fortzusetzen, bei denen ein negativer HCV-RNA-Nachweis vorliegt.

#### *Nicht vorbehandelte Patienten (Kinder und Jugendliche)*

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von IntronA in Kombination mit Ribavirin wurde an Kindern und Jugendlichen untersucht, die zuvor nicht wegen chronischer Hepatitis C behandelt worden waren.

#### Behandlungsdauer bei Kindern und Jugendlichen

- Genotyp 1: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 1 Jahr. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung kein virologisches Ansprechen zeigten (negativer Vorhersagewert 96 %), doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Kombinationstherapie mit IntronA und Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um  $< 2 \log_{10}$  gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.
- Genotyp 2/3: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 24 Wochen.

#### Haarzellenleukämie

Die empfohlene Dosis beträgt 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup>, die dreimal wöchentlich (jeden 2. Tag) subkutan verabreicht wird, sowohl für splenektomierte als auch für nicht splenektomierte Patienten. Bei den meisten Patienten mit Haarzellenleukämie beginnt die Normalisierung eines oder mehrerer hämatologischer Parameter im Verlauf des ersten bis zweiten Behandlungsmonats mit IntronA. Bis zur Besserung aller drei hämatologischer Parameter (Granulozytenzahl, Thrombozytenzahl und Hämoglobin) kann es sechs Monate oder länger dauern. Das Dosierungsschema sollte bis zur Manifestation einer raschen Progression des Krankheitsbildes oder einer deutlichen Unverträglichkeit beibehalten werden.

#### Chronische myeloische Leukämie

Die empfohlene Dosis von IntronA beträgt 4 bis 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup>, die täglich subkutan injiziert wird. Einige Patienten profitierten davon, wenn sie IntronA 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich subkutan zusammen mit Cytarabin (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> täglich subkutan über 10 Tage im Monat (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 40 mg) erhielten. Unter Kontrolle der Leukozytenzahl ist die maximal tolerierbare IntronA-Dosis (4 bis 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich) zur Erhaltung der hämatologischen Remission zu verabreichen.

Die IntronA-Behandlung muss nach 8 bis 12 Wochen Behandlung abgebrochen werden, wenn nicht wenigstens eine partielle hämatologische Remission oder eine klinisch bedeutende Zellreduktion erreicht wurde.

#### Multiplles Myelom

##### *Erhaltungstherapie*

Bei Patienten, die sich nach einer initialen Induktions-Chemotherapie in der Plateau-Phase befinden (mehr als 50 %ige Reduktion des Myelomproteins), kann Interferon alfa-2b als Monotherapie eingesetzt werden, und zwar mit einer Dosis von 3 Millionen I.E./m<sup>2</sup> subkutan dreimal in der Woche (jeden 2. Tag).

#### Follikuläre Lymphome

Zusätzlich zur Chemotherapie kann Interferon alfa-2b mit einer Dosis von 5 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über die Dauer von 18 Monaten subkutan verabreicht werden. CHOP-ähnliche Behandlungsschemata werden empfohlen, aber klinische Erfahrungen liegen nur vor für CHVP (Kombination von Cyclophosphamid, Doxorubicin, Teniposid und Prednisolon).

### Karzinoid

Die übliche Dosis beträgt 5 Millionen I.E. (3 bis 9 Millionen I.E.) dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) und wird subkutan verabreicht. Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung kann eine tägliche Dosis von 5 Millionen I.E. erforderlich sein. Die Behandlung ist während und nach der Operation zu unterbrechen. Die Therapie kann so lange fortgesetzt werden, wie der Patient auf die Interferon-alfa-2b-Behandlung anspricht.

### Malignes Melanom

Als Induktionstherapie wird Interferon alfa-2b in einer Dosis von 20 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich für 5 Tage in der Woche über einen Zeitraum von 4 Wochen intravenös verabreicht; die entsprechende Interferon-alfa-2b-Dosis wird zu einer Kochsalzlösung zur Injektion 9 mg/ml (0,9 %) hinzugefügt und als 20-minütige Infusion verabreicht (siehe Abschnitt 6.6). Für die Erhaltungstherapie ist die empfohlene Dosis 10 Millionen I.E./m<sup>2</sup> dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 48 Wochen und wird subkutan verabreicht.

Wenn während der Behandlung mit Interferon alfa-2b schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftreten, insbesondere ein Abfall der Granulozyten unter 500/mm<sup>3</sup> oder ein Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferase-Anstieg (ALT (GPT)/AST (GOT)-Anstieg) über das 5-fache des Normalwertes, ist die Behandlung so lange zu unterbrechen, bis diese unerwünschten Ereignisse abgeklungen sind. Die Interferon-alfa-2b-Behandlung ist dann wieder mit der Hälfte der ursprünglichen Dosierung zu beginnen. Hält nach Dosisanpassung die Unverträglichkeit weiter an bzw. fallen die Granulozyten unter 250/mm<sup>3</sup> oder steigen die ALT (GPT)/AST (GOT)-Werte über das 10-fache des Normalwertes, ist die Therapie mit Interferon alfa-2b abzubrechen.

Obwohl die optimale (Mindest-)Dosis zur Erzielung eines vollen klinischen Erfolges nicht bekannt ist, müssen die Patienten mit der empfohlenen Dosis behandelt werden, die nur bei Unverträglichkeit, wie oben beschrieben, modifiziert werden sollte.

Für die Verabreichung von IntronA können entweder Einmalinjektionsspritzen aus Glas oder Plastik verwendet werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Anamnestisch vorbestehende schwere Herzerkrankungen, wie z. B. Herzinsuffizienz, vor kurzem erlittener Herzinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen.
- Schwere Funktionsstörungen der Leber oder Nieren, auch wenn sie durch Metastasen verursacht werden.
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS) (siehe Abschnitt 4.4).
- Chronische Hepatitis mit dekompenzierter Leberzirrhose.
- Chronische Hepatitis bei Patienten mit gleichzeitiger oder kurz zuvor beendeter immunsuppressiver Behandlung. Nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung.
- Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte; immunsupprimierte Transplantatempfänger.
- Vorbestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch herkömmliche Therapiemaßnahmen beherrschen lässt.
- Kombination von IntronA mit Telbivudin.

#### *Kinder und Jugendliche*

- Bestehende oder aus der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Suizidgedanken oder Suizidversuche.

#### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### **Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS)**

Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidgedanken und Suizidversuche sind während der IntronA-Therapie und auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Bei Kindern und Jugendlichen, die mit IntronA in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, wurde häufiger von Suizidgedanken und Suizidversuchen während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z. B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz). Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet wie Mordgedanken), bipolare Störungen, Manie, Verwirrtheit und Veränderungen des Geisteszustands sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen engmaschig überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Suizid- oder Mordgedanken, wird empfohlen, die Behandlung mit IntronA abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

##### *Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen:*

Falls die Behandlung mit Interferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychischen Begleiterkrankung gewährleistet ist.

Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### *Patienten mit Substanzgebrauch/-missbrauch:*

HCV-infizierte Patienten, bei denen zeitgleich ein Substanzmissbrauch (Alkohol, Cannabis, etc.) vorliegt, haben ein erhöhtes Risiko, psychiatrische Störungen zu entwickeln oder dass sich bereits bestehende psychiatrische Störungen verstärken, wenn sie mit alfa Interferon behandelt werden. Sofern die Behandlung mit alfa Interferon bei diesen Patienten als notwendig erachtet wird, ist das Vorliegen von psychiatrischen Begleiterkrankungen und die Möglichkeit des Gebrauchs anderer Substanzen sorgfältig zu bewerten und vor Beginn der Therapie angemessen zu kontrollieren. Falls notwendig, ist als interdisziplinärer Ansatz die Konsultation eines Psychotherapeuten oder Suchttherapeuten zu erwägen, um den Patienten einschätzen, therapieren und begleiten zu können. Die Patienten sind während der Therapie und auch nach Behandlungsende engmaschig zu überwachen. Frühzeitige Intervention wird empfohlen bei Wiederauftreten oder Entwicklung von psychiatrischen Störungen und Substanzgebrauch.

##### **Kinder und Jugendliche: Wachstum und Entwicklung (Chronische Hepatitis C)**

Während der Kombinationstherapie mit Interferon (Standard-Interferon oder pegyliertes Interferon) und Ribavirin über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen wurde bei Patienten im Alter zwischen 3 und 17 Jahren häufig eine Gewichtsabnahme und eine Wachstumshemmung beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Die verfügbaren Langzeitdaten bei Kindern, die mit der Kombinationstherapie mit Standard-Interferon und Ribavirin behandelt wurden, weisen auf eine deutliche Wachstumshemmung (Abnahme um > 15 Perzentilen der Körpergrößenperzentilen im

Vergleich zum Ausgangswert) bei 21 % der Kinder (n=20) hin, obwohl deren Behandlung mehr als 5 Jahre zurück lag. Von 14 dieser Kinder war die endgültige Körpergröße im Erwachsenenalter bekannt und es zeigte sich, dass 12 Kinder 10 bis 12 Jahre nach Therapieende weiterhin Größendefizite von > 15 Perzentilen aufwiesen.

#### *Fallspezifische Nutzen-Risiko-Abwägung bei Kindern*

Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

- Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Wachstumshemmung induzierte, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führte.
- Dieses Risiko muss gegen das Krankheitsbild des Kindes, wie etwa Nachweis einer Krankheitsprogression (insbesondere Fibrose), Begleiterkrankungen, die die Krankheitsprogression negativ beeinflussen könnten (z. B. HIV-Coinfektion) sowie Prognosefaktoren für das Ansprechen (HCV-Genotyp und Viruslast), abgewogen werden.

Um das Risiko einer Wachstumshemmung möglichst gering zu halten, sollten Kinder nach Möglichkeit erst nach dem pubertären Wachstumsschub behandelt werden. Es liegen keine Daten zu Langzeitfolgen hinsichtlich der Geschlechtsreife vor.

#### *Überempfindlichkeitsreaktionen*

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) gegenüber Interferon alfa-2b wurden bei einer Behandlung mit IntronA selten beobachtet. Tritt eine derartige Reaktion auf, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und es sind geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vorübergehende Hautausschläge erfordern keine Unterbrechung der Behandlung.

#### *Nebenwirkungen einschließlich Verzögerung der Blutgerinnung und Leberfunktionsstörungen*

Mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen können bei dem betreffenden Patienten eine Modifikation des Dosierungsschemas und in manchen Fällen ein Absetzen der IntronA-Therapie erforderlich machen. Bei Patienten mit Zirrhose ist das Risiko für Leberdekompensation und Tod durch IntronA erhöht.

Die Behandlung mit IntronA ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis abzubrechen, wenn sich bei ihnen eine Verzögerung der Blutgerinnung entwickelt, da dies auf eine Leberdekompensation hinweisen könnte.

Jeder Patient, der während der Behandlung mit IntronA Leberfunktionsstörungen entwickelt, muss engmaschig kontrolliert werden und die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Anzeichen und Symptome weiter fortschreiten.

Bei zirrhotischen Patienten sollten Leberenzyme und Leberfunktion sorgfältig überwacht werden.

#### *Blutdruckabfall*

Während der Gabe von IntronA und bis zu zwei Tage danach kann es zu einem Blutdruckabfall kommen, der gegebenenfalls unterstützender Maßnahmen bedarf.

#### *Notwendigkeit einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr*

Es muss bei Patienten, die unter Behandlung mit IntronA stehen, ständig auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden, da bei manchen Patienten ein Blutdruckabfall infolge eines Flüssigkeitsverlustes beobachtet wurde. Eine Flüssigkeitsersatztherapie kann nötig sein.

#### *Pyrexie*

Während bei der Interferon-Behandlung für gewöhnlich grippeartige Symptome mit Pyrexie einhergehen können, müssen bei anhaltender Pyrexie andere Ursachen ausgeschlossen werden.

#### *Patienten mit geschwächtem Allgemeinzustand*

IntronA muss bei Patienten mit geschwächtem Allgemeinzustand, wie z. B. bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Lungenerkrankung (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung) oder

ein zur Ketoazidose neigender Diabetes mellitus bekannt ist, vorsichtig angewendet werden. Vorsicht muss auch bei Patienten mit Gerinnungsstörungen (z. B. Thrombophlebitis, Lungenembolie) oder schwerer Myelosuppression geübt werden.

#### *Lungenerkrankungen*

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, mit Todesfolge in einigen Fällen, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit IntronA behandelt wurden. Die Ätiologie ist unklar. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.5). Jeder Patient, der Pyrexie, Husten, Dyspnoe oder andere respiratorische Symptome entwickelt, ist einer Thoraxröntgenuntersuchung zu unterziehen. Falls die Thoraxröntgenuntersuchung Lungeninfiltrate zeigt, oder Lungenfunktionsstörungen bestehen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert und gegebenenfalls die Behandlung mit Interferon alfa abgebrochen werden. Während o.g. Befunde zwar häufiger bei Patienten auftraten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa behandelt wurden, ist dies jedoch auch bei Patienten beobachtet worden, die wegen onkologischer Erkrankungen mit Interferon alfa behandelt wurden. Ein sofortiges Absetzen der Interferon-alfa-Behandlung und eine Therapie mit Kortikosteroiden scheinen mit einem Verschwinden der pulmonalen Nebenwirkungen einherzugehen.

#### *Nebenwirkungen am Auge*

Über Nebenwirkungen am Auge (siehe Abschnitt 4.8) einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-Wool-Herde, seröse Netzhautablösung und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde in seltenen Fällen berichtet. Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen. Bei jedem Patienten, der über Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes klagt oder der über andere ophthalmologische Veränderungen während der IntronA-Behandlung berichtet, ist umgehend eine vollständige Augenuntersuchung durchzuführen. Regelmäßige Augenuntersuchungen während der IntronA-Therapie werden insbesondere bei Patienten mit Störungen, die mit Retinopathie in Zusammenhang stehen können, wie z. B. Diabetes mellitus bzw. Hypertonie, empfohlen. Ein Abbruch der IntronA-Therapie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die neue oder sich verschlimmernde ophthalmologische Störungen entwickeln.

#### *Bewusstseinsstörungen, Koma und Enzephalopathie*

Stärkere Bewusstseinsstörungen und Koma, einschließlich Fälle von Enzephalopathie, wurden bei einigen, meist älteren Patienten bei höheren Dosierungen beobachtet. In der Regel sind diese Erscheinungen reversibel; in einigen Fällen dauerte es jedoch bis zu drei Wochen bis zur völligen Rückbildung der Symptome. In sehr seltenen Fällen traten nach Gabe hoher Dosen von IntronA Krampfanfälle auf.

#### *Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen*

Erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Herzinsuffizienz oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, müssen engmaschig kontrolliert werden, wenn sie mit IntronA behandelt werden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen und/oder mit Karzinomen im fortgeschrittenen Stadium vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm angefertigt wird. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch einen Abbruch der IntronA-Behandlung notwendig machen. Es existieren keine Daten für Kinder und Jugendliche mit Herzerkrankung in der Vorgeschichte.

#### *Hypertriglyzeridämie*

Hypertriglyzeridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyzeridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen.

### *Patienten mit Psoriasis und Sarkoidose*

Aufgrund von Berichten, dass Interferon alfa vorbestehende, Psoriasis-ähnliche Erkrankungen und Sarkoidose verschlimmert, wird die Anwendung von IntronA bei Patienten mit Psoriasis oder Sarkoidose nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

### *Abstoßung von Nieren- und Lebertransplantaten*

Vorläufige Daten weisen darauf hin, dass eine Therapie mit Interferon alfa mit erhöhten Abstoßungsraten für Nierentransplantate verbunden sein könnte. Über die Abstoßung von Lebertransplantaten wurde ebenfalls berichtet.

### *Autoantikörper und Autoimmunerkrankungen*

Während der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde über Auftreten von Autoantikörpern und Autoimmunerkrankungen berichtet. Bei Patienten, die für eine Entwicklung von Autoimmunerkrankungen prädisponiert sind, kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome bestehen, die auf Autoimmunerkrankungen hinweisen, sollten mit Sorgfalt untersucht werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Weiterbehandlung mit Interferon ist bei diesen Patienten neu zu beurteilen (siehe auch Abschnitt 4.4 Chronische Hepatitis C, Monotherapie (Schilddrüsenveränderungen) und Abschnitt 4.8).

Bei mit Interferon behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Syndromen berichtet. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse entzündliche Erkrankung, die die Augen, das Gehörssystem, die Meningen und die Haut betrifft. Falls ein Verdacht auf ein VKH-Syndrom besteht, sollte die antivirale Behandlung abgesetzt und eine Therapie mit Kortikosteroiden erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Begleitende Chemotherapie

Die gleichzeitige Verabreichung von IntronA mit anderen Chemotherapeutika (z. B. Ara-C, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Teniposid) kann zu einem erhöhten Toxizitätsrisiko (Schweregrad und Dauer) führen, das aufgrund des begleitend verabreichten Arzneimittels lebensbedrohlich oder tödlich sein kann. Zu den am häufigsten beobachteten potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen oder Nebenwirkungen mit Todesfolge zählen Mukositis, Diarrhö, Neutropenie, Nierenschädigung und Störungen des Elektrolytgleichgewichts. Wegen des erhöhten Toxizitätsrisikos muss für IntronA und die begleitend verabreichten Chemotherapeutika eine sorgfältige Dosisanpassung vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn IntronA gemeinsam mit Hydroxyurea angewendet wird, kann sich die Häufigkeit und der Schweregrad von kutanen Vaskulitiden erhöhen.

### Chronische Hepatitis C

#### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Bei allen Patienten in Studien zur chronischen Hepatitis C erfolgte eine Leberbiopsie vor ihrem Einschluss, aber in manchen Fällen (z. B. Patienten mit Genotyp 2 und 3) kann eine Behandlung ohne histologische Bestätigung durchgeführt werden. Aktuelle Behandlungsrichtlinien sollten zu Rate gezogen werden, ob eine Leberbiopsie vor Behandlungsbeginn erforderlich ist.

#### *Monotherapie*

Vereinzelt kam es bei erwachsenen Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit IntronA behandelt wurden, zu Schilddrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypo- oder Hyperthyreose manifestierten. In klinischen Studien, in denen IntronA angewendet wurde, entwickelten 2,8 % aller Patienten Schilddrüsenveränderungen. Diese ließen sich durch konventionelle Therapiemaßnahmen zur Behandlung von Schilddrüsenfunktionsstörungen beheben. Der genaue Wirkmechanismus von IntronA, der den Schilddrüsenveränderungen zugrunde liegt, ist nicht bekannt. Bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C sollte vor Beginn der Behandlung mit IntronA der Thyreotropin (TSH)-Spiegel im Serum bestimmt werden. Jede zu diesem Zeitpunkt diagnostizierte Schilddrüsenerkrankung sollte zunächst der üblichen Therapie zugeführt werden. Die Behandlung mit IntronA kann dann eingeleitet werden, wenn sich der TSH-Spiegel durch medikamentöse Behandlung

im Normbereich einstellen lässt. Wenn ein Patient im Verlauf der Behandlung mit IntronA Symptome entwickelt, die den Verdacht auf eine Schilddrüsendysfunktion erwecken, ist der TSH-Spiegel zu bestimmen. Falls eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit IntronA unter der Bedingung fortgesetzt werden, dass man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht. Durch Absetzen von IntronA kann eine unter der Therapie aufgetretene Schilddrüsendysfunktion nicht rückgängig gemacht werden (siehe auch Zusätzliche Kontrolle der Schilddrüsenfunktion bei Kindern und Jugendlichen).

#### *Zusätzliche Kontrolle der Schilddrüsenfunktion bei Kindern und Jugendlichen*

Annähernd 12 % der Kinder, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, entwickelten erhöhte Thyreoidea-stimulierendes-Hormon (TSH)-Werte. Weitere 4 % zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer IntronA-Therapie müssen der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenerkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Eine IntronA-Therapie kann begonnen werden, wenn der TSH-Spiegel durch Medikation im Normalbereich gehalten werden kann. Schilddrüsenfunktionsstörungen während der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin sind beobachtet worden. Falls eine Schilddrüsenerkrankung festgestellt wird, sollten die Schilddrüsenwerte kontrolliert und der Patient medizinisch angemessen behandelt werden. Kinder und Jugendliche sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung untersucht werden (z. B. TSH).

#### *HCV/HIV-Co-infektion*

Patienten, die zusätzlich eine HIV-Infektion haben und eine hochaktive anti-retrovirale Therapie (HAART) erhalten, können unter Umständen ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Vorsicht ist angebracht, wenn IntronA und Ribavirin zur HAART-Therapie hinzugefügt werden (siehe Ribavirin-Fachinformation). Patienten, die IntronA und Ribavirin als Kombinationstherapie und Zidovudin erhalten, könnten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Anämie haben.

Co-infizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa-Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen.

#### *Zahn- und Zahnfleischerkrankungen*

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die IntronA und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von IntronA und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies auftritt, sollte ihnen geraten werden, danach den Mund gründlich auszuspülen.

#### Labortests

Die üblichen hämatologischen und klinisch-chemischen Blutuntersuchungen (komplettes Blutbild und Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Leberenzyme, Serumprotein, Serumbilirubin und Serumkreatinin) sind bei allen Patienten sowohl vor als auch in regelmäßigen Abständen während jeder systemischen Behandlung mit IntronA durchzuführen.

Während der Behandlung bei Hepatitis B oder C wird empfohlen, diese Untersuchungen in der 1., 2., 4., 8., 12. und 16. Woche und danach jeden zweiten Monat während des Behandlungszeitraumes vorzunehmen. Auch wenn während der IntronA-Behandlung die GPT (ALT)-Spiegel um das 2- oder Mehrfache ansteigen, kann die Therapie mit IntronA fortgesetzt werden, so lange keine Anzeichen und Symptome einer Leberinsuffizienz auftreten. Folgende Leberfunktionsbestimmungen sind bei erhöhten ALT(GPT)-Werten alle 2 Wochen durchzuführen: ALT (GPT), Thromboplastinzeit, alkalische Phosphatase, Albumin und Bilirubin.

Bei Patienten, die wegen eines malignen Melanoms behandelt werden, sollten die Leberfunktion und die Leukozyten bzw. das Differentialblutbild während der Induktionsphase wöchentlich und während der Erhaltungsphase monatlich überprüft werden.

#### Auswirkungen auf die Fertilität

Interferon kann die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.6 und Abschnitt 5.3).

#### Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von IntronA

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1 ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Betäubungsmittel, Schlafmittel oder Sedativa dürfen nur mit Vorsicht gleichzeitig mit IntronA verabreicht werden.

Die Wechselwirkungen zwischen IntronA und anderen Arzneimitteln sind noch nicht vollständig evaluiert. Es ist Vorsicht geboten, wenn IntronA gleichzeitig mit anderen potenziell myelosuppressiven Substanzen verabreicht wird.

Interferone können oxidative Stoffwechselprozesse beeinträchtigen. Dies muss bei einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die einem solchen Metabolisierungsweg unterliegen, berücksichtigt werden, wie z. B. bei den Xanthinderivaten Theophyllin und Aminophyllin. Während einer zusätzlichen Therapie mit Xanthinen müssen daher der Theophyllinspiegel im Serum kontrolliert und die Dosierung gegebenenfalls angepasst werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, in einigen Fällen mit Todesfolge, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit IntronA behandelt wurden. Die Ätiologie ist unklar. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Verabreichung von IntronA mit anderen Chemotherapeutika (wie z. B. Ara-C, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Teniposid) kann zu einem erhöhten Toxizitätsrisiko (Schweregrad und Dauer) führen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Eine klinische Studie, die die Kombination von 600 mg Telbivudin täglich mit 180 Mikrogramm pegyliertem Interferon alfa-2a einmal in der Woche subkutan angewendet untersuchte, zeigte, dass diese Kombination mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie verbunden ist. Der diesen Effekten zugrundeliegende Mechanismus ist nicht bekannt (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5 der Fachinformation von Telbivudin). Darüber hinaus wurden die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Telbivudin in Kombination mit Interferonen zur Behandlung der chronischen Hepatitis B nicht gezeigt. Deshalb ist die Kombination von IntronA mit Telbivudin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Bei Frauen, die mit humanem Leukozyten-Interferon behandelt wurden, wurden verminderte Estradiol- und Progesteronspiegel im Serum beschrieben.

IntronA ist bei fertilen Männern mit Vorsicht einzusetzen.

#### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Ribavirin verursacht schwerwiegende Geburtsschäden, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Es muss daher besonders darauf geachtet werden, eine Schwangerschaft bei Patientinnen oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die IntronA in Kombination mit Ribavirin erhalten, zu vermeiden. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten oder ihre Partnerinnen müssen während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Ribavirin.

#### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. IntronA ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der potenzielle Nutzen die Gefahren für den Fetus rechtfertigt.

#### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Die Therapie mit Ribavirin ist kontraindiziert bei schwangeren Frauen.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile des Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie unter Umständen während der Behandlung mit IntronA Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrtheit entwickeln und dass daher empfohlen wird, das Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin bezüglich der mit Ribavirin in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

In klinischen Studien, die in vielen unterschiedlichen Anwendungsgebieten und mit vielen verschiedenen Dosierungen durchgeführt wurden (von 6 Mio. I.E./m<sup>2</sup>/Woche bei Haarzellenleukämie bis zu 100 Mio. I.E./m<sup>2</sup>/Woche beim Melanom), zählten zu den am häufigsten geschilderten unerwünschten Ereignissen Pyrexie, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Myalgie. Die Symptome Pyrexie und Abgeschlagenheit bildeten sich meist innerhalb von 72 Stunden nach Unterbrechung oder Absetzen der Therapie zurück.

#### Erwachsene

In klinischen Studien mit Hepatitis-C-Infizierten wurden die Patienten mit IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin über die Dauer von einem Jahr behandelt. Alle Patienten in diesen Studien erhielten 3 Mio. I.E. IntronA dreimal in der Woche. **Tabelle 1** zeigt die Häufigkeit der von Patienten berichteten (behandlungsbedingten) Nebenwirkungen aus klinischen Studien an nicht vorbehandelten Patienten mit einer Behandlungsdauer von einem Jahr. Der Schweregrad war im Allgemeinen schwach bis mäßig ausgeprägt. Die in **Tabelle 1** aufgeführten Nebenwirkungen beruhen auf Erfahrungen aus klinischen Studien und Berichten nach der Markteinführung. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt:

sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Tabelle 1</b> Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Anwendung von IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin berichtet wurden	
<b>Organsysteme</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Pharyngitis*, virale Infektionen*
Häufig:	Bronchitis, Sinusitis, Herpes simplex (Resistenz), Rhinitis
Gelegentlich:	Bakterielle Infektion
Selten:	Pneumonie <sup>§</sup> , Sepsis
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig:	Leukopenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie
Nicht bekannt:	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
<b>Erkrankungen des Immunsystems<sup>§</sup></b>	
Sehr selten:	Sarkoidose, Verschlimmerung einer Sarkoidose
Nicht bekannt:	Systemischer Lupus erythematoses, Vaskulitis, rheumatoide Arthritis (neu oder verschlimmert), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, Angioödeme, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie <sup>§</sup>
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Häufig:	Hypothyreose <sup>§</sup> , Hyperthyreose <sup>§</sup>
Sehr selten:	Diabetes, Verschlechterung eines bestehenden Diabetes
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypokalzämie, Dehydratation, Hyperurikämie, Durst
Sehr selten:	Hyperglykämie, Hypertriglyzeridämie <sup>§</sup> , verstärkter Appetit
<b>Psychiatrische Erkrankungen<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Depression, Schlaflosigkeit, Angst, Gefühlsschwankungen*, körperliche Unruhe, Nervosität
Häufig:	Verwirrtheit, Schlafstörungen, verminderte Libido
Selten:	Suizidgedanken
Sehr selten:	Suizid, Suizidversuche, aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Psychose einschließlich Halluzinationen
Nicht bekannt:	Mordgedanken, Veränderung des geistigen Zustandes <sup>§</sup> , Manie, bipolare Störungen
<b>Erkrankungen des Nervensystems<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Schwindel, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Mundtrockenheit
Häufig:	Tremor, Parästhesie, Hypästhesie, Migräne, Hitzegefühl, Somnolenz, Geschmacksveränderungen
Gelegentlich:	Periphere Neuropathie
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörung, Enzephalopathie

Nicht bekannt:	Mononeuropathien, Koma <sup>§</sup>
<b>Augenerkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Verschwommenes Sehen
Häufig:	Konjunktivitis, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen, Schmerzen am Auge
Selten:	Netzhautblutungen <sup>§</sup> , Retinopathie (einschließlich Makula-Ödem), Verschluss einer Netzhautarterie oder -vene <sup>§</sup> , Optikusneuritis, Papillen-Ödem, Verlust der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes, Cotton-Wool-Herde <sup>§</sup>
Nicht bekannt	Seröse Netzhautablösung
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Häufig:	Schwindel, Tinnitus
Sehr selten:	Hörverlust, Hörstörung
<b>Herzerkrankungen</b>	
Häufig:	Palpitation, Tachykardie
Selten:	Kardiomyopathie
Sehr selten:	Myokardinfarkt, kardiale Ischämie
Nicht bekannt:	Herzinsuffizienz, Perikarderguss, Arrhythmien
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Bluthochdruck
Sehr selten:	Periphere Ischämie, Hypotonie <sup>§</sup>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Epistaxis, respiratorische Störungen, verstopfte Nase, Rhinorrhö, Reizhusten
Sehr selten:	Lungeninfiltrate <sup>§</sup> , Pneumonitis <sup>§</sup>
Nicht bekannt:	Lungenfibrose, pulmonale arterielle Hypertonie <sup>#</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Übelkeit/Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhö, Stomatitis, Dyspepsie
Häufig:	Ulzerative Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Glossitis, Gingivitis, Verstopfung, lockerer Stuhlgang
Sehr selten:	Pankreatitis, Colitis ischaemica, Colitis ulcerosa, Zahnfleischbluten
Nicht bekannt:	Zahnfleischveränderungen (nicht näher beschrieben), Zahnveränderungen (nicht näher beschrieben) <sup>§</sup>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Häufig:	Hepatomegalie
Sehr selten:	Hepatotoxizität (auch mit letalem Ausgang)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*, vermehrtes Schwitzen
Häufig:	Psoriasis (neu oder verschlimmert) <sup>§</sup> , makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Erythem, Hautveränderungen
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	

Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Muskel-/Skelettschmerzen
Häufig:	Arthritis
Sehr selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, Beinkrämpfe, Rückenschmerzen
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig:	Gehäufte Blasenentleerung
Sehr selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig:	Amenorrhö, Schmerzen in der Brustdrüse, Dysmenorrhö, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderungen an der Injektionsstelle*, Erschöpfung, Muskelsteifheit, Pyrexie <sup>§</sup> , grippeartige Symptome <sup>§</sup> , Asthenie, Reizbarkeit, Schmerzen im Brustkorb, Unwohlsein
Häufig:	Schmerzen an der Injektionsstelle
Sehr selten:	Nekrose an der Injektionsstelle, Gesichtsoedem
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig:	Gewichtsabnahme

\* Diese Nebenwirkungen traten nur unter IntronA-Monotherapie als häufig auf

§ Siehe Abschnitt 4.4

# Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten

Diese Nebenwirkungen wurden auch bei IntronA allein beobachtet.

Die bei Hepatitis C beobachteten unerwünschten Ereignisse sind repräsentativ für die Nebenwirkungen, die bei Anwendung von IntronA bei anderen Indikationen berichtet wurden - mit erwarteter, dosisabhängiger Inzidenzerhöhung. In einer Studie mit adjuvanter IntronA-Hochdosistherapie bei Patienten mit Melanom war z. B. die Inzidenz von Müdigkeit, Pyrexie, Myalgie, Neutropenie/Anämie, Anorexie, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö, Schüttelfrost, grippeartigen Symptomen, Depression, Alopezie, Geschmacksveränderung und Schwindel höher als in den Studien bei Hepatitis C. Der Schweregrad erhöhte sich ebenfalls bei der Hochdosistherapie (WHO-Grad 3 und 4 bei 66 % bzw. 14 % der Patienten) im Vergleich zum leichten bis mäßigen Schweregrad, der normalerweise mit niedrigeren Dosierungen verbunden ist. Die unerwünschten Ereignisse wurden normalerweise durch Dosisanpassung beherrscht.

Bei kardiovaskulären Nebenwirkungen, vor allem in Form von Herzrhythmusstörungen, bestand anscheinend meistens eine Korrelation zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer früheren Therapie mit kardiotoxisch wirksamen Substanzen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte keine Herzerkrankung bekannt ist, wurde eine Kardiomyopathie, die nach Absetzen von Interferon alfa reversibel sein kann, selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon alfa enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für PAH (wie z. B. portale Hypertonie, HIV-Infektion, Zirrhose). Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, in der Regel einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon alfa.

Über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Störungen wurde im Zusammenhang mit alfa-Interferonen berichtet, einschließlich Schilddrüsenerkrankungen, systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis (neu oder verschlimmert), idiopathischer und thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, Vaskulitis sowie Neuropathien einschließlich Mononeuropathien (siehe auch Abschnitt 4.4).

Als klinisch signifikante Laborwertveränderungen, die am häufigsten bei einer Dosierung von mehr als 10 Millionen I.E. pro Tag auftraten, beobachtete man einen Rückgang der Granulozyten- und Leukozytenzahl, einen Abfall des Hämoglobinspiegels und der Thrombozytenzahl, einen Anstieg der alkalischen Phosphatase, der LDH, des Serumkreatinins und des Serumharnstoffspiegels. Es wurde eine mäßige und für gewöhnlich reversible Panzytopenie beobachtet. Erhöhte ALT/AST (SGPT/SGOT) Serumspiegel fand man als pathologische Veränderung bei manchen nicht an Hepatitis Erkrankten und auch vereinzelt bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B im Zusammenhang mit der Elimination von viraler DNAp.

### Kinder und Jugendliche

#### *Chronische Hepatitis C - Kombinationstherapie mit Ribavirin*

In klinischen Studien mit 118 Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren brachen 6 % die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Generell war das Nebenwirkungsprofil in der begrenzten Behandlungsgruppe untersuchter Kinder und Jugendlicher ähnlich dem der Erwachsenen, obwohl eine spezifisch pädiatrische Beobachtung, die Wachstumshemmung, während der Behandlung auftrat, die sich in der Abnahme der Körpergrößenperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 9 Perzentilen) und der Körpergewichtperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 Perzentilen) zeigte. In der 5-jährigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende wiesen die Kinder eine mittlere Körpergröße auf der 44. Perzentile auf, was weniger als der mediane Normwert in der Allgemeinbevölkerung und weniger als der Ausgangswert für die mittlere Körpergröße dieser Kinder war (48. Perzentile). Am Ende der Langzeitnachbeobachtung (d. h. nach bis zu 5 Jahren) bestand bei insgesamt 20 von 97 Kindern (21 %) eine um > 15 Perzentilen reduzierte Abnahme des Größenwachstums, und bei 10 dieser 20 Kinder lag die Rate des Größenwachstums um > 30 Perzentilen niedriger als vor Behandlungsbeginn. Von 14 dieser Kinder war die endgültige Körpergröße im Erwachsenenalter bekannt und es zeigte sich, dass 12 Kinder 10 bis 12 Jahre nach Therapieende weiterhin Größendefizite von > 15 Perzentilen aufwiesen. Während einer bis zu 48-wöchigen Behandlung mit IntronA und Ribavirin wurde eine Wachstumshemmung beobachtet, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führte. Bei präpubertären Kindern war die Abnahme der mittleren Perzentile für die Körpergröße vom Anfang bis zum Ende der Langzeitnachbeobachtung besonders stark ausgeprägt (siehe Abschnitt 4.4).

Des Weiteren wurde während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung häufiger von Suizidgedanken und Suizidversuchen im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten auch Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z. B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz) (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich traten Beschwerden an der Injektionsstelle, Pyrexie, Anorexie, Erbrechen und Gefühlsschwankungen bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen auf. Dosisänderungen waren bei 30 % der Patienten nötig, hauptsächlich wegen Anämie und Neutropenie.

Die in **Tabelle 2** aufgelisteten Nebenwirkungen wurden in zwei multizentrischen klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen berichtet.

Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Tabelle 2</b> Nebenwirkungen, über die sehr häufig oder häufig in klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen bei der Behandlung mit IntronA in Kombination mit Ribavirin berichtet wurde	
<b>Organsysteme</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Virale Infektionen, Pharyngitis
Häufig:	Pilzinfektion, bakterielle Infektion, pulmonale Infektion, Otitis media, Zahnabszess, Herpes simplex, Harnwegsinfektion, Vaginitis, Gastroenteritis

<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	
Häufig:	Neoplasma (nicht näher beschrieben)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Hypothyreose <sup>§</sup>
Häufig:	Hyperthyreose <sup>§</sup> , Virilismus
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypertriglyzeridämie <sup>§</sup> , Hyperurikämie, gesteigerter Appetit
<b>Psychiatrische Erkrankungen<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit
Häufig:	Suizidgedanken, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Verhaltensstörungen, körperliche Unruhe, Schlafwandeln, Angst, Nervosität, Schlafstörungen, ungewöhnliche Träume, Apathie
<b>Erkrankungen des Nervensystems<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Hyperkinesie, Tremor, Dysphonie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Konzentrationsstörungen, Somnolenz
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig:	Konjunktivitis, Augenschmerzen, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Hitzegefühl, Blässe
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Häufig:	Dyspnoe, Tachypnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, Reizung der Nasenschleimhaut, Rhinorrhö, Niesen
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen
Häufig:	Mundulzera, ulzerative Stomatitis, Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Dyspepsie, Glossitis, gastroösophagealer Reflux, rektale Beschwerden, gastrointestinale Störungen, Verstopfung, lockerer Stuhlgang, Zahnschmerzen, Zahnstörungen
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Häufig:	Abnormale Leberfunktion
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig:	Alopezie, Ausschlag
Häufig:	Photosensitivitätsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Veränderungen der Haut, Nagelveränderungen, Hautverfärbung, Pruritus, Hauttrockenheit, Erythem, Bluterguss, vermehrtes Schwitzen
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	

Sehr häufig:	Arthralgie, Myalgie, Muskel-/Skelettschmerzen
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig:	Bettnässen, Miktionsstörungen, Harninkontinenz
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig:	<u>Bei Mädchen:</u> Amenorrhö, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen <u>Bei Jungen:</u> Hodenschmerzen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Pyrexie <sup>§</sup> , grippeartige Symptome <sup>§</sup> , Unwohlsein, Reizbarkeit
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Asthenie, Ödeme, Schmerzen an der Injektionsstelle
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig:	Verminderte Wachstumsrate (nicht altersgerechte Körpergrößen- und/oder Gewichtszunahme) <sup>§</sup>
<b>Verletzung und Vergiftung</b>	
Häufig:	Hautwunden

<sup>§</sup> Siehe Abschnitt 4.4

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet, die zu akuten, klinischen Anzeichen geführt haben. Doch wie bei allen pharmakologisch wirksamen Substanzen wäre in einem solchen Fall eine symptomatische Behandlung mit häufiger Kontrolle der Vitalfunktionen und sorgfältiger Überwachung des Patienten indiziert.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Interferon alfa-2b, ATC-Code: L03A B05

Bei IntronA handelt es sich um eine sterile, stabile Formulierung von hochgereinigtem Interferon alfa-2b, das mittels rekombinanter DNA-Techniken hergestellt wird. Das rekombinante Interferon alfa-2b ist ein wasserlösliches Protein mit einem Molekulargewicht von etwa 19.300 Dalton. Es wird aus einem Klon von E. coli gewonnen, der ein gentechnologisch hergestelltes, hybridisiertes Plasmid trägt, welches ein aus humanen Leukozyten stammendes Gen für Interferon alfa-2b enthält.

Die Aktivität von IntronA wird in I.E. angegeben, wobei 1 mg des rekombinanten Interferon-alfa-2b-Proteins  $2,6 \times 10^8$  I.E. entsprechen. Als Internationale Einheiten definiert man die Aktivität von rekombinantem Interferon alfa-2b im Vergleich zur Aktivität eines internationalen Referenzpräparates

aus humanem Leukozyten-Interferon, das von der Weltgesundheitsorganisation als Standard festgesetzt wurde.

Die Interferone bilden eine Gruppe kleiner Proteinmoleküle mit einem Molekulargewicht von etwa 15.000 bis 21.000 Dalton. Sie werden als Reaktion auf Virusinfektionen oder verschiedene synthetische und biologische Auslöser von den Zellen gebildet und sezerniert. Drei Hauptgruppen von Interferonen wurden identifiziert: alfa, beta und gamma. Diese drei Hauptgruppen sind wiederum in sich nicht homogen und können mehrere verschiedene Interferon-Molekülararten enthalten. Mehr als 14 genetisch verschiedene humane alfa-Interferone wurden identifiziert. IntronA wurde als rekombinantes Interferon alfa-2b klassifiziert.

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Humane Interferonrezeptoren, die man aus humanen lymphoblastoiden (Daudi-) Zellen isoliert hatte, scheinen extrem asymmetrische Proteine zu sein. Sie besitzen eine Selektivität für humane, nicht aber murine Interferone, was auf eine Speziespezifität hinweist. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziespezifität nachgewiesen werden. Bei bestimmten Affenarten, z. B. Rhesusaffen, lässt sich jedoch mit menschlichem Typ-I-Interferon eine pharmakodynamische Stimulation erzielen.

Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Interferon, sobald es an die Zellmembran gebunden ist, eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang setzt, u. a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise verantwortlich ist für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon, wie z. B. die Inhibition der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, die Suppression der Zellproliferation und bestimmte immunmodulierende Wirkungen, wie die Verstärkung der phagozytären Aktivität von Makrophagen und die verstärkte spezifische Zytotoxizität von Lymphozyten gegenüber ihren Zielzellen. Jede dieser Wirkungen oder deren Summe kann zur therapeutischen Wirksamkeit von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b zeigte in Studien an menschlichen und tierischen Zellkultursystemen und auch an Tieren nach xenogener Transplantation humanen Tumormaterials antiproliferative Wirkungen. *In-vitro*-Untersuchungen zeigten darüber hinaus eine signifikante immunmodulierende Aktivität.

Außerdem hemmt das rekombinante Interferon alfa-2b sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es in die Stoffwechselfvorgänge der Wirtszelle eingreift. Dieses bewirkt eine Inhibition der Virusreplikation oder, falls es dennoch zur Replikation kommt, eine Unfähigkeit der nächsten Virengeneration, die Zelle zu verlassen.

#### Chronische Hepatitis B

Derzeitige klinische Erfahrungen an Patienten, die über eine Dauer von 4 bis 6 Monaten Interferon alfa-2b erhielten, zeigen, dass die Therapie zu einem Verschwinden von Serum-HBV-DNA führen kann. Eine Verbesserung der Leberhistologie wurde beobachtet. Bei erwachsenen Patienten mit einer Abnahme an HBeAg und HBV-DNA wurde eine signifikante Abnahme an Morbidität und Mortalität beobachtet.

Interferon alfa-2b (6 Mio. I.E./m<sup>2</sup> dreimal in der Woche über 6 Monate) wurde Kindern mit einer chronischen, aktiven Hepatitis B verabreicht. Aufgrund eines Fehlers in der Durchführung konnte keine Wirksamkeit gezeigt werden. Darüber hinaus zeigten mit Interferon alfa-2b behandelte Kinder ein vermindertes Wachstum und einige Fälle von Depressionen wurden beobachtet.

#### Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen

Bei erwachsenen Patienten, die Interferon in Kombination mit Ribavirin erhielten, betrug die erzielte Langzeitansprechrate 47 %. Eine höhere Wirksamkeit wurde bei der Kombination von pegyliertem Interferon mit Ribavirin gezeigt (Langzeitansprechrate von 61 %, erzielt in einer Studie mit therapienaiven Patienten, die eine Ribavirin-Dosis > 10,6 mg/kg erhielten, p < 0,01).

IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin ist in 4 randomisierten klinischen Phase-III-Studien an 2.552 nicht mit Interferon vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C untersucht worden. Die Studien verglichen die Wirksamkeit von IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin. Die Wirksamkeit war definiert als virologisches Langzeitsprechen 6 Monate nach Therapieende. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten eine chronische Hepatitis C, die bestätigt wurde durch einen positiven HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktions-Test (PCR) (> 100 Kopien/ml), durch eine Leberbiopsie, die einer histologischen Diagnose der chronischen Hepatitis ohne eine andere Ursache entspricht sowie durch einen abnormen ALT (GPT)-Serum-Spiegel.

IntronA wurde mit einer Dosis von 3 Mio. I.E. dreimal in der Woche als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin verabreicht. Die Mehrheit der Patienten in diesen klinischen Studien wurde über ein Jahr behandelt. Alle Patienten wurden zur Bestimmung des virologischen Langzeitsprechens weitere 6 Monate nachbeobachtet. Raten des virologischen Langzeitsprechens von Behandlungsgruppen, die über die Dauer von einem Jahr mit IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (im Rahmen von 2 Studien), sind in **Tabelle 3** aufgezeigt.

Die gleichzeitige Anwendung von IntronA und Ribavirin erhöhte die Wirksamkeit von IntronA um mindestens das Zweifache bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei nicht vorbehandelten Patienten. Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrate sind. Die erhöhte Ansprechrate auf die Kombination von IntronA + Ribavirin im Vergleich zu IntronA allein wird bei allen Untergruppen erreicht. Der relative Nutzen der Kombination von IntronA + Ribavirin ist besonders signifikant in der am schwierigsten zu behandelnden Patienten-Untergruppe (Genotyp 1 und hohe Viruslast) (**Tabelle 3**).

Die Ansprechraten in diesen Studien erhöhten sich mit der Compliance. Ungeachtet des Genotyps hatten Patienten, die IntronA in Kombination mit Ribavirin und die  $\geq 80\%$  ihrer Behandlung erhielten, ein höheres Langzeitsprechen 6 Monate nach der 1-jährigen Behandlung als die, die  $< 80\%$  ihrer Behandlung erhielten (56 % vs. 32 % in Studie C/I98-580).

<b>Tabelle 3</b> Virologisches Langzeitsprechen mit IntronA + Ribavirin (1 Jahr Behandlung) abhängig vom Genotyp und Viruslast			
<b>HCV-Genotyp</b>	<b>I</b> N=503 C95-132/I95-143	<b>I/R</b> N=505 C95-132/I95-143	<b>I/R</b> N=505 C/I98-580
<b>Alle Genotypen</b>	<b>16 %</b>	<b>41 %</b>	<b>47 %</b>
<b>Genotyp 1</b>	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 $\leq 2$ Millionen Kopien/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 Millionen Kopien/ml	3 %	27 %	29 %
<b>Genotyp 2/3</b>	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche)

I/R IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag)

### HCV/HIV-co-infizierte Patienten

Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Insgesamt war in beiden Studien bei Patienten, die IntronA mit Ribavirin erhielten, ein Ansprechen weniger wahrscheinlich als bei Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b mit Ribavirin erhielten. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in **Tabelle 4** dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte, multizentrische Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) und Ribavirin (800 mg/Tag) oder IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche) und Ribavirin (800 mg/Tag) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150 µg/Woche gewichtsbasiert) und Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) oder IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche) und Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von < 800.000 I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen mit einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit therapiert wurden.

<b>Tabelle 4</b> Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach IntronA in Kombination mit Ribavirin im Vergleich zu pegyliertem Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten						
	<b>Studie 1<sup>1</sup></b>			<b>Studie 2<sup>2</sup></b>		
	pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) + Ribavirin (800 mg)	IntronA (3 Mio. I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert <sup>a</sup>	pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150 <sup>c</sup> µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg) <sup>d</sup>	IntronA (3 Mio. I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg) <sup>d</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

Mio. I.E. = Millionen internationale Einheiten.

a: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

b: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.

c: Patienten < 75 kg erhielten 100 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b und Patienten ≥ 75 kg erhielten 150 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b.

d: Die Ribavirin-Dosis betrug 800 mg bei Patienten < 60 kg, 1.000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1.200 mg bei Patienten > 75 kg.

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

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

### Rückfall-Patienten

Insgesamt 345 Interferon-alfa-Rückfall-Patienten wurden in zwei klinischen Studien mit IntronA-Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin behandelt. Bei diesen Patienten erhöhte der Zusatz von Ribavirin zu IntronA die Wirksamkeit von IntronA, wenn es allein in der Behandlung der Hepatitis C angewendet wurde, um das 10-fache (48,6 % vs. 4,7 %). Diese Steigerung der Wirksamkeit umfasste den Verlust an Serum-HCV (< 100 Kopien/ml bestimmt durch PCR),

Verbesserung der Leberentzündung, Normalisierung der ALT (GPT)-Werte und blieb auch noch bei Bestimmung der Werte 6 Monate nach Therapieende anhaltend.

#### *Langzeitdaten zur Wirksamkeit*

Um die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitanstehens zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen, wurden 1.071 Patienten in eine groß angelegte klinische Studie eingeschlossen, die in einer vorherigen klinischen Prüfung mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b oder nicht pegyliertem Interferon alfa-2b/Ribavirin behandelt worden waren. 462 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet. Nur 12 der 492 Patienten mit Langzeitanstehen erlitten während dieser Studie einen Rückfall.

Die Kaplan-Meier-Schätzung für ein anhaltendes Langzeitanstehen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 97 % mit einem 95 % Konfidenzintervall von [95 %, 99 %].

Das virologische Langzeitanstehen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

#### Chronische Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen

Drei klinische Studien wurden bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt, zwei mit Standard-Interferon und Ribavirin und eine mit pegyliertem Interferon und Ribavirin. Patienten, die IntronA und Ribavirin erhielten, sprachen weniger häufig auf die Therapie an als Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b und Ribavirin erhielten.

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 16 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachgewiesener HCV-RNA (durch ein Zentrallabor mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR-Assays) waren in zwei multizentrische Studien eingebunden und erhielten 3 Mio. I.E./m<sup>2</sup> IntronA dreimal in der Woche und 15 mg/kg Ribavirin täglich für 1 Jahr, gefolgt von 6 Monaten Nachbeobachtung nach Therapieende. Insgesamt waren 118 Patienten eingebunden: 57 % männlich, 80 % kaukasisch und 78 % Genotyp 1, 64 % ≤ 12 Jahre. Die Studienpopulation bestand hauptsächlich aus Kindern mit leicht- bis mittelgradiger Hepatitis C. In den zwei multizentrischen Studien waren die Raten des virologischen Langzeitanstehens bei Kindern und Jugendlichen denen bei Erwachsenen ähnlich. Aufgrund mangelnder Daten in den zwei multizentrischen Studien bei Kindern mit weit fortgeschrittener Erkrankung und aufgrund des Nebenwirkungspotenzials muss das Nutzen-/Risikoverhältnis der Kombination von Ribavirin und Interferon alfa-2b bei dieser Population sorgfältig betrachtet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8).

Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

<b>Tabelle 5</b>	Virologisches Langzeitanstehen bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen
	<b>IntronA 3 Mio. I.E./m<sup>2</sup> dreimal in der Woche + Ribavirin 15 mg/kg/Tag</b>
Gesamtes Ansprechen <sup>a</sup> (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

\* Anzahl (%) der Patienten

<sup>a</sup> Definiert als HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze unter Verwendung eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR-Assays am Ende der Behandlung und während der Nachbeobachtung.

### Langzeitdaten zur Wirksamkeit

Insgesamt 97 pädiatrische Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zuvor im Rahmen der multizentrischen Studien mit Standard-Interferon behandelt worden waren, wurden in eine 5-jährige Langzeit-Nachbeobachtungsstudie rekrutiert. Diese Studie schlossen siebzig Prozent (68/97) der rekrutierten Patienten ab, davon 75 % (42/56) mit Langzeitansprechen. Das Ziel der Studie war die jährliche Evaluierung der Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens (SVR) sowie die Beurteilung der Auswirkungen einer fortwährenden viralen Negativität auf den klinischen Verlauf bei Patienten, die 24 Wochen nach Beendigung einer 48-wöchigen Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin ein Langzeitansprechen aufgewiesen hatten. Alle bis auf einen pädiatrischen Patienten konnten das virologische Langzeitansprechen während der Dauer der Langzeit-Nachbeobachtung nach Beendigung der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin aufrechterhalten. Die Kaplan-Meier-Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt bei pädiatrischen Patienten, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, 98 % (95 % CI: 95-100 %). Zudem zeigten 98 % (51/52) der Patienten, die in der Nachbeobachtungswoche 24 normale ALT-Werte aufgewiesen hatten, auch beim letzten Besuch weiterhin normale ALT-Werte. Die SVR nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin bedingt eine anhaltende Virusclearance mit einem daraus resultierenden Abklingen der Leberinfektion und einer klinischen „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinomen) bei Patienten mit Zirrhose aus.

### Ergebnisse aus der klinischen Studie mit pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachweisbarer HCV-RNA wurden in einer multizentrischen Studie – je nach HCV-Genotyp und Viruslast bei Studienbeginn – über 24 oder 48 Wochen mit Peginterferon alfa-2b 60 µg/m<sup>2</sup> einmal wöchentlich und Ribavirin 15 mg/kg pro Tag behandelt. Alle Patienten wurden nach Behandlungsende über 24 Wochen nachbeobachtet. Insgesamt wurden 107 Patienten behandelt, davon 52 % Mädchen, 89 % Kaukasier, 67 % mit dem HCV-Genotyp 1 und 63 % im Alter von < 12 Jahren. Das Patientenkollektiv umfasste hauptsächlich Kinder mit leichter bis mittelschwerer Hepatitis C. Aufgrund fehlender Daten zu Kindern mit weit fortgeschrittener Erkrankung und aufgrund des Potenzials für unerwünschte Wirkungen muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin bei diesem Patientenkollektiv sorgfältig abgewogen werden (siehe Peginterferon alfa-2b und Ribavirin Fachinformationen Abschnitt 4.4). Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 6** zusammengefasst.

<b>Tabelle 6</b> Rate des virologischen Langzeitansprechens (n <sup>a,b</sup> [%]) bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen, sortiert nach Genotyp und Therapiedauer – Alle Patienten		
n = 107		
	<b>24 Wochen</b>	<b>48 Wochen</b>
Alle Genotypen	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Als Responder galten Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende. Untere Nachweisgrenze: 125 I.E./ml.

b: n = Anzahl der Responder/Anzahl der Patienten mit einem bestimmten Genotyp und der entsprechend zugewiesenen Behandlungsdauer.

c: Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 24 Wochen. Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer hohen Viruslast (≥ 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 48 Wochen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von IntronA wurde an gesunden Probanden getestet, die 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> und 10 Millionen I.E. als Einmaldosis subkutan, 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> intramuskulär bzw. als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht bekamen. Die nach subkutaner und intramuskulärer Verabreichung gemessenen mittleren Interferonkonzentrationen im Serum waren ähnlich. C<sub>max</sub> trat 3 bis 12 Stunden nach Gabe der niedrigeren Dosis auf und 6 bis 8 Stunden nach Gabe der höheren Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit der Interferon-Injektionen betrug etwa zwei bis drei Stunden bzw. 6 bis 7 Stunden. Die Serumspiegel lagen 16 bzw. 24 Stunden nach der Injektion unterhalb der Nachweisgrenze. Sowohl nach subkutaner als auch nach intramuskulärer Applikation ergibt sich eine größere Bioverfügbarkeit als 100 %.

Nach intravenöser Verabreichung erreichten die Interferon-Serumspiegel gegen Infusionsende ihre Höchstwerte (135 bis 273 I.E./ml), nahmen dann etwas rascher als nach subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung des Arzneimittels ab und waren vier Stunden nach der Infusion nicht mehr nachweisbar. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa zwei Stunden.

Die Interferonspiegel im Urin lagen bei allen drei Applikationsarten unterhalb der Nachweisgrenze.

Untersuchungen auf neutralisierende Interferon-Antikörper wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die IntronA im Rahmen klinischer Studien, die unter Aufsicht von Schering-Plough durchgeführt wurden, erhielten. Neutralisierende Interferon-Antikörper sind Antikörper, die die antivirale Aktivität des Interferons "neutralisieren". Die klinische Häufigkeit, mit der systemisch behandelte Krebspatienten neutralisierende Antikörper entwickelten, betrug 2,9 %, während sie bei Patienten mit chronischer Hepatitis bei 6,2 % lag. Die nachgewiesenen Titer waren fast immer niedrig und gingen in der Regel nicht mit einem Verlust des Ansprechens oder anderen Autoimmunprozessen einher. Bei Hepatitis-Patienten wurde kein Verlust des Ansprechens beobachtet, was offenbar auf die niedrigen Titer zurückzuführen war.

### *Kinder und Jugendliche*

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Mehrfachdosierung für IntronA Injektion und Ribavirin Kapseln für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 16 Jahren mit chronischer Hepatitis C sind in **Tabelle 7** zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von IntronA und Ribavirin (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

<b>Tabelle 7</b> Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für IntronA und Ribavirin Kapseln bei Verabreichung an Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis C		
<b>Parameter</b>	<b>Ribavirin</b> 15 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen (n = 17)	<b>IntronA</b> 3 Mio. I.E./m <sup>2</sup> dreimal in der Woche (n = 54)
T <sub>max</sub> (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Scheinbare Clearance l/h/kg	0,27 (27)	nicht durchgeführt

\*AUC<sub>12</sub> (ng·h/ml) für Ribavirin; AUC<sub>0-24</sub> (I.E.·h/ml) für IntronA

### *Übergang in die Samenflüssigkeit:*

Der Übergang von Ribavirin in den Samen wurde untersucht. Die Ribavirin-Konzentration in der Samenflüssigkeit, im Vergleich zum Serum, ist etwa doppelt so hoch. Allerdings ist die systemische Exposition von Ribavirin bei einer Partnerin eines unter Behandlung stehenden Patienten nach Sexualkontakt bewertet worden und bleibt im Vergleich zu den therapeutischen Plasmaspiegeln von Ribavirin extrem begrenzt.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Obwohl Interferon im Allgemeinen als speziesspezifisch betrachtet wird, wurden Toxizitätsstudien am Tier durchgeführt. Injektionen mit humanem, rekombinanten Interferon alfa-2b für bis zu 3 Monate ergaben keinen Hinweis auf Toxizität bei Mäusen, Ratten und Kaninchen. Die tägliche Verabreichung von  $20 \times 10^6$  I.E./kg/Tag über 3 Monate verursachte bei Cynomolgus-Affen keine merkliche Toxizität. Toxizität wurde bei Affen gezeigt, die  $100 \times 10^6$  I.E./kg/Tag über 3 Monate erhielten.

Bei Studien mit Interferon an nicht humanen Primaten wurden Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Reproduktionsstudien am Tiermodell ergaben, dass das rekombinante Interferon alfa-2b bei Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen besaß und keinen nachteiligen Effekt auf die Schwangerschaft, die fetale Entwicklung und die Reproduktionsfähigkeit bei den Nachkommen der behandelten Ratten ausübte. Bei *Macaca mulatta* (Rhesus-Affen) konnte man für Interferon alfa-2b nach Gabe des 90- und 180-fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup> abortive Wirkungen nachweisen. Fehlgeburten wurden bei allen Dosisgruppen (7,5 Millionen, 15 Millionen und 30 Millionen I.E./kg) beobachtet und waren statistisch signifikant zur Kontrollgruppe bei der mittleren und hohen Dosisgruppe (die dem 90- und 180-fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup> entsprachen). Von hohen Dosen anderer Formen von Interferonen der alfa- und beta-Klasse ist jedoch bekannt, dass sie bei Rhesusaffen dosisabhängige anovulatorische und abortive Wirkungen hervorrufen.

Studien zur Mutagenität von Interferon alfa-2b ließen diesbezüglich keine unerwünschten Ereignisse erkennen.

#### IntronA in Kombination mit Ribavirin

Es wurden keine Studien bei jungen Tieren durchgeführt, um die Auswirkungen der Behandlung mit Interferon alfa-2b auf das Wachstum, die Entwicklung, Geschlechtsreife und das Verhalten zu untersuchen. Präklinische juvenile Toxizitätsergebnisse haben eine geringe dosisabhängige Abnahme der Gesamtgröße bei neugeborenen Ratten, die mit Ribavirin behandelt wurden, gezeigt (beachten Sie Abschnitt 5.3 der Fachinformation zu Ribavirin, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin verabreicht werden soll).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumhydrogenphosphat  
Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O  
Natriumedetat (Ph.Eur.)  
Natriumchlorid  
Metacresol (Ph.Eur.)  
Polysorbat 80  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

Innerhalb der Haltbarkeitsdauer kann die Lösung zu Transportzwecken für einen Zeitraum von bis zu 7 Tagen bei bis zu 25 °C vor Anwendung aufbewahrt werden. IntronA kann innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraums jederzeit in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Falls das Produkt während dieses 7-Tage-Zeitraums nicht angewendet wird, darf es nicht wieder im Kühlschrank gelagert werden, sondern muss entsorgt werden.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Nicht einfrieren.

Für Lagerungsbedingungen des Arzneimittels siehe auch Abschnitt 6.3.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

1 ml Lösung (entsprechend 10 Mio. I.E.) ist in einer Einzeldosis-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen (Halobutyl-Gummi) in einer flip-off-Bördelkappe (Aluminium) mit einer Kappe (Polypropylen) enthalten.

IntronA wird angeboten in:

- Packungen mit 1 Durchstechflasche
- Packungen mit 1 Durchstechflasche, 1 Injektionsspritze (2 ml), 1 Injektionsnadel und 1 Reinigungstopfer
- Packungen mit 6 Durchstechflaschen, 6 Injektionsspritzen (je 2 ml), 6 Injektionsnadeln und 6 Reinigungstopfern
- Packungen mit 12 Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 2 ml), 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstopfern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

IntronA Injektions- oder Infusionslösung kann nach Entnahme der geeigneten Dosis aus der Durchstechflasche mittels einer sterilen Injektionsspritze direkt injiziert werden.

Detaillierte Anwendungshinweise für den subkutanen Gebrauch des Produktes werden mit der Gebrauchsinformation (Abschnitt „Wie Sie IntronA selbst injizieren“) bereitgestellt.

Herstellung von IntronA zur intravenösen Infusion: Die Infusion ist unmittelbar vor Anwendung herzustellen. Für die Abmessung der geforderten Dosis kann irgendeine der Durchstechflaschen verwendet werden; die Endkonzentration des Interferons in der physiologischen Kochsalzlösung darf jedoch nicht kleiner als 0,3 Millionen I.E./ml sein. Die passende IntronA-Dosis wird der (den) Durchstechflasche(n) entnommen, zu 50 ml einer 9 mg/ml (0,9 %ig) physiologischen Kochsalzlösung zur Injektion in einen PVC-Beutel oder eine Glasflasche zur intravenösen Anwendung hinzugefügt und über die Dauer von 20 Minuten verabreicht.

**Kein anderes Arzneimittel darf gleichzeitig mit IntronA infundiert werden.**

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln ist IntronA Injektions- oder Infusionslösung vor Verabreichung visuell auf nicht gelöste Teilchen und Verfärbungen zu prüfen. Die Lösung sollte klar und farblos sein.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. März 2000  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. März 2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IntronA 18 Millionen I.E./3 ml Injektions- oder Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche Injektions- oder Infusionslösung enthält 18 Millionen I.E. des rekombinanten Interferon alfa-2b, hergestellt aus *E. coli* mittels rekombinanter DNA-Technologie, in 3 ml Lösung.

1 ml Lösung enthält 6 Millionen I.E. Interferon alfa-2b.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektions- oder Infusionslösung.

Klare und farblose Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Chronische Hepatitis B

Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B, die im Serum Marker für eine Hepatitis-B-Virus-Replikation (Vorhandensein von Hepatitis-B-Virus-DNA (HBV-DNA) und Hepatitis-B-Antigen (HBeAg)), erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT (GPT)-Werte) und eine histologisch nachgewiesene aktive Leberentzündung und/oder Fibrose aufweisen.

#### Chronische Hepatitis C

Vor Behandlungsbeginn mit IntronA sollten die Ergebnisse von klinischen Studien zum Vergleich von IntronA mit pegyliertem Interferon berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Erwachsene*

IntronA ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die erhöhte Transaminasewerte ohne Leberdekomensation haben und die Hepatitis-C-Virus-RNA(HCV-RNA)-positiv sind (siehe Abschnitt 4.4).

Die beste Art, IntronA bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin.

#### *Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche*

IntronA ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekomensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind.

Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induziert, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führte.

Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Haarzellenleukämie

Behandlung von Patienten mit Haarzellenleukämie.

## Chronische myeloische Leukämie

### *Monotherapie*

Behandlung erwachsener Patienten mit Philadelphia-Chromosom- oder bcr/abl-translokationspositiver, chronischer myeloischer Leukämie.

Klinische Erfahrungen zeigen, dass bei der Mehrheit der behandelten Patienten ein hämatologisches und zytogenetisches Ansprechen in verschieden starkem Ausmaß erreicht werden kann. Ein zytogenetisches Ansprechen von starkem Ausmaß ist definiert durch  $< 34\%$  Ph<sup>+</sup>-Leukämie-Zellen im Knochenmark, während ein schwaches Ansprechen definiert ist durch  $\geq 34\%$ , jedoch  $< 90\%$  Ph<sup>+</sup>-Zellen im Knochenmark.

### *Kombinationstherapie*

Die Anwendung der Kombinationstherapie von Interferon alfa-2b mit Cytarabin (Ara-C) während der ersten 12 Behandlungsmonate zeigte eine signifikante Erhöhung der starken zytogenetischen Ansprechrate (Major Response) sowie eine signifikante Erhöhung der Gesamtüberlebensrate nach 3 Jahren im Vergleich zur Interferon-alfa-2b-Monotherapie.

## Multiplles Myelom

Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50 %ige Reduktion des Myelomproteins).

Gegenwärtige klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit Interferon alfa-2b die Plateauphase verlängert; jedoch wurden Effekte auf die Gesamtüberlebenszeit nicht endgültig bewiesen.

## Follikuläre Lymphome

Therapie follikulärer Lymphome mit großer Tumormasse zusätzlich zu geeigneter Kombinations-Chemotherapie zur Induktion wie CHOP-ähnliche Behandlungsschemata. Eine große Tumormasse liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft: Tumorgöße über 7 cm ("bulky disease"), Beteiligung von 3 oder mehr Lymphknoten (jeder  $> 3$  cm), Allgemeinsymptome (Gewichtsverlust  $> 10\%$ , Pyrexie  $> 38\text{ °C}$  für mehr als 8 Tage oder Nachtschweiß), über den Nabel hinausgehende Milzvergrößerung, ausgeprägte Organobstruktion oder Kompressionssyndrom, orbitale oder epidurale Beteiligung, seröser Erguss oder Leukämie.

## Karzinoid

Behandlung von Karzinoiden mit Lymphknoten- oder Lebermetastasen und "Karzinoidsyndrom".

## Malignes Melanom

Als adjuvante Therapie bei Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, z. B. Patienten mit primärem oder rezidivierendem (klinischem oder pathologischem) Befall der Lymphknoten.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Therapie darf nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankung eingeleitet werden.

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Es muss eine geeignete Darreichungsform und Stärke gewählt werden.

Wenn bei irgendeiner Indikation im Verlauf der Behandlung mit IntronA Nebenwirkungen auftreten, ist eine Dosismodifikation vorzunehmen oder die Behandlung vorübergehend abzusetzen, bis sich die Nebenwirkungen wieder zurückgebildet haben. Im Falle einer länger anhaltenden oder rezidivierend auftretenden Intoleranz gegenüber IntronA, auch nach entsprechender Dosismodifikation bzw. bei Progression der Erkrankung, ist die Behandlung mit IntronA abzubrechen. Bei subkutaner Verabreichung im Rahmen einer Erhaltungstherapie kann der Patient die Injektionen selbst vornehmen, wenn dies der Arzt befürwortet.

### Chronische Hepatitis B

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene liegt bei 5 bis 10 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 4 bis 6 Monaten und wird subkutan injiziert.

Die verabreichte Dosis ist um 50 % zu reduzieren, wenn hämatologische Störungen (Leukozyten  $< 1.500/\text{mm}^3$ , Granulozyten  $< 1.000/\text{mm}^3$ , Thrombozyten  $< 100.000/\text{mm}^3$ ) auftreten.

Die Behandlung ist abzubrechen, wenn eine schwerwiegende Leukopenie ( $< 1.200/\text{mm}^3$ ), schwerwiegende Neutropenie ( $< 750/\text{mm}^3$ ) oder schwerwiegende Thrombozytopenie ( $< 70.000/\text{mm}^3$ ) auftritt.

Für alle Patienten: Falls sich nach drei- bis viermonatiger Behandlung keine Besserung bezüglich der Serum-HBV-DNA abzeichnet (bei der maximal tolerierten Dosis) ist die IntronA-Therapie abzubrechen.

### Chronische Hepatitis C

#### *Erwachsene*

IntronA wird subkutan in einer Dosierung von 3 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin an erwachsene Patienten verabreicht.

#### *Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche*

IntronA 3 Mio. I.E./m<sup>2</sup> wird subkutan dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) verabreicht in Kombination mit Ribavirin Kapseln oder Lösung zum Einnehmen, welche verteilt auf zwei Dosen täglich mit dem Essen oral eingenommen werden bzw. wird (morgens und abends).

(Siehe Fachinformation zu Ribavirin Kapseln zur Dosierung von Ribavirin Kapseln und zu den Richtlinien für die Dosierungsanpassung bei der Kombinationstherapie. Für Kinder, die  $< 47$  kg wiegen oder keine Kapseln schlucken können, siehe Fachinformation der Ribavirin Lösung zum Einnehmen.)

#### *Rückfall-Patienten (Erwachsene)*

IntronA wird in Kombination mit Ribavirin gegeben. Aufgrund von Ergebnissen aus klinischen Studien, zu denen Daten über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten IntronA in Kombination mit Ribavirin über eine Dauer von 6 Monaten erhalten.

#### *Nicht vorbehandelte Patienten (Erwachsene)*

Die Wirksamkeit von IntronA wird durch die kombinierte Anwendung mit Ribavirin erhöht. IntronA ist allein nur in Fällen einer Unverträglichkeit gegenüber Ribavirin oder wenn Ribavirin kontraindiziert ist, zu verabreichen.

#### *- IntronA in Kombination mit Ribavirin*

Aufgrund von Ergebnissen klinischer Studien, zu denen Daten für eine 12-monatige Behandlung vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten IntronA zusammen mit Ribavirin über eine Dauer von mindestens 6 Monaten erhalten.

Die Behandlung ist weitere 6 Monate (d. h. insgesamt 12 Monate) bei Patienten mit Virus-Genotyp 1 (bestimmt durch einen Test vor der Behandlung) und hoher Viruslast vor der Behandlung fortzusetzen, die nach 6 Monaten einen negativen Serum-HCV-RNA-Nachweis zeigen.

Andere negative prognostische Faktoren (Alter  $> 40$  Jahre, männlich, Bindegewebsbrücke) sind in Betracht zu ziehen, um die Behandlung auf 12 Monate zu verlängern.

In klinischen Studien wurde festgestellt, dass Patienten, die nach 6-monatiger Behandlung kein virologisches Ansprechen auf die Therapie zeigten (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze), auch kein virologisches Langzeitansprechen (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze 6 Monate nach Absetzen der Therapie) zeigten.

#### - IntronA allein

Die optimale Therapiedauer mit IntronA allein ist noch nicht vollständig evaluiert worden, jedoch wird zu einer Therapie zwischen 12 und 18 Monaten geraten.

Es wird empfohlen, dass Patienten mindestens 3 bis 4 Monate mit IntronA allein behandelt werden und dann der HCV-RNA-Status bestimmt wird. Die Behandlung ist bei Patienten fortzusetzen, bei denen ein negativer HCV-RNA-Nachweis vorliegt.

#### *Nicht vorbehandelte Patienten (Kinder und Jugendliche)*

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von IntronA in Kombination mit Ribavirin wurde an Kindern und Jugendlichen untersucht, die zuvor nicht wegen chronischer Hepatitis C behandelt worden waren.

#### Behandlungsdauer bei Kindern und Jugendlichen

- Genotyp 1: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 1 Jahr. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung kein virologisches Ansprechen zeigten (negativer Vorhersagewert 96 %), doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Kombinationstherapie mit IntronA und Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um  $< 2 \log_{10}$  gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.
- Genotyp 2/3: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 24 Wochen.

#### Haarzellenleukämie

Die empfohlene Dosis beträgt 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup>, die dreimal wöchentlich (jeden 2. Tag) subkutan verabreicht wird, sowohl für splenektomierte als auch für nicht splenektomierte Patienten. Bei den meisten Patienten mit Haarzellenleukämie beginnt die Normalisierung eines oder mehrerer hämatologischer Parameter im Verlauf des ersten bis zweiten Behandlungsmonats mit IntronA. Bis zur Besserung aller drei hämatologischer Parameter (Granulozytenzahl, Thrombozytenzahl und Hämoglobin) kann es sechs Monate oder länger dauern. Das Dosierungsschema sollte bis zur Manifestation einer raschen Progression des Krankheitsbildes oder einer deutlichen Unverträglichkeit beibehalten werden.

#### Chronische myeloische Leukämie

Die empfohlene Dosis von IntronA beträgt 4 bis 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup>, die täglich subkutan injiziert wird. Einige Patienten profitierten davon, wenn sie IntronA 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich subkutan zusammen mit Cytarabin (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> täglich subkutan über 10 Tage im Monat (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 40 mg) erhielten. Unter Kontrolle der Leukozytenzahl ist die maximal tolerierbare IntronA-Dosis (4 bis 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich) zur Erhaltung der hämatologischen Remission zu verabreichen.

Die IntronA-Behandlung muss nach 8 bis 12 Wochen Behandlung abgebrochen werden, wenn nicht wenigstens eine partielle hämatologische Remission oder eine klinisch bedeutende Zellreduktion erreicht wurde.

#### Multiples Myelom

##### *Erhaltungstherapie*

Bei Patienten, die sich nach einer initialen Induktions-Chemotherapie in der Plateau-Phase befinden (mehr als 50 %ige Reduktion des Myelomproteins), kann Interferon alfa-2b als Monotherapie eingesetzt werden, und zwar mit einer Dosis von 3 Millionen I.E./m<sup>2</sup> subkutan dreimal in der Woche (jeden 2. Tag).

#### Follikuläre Lymphome

Zusätzlich zur Chemotherapie kann Interferon alfa-2b mit einer Dosis von 5 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über die Dauer von 18 Monaten subkutan verabreicht werden. CHOP-ähnliche Behandlungsschemata werden empfohlen, aber klinische Erfahrungen liegen nur vor für CHVP (Kombination von Cyclophosphamid, Doxorubicin, Teniposid und Prednisolon).

### Karzinoid

Die übliche Dosis beträgt 5 Millionen I.E. (3 bis 9 Millionen I.E.) dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) und wird subkutan verabreicht. Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung kann eine tägliche Dosis von 5 Millionen I.E. erforderlich sein. Die Behandlung ist während und nach der Operation zu unterbrechen. Die Therapie kann so lange fortgesetzt werden, wie der Patient auf die Interferon-alfa-2b-Behandlung anspricht.

### Malignes Melanom

Als Induktionstherapie wird Interferon alfa-2b in einer Dosis von 20 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich für 5 Tage in der Woche über einen Zeitraum von 4 Wochen intravenös verabreicht; die entsprechende Interferon-alfa-2b-Dosis wird zu einer Kochsalzlösung zur Injektion 9 mg/ml (0,9 %) hinzugefügt und als 20-minütige Infusion verabreicht (siehe Abschnitt 6.6). Für die Erhaltungstherapie ist die empfohlene Dosis 10 Millionen I.E./m<sup>2</sup> dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 48 Wochen und wird subkutan verabreicht.

Wenn während der Behandlung mit Interferon alfa-2b schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftreten, insbesondere ein Abfall der Granulozyten unter 500/mm<sup>3</sup> oder ein Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferase-Anstieg (ALT (GPT)/AST (GOT)-Anstieg) über das 5-fache des Normalwertes, ist die Behandlung so lange zu unterbrechen, bis diese unerwünschten Ereignisse abgeklungen sind. Die Interferon-alfa-2b-Behandlung ist dann wieder mit der Hälfte der ursprünglichen Dosierung zu beginnen. Hält nach Dosisanpassung die Unverträglichkeit weiter an bzw. fallen die Granulozyten unter 250/mm<sup>3</sup> oder steigen die ALT (GPT)/AST (GOT)-Werte über das 10-fache des Normalwertes, ist die Therapie mit Interferon alfa-2b abzubrechen.

Obwohl die optimale (Mindest-)Dosis zur Erzielung eines vollen klinischen Erfolges nicht bekannt ist, müssen die Patienten mit der empfohlenen Dosis behandelt werden, die nur bei Unverträglichkeit, wie oben beschrieben, modifiziert werden sollte.

Für die Verabreichung von IntronA können entweder Einmalinjektionsspritzen aus Glas oder Plastik verwendet werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Anamnestisch vorbestehende schwere Herzerkrankungen, wie z. B. Herzinsuffizienz, vor kurzem erlittener Herzinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen.
- Schwere Funktionsstörungen der Leber oder Nieren, auch wenn sie durch Metastasen verursacht werden.
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS) (siehe Abschnitt 4.4).
- Chronische Hepatitis mit dekompenzierter Leberzirrhose.
- Chronische Hepatitis bei Patienten mit gleichzeitiger oder kurz zuvor beendeter immunsuppressiver Behandlung. Nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung.
- Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte; immunsupprimierte Transplantatempfänger.
- Vorbestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch herkömmliche Therapiemaßnahmen beherrschen lässt.
- Kombination von IntronA mit Telbivudin.

#### *Kinder und Jugendliche*

- Bestehende oder aus der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Suizidgedanken oder Suizidversuche.

#### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### **Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS)**

Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidgedanken und Suizidversuche sind während der IntronA-Therapie und auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Bei Kindern und Jugendlichen, die mit IntronA in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, wurde häufiger von Suizidgedanken und Suizidversuchen während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z. B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz). Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet wie Mordgedanken), bipolare Störungen, Manie, Verwirrtheit und Veränderungen des Geisteszustands sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen engmaschig überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Suizid- oder Mordgedanken, wird empfohlen, die Behandlung mit IntronA abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

##### *Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen:*

Falls die Behandlung mit Interferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychischen Begleiterkrankung gewährleistet ist.

Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### *Patienten mit Substanzgebrauch/-missbrauch:*

HCV-infizierte Patienten, bei denen zeitgleich ein Substanzmissbrauch (Alkohol, Cannabis, etc.) vorliegt, haben ein erhöhtes Risiko, psychiatrische Störungen zu entwickeln oder dass sich bereits bestehende psychiatrische Störungen verstärken, wenn sie mit alfa Interferon behandelt werden. Sofern die Behandlung mit alfa Interferon bei diesen Patienten als notwendig erachtet wird, ist das Vorliegen von psychiatrischen Begleiterkrankungen und die Möglichkeit des Gebrauchs anderer Substanzen sorgfältig zu bewerten und vor Beginn der Therapie angemessen zu kontrollieren. Falls notwendig, ist als interdisziplinärer Ansatz die Konsultation eines Psychotherapeuten oder Suchttherapeuten zu erwägen, um den Patienten einschätzen, therapieren und begleiten zu können. Die Patienten sind während der Therapie und auch nach Behandlungsende engmaschig zu überwachen. Frühzeitige Intervention wird empfohlen bei Wiederauftreten oder Entwicklung von psychiatrischen Störungen und Substanzgebrauch.

##### **Kinder und Jugendliche: Wachstum und Entwicklung (Chronische Hepatitis C)**

Während der Kombinationstherapie mit Interferon (Standard-Interferon oder pegyliertes Interferon) und Ribavirin über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen wurde bei Patienten im Alter zwischen 3 und 17 Jahren häufig eine Gewichtsabnahme und eine Wachstumshemmung beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Die verfügbaren Langzeitdaten bei Kindern, die mit der Kombinationstherapie mit Standard-Interferon und Ribavirin behandelt wurden, weisen auf eine deutliche Wachstumshemmung (Abnahme um > 15 Perzentilen der Körpergrößenperzentilen im

Vergleich zum Ausgangswert) bei 21 % der Kinder (n=20) hin, obwohl deren Behandlung mehr als 5 Jahre zurück lag. Von 14 dieser Kinder war die endgültige Körpergröße im Erwachsenenalter bekannt und es zeigte sich, dass 12 Kinder 10 bis 12 Jahre nach Therapieende weiterhin Größendefizite von > 15 Perzentilen aufwiesen.

#### *Fallspezifische Nutzen-Risiko-Abwägung bei Kindern*

Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

- Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Wachstumshemmung induzierte, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führte.
- Dieses Risiko muss gegen das Krankheitsbild des Kindes, wie etwa Nachweis einer Krankheitsprogression (insbesondere Fibrose), Begleiterkrankungen, die die Krankheitsprogression negativ beeinflussen könnten (z. B. HIV-Coinfektion) sowie Prognosefaktoren für das Ansprechen (HCV-Genotyp und Viruslast), abgewogen werden.

Um das Risiko einer Wachstumshemmung möglichst gering zu halten, sollten Kinder nach Möglichkeit erst nach dem pubertären Wachstumsschub behandelt werden. Es liegen keine Daten zu Langzeitfolgen hinsichtlich der Geschlechtsreife vor.

#### *Überempfindlichkeitsreaktionen*

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) gegenüber Interferon alfa-2b wurden bei einer Behandlung mit IntronA selten beobachtet. Tritt eine derartige Reaktion auf, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und es sind geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vorübergehende Hautausschläge erfordern keine Unterbrechung der Behandlung.

#### *Nebenwirkungen einschließlich Verzögerung der Blutgerinnung und Leberfunktionsstörungen*

Mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen können bei dem betreffenden Patienten eine Modifikation des Dosierungsschemas und in manchen Fällen ein Absetzen der IntronA-Therapie erforderlich machen. Bei Patienten mit Zirrhose ist das Risiko für Leberdekomensation und Tod durch IntronA erhöht.

Die Behandlung mit IntronA ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis abzubrechen, wenn sich bei ihnen eine Verzögerung der Blutgerinnung entwickelt, da dies auf eine Leberdekomensation hinweisen könnte.

Jeder Patient, der während der Behandlung mit IntronA Leberfunktionsstörungen entwickelt, muss engmaschig kontrolliert werden und die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Anzeichen und Symptome weiter fortschreiten.

Bei zirrhatischen Patienten sollten Leberenzyme und Leberfunktion sorgfältig überwacht werden.

#### *Blutdruckabfall*

Während der Gabe von IntronA und bis zu zwei Tage danach kann es zu einem Blutdruckabfall kommen, der gegebenenfalls unterstützender Maßnahmen bedarf.

#### *Notwendigkeit einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr*

Es muss bei Patienten, die unter Behandlung mit IntronA stehen, ständig auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden, da bei manchen Patienten ein Blutdruckabfall infolge eines Flüssigkeitsverlustes beobachtet wurde. Eine Flüssigkeitsersatztherapie kann nötig sein.

#### *Pyrexie*

Während bei der Interferon-Behandlung für gewöhnlich grippeartige Symptome mit Pyrexie einhergehen können, müssen bei anhaltender Pyrexie andere Ursachen ausgeschlossen werden.

#### *Patienten mit geschwächtem Allgemeinzustand*

IntronA muss bei Patienten mit geschwächtem Allgemeinzustand, wie z. B. bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Lungenerkrankung (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung) oder

ein zur Ketoazidose neigender Diabetes mellitus bekannt ist, vorsichtig angewendet werden. Vorsicht muss auch bei Patienten mit Gerinnungsstörungen (z. B. Thrombophlebitis, Lungenembolie) oder schwerer Myelosuppression geübt werden.

#### *Lungenerkrankungen*

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, mit Todesfolge in einigen Fällen, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit IntronA behandelt wurden. Die Ätiologie ist unklar. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.5). Jeder Patient, der Pyrexie, Husten, Dyspnoe oder andere respiratorische Symptome entwickelt, ist einer Thoraxröntgenuntersuchung zu unterziehen. Falls die Thoraxröntgenuntersuchung Lungeninfiltrate zeigt, oder Lungenfunktionsstörungen bestehen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert und gegebenenfalls die Behandlung mit Interferon alfa abgebrochen werden. Während o.g. Befunde zwar häufiger bei Patienten auftraten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa behandelt wurden, ist dies jedoch auch bei Patienten beobachtet worden, die wegen onkologischer Erkrankungen mit Interferon alfa behandelt wurden. Ein sofortiges Absetzen der Interferon-alfa-Behandlung und eine Therapie mit Kortikosteroiden scheinen mit einem Verschwinden der pulmonalen Nebenwirkungen einherzugehen.

#### *Nebenwirkungen am Auge*

Über Nebenwirkungen am Auge (siehe Abschnitt 4.8) einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-Wool-Herde, seröse Netzhautablösung und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde in seltenen Fällen berichtet. Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen. Bei jedem Patienten, der über Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes klagt oder der über andere ophthalmologische Veränderungen während der IntronA-Behandlung berichtet, ist umgehend eine vollständige Augenuntersuchung durchzuführen. Regelmäßige Augenuntersuchungen während der IntronA-Therapie werden insbesondere bei Patienten mit Störungen, die mit Retinopathie in Zusammenhang stehen können, wie z. B. Diabetes mellitus bzw. Hypertonie, empfohlen. Ein Abbruch der IntronA-Therapie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die neue oder sich verschlimmernde ophthalmologische Störungen entwickeln.

#### *Bewusstseinsstörungen, Koma und Enzephalopathie*

Stärkere Bewusstseinsstörungen und Koma, einschließlich Fälle von Enzephalopathie, wurden bei einigen, meist älteren Patienten bei höheren Dosierungen beobachtet. In der Regel sind diese Erscheinungen reversibel; in einigen Fällen dauerte es jedoch bis zu drei Wochen bis zur völligen Rückbildung der Symptome. In sehr seltenen Fällen traten nach Gabe hoher Dosen von IntronA Krampfanfälle auf.

#### *Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen*

Erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Herzinsuffizienz oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, müssen engmaschig kontrolliert werden, wenn sie mit IntronA behandelt werden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen und/oder mit Karzinomen im fortgeschrittenen Stadium vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm angefertigt wird. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch einen Abbruch der IntronA-Behandlung notwendig machen. Es existieren keine Daten für Kinder und Jugendliche mit Herzerkrankung in der Vorgeschichte.

#### *Hypertriglyzeridämie*

Hypertriglyzeridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyzeridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen.

### *Patienten mit Psoriasis und Sarkoidose*

Aufgrund von Berichten, dass Interferon alfa vorbestehende, Psoriasis-ähnliche Erkrankungen und Sarkoidose verschlimmert, wird die Anwendung von IntronA bei Patienten mit Psoriasis oder Sarkoidose nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

### *Abstoßung von Nieren- und Lebertransplantaten*

Vorläufige Daten weisen darauf hin, dass eine Therapie mit Interferon alfa mit erhöhten Abstoßungsraten für Nierentransplantate verbunden sein könnte. Über die Abstoßung von Lebertransplantaten wurde ebenfalls berichtet.

### *Autoantikörper und Autoimmunerkrankungen*

Während der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde über Auftreten von Autoantikörpern und Autoimmunerkrankungen berichtet. Bei Patienten, die für eine Entwicklung von Autoimmunerkrankungen prädisponiert sind, kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome bestehen, die auf Autoimmunerkrankungen hinweisen, sollten mit Sorgfalt untersucht werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Weiterbehandlung mit Interferon ist bei diesen Patienten neu zu beurteilen (siehe auch Abschnitt 4.4 Chronische Hepatitis C, Monotherapie (Schilddrüsenveränderungen) und Abschnitt 4.8).

Bei mit Interferon behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Syndromen berichtet. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse entzündliche Erkrankung, die die Augen, das Gehörssystem, die Meningen und die Haut betrifft. Falls ein Verdacht auf ein VKH-Syndrom besteht, sollte die antivirale Behandlung abgesetzt und eine Therapie mit Kortikosteroiden erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Begleitende Chemotherapie

Die gleichzeitige Verabreichung von IntronA mit anderen Chemotherapeutika (z. B. Ara-C, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Teniposid) kann zu einem erhöhten Toxizitätsrisiko (Schweregrad und Dauer) führen, das aufgrund des begleitend verabreichten Arzneimittels lebensbedrohlich oder tödlich sein kann. Zu den am häufigsten beobachteten potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen oder Nebenwirkungen mit Todesfolge zählen Mukositis, Diarrhö, Neutropenie, Nierenschädigung und Störungen des Elektrolytgleichgewichts. Wegen des erhöhten Toxizitätsrisikos muss für IntronA und die begleitend verabreichten Chemotherapeutika eine sorgfältige Dosisanpassung vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn IntronA gemeinsam mit Hydroxyurea angewendet wird, kann sich die Häufigkeit und der Schweregrad von kutanen Vaskulitiden erhöhen.

### Chronische Hepatitis C

#### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Bei allen Patienten in Studien zur chronischen Hepatitis C erfolgte eine Leberbiopsie vor ihrem Einschluss, aber in manchen Fällen (z. B. Patienten mit Genotyp 2 und 3) kann eine Behandlung ohne histologische Bestätigung durchgeführt werden. Aktuelle Behandlungsrichtlinien sollten zu Rate gezogen werden, ob eine Leberbiopsie vor Behandlungsbeginn erforderlich ist.

#### *Monotherapie*

Vereinzelt kam es bei erwachsenen Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit IntronA behandelt wurden, zu Schilddrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypo- oder Hyperthyreose manifestierten. In klinischen Studien, in denen IntronA angewendet wurde, entwickelten 2,8 % aller Patienten Schilddrüsenveränderungen. Diese ließen sich durch konventionelle Therapiemaßnahmen zur Behandlung von Schilddrüsenfunktionsstörungen beheben. Der genaue Wirkmechanismus von IntronA, der den Schilddrüsenveränderungen zugrunde liegt, ist nicht bekannt. Bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C sollte vor Beginn der Behandlung mit IntronA der Thyreotropin (TSH)-Spiegel im Serum bestimmt werden. Jede zu diesem Zeitpunkt diagnostizierte Schilddrüsenerkrankung sollte zunächst der üblichen Therapie zugeführt werden. Die Behandlung mit IntronA kann dann eingeleitet werden, wenn sich der TSH-Spiegel durch medikamentöse Behandlung

im Normbereich einstellen lässt. Wenn ein Patient im Verlauf der Behandlung mit IntronA Symptome entwickelt, die den Verdacht auf eine Schilddrüsendysfunktion erwecken, ist der TSH-Spiegel zu bestimmen. Falls eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit IntronA unter der Bedingung fortgesetzt werden, dass man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht. Durch Absetzen von IntronA kann eine unter der Therapie aufgetretene Schilddrüsendysfunktion nicht rückgängig gemacht werden (siehe auch Zusätzliche Kontrolle der Schilddrüsenfunktion bei Kindern und Jugendlichen).

#### *Zusätzliche Kontrolle der Schilddrüsenfunktion bei Kindern und Jugendlichen*

Annähernd 12 % der Kinder, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, entwickelten erhöhte Thyreoidea-stimulierendes-Hormon (TSH)-Werte. Weitere 4 % zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer IntronA-Therapie müssen der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenerkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Eine IntronA-Therapie kann begonnen werden, wenn der TSH-Spiegel durch Medikation im Normalbereich gehalten werden kann. Schilddrüsenfunktionsstörungen während der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin sind beobachtet worden. Falls eine Schilddrüsenerkrankung festgestellt wird, sollten die Schilddrüsenwerte kontrolliert und der Patient medizinisch angemessen behandelt werden. Kinder und Jugendliche sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung untersucht werden (z. B. TSH).

#### *HCV/HIV-Co-infektion*

Patienten, die zusätzlich eine HIV-Infektion haben und eine hochaktive anti-retrovirale Therapie (HAART) erhalten, können unter Umständen ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Vorsicht ist angebracht, wenn IntronA und Ribavirin zur HAART-Therapie hinzugefügt werden (siehe Ribavirin-Fachinformation). Patienten, die IntronA und Ribavirin als Kombinationstherapie und Zidovudin erhalten, könnten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Anämie haben.

Co-infizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa-Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen.

#### *Zahn- und Zahnfleischerkrankungen*

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die IntronA und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von IntronA und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies auftritt, sollte ihnen geraten werden, danach den Mund gründlich auszuspülen.

#### Labortests

Die üblichen hämatologischen und klinisch-chemischen Blutuntersuchungen (komplettes Blutbild und Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Leberenzyme, Serumprotein, Serumbilirubin und Serumkreatinin) sind bei allen Patienten sowohl vor als auch in regelmäßigen Abständen während jeder systemischen Behandlung mit IntronA durchzuführen.

Während der Behandlung bei Hepatitis B oder C wird empfohlen, diese Untersuchungen in der 1., 2., 4., 8., 12. und 16. Woche und danach jeden zweiten Monat während des Behandlungszeitraumes vorzunehmen. Auch wenn während der IntronA-Behandlung die GPT (ALT)-Spiegel um das 2- oder Mehrfache ansteigen, kann die Therapie mit IntronA fortgesetzt werden, so lange keine Anzeichen und Symptome einer Leberinsuffizienz auftreten. Folgende Leberfunktionsbestimmungen sind bei erhöhten ALT(GPT)-Werten alle 2 Wochen durchzuführen: ALT (GPT), Thromboplastinzeit, alkalische Phosphatase, Albumin und Bilirubin.

Bei Patienten, die wegen eines malignen Melanoms behandelt werden, sollten die Leberfunktion und die Leukozyten bzw. das Differentialblutbild während der Induktionsphase wöchentlich und während der Erhaltungsphase monatlich überprüft werden.

#### Auswirkungen auf die Fertilität

Interferon kann die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.6 und Abschnitt 5.3).

#### Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von IntronA

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 3 ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Betäubungsmittel, Schlafmittel oder Sedativa dürfen nur mit Vorsicht gleichzeitig mit IntronA verabreicht werden.

Die Wechselwirkungen zwischen IntronA und anderen Arzneimitteln sind noch nicht vollständig evaluiert. Es ist Vorsicht geboten, wenn IntronA gleichzeitig mit anderen potenziell myelosuppressiven Substanzen verabreicht wird.

Interferone können oxidative Stoffwechselprozesse beeinträchtigen. Dies muss bei einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die einem solchen Metabolisierungsweg unterliegen, berücksichtigt werden, wie z. B. bei den Xanthinderivaten Theophyllin und Aminophyllin. Während einer zusätzlichen Therapie mit Xanthinen müssen daher der Theophyllinspiegel im Serum kontrolliert und die Dosierung gegebenenfalls angepasst werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, in einigen Fällen mit Todesfolge, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit IntronA behandelt wurden. Die Ätiologie ist unklar. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Verabreichung von IntronA mit anderen Chemotherapeutika (wie z. B. Ara-C, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Teniposid) kann zu einem erhöhten Toxizitätsrisiko (Schweregrad und Dauer) führen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Eine klinische Studie, die die Kombination von 600 mg Telbivudin täglich mit 180 Mikrogramm pegyliertem Interferon alfa-2a einmal in der Woche subkutan angewendet untersuchte, zeigte, dass diese Kombination mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie verbunden ist. Der diesen Effekten zugrundeliegende Mechanismus ist nicht bekannt (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5 der Fachinformation von Telbivudin). Darüber hinaus wurden die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Telbivudin in Kombination mit Interferonen zur Behandlung der chronischen Hepatitis B nicht gezeigt. Deshalb ist die Kombination von IntronA mit Telbivudin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Bei Frauen, die mit humanem Leukozyten-Interferon behandelt wurden, wurden verminderte Estradiol- und Progesteronspiegel im Serum beschrieben.

IntronA ist bei fertilen Männern mit Vorsicht einzusetzen.

#### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Ribavirin verursacht schwerwiegende Geburtsschäden, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Es muss daher besonders darauf geachtet werden, eine Schwangerschaft bei Patientinnen oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die IntronA in Kombination mit Ribavirin erhalten, zu vermeiden. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten oder ihre Partnerinnen müssen während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Ribavirin.

#### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. IntronA ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der potenzielle Nutzen die Gefahren für den Fetus rechtfertigt.

#### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Die Therapie mit Ribavirin ist kontraindiziert bei schwangeren Frauen.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile des Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie unter Umständen während der Behandlung mit IntronA Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrtheit entwickeln und dass daher empfohlen wird, das Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin bezüglich der mit Ribavirin in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

In klinischen Studien, die in vielen unterschiedlichen Anwendungsgebieten und mit vielen verschiedenen Dosierungen durchgeführt wurden (von 6 Mio. I.E./m<sup>2</sup>/Woche bei Haarzellenleukämie bis zu 100 Mio. I.E./m<sup>2</sup>/Woche beim Melanom), zählten zu den am häufigsten geschilderten unerwünschten Ereignissen Pyrexie, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Myalgie. Die Symptome Pyrexie und Abgeschlagenheit bildeten sich meist innerhalb von 72 Stunden nach Unterbrechung oder Absetzen der Therapie zurück.

#### Erwachsene

In klinischen Studien mit Hepatitis-C-Infizierten wurden die Patienten mit IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin über die Dauer von einem Jahr behandelt. Alle Patienten in diesen Studien erhielten 3 Mio. I.E. IntronA dreimal in der Woche. **Tabelle 1** zeigt die Häufigkeit der von Patienten berichteten (behandlungsbedingten) Nebenwirkungen aus klinischen Studien an nicht vorbehandelten Patienten mit einer Behandlungsdauer von einem Jahr. Der Schweregrad war im Allgemeinen schwach bis mäßig ausgeprägt. Die in **Tabelle 1** aufgeführten Nebenwirkungen beruhen auf Erfahrungen aus klinischen Studien und Berichten nach der Markteinführung. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt:

sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Tabelle 1</b> Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Anwendung von IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin berichtet wurden	
<b>Organsysteme</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Pharyngitis*, virale Infektionen*
Häufig:	Bronchitis, Sinusitis, Herpes simplex (Resistenz), Rhinitis
Gelegentlich:	Bakterielle Infektion
Selten:	Pneumonie <sup>§</sup> , Sepsis
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig:	Leukopenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie
Nicht bekannt:	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
<b>Erkrankungen des Immunsystems<sup>§</sup></b>	
Sehr selten:	Sarkoidose, Verschlimmerung einer Sarkoidose
Nicht bekannt:	Systemischer Lupus erythematoses, Vaskulitis, rheumatoide Arthritis (neu oder verschlimmert), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, Angioödeme, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie <sup>§</sup>
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Häufig:	Hypothyreose <sup>§</sup> , Hyperthyreose <sup>§</sup>
Sehr selten:	Diabetes, Verschlechterung eines bestehenden Diabetes
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypokalzämie, Dehydratation, Hyperurikämie, Durst
Sehr selten:	Hyperglykämie, Hypertriglyzeridämie <sup>§</sup> , verstärkter Appetit
<b>Psychiatrische Erkrankungen<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Depression, Schlaflosigkeit, Angst, Gefühlsschwankungen*, körperliche Unruhe, Nervosität
Häufig:	Verwirrtheit, Schlafstörungen, verminderte Libido
Selten:	Suizidgedanken
Sehr selten:	Suizid, Suizidversuche, aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Psychose einschließlich Halluzinationen
Nicht bekannt:	Mordgedanken, Veränderung des geistigen Zustandes <sup>§</sup> , Manie, bipolare Störungen
<b>Erkrankungen des Nervensystems<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Schwindel, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Mundtrockenheit
Häufig:	Tremor, Parästhesie, Hypästhesie, Migräne, Hitzegefühl, Somnolenz, Geschmacksveränderungen
Gelegentlich:	Periphere Neuropathie
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörung, Enzephalopathie

Nicht bekannt:	Mononeuropathien, Koma <sup>§</sup>
<b>Augenerkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Verschwommenes Sehen
Häufig:	Konjunktivitis, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen, Schmerzen am Auge
Selten:	Netzhautblutungen <sup>§</sup> , Retinopathie (einschließlich Makula-Ödem), Verschluss einer Netzhautarterie oder -vene <sup>§</sup> , Optikusneuritis, Papillen-Ödem, Verlust der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes, Cotton-Wool-Herde <sup>§</sup>
Nicht bekannt	Seröse Netzhautablösung
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Häufig:	Schwindel, Tinnitus
Sehr selten:	Hörverlust, Hörstörung
<b>Herzkrankungen</b>	
Häufig:	Palpitation, Tachykardie
Selten:	Kardiomyopathie
Sehr selten:	Myokardinfarkt, kardiale Ischämie
Nicht bekannt:	Herzinsuffizienz, Perikarderguss, Arrhythmien
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Bluthochdruck
Sehr selten:	Periphere Ischämie, Hypotonie <sup>§</sup>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Epistaxis, respiratorische Störungen, verstopfte Nase, Rhinorrhö, Reizhusten
Sehr selten:	Lungeninfiltrate <sup>§</sup> , Pneumonitis <sup>§</sup>
Nicht bekannt:	Lungenfibrose, pulmonale arterielle Hypertonie <sup>#</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Übelkeit/Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhö, Stomatitis, Dyspepsie
Häufig:	Ulzerative Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Glossitis, Gingivitis, Verstopfung, lockerer Stuhlgang
Sehr selten:	Pankreatitis, Colitis ischaemica, Colitis ulcerosa, Zahnfleischbluten
Nicht bekannt:	Zahnfleischveränderungen (nicht näher beschrieben), Zahnveränderungen (nicht näher beschrieben) <sup>§</sup>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Häufig:	Hepatomegalie
Sehr selten:	Hepatotoxizität (auch mit letalem Ausgang)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*, vermehrtes Schwitzen
Häufig:	Psoriasis (neu oder verschlimmert) <sup>§</sup> , makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Erythem, Hautveränderungen
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	

Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Muskel-/Skelettschmerzen
Häufig:	Arthritis
Sehr selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, Beinkrämpfe, Rückenschmerzen
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig:	Gehäufte Blasenentleerung
Sehr selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig:	Amenorrhö, Schmerzen in der Brustdrüse, Dysmenorrhö, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderungen an der Injektionsstelle*, Erschöpfung, Muskelsteifheit, Pyrexie <sup>§</sup> , grippeartige Symptome <sup>§</sup> , Asthenie, Reizbarkeit, Schmerzen im Brustkorb, Unwohlsein
Häufig:	Schmerzen an der Injektionsstelle
Sehr selten:	Nekrose an der Injektionsstelle, Gesichtsoedem
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig:	Gewichtsabnahme

\* Diese Nebenwirkungen traten nur unter IntronA-Monotherapie als häufig auf

§ Siehe Abschnitt 4.4

# Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten

Diese Nebenwirkungen wurden auch bei IntronA allein beobachtet.

Die bei Hepatitis C beobachteten unerwünschten Ereignisse sind repräsentativ für die Nebenwirkungen, die bei Anwendung von IntronA bei anderen Indikationen berichtet wurden - mit erwarteter, dosisabhängiger Inzidenzerhöhung. In einer Studie mit adjuvanter IntronA-Hochdosistherapie bei Patienten mit Melanom war z. B. die Inzidenz von Müdigkeit, Pyrexie, Myalgie, Neutropenie/Anämie, Anorexie, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö, Schüttelfrost, grippeartigen Symptomen, Depression, Alopezie, Geschmacksveränderung und Schwindel höher als in den Studien bei Hepatitis C. Der Schweregrad erhöhte sich ebenfalls bei der Hochdosistherapie (WHO-Grad 3 und 4 bei 66 % bzw. 14 % der Patienten) im Vergleich zum leichten bis mäßigen Schweregrad, der normalerweise mit niedrigeren Dosierungen verbunden ist. Die unerwünschten Ereignisse wurden normalerweise durch Dosisanpassung beherrscht.

Bei kardiovaskulären Nebenwirkungen, vor allem in Form von Herzrhythmusstörungen, bestand anscheinend meistens eine Korrelation zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer früheren Therapie mit kardiotoxisch wirksamen Substanzen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte keine Herzerkrankung bekannt ist, wurde eine Kardiomyopathie, die nach Absetzen von Interferon alfa reversibel sein kann, selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon alfa enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für PAH (wie z. B. portale Hypertonie, HIV-Infektion, Zirrhose). Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, in der Regel einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon alfa.

Über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Störungen wurde im Zusammenhang mit alfa-Interferonen berichtet, einschließlich Schilddrüsenerkrankungen, systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis (neu oder verschlimmert), idiopathischer und thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, Vaskulitis sowie Neuropathien einschließlich Mononeuropathien (siehe auch Abschnitt 4.4).

Als klinisch signifikante Laborwertveränderungen, die am häufigsten bei einer Dosierung von mehr als 10 Millionen I.E. pro Tag auftraten, beobachtete man einen Rückgang der Granulozyten- und Leukozytenzahl, einen Abfall des Hämoglobinspiegels und der Thrombozytenzahl, einen Anstieg der alkalischen Phosphatase, der LDH, des Serumkreatinins und des Serumharnstoffspiegels. Es wurde eine mäßige und für gewöhnlich reversible Panzytopenie beobachtet. Erhöhte ALT/AST (SGPT/SGOT) Serumspiegel fand man als pathologische Veränderung bei manchen nicht an Hepatitis Erkrankten und auch vereinzelt bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B im Zusammenhang mit der Elimination von viraler DNAP.

### Kinder und Jugendliche

#### *Chronische Hepatitis C - Kombinationstherapie mit Ribavirin*

In klinischen Studien mit 118 Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren brachen 6 % die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Generell war das Nebenwirkungsprofil in der begrenzten Behandlungsgruppe untersuchter Kinder und Jugendlicher ähnlich dem der Erwachsenen, obwohl eine spezifisch pädiatrische Beobachtung, die Wachstumshemmung, während der Behandlung auftrat, die sich in der Abnahme der Körpergrößenperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 9 Perzentilen) und der Körpergewichtspozentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 Perzentilen) zeigte. In der 5-jährigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende wiesen die Kinder eine mittlere Körpergröße auf der 44. Perzentile auf, was weniger als der mediane Normwert in der Allgemeinbevölkerung und weniger als der Ausgangswert für die mittlere Körpergröße dieser Kinder war (48. Perzentile). Am Ende der Langzeitnachbeobachtung (d. h. nach bis zu 5 Jahren) bestand bei insgesamt 20 von 97 Kindern (21 %) eine um > 15 Perzentilen reduzierte Abnahme des Größenwachstums, und bei 10 dieser 20 Kinder lag die Rate des Größenwachstums um > 30 Perzentilen niedriger als vor Behandlungsbeginn. Von 14 dieser Kinder war die endgültige Körpergröße im Erwachsenenalter bekannt und es zeigte sich, dass 12 Kinder 10 bis 12 Jahre nach Therapieende weiterhin Größendefizite von > 15 Perzentilen aufwiesen. Während einer bis zu 48-wöchigen Behandlung mit IntronA und Ribavirin wurde eine Wachstumshemmung beobachtet, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führte. Bei präpubertären Kindern war die Abnahme der mittleren Perzentile für die Körpergröße vom Anfang bis zum Ende der Langzeitnachbeobachtung besonders stark ausgeprägt (siehe Abschnitt 4.4).

Des Weiteren wurde während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung häufiger von Suizidgedanken und Suizidversuchen im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten auch Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z. B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz) (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich traten Beschwerden an der Injektionsstelle, Pyrexie, Anorexie, Erbrechen und Gefühlsschwankungen bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen auf. Dosisänderungen waren bei 30 % der Patienten nötig, hauptsächlich wegen Anämie und Neutropenie.

Die in **Tabelle 2** aufgelisteten Nebenwirkungen wurden in zwei multizentrischen klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen berichtet.

Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Tabelle 2</b> Nebenwirkungen, über die sehr häufig oder häufig in klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen bei der Behandlung mit IntronA in Kombination mit Ribavirin berichtet wurde	
<b>Organsysteme</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Virale Infektionen, Pharyngitis
Häufig:	Pilzinfektion, bakterielle Infektion, pulmonale Infektion, Otitis media, Zahnabszess, Herpes simplex, Harnwegsinfektion, Vaginitis, Gastroenteritis

<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	
Häufig:	Neoplasma (nicht näher beschrieben)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Hypothyreose <sup>§</sup>
Häufig:	Hyperthyreose <sup>§</sup> , Virilismus
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypertriglyzeridämie <sup>§</sup> , Hyperurikämie, gesteigerter Appetit
<b>Psychiatrische Erkrankungen<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit
Häufig:	Suizidgedanken, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Verhaltensstörungen, körperliche Unruhe, Schlafwandeln, Angst, Nervosität, Schlafstörungen, ungewöhnliche Träume, Apathie
<b>Erkrankungen des Nervensystems<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Hyperkinesie, Tremor, Dysphonie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Konzentrationsstörungen, Somnolenz
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig:	Konjunktivitis, Augenschmerzen, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Hitzegefühl, Blässe
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Häufig:	Dyspnoe, Tachypnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, Reizung der Nasenschleimhaut, Rhinorrhö, Niesen
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen
Häufig:	Mundulzera, ulzerative Stomatitis, Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Dyspepsie, Glossitis, gastroösophagealer Reflux, rektale Beschwerden, gastrointestinale Störungen, Verstopfung, lockerer Stuhlgang, Zahnschmerzen, Zahnstörungen
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Häufig:	Abnormale Leberfunktion
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig:	Alopezie, Ausschlag
Häufig:	Photosensitivitätsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Veränderungen der Haut, Nagelveränderungen, Hautverfärbung, Pruritus, Hauttrockenheit, Erythem, Bluterguss, vermehrtes Schwitzen
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	

Sehr häufig:	Arthralgie, Myalgie, Muskel-/Skelettschmerzen
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig:	Bettnässen, Miktionsstörungen, Harninkontinenz
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig:	<u>Bei Mädchen:</u> Amenorrhö, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen <u>Bei Jungen:</u> Hodenschmerzen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Pyrexie <sup>§</sup> , grippeartige Symptome <sup>§</sup> , Unwohlsein, Reizbarkeit
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Asthenie, Ödeme, Schmerzen an der Injektionsstelle
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig:	Verminderte Wachstumsrate (nicht altersgerechte Körpergrößen- und/oder Gewichtszunahme) <sup>§</sup>
<b>Verletzung und Vergiftung</b>	
Häufig:	Hautwunden

<sup>§</sup> Siehe Abschnitt 4.4

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet, die zu akuten, klinischen Anzeichen geführt haben. Doch wie bei allen pharmakologisch wirksamen Substanzen wäre in einem solchen Fall eine symptomatische Behandlung mit häufiger Kontrolle der Vitalfunktionen und sorgfältiger Überwachung des Patienten indiziert.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Interferon alfa-2b, ATC-Code: L03A B05

Bei IntronA handelt es sich um eine sterile, stabile Formulierung von hochgereinigtem Interferon alfa-2b, das mittels rekombinanter DNA-Techniken hergestellt wird. Das rekombinante Interferon alfa-2b ist ein wasserlösliches Protein mit einem Molekulargewicht von etwa 19.300 Dalton. Es wird aus einem Klon von E. coli gewonnen, der ein gentechnologisch hergestelltes, hybridisiertes Plasmid trägt, welches ein aus humanen Leukozyten stammendes Gen für Interferon alfa-2b enthält.

Die Aktivität von IntronA wird in I.E. angegeben, wobei 1 mg des rekombinanten Interferon-alfa-2b-Proteins  $2,6 \times 10^8$  I.E. entsprechen. Als Internationale Einheiten definiert man die Aktivität von rekombinantem Interferon alfa-2b im Vergleich zur Aktivität eines internationalen Referenzpräparates

aus humanem Leukozyten-Interferon, das von der Weltgesundheitsorganisation als Standard festgesetzt wurde.

Die Interferone bilden eine Gruppe kleiner Proteinmoleküle mit einem Molekulargewicht von etwa 15.000 bis 21.000 Dalton. Sie werden als Reaktion auf Virusinfektionen oder verschiedene synthetische und biologische Auslöser von den Zellen gebildet und sezerniert. Drei Hauptgruppen von Interferonen wurden identifiziert: alfa, beta und gamma. Diese drei Hauptgruppen sind wiederum in sich nicht homogen und können mehrere verschiedene Interferon-Molekülararten enthalten. Mehr als 14 genetisch verschiedene humane alfa-Interferone wurden identifiziert. IntronA wurde als rekombinantes Interferon alfa-2b klassifiziert.

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Humane Interferonrezeptoren, die man aus humanen lymphoblastoiden (Daudi-) Zellen isoliert hatte, scheinen extrem asymmetrische Proteine zu sein. Sie besitzen eine Selektivität für humane, nicht aber murine Interferone, was auf eine Speziespezifität hinweist. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziespezifität nachgewiesen werden. Bei bestimmten Affenarten, z. B. Rhesusaffen, lässt sich jedoch mit menschlichem Typ-I-Interferon eine pharmakodynamische Stimulation erzielen.

Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Interferon, sobald es an die Zellmembran gebunden ist, eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang setzt, u. a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise verantwortlich ist für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon, wie z. B. die Inhibition der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, die Suppression der Zellproliferation und bestimmte immunmodulierende Wirkungen, wie die Verstärkung der phagozytären Aktivität von Makrophagen und die verstärkte spezifische Zytotoxizität von Lymphozyten gegenüber ihren Zielzellen. Jede dieser Wirkungen oder deren Summe kann zur therapeutischen Wirksamkeit von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b zeigte in Studien an menschlichen und tierischen Zellkultursystemen und auch an Tieren nach xenogener Transplantation humanen Tumormaterials antiproliferative Wirkungen. *In-vitro*-Untersuchungen zeigten darüber hinaus eine signifikante immunmodulierende Aktivität.

Außerdem hemmt das rekombinante Interferon alfa-2b sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es in die Stoffwechselforgänge der Wirtszelle eingreift. Dieses bewirkt eine Inhibition der Virusreplikation oder, falls es dennoch zur Replikation kommt, eine Unfähigkeit der nächsten Virengeneration, die Zelle zu verlassen.

#### Chronische Hepatitis B

Derzeitige klinische Erfahrungen an Patienten, die über eine Dauer von 4 bis 6 Monaten Interferon alfa-2b erhielten, zeigen, dass die Therapie zu einem Verschwinden von Serum-HBV-DNA führen kann. Eine Verbesserung der Leberhistologie wurde beobachtet. Bei erwachsenen Patienten mit einer Abnahme an HBeAg und HBV-DNA wurde eine signifikante Abnahme an Morbidität und Mortalität beobachtet.

Interferon alfa-2b (6 Mio. I.E./m<sup>2</sup> dreimal in der Woche über 6 Monate) wurde Kindern mit einer chronischen, aktiven Hepatitis B verabreicht. Aufgrund eines Fehlers in der Durchführung konnte keine Wirksamkeit gezeigt werden. Darüber hinaus zeigten mit Interferon alfa-2b behandelte Kinder ein vermindertes Wachstum und einige Fälle von Depressionen wurden beobachtet.

#### Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen

Bei erwachsenen Patienten, die Interferon in Kombination mit Ribavirin erhielten, betrug die erzielte Langzeitansprechrates 47 %. Eine höhere Wirksamkeit wurde bei der Kombination von pegyliertem Interferon mit Ribavirin gezeigt (Langzeitansprechrates von 61 %, erzielt in einer Studie mit therapienaiven Patienten, die eine Ribavirin-Dosis > 10,6 mg/kg erhielten, p < 0,01).

IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin ist in 4 randomisierten klinischen Phase-III-Studien an 2.552 nicht mit Interferon vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C untersucht worden. Die Studien verglichen die Wirksamkeit von IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin. Die Wirksamkeit war definiert als virologisches Langzeitsprechen 6 Monate nach Therapieende. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten eine chronische Hepatitis C, die bestätigt wurde durch einen positiven HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktions-Test (PCR) (> 100 Kopien/ml), durch eine Leberbiopsie, die einer histologischen Diagnose der chronischen Hepatitis ohne eine andere Ursache entspricht sowie durch einen abnormen ALT (GPT)-Serum-Spiegel.

IntronA wurde mit einer Dosis von 3 Mio. I.E. dreimal in der Woche als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin verabreicht. Die Mehrheit der Patienten in diesen klinischen Studien wurde über ein Jahr behandelt. Alle Patienten wurden zur Bestimmung des virologischen Langzeitsprechens weitere 6 Monate nachbeobachtet. Raten des virologischen Langzeitsprechens von Behandlungsgruppen, die über die Dauer von einem Jahr mit IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (im Rahmen von 2 Studien), sind in **Tabelle 3** aufgezeigt.

Die gleichzeitige Anwendung von IntronA und Ribavirin erhöhte die Wirksamkeit von IntronA um mindestens das Zweifache bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei nicht vorbehandelten Patienten. Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrate sind. Die erhöhte Ansprechrate auf die Kombination von IntronA + Ribavirin im Vergleich zu IntronA allein wird bei allen Untergruppen erreicht. Der relative Nutzen der Kombination von IntronA + Ribavirin ist besonders signifikant in der am schwierigsten zu behandelnden Patienten-Untergruppe (Genotyp 1 und hohe Viruslast) (**Tabelle 3**).

Die Ansprechraten in diesen Studien erhöhten sich mit der Compliance. Ungeachtet des Genotyps hatten Patienten, die IntronA in Kombination mit Ribavirin und die  $\geq 80\%$  ihrer Behandlung erhielten, ein höheres Langzeitsprechen 6 Monate nach der 1-jährigen Behandlung als die, die  $< 80\%$  ihrer Behandlung erhielten (56 % vs. 32 % in Studie C/I98-580).

<b>Tabelle 3</b> Virologisches Langzeitsprechen mit IntronA + Ribavirin (1 Jahr Behandlung) abhängig vom Genotyp und Viruslast			
<b>HCV-Genotyp</b>	<b>I</b> N=503 C95-132/I95-143	<b>I/R</b> N=505 C95-132/I95-143	<b>I/R</b> N=505 C/I98-580
<b>Alle Genotypen</b>	<b>16 %</b>	<b>41 %</b>	<b>47 %</b>
<b>Genotyp 1</b>	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 $\leq 2$ Millionen Kopien/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 Millionen Kopien/ml	3 %	27 %	29 %
<b>Genotyp 2/3</b>	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche)

I/R IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag)

### HCV/HIV-co-infizierte Patienten

Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Insgesamt war in beiden Studien bei Patienten, die IntronA mit Ribavirin erhielten, ein Ansprechen weniger wahrscheinlich als bei Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b mit Ribavirin erhielten. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in **Tabelle 4** dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte, multizentrische Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) und Ribavirin (800 mg/Tag) oder IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche) und Ribavirin (800 mg/Tag) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150 µg/Woche gewichtsbasiert) und Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) oder IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche) und Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von < 800.000 I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen mit einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit therapiert wurden.

<b>Tabelle 4</b> Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach IntronA in Kombination mit Ribavirin im Vergleich zu pegyliertem Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten						
	<b>Studie 1<sup>1</sup></b>			<b>Studie 2<sup>2</sup></b>		
	pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) + Ribavirin (800 mg)	IntronA (3 Mio. I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert <sup>a</sup>	pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150 <sup>c</sup> µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg) <sup>d</sup>	IntronA (3 Mio. I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg) <sup>d</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

Mio. I.E. = Millionen internationale Einheiten.

a: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

b: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.

c: Patienten < 75 kg erhielten 100 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b und Patienten ≥ 75 kg erhielten 150 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b.

d: Die Ribavirin-Dosis betrug 800 mg bei Patienten < 60 kg, 1.000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1.200 mg bei Patienten > 75 kg.

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

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

### Rückfall-Patienten

Insgesamt 345 Interferon-alfa-Rückfall-Patienten wurden in zwei klinischen Studien mit IntronA-Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin behandelt. Bei diesen Patienten erhöhte der Zusatz von Ribavirin zu IntronA die Wirksamkeit von IntronA, wenn es allein in der Behandlung der Hepatitis C angewendet wurde, um das 10-fache (48,6 % vs. 4,7 %). Diese Steigerung der Wirksamkeit umfasste den Verlust an Serum-HCV (< 100 Kopien/ml bestimmt durch PCR),

Verbesserung der Leberentzündung, Normalisierung der ALT (GPT)-Werte und blieb auch noch bei Bestimmung der Werte 6 Monate nach Therapieende anhaltend.

#### *Langzeitdaten zur Wirksamkeit*

Um die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitanstehens zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen, wurden 1.071 Patienten in eine groß angelegte klinische Studie eingeschlossen, die in einer vorherigen klinischen Prüfung mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b oder nicht pegyliertem Interferon alfa-2b/Ribavirin behandelt worden waren. 462 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet. Nur 12 der 492 Patienten mit Langzeitanstehen erlitten während dieser Studie einen Rückfall.

Die Kaplan-Meier-Schätzung für ein anhaltendes Langzeitanstehen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 97 % mit einem 95 % Konfidenzintervall von [95 %, 99 %].

Das virologische Langzeitanstehen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

#### Chronische Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen

Drei klinische Studien wurden bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt, zwei mit Standard-Interferon und Ribavirin und eine mit pegyliertem Interferon und Ribavirin. Patienten, die IntronA und Ribavirin erhielten, sprachen weniger häufig auf die Therapie an als Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b und Ribavirin erhielten.

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 16 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachgewiesener HCV-RNA (durch ein Zentrallabor mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR-Assays) waren in zwei multizentrische Studien eingebunden und erhielten 3 Mio. I.E./m<sup>2</sup> IntronA dreimal in der Woche und 15 mg/kg Ribavirin täglich für 1 Jahr, gefolgt von 6 Monaten Nachbeobachtung nach Therapieende. Insgesamt waren 118 Patienten eingebunden: 57 % männlich, 80 % kaukasisch und 78 % Genotyp 1, 64 % ≤ 12 Jahre. Die Studienpopulation bestand hauptsächlich aus Kindern mit leicht- bis mittelgradiger Hepatitis C. In den zwei multizentrischen Studien waren die Raten des virologischen Langzeitanstehens bei Kindern und Jugendlichen denen bei Erwachsenen ähnlich. Aufgrund mangelnder Daten in den zwei multizentrischen Studien bei Kindern mit weit fortgeschrittener Erkrankung und aufgrund des Nebenwirkungspotenzials muss das Nutzen-/Risikoverhältnis der Kombination von Ribavirin und Interferon alfa-2b bei dieser Population sorgfältig betrachtet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8).

Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

<b>Tabelle 5</b>	Virologisches Langzeitanstehen bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen
	<b>IntronA 3 Mio. I.E./m<sup>2</sup> dreimal in der Woche + Ribavirin 15 mg/kg/Tag</b>
Gesamtes Ansprechen <sup>a</sup> (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

\* Anzahl (%) der Patienten

<sup>a</sup> Definiert als HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze unter Verwendung eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR-Assays am Ende der Behandlung und während der Nachbeobachtung.

### Langzeitdaten zur Wirksamkeit

Insgesamt 97 pädiatrische Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zuvor im Rahmen der multizentrischen Studien mit Standard-Interferon behandelt worden waren, wurden in eine 5-jährige Langzeit-Nachbeobachtungsstudie rekrutiert. Diese Studie schlossen siebzig Prozent (68/97) der rekrutierten Patienten ab, davon 75 % (42/56) mit Langzeitansprechen. Das Ziel der Studie war die jährliche Evaluierung der Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens (SVR) sowie die Beurteilung der Auswirkungen einer fortwährenden viralen Negativität auf den klinischen Verlauf bei Patienten, die 24 Wochen nach Beendigung einer 48-wöchigen Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin ein Langzeitansprechen aufgewiesen hatten. Alle bis auf einen pädiatrischen Patienten konnten das virologische Langzeitansprechen während der Dauer der Langzeit-Nachbeobachtung nach Beendigung der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin aufrechterhalten. Die Kaplan-Meier-Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt bei pädiatrischen Patienten, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, 98 % (95 % CI: 95-100 %). Zudem zeigten 98 % (51/52) der Patienten, die in der Nachbeobachtungswoche 24 normale ALT-Werte aufgewiesen hatten, auch beim letzten Besuch weiterhin normale ALT-Werte. Die SVR nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin bedingt eine anhaltende Virusclearance mit einem daraus resultierenden Abklingen der Leberinfektion und einer klinischen „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinomen) bei Patienten mit Zirrhose aus.

### Ergebnisse aus der klinischen Studie mit pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachweisbarer HCV-RNA wurden in einer multizentrischen Studie – je nach HCV-Genotyp und Viruslast bei Studienbeginn – über 24 oder 48 Wochen mit Peginterferon alfa-2b 60 µg/m<sup>2</sup> einmal wöchentlich und Ribavirin 15 mg/kg pro Tag behandelt. Alle Patienten wurden nach Behandlungsende über 24 Wochen nachbeobachtet. Insgesamt wurden 107 Patienten behandelt, davon 52 % Mädchen, 89 % Kaukasier, 67 % mit dem HCV-Genotyp 1 und 63 % im Alter von < 12 Jahren. Das Patientenkollektiv umfasste hauptsächlich Kinder mit leichter bis mittelschwerer Hepatitis C. Aufgrund fehlender Daten zu Kindern mit weit fortgeschrittener Erkrankung und aufgrund des Potenzials für unerwünschte Wirkungen muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin bei diesem Patientenkollektiv sorgfältig abgewogen werden (siehe Peginterferon alfa-2b und Ribavirin Fachinformationen Abschnitt 4.4). Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 6** zusammengefasst.

<b>Tabelle 6</b> Rate des virologischen Langzeitansprechens (n <sup>a,b</sup> [%]) bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen, sortiert nach Genotyp und Therapiedauer – Alle Patienten		
n = 107		
	<b>24 Wochen</b>	<b>48 Wochen</b>
Alle Genotypen	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Als Responder galten Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende. Untere Nachweisgrenze: 125 I.E./ml.

b: n = Anzahl der Responder/Anzahl der Patienten mit einem bestimmten Genotyp und der entsprechend zugewiesenen Behandlungsdauer.

c: Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 24 Wochen. Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer hohen Viruslast (≥ 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 48 Wochen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von IntronA wurde an gesunden Probanden getestet, die 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> und 10 Millionen I.E. als Einmaldosis subkutan, 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> intramuskulär bzw. als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht bekamen. Die nach subkutaner und intramuskulärer Verabreichung gemessenen mittleren Interferonkonzentrationen im Serum waren ähnlich. C<sub>max</sub> trat 3 bis 12 Stunden nach Gabe der niedrigeren Dosis auf und 6 bis 8 Stunden nach Gabe der höheren Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit der Interferon-Injektionen betrug etwa zwei bis drei Stunden bzw. 6 bis 7 Stunden. Die Serumspiegel lagen 16 bzw. 24 Stunden nach der Injektion unterhalb der Nachweisgrenze. Sowohl nach subkutaner als auch nach intramuskulärer Applikation ergibt sich eine größere Bioverfügbarkeit als 100 %.

Nach intravenöser Verabreichung erreichten die Interferon-Serumspiegel gegen Infusionsende ihre Höchstwerte (135 bis 273 I.E./ml), nahmen dann etwas rascher als nach subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung des Arzneimittels ab und waren vier Stunden nach der Infusion nicht mehr nachweisbar. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa zwei Stunden.

Die Interferonspiegel im Urin lagen bei allen drei Applikationsarten unterhalb der Nachweisgrenze.

Untersuchungen auf neutralisierende Interferon-Antikörper wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die IntronA im Rahmen klinischer Studien, die unter Aufsicht von Schering-Plough durchgeführt wurden, erhielten. Neutralisierende Interferon-Antikörper sind Antikörper, die die antivirale Aktivität des Interferons "neutralisieren". Die klinische Häufigkeit, mit der systemisch behandelte Krebspatienten neutralisierende Antikörper entwickelten, betrug 2,9 %, während sie bei Patienten mit chronischer Hepatitis bei 6,2 % lag. Die nachgewiesenen Titer waren fast immer niedrig und gingen in der Regel nicht mit einem Verlust des Ansprechens oder anderen Autoimmunprozessen einher. Bei Hepatitis-Patienten wurde kein Verlust des Ansprechens beobachtet, was offenbar auf die niedrigen Titer zurückzuführen war.

### *Kinder und Jugendliche*

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Mehrfachdosierung für IntronA Injektion und Ribavirin Kapseln für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 16 Jahren mit chronischer Hepatitis C sind in **Tabelle 7** zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von IntronA und Ribavirin (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

<b>Tabelle 7</b> Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für IntronA und Ribavirin Kapseln bei Verabreichung an Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis C		
<b>Parameter</b>	<b>Ribavirin</b> 15 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen (n = 17)	<b>IntronA</b> 3 Mio. I.E./m <sup>2</sup> dreimal in der Woche (n = 54)
T <sub>max</sub> (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Scheinbare Clearance l/h/kg	0,27 (27)	nicht durchgeführt

\*AUC<sub>12</sub> (ng·h/ml) für Ribavirin; AUC<sub>0-24</sub> (I.E.·h/ml) für IntronA

### *Übergang in die Samenflüssigkeit:*

Der Übergang von Ribavirin in den Samen wurde untersucht. Die Ribavirin-Konzentration in der Samenflüssigkeit, im Vergleich zum Serum, ist etwa doppelt so hoch. Allerdings ist die systemische Exposition von Ribavirin bei einer Partnerin eines unter Behandlung stehenden Patienten nach Sexualkontakt bewertet worden und bleibt im Vergleich zu den therapeutischen Plasmaspiegeln von Ribavirin extrem begrenzt.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Obwohl Interferon im Allgemeinen als speziesspezifisch betrachtet wird, wurden Toxizitätsstudien am Tier durchgeführt. Injektionen mit humanem, rekombinanten Interferon alfa-2b für bis zu 3 Monate ergaben keinen Hinweis auf Toxizität bei Mäusen, Ratten und Kaninchen. Die tägliche Verabreichung von  $20 \times 10^6$  I.E./kg/Tag über 3 Monate verursachte bei Cynomolgus-Affen keine merkliche Toxizität. Toxizität wurde bei Affen gezeigt, die  $100 \times 10^6$  I.E./kg/Tag über 3 Monate erhielten.

Bei Studien mit Interferon an nicht humanen Primaten wurden Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Reproduktionsstudien am Tiermodell ergaben, dass das rekombinante Interferon alfa-2b bei Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen besaß und keinen nachteiligen Effekt auf die Schwangerschaft, die fetale Entwicklung und die Reproduktionsfähigkeit bei den Nachkommen der behandelten Ratten ausübte. Bei *Macaca mulatta* (Rhesus-Affen) konnte man für Interferon alfa-2b nach Gabe des 90- und 180-fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup> abortive Wirkungen nachweisen. Fehlgeburten wurden bei allen Dosisgruppen (7,5 Millionen, 15 Millionen und 30 Millionen I.E./kg) beobachtet und waren statistisch signifikant zur Kontrollgruppe bei der mittleren und hohen Dosisgruppe (die dem 90- und 180-fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup> entsprachen). Von hohen Dosen anderer Formen von Interferonen der alfa- und beta-Klasse ist jedoch bekannt, dass sie bei Rhesusaffen dosisabhängige anovulatorische und abortive Wirkungen hervorrufen.

Studien zur Mutagenität von Interferon alfa-2b ließen diesbezüglich keine unerwünschten Ereignisse erkennen.

#### IntronA in Kombination mit Ribavirin

Es wurden keine Studien bei jungen Tieren durchgeführt, um die Auswirkungen der Behandlung mit Interferon alfa-2b auf das Wachstum, die Entwicklung, Geschlechtsreife und das Verhalten zu untersuchen. Präklinische juvenile Toxizitätsergebnisse haben eine geringe dosisabhängige Abnahme der Gesamtgröße bei neugeborenen Ratten, die mit Ribavirin behandelt wurden, gezeigt (beachten Sie Abschnitt 5.3 der Fachinformation zu Ribavirin, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin verabreicht werden soll).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumhydrogenphosphat  
Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O  
Natriumedetat (Ph.Eur.)  
Natriumchlorid  
Metacresol (Ph.Eur.)  
Polysorbat 80  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen des Behältnisses: Chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurden für 28 Tage bei 2 °C–8 °C gezeigt.

Ist das Behältnis erst einmal geöffnet, so kann aus mikrobiologischer Sicht das Arzneimittel bis zu 28 Tage bei 2 °C–8 °C gelagert werden. Andere Aufbrauchfristen und Aufbewahrungsbedingungen liegen in der Verantwortung des Anwenders.

Innerhalb der Haltbarkeitsdauer kann die Lösung zu Transportzwecken für einen Zeitraum von bis zu 7 Tagen bei bis zu 25 °C vor Anwendung aufbewahrt werden. IntronA kann innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraums jederzeit in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Falls das Produkt während dieses 7-Tage-Zeitraums nicht angewendet wird, darf es nicht wieder im Kühlschrank gelagert werden, sondern muss entsorgt werden.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Für Lagerungsbedingungen des Arzneimittels siehe auch Abschnitt 6.3.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

3 ml Lösung (entsprechend 18 Mio. I.E.) sind in einer Mehrfachdosis-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen (Halobutyl-Gummi) in einer flip-off-Bördelkappe (Aluminium) mit einer Kappe (Polypropylen) enthalten.

IntronA wird angeboten in:

- Packungen mit 1 Durchstechflasche
- Packungen mit 1 Durchstechflasche, 6 Injektionsspritzen (je 1 ml), 6 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfern
- Packungen mit 1 Durchstechflasche, 6 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit aufgesetzter Nadel und Nadelsicherheitsverschluss und 12 Reinigungstupfern
- Packungen mit 2 Durchstechflaschen
- Packungen mit 2 Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 1 ml), 12 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfern
- Packungen mit 2 Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 1ml) mit aufgesetzter Nadel und Nadelsicherheitsverschluss und 24 Reinigungstupfern
- Packungen mit 12 Durchstechflaschen
- Packungen mit 12 Durchstechflaschen, 72 Injektionsspritzen (je 1 ml), 72 Injektionsnadeln und 144 Reinigungstupfern
- Packungen mit 12 Durchstechflaschen, 72 Injektionsspritzen (je 1ml) mit aufgesetzter Nadel und Nadelsicherheitsverschluss und 144 Reinigungstupfern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

IntronA Injektions- oder Infusionslösung kann nach Entnahme der geeigneten Dosis aus der Durchstechflasche mittels einer sterilen Injektionsspritze direkt injiziert werden.

Detaillierte Anwendungshinweise für den subkutanen Gebrauch des Produktes werden mit der Gebrauchsinformation (Abschnitt „Wie Sie IntronA selbst injizieren“) bereitgestellt.

Herstellung von IntronA zur intravenösen Infusion: Die Infusion ist unmittelbar vor Anwendung herzustellen. Für die Abmessung der geforderten Dosis kann irgendeine der Durchstechflaschen verwendet werden; die Endkonzentration des Interferons in der physiologischen Kochsalzlösung darf

jedoch nicht kleiner als 0,3 Millionen I.E./ml sein. Die passende IntronA-Dosis wird der (den) Durchstechflasche(n) entnommen, zu 50 ml einer 9 mg/ml (0,9 %ig) physiologischen Kochsalzlösung zur Injektion in einen PVC-Beutel oder eine Glasflasche zur intravenösen Anwendung hinzugefügt und über die Dauer von 20 Minuten verabreicht.

**Kein anderes Arzneimittel darf gleichzeitig mit IntronA infundiert werden.**

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln ist IntronA Injektions- oder Infusionslösung vor Verabreichung visuell auf nicht gelöste Teilchen und Verfärbungen zu prüfen. Die Lösung sollte klar und farblos sein.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/99/127/023  
EU/1/99/127/024  
EU/1/99/127/025  
EU/1/99/127/026  
EU/1/99/127/041  
EU/1/99/127/042  
EU/1/99/127/045  
EU/1/99/127/046  
EU/1/99/127/047

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. März 2000  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. März 2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IntronA 25 Millionen I.E./2,5 ml Injektions- oder Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche Injektions- oder Infusionslösung enthält 25 Millionen I.E. des rekombinanten Interferon alfa-2b, hergestellt aus *E. coli* mittels rekombinanter DNA-Technologie, in 2,5 ml Lösung.

1 ml Lösung enthält 10 Millionen I.E. Interferon alfa-2b.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektions- oder Infusionslösung.

Klare und farblose Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Chronische Hepatitis B

Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B, die im Serum Marker für eine Hepatitis-B-Virus-Replikation (Vorhandensein von Hepatitis-B-Virus-DNA (HBV-DNA) und Hepatitis-B-Antigen (HBeAg)), erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT (GPT)-Werte) und eine histologisch nachgewiesene aktive Leberentzündung und/oder Fibrose aufweisen.

#### Chronische Hepatitis C

Vor Behandlungsbeginn mit IntronA sollten die Ergebnisse von klinischen Studien zum Vergleich von IntronA mit pegyliertem Interferon berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Erwachsene*

IntronA ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die erhöhte Transaminasewerte ohne Leberdekomensation haben und die Hepatitis-C-Virus-RNA(HCV-RNA)-positiv sind (siehe Abschnitt 4.4).

Die beste Art, IntronA bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin.

#### *Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche*

IntronA ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekomensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind.

Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induziert, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führte.

Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Haarzellenleukämie

Behandlung von Patienten mit Haarzellenleukämie.

## Chronische myeloische Leukämie

### *Monotherapie*

Behandlung erwachsener Patienten mit Philadelphia-Chromosom- oder bcr/abl-translokationspositiver, chronischer myeloischer Leukämie.

Klinische Erfahrungen zeigen, dass bei der Mehrheit der behandelten Patienten ein hämatologisches und zytogenetisches Ansprechen in verschieden starkem Ausmaß erreicht werden kann. Ein zytogenetisches Ansprechen von starkem Ausmaß ist definiert durch  $< 34\%$  Ph<sup>+</sup>-Leukämie-Zellen im Knochenmark, während ein schwaches Ansprechen definiert ist durch  $\geq 34\%$ , jedoch  $< 90\%$  Ph<sup>+</sup>-Zellen im Knochenmark.

### *Kombinationstherapie*

Die Anwendung der Kombinationstherapie von Interferon alfa-2b mit Cytarabin (Ara-C) während der ersten 12 Behandlungsmonate zeigte eine signifikante Erhöhung der starken zytogenetischen Ansprechrate (Major Response) sowie eine signifikante Erhöhung der Gesamtüberlebensrate nach 3 Jahren im Vergleich zur Interferon-alfa-2b-Monotherapie.

## Multiplles Myelom

Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50 %ige Reduktion des Myelomproteins).

Gegenwärtige klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit Interferon alfa-2b die Plateauphase verlängert; jedoch wurden Effekte auf die Gesamtüberlebenszeit nicht endgültig bewiesen.

## Follikuläre Lymphome

Therapie follikulärer Lymphome mit großer Tumormasse zusätzlich zu geeigneter Kombinations-Chemotherapie zur Induktion wie CHOP-ähnliche Behandlungsschemata. Eine große Tumormasse liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft: Tumorgöße über 7 cm ("bulky disease"), Beteiligung von 3 oder mehr Lymphknoten (jeder  $> 3$  cm), Allgemeinsymptome (Gewichtsverlust  $> 10\%$ , Pyrexie  $> 38\text{ °C}$  für mehr als 8 Tage oder Nachtschweiß), über den Nabel hinausgehende Milzvergrößerung, ausgeprägte Organobstruktion oder Kompressionssyndrom, orbitale oder epidurale Beteiligung, seröser Erguss oder Leukämie.

## Karzinoid

Behandlung von Karzinoiden mit Lymphknoten- oder Lebermetastasen und "Karzinoidsyndrom".

## Malignes Melanom

Als adjuvante Therapie bei Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, z. B. Patienten mit primärem oder rezidivierendem (klinischem oder pathologischem) Befall der Lymphknoten.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Therapie darf nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankung eingeleitet werden.

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Es muss eine geeignete Darreichungsform und Stärke gewählt werden.

Wenn bei irgendeiner Indikation im Verlauf der Behandlung mit IntronA Nebenwirkungen auftreten, ist eine Dosismodifikation vorzunehmen oder die Behandlung vorübergehend abzusetzen, bis sich die Nebenwirkungen wieder zurückgebildet haben. Im Falle einer länger anhaltenden oder rezidivierend auftretenden Intoleranz gegenüber IntronA, auch nach entsprechender Dosismodifikation bzw. bei Progression der Erkrankung, ist die Behandlung mit IntronA abzubrechen. Bei subkutaner Verabreichung im Rahmen einer Erhaltungstherapie kann der Patient die Injektionen selbst vornehmen, wenn dies der Arzt befürwortet.

### Chronische Hepatitis B

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene liegt bei 5 bis 10 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 4 bis 6 Monaten und wird subkutan injiziert.

Die verabreichte Dosis ist um 50 % zu reduzieren, wenn hämatologische Störungen (Leukozyten  $< 1.500/\text{mm}^3$ , Granulozyten  $< 1.000/\text{mm}^3$ , Thrombozyten  $< 100.000/\text{mm}^3$ ) auftreten.

Die Behandlung ist abzubrechen, wenn eine schwerwiegende Leukopenie ( $< 1.200/\text{mm}^3$ ), schwerwiegende Neutropenie ( $< 750/\text{mm}^3$ ) oder schwerwiegende Thrombozytopenie ( $< 70.000/\text{mm}^3$ ) auftritt.

Für alle Patienten: Falls sich nach drei- bis viermonatiger Behandlung keine Besserung bezüglich der Serum-HBV-DNA abzeichnet (bei der maximal tolerierten Dosis) ist die IntronA-Therapie abzubrechen.

### Chronische Hepatitis C

#### *Erwachsene*

IntronA wird subkutan in einer Dosierung von 3 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin an erwachsene Patienten verabreicht.

#### *Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche*

IntronA 3 Mio. I.E./m<sup>2</sup> wird subkutan dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) verabreicht in Kombination mit Ribavirin Kapseln oder Lösung zum Einnehmen, welche verteilt auf zwei Dosen täglich mit dem Essen oral eingenommen werden bzw. wird (morgens und abends).

(Siehe Fachinformation zu Ribavirin Kapseln zur Dosierung von Ribavirin Kapseln und zu den Richtlinien für die Dosierungsanpassung bei der Kombinationstherapie. Für Kinder, die  $< 47$  kg wiegen oder keine Kapseln schlucken können, siehe Fachinformation der Ribavirin Lösung zum Einnehmen.)

#### *Rückfall-Patienten (Erwachsene)*

IntronA wird in Kombination mit Ribavirin gegeben. Aufgrund von Ergebnissen aus klinischen Studien, zu denen Daten über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten IntronA in Kombination mit Ribavirin über eine Dauer von 6 Monaten erhalten.

#### *Nicht vorbehandelte Patienten (Erwachsene)*

Die Wirksamkeit von IntronA wird durch die kombinierte Anwendung mit Ribavirin erhöht. IntronA ist allein nur in Fällen einer Unverträglichkeit gegenüber Ribavirin oder wenn Ribavirin kontraindiziert ist, zu verabreichen.

#### *- IntronA in Kombination mit Ribavirin*

Aufgrund von Ergebnissen klinischer Studien, zu denen Daten für eine 12-monatige Behandlung vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten IntronA zusammen mit Ribavirin über eine Dauer von mindestens 6 Monaten erhalten.

Die Behandlung ist weitere 6 Monate (d. h. insgesamt 12 Monate) bei Patienten mit Virus-Genotyp 1 (bestimmt durch einen Test vor der Behandlung) und hoher Viruslast vor der Behandlung fortzusetzen, die nach 6 Monaten einen negativen Serum-HCV-RNA-Nachweis zeigen.

Andere negative prognostische Faktoren (Alter  $> 40$  Jahre, männlich, Bindegewebsbrücke) sind in Betracht zu ziehen, um die Behandlung auf 12 Monate zu verlängern.

In klinischen Studien wurde festgestellt, dass Patienten, die nach 6-monatiger Behandlung kein virologisches Ansprechen auf die Therapie zeigten (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze), auch kein virologisches Langzeitansprechen (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze 6 Monate nach Absetzen der Therapie) zeigten.

#### - IntronA allein

Die optimale Therapiedauer mit IntronA allein ist noch nicht vollständig evaluiert worden, jedoch wird zu einer Therapie zwischen 12 und 18 Monaten geraten.

Es wird empfohlen, dass Patienten mindestens 3 bis 4 Monate mit IntronA allein behandelt werden und dann der HCV-RNA-Status bestimmt wird. Die Behandlung ist bei Patienten fortzusetzen, bei denen ein negativer HCV-RNA-Nachweis vorliegt.

#### *Nicht vorbehandelte Patienten (Kinder und Jugendliche)*

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von IntronA in Kombination mit Ribavirin wurde an Kindern und Jugendlichen untersucht, die zuvor nicht wegen chronischer Hepatitis C behandelt worden waren.

#### Behandlungsdauer bei Kindern und Jugendlichen

- Genotyp 1: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 1 Jahr. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung kein virologisches Ansprechen zeigten (negativer Vorhersagewert 96 %), doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Kombinationstherapie mit IntronA und Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um  $< 2 \log_{10}$  gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.
- Genotyp 2/3: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 24 Wochen.

#### Haarzellenleukämie

Die empfohlene Dosis beträgt 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup>, die dreimal wöchentlich (jeden 2. Tag) subkutan verabreicht wird, sowohl für splenektomierte als auch für nicht splenektomierte Patienten. Bei den meisten Patienten mit Haarzellenleukämie beginnt die Normalisierung eines oder mehrerer hämatologischer Parameter im Verlauf des ersten bis zweiten Behandlungsmonats mit IntronA. Bis zur Besserung aller drei hämatologischer Parameter (Granulozytenzahl, Thrombozytenzahl und Hämoglobin) kann es sechs Monate oder länger dauern. Das Dosierungsschema sollte bis zur Manifestation einer raschen Progression des Krankheitsbildes oder einer deutlichen Unverträglichkeit beibehalten werden.

#### Chronische myeloische Leukämie

Die empfohlene Dosis von IntronA beträgt 4 bis 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup>, die täglich subkutan injiziert wird. Einige Patienten profitierten davon, wenn sie IntronA 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich subkutan zusammen mit Cytarabin (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> täglich subkutan über 10 Tage im Monat (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 40 mg) erhielten. Unter Kontrolle der Leukozytenzahl ist die maximal tolerierbare IntronA-Dosis (4 bis 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich) zur Erhaltung der hämatologischen Remission zu verabreichen.

Die IntronA-Behandlung muss nach 8 bis 12 Wochen Behandlung abgebrochen werden, wenn nicht wenigstens eine partielle hämatologische Remission oder eine klinisch bedeutende Zellreduktion erreicht wurde.

#### Multiplres Myelom

##### *Erhaltungstherapie*

Bei Patienten, die sich nach einer initialen Induktions-Chemotherapie in der Plateau-Phase befinden (mehr als 50 %ige Reduktion des Myelomproteins), kann Interferon alfa-2b als Monotherapie eingesetzt werden, und zwar mit einer Dosis von 3 Millionen I.E./m<sup>2</sup> subkutan dreimal in der Woche (jeden 2. Tag).

#### Follikuläre Lymphome

Zusätzlich zur Chemotherapie kann Interferon alfa-2b mit einer Dosis von 5 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über die Dauer von 18 Monaten subkutan verabreicht werden. CHOP-ähnliche Behandlungsschemata werden empfohlen, aber klinische Erfahrungen liegen nur vor für CHVP (Kombination von Cyclophosphamid, Doxorubicin, Teniposid und Prednisolon).

### Karzinoid

Die übliche Dosis beträgt 5 Millionen I.E. (3 bis 9 Millionen I.E.) dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) und wird subkutan verabreicht. Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung kann eine tägliche Dosis von 5 Millionen I.E. erforderlich sein. Die Behandlung ist während und nach der Operation zu unterbrechen. Die Therapie kann so lange fortgesetzt werden, wie der Patient auf die Interferon-alfa-2b-Behandlung anspricht.

### Malignes Melanom

Als Induktionstherapie wird Interferon alfa-2b in einer Dosis von 20 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich für 5 Tage in der Woche über einen Zeitraum von 4 Wochen intravenös verabreicht; die entsprechende Interferon-alfa-2b-Dosis wird zu einer Kochsalzlösung zur Injektion 9 mg/ml (0,9 %) hinzugefügt und als 20-minütige Infusion verabreicht (siehe Abschnitt 6.6). Für die Erhaltungstherapie ist die empfohlene Dosis 10 Millionen I.E./m<sup>2</sup> dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 48 Wochen und wird subkutan verabreicht.

Wenn während der Behandlung mit Interferon alfa-2b schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftreten, insbesondere ein Abfall der Granulozyten unter 500/mm<sup>3</sup> oder ein Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferase-Anstieg (ALT (GPT)/AST (GOT)-Anstieg) über das 5-fache des Normalwertes, ist die Behandlung so lange zu unterbrechen, bis diese unerwünschten Ereignisse abgeklungen sind. Die Interferon-alfa-2b-Behandlung ist dann wieder mit der Hälfte der ursprünglichen Dosierung zu beginnen. Hält nach Dosisanpassung die Unverträglichkeit weiter an bzw. fallen die Granulozyten unter 250/mm<sup>3</sup> oder steigen die ALT (GPT)/AST (GOT)-Werte über das 10-fache des Normalwertes, ist die Therapie mit Interferon alfa-2b abzubrechen.

Obwohl die optimale (Mindest-)Dosis zur Erzielung eines vollen klinischen Erfolges nicht bekannt ist, müssen die Patienten mit der empfohlenen Dosis behandelt werden, die nur bei Unverträglichkeit, wie oben beschrieben, modifiziert werden sollte.

Für die Verabreichung von IntronA können entweder Einmalinjektionsspritzen aus Glas oder Plastik verwendet werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Anamnestisch vorbestehende schwere Herzerkrankungen, wie z. B. Herzinsuffizienz, vor kurzem erlittener Herzinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen.
- Schwere Funktionsstörungen der Leber oder Nieren, auch wenn sie durch Metastasen verursacht werden.
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS) (siehe Abschnitt 4.4).
- Chronische Hepatitis mit dekompenzierter Leberzirrhose.
- Chronische Hepatitis bei Patienten mit gleichzeitiger oder kurz zuvor beendeter immunsuppressiver Behandlung. Nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung.
- Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte; immunsupprimierte Transplantatempfänger.
- Vorbestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch herkömmliche Therapiemaßnahmen beherrschen lässt.
- Kombination von IntronA mit Telbivudin.

### *Kinder und Jugendliche*

- Bestehende oder aus der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Suizidgedanken oder Suizidversuche.

#### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### **Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS)**

Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidgedanken und Suizidversuche sind während der IntronA-Therapie und auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Bei Kindern und Jugendlichen, die mit IntronA in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, wurde häufiger von Suizidgedanken und Suizidversuchen während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z. B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz). Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet wie Mordgedanken), bipolare Störungen, Manie, Verwirrtheit und Veränderungen des Geisteszustands sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen engmaschig überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Suizid- oder Mordgedanken, wird empfohlen, die Behandlung mit IntronA abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

##### *Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen:*

Falls die Behandlung mit Interferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychischen Begleiterkrankung gewährleistet ist.

Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### *Patienten mit Substanzgebrauch/-missbrauch:*

HCV-infizierte Patienten, bei denen zeitgleich ein Substanzmissbrauch (Alkohol, Cannabis, etc.) vorliegt, haben ein erhöhtes Risiko, psychiatrische Störungen zu entwickeln oder dass sich bereits bestehende psychiatrische Störungen verstärken, wenn sie mit alfa Interferon behandelt werden. Sofern die Behandlung mit alfa Interferon bei diesen Patienten als notwendig erachtet wird, ist das Vorliegen von psychiatrischen Begleiterkrankungen und die Möglichkeit des Gebrauchs anderer Substanzen sorgfältig zu bewerten und vor Beginn der Therapie angemessen zu kontrollieren. Falls notwendig, ist als interdisziplinärer Ansatz die Konsultation eines Psychotherapeuten oder Suchttherapeuten zu erwägen, um den Patienten einschätzen, therapieren und begleiten zu können. Die Patienten sind während der Therapie und auch nach Behandlungsende engmaschig zu überwachen. Frühzeitige Intervention wird empfohlen bei Wiederauftreten oder Entwicklung von psychiatrischen Störungen und Substanzgebrauch.

##### **Kinder und Jugendliche: Wachstum und Entwicklung (Chronische Hepatitis C)**

Während der Kombinationstherapie mit Interferon (Standard-Interferon oder pegyliertes Interferon) und Ribavirin über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen wurde bei Patienten im Alter zwischen 3 und 17 Jahren häufig eine Gewichtsabnahme und eine Wachstumshemmung beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Die verfügbaren Langzeitdaten bei Kindern, die mit der Kombinationstherapie mit Standard-Interferon und Ribavirin behandelt wurden, weisen auf eine deutliche Wachstumshemmung (Abnahme um > 15 Perzentilen der Körpergrößenperzentilen im

Vergleich zum Ausgangswert) bei 21 % der Kinder (n=20) hin, obwohl deren Behandlung mehr als 5 Jahre zurück lag. Von 14 dieser Kinder war die endgültige Körpergröße im Erwachsenenalter bekannt und es zeigte sich, dass 12 Kinder 10 bis 12 Jahre nach Therapieende weiterhin Größendefizite von > 15 Perzentilen aufwiesen.

#### *Fallspezifische Nutzen-Risiko-Abwägung bei Kindern*

Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

- Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Wachstumshemmung induzierte, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führte.
- Dieses Risiko muss gegen das Krankheitsbild des Kindes, wie etwa Nachweis einer Krankheitsprogression (insbesondere Fibrose), Begleiterkrankungen, die die Krankheitsprogression negativ beeinflussen könnten (z. B. HIV-Coinsfektion) sowie Prognosefaktoren für das Ansprechen (HCV-Genotyp und Viruslast), abgewogen werden.

Um das Risiko einer Wachstumshemmung möglichst gering zu halten, sollten Kinder nach Möglichkeit erst nach dem pubertären Wachstumsschub behandelt werden. Es liegen keine Daten zu Langzeitfolgen hinsichtlich der Geschlechtsreife vor.

#### *Überempfindlichkeitsreaktionen*

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) gegenüber Interferon alfa-2b wurden bei einer Behandlung mit IntronA selten beobachtet. Tritt eine derartige Reaktion auf, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und es sind geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vorübergehende Hautausschläge erfordern keine Unterbrechung der Behandlung.

#### *Nebenwirkungen einschließlich Verzögerung der Blutgerinnung und Leberfunktionsstörungen*

Mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen können bei dem betreffenden Patienten eine Modifikation des Dosierungsschemas und in manchen Fällen ein Absetzen der IntronA-Therapie erforderlich machen. Bei Patienten mit Zirrhose ist das Risiko für Leberdekomensation und Tod durch IntronA erhöht.

Die Behandlung mit IntronA ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis abzubrechen, wenn sich bei ihnen eine Verzögerung der Blutgerinnung entwickelt, da dies auf eine Leberdekomensation hinweisen könnte.

Jeder Patient, der während der Behandlung mit IntronA Leberfunktionsstörungen entwickelt, muss engmaschig kontrolliert werden und die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Anzeichen und Symptome weiter fortschreiten.

Bei zirrhatischen Patienten sollten Leberenzyme und Leberfunktion sorgfältig überwacht werden.

#### *Blutdruckabfall*

Während der Gabe von IntronA und bis zu zwei Tage danach kann es zu einem Blutdruckabfall kommen, der gegebenenfalls unterstützender Maßnahmen bedarf.

#### *Notwendigkeit einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr*

Es muss bei Patienten, die unter Behandlung mit IntronA stehen, ständig auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden, da bei manchen Patienten ein Blutdruckabfall infolge eines Flüssigkeitsverlustes beobachtet wurde. Eine Flüssigkeitsersatztherapie kann nötig sein.

#### *Pyrexie*

Während bei der Interferon-Behandlung für gewöhnlich grippeartige Symptome mit Pyrexie einhergehen können, müssen bei anhaltender Pyrexie andere Ursachen ausgeschlossen werden.

#### *Patienten mit geschwächtem Allgemeinzustand*

IntronA muss bei Patienten mit geschwächtem Allgemeinzustand, wie z. B. bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Lungenerkrankung (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung) oder

ein zur Ketoazidose neigender Diabetes mellitus bekannt ist, vorsichtig angewendet werden. Vorsicht muss auch bei Patienten mit Gerinnungsstörungen (z. B. Thrombophlebitis, Lungenembolie) oder schwerer Myelosuppression geübt werden.

#### *Lungenerkrankungen*

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, mit Todesfolge in einigen Fällen, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit IntronA behandelt wurden. Die Ätiologie ist unklar. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.5). Jeder Patient, der Pyrexie, Husten, Dyspnoe oder andere respiratorische Symptome entwickelt, ist einer Thoraxröntgenuntersuchung zu unterziehen. Falls die Thoraxröntgenuntersuchung Lungeninfiltrate zeigt, oder Lungenfunktionsstörungen bestehen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert und gegebenenfalls die Behandlung mit Interferon alfa abgebrochen werden. Während o.g. Befunde zwar häufiger bei Patienten auftraten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa behandelt wurden, ist dies jedoch auch bei Patienten beobachtet worden, die wegen onkologischer Erkrankungen mit Interferon alfa behandelt wurden. Ein sofortiges Absetzen der Interferon-alfa-Behandlung und eine Therapie mit Kortikosteroiden scheinen mit einem Verschwinden der pulmonalen Nebenwirkungen einherzugehen.

#### *Nebenwirkungen am Auge*

Über Nebenwirkungen am Auge (siehe Abschnitt 4.8) einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-Wool-Herde, seröse Netzhautablösung und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde in seltenen Fällen berichtet. Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen. Bei jedem Patienten, der über Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes klagt oder der über andere ophthalmologische Veränderungen während der IntronA-Behandlung berichtet, ist umgehend eine vollständige Augenuntersuchung durchzuführen. Regelmäßige Augenuntersuchungen während der IntronA-Therapie werden insbesondere bei Patienten mit Störungen, die mit Retinopathie in Zusammenhang stehen können, wie z. B. Diabetes mellitus bzw. Hypertonie, empfohlen. Ein Abbruch der IntronA-Therapie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die neue oder sich verschlimmernde ophthalmologische Störungen entwickeln.

#### *Bewusstseinsstörungen, Koma und Enzephalopathie*

Stärkere Bewusstseinsstörungen und Koma, einschließlich Fälle von Enzephalopathie, wurden bei einigen, meist älteren Patienten bei höheren Dosierungen beobachtet. In der Regel sind diese Erscheinungen reversibel; in einigen Fällen dauerte es jedoch bis zu drei Wochen bis zur völligen Rückbildung der Symptome. In sehr seltenen Fällen traten nach Gabe hoher Dosen von IntronA Krampfanfälle auf.

#### *Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen*

Erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Herzinsuffizienz oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, müssen engmaschig kontrolliert werden, wenn sie mit IntronA behandelt werden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen und/oder mit Karzinomen im fortgeschrittenen Stadium vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm angefertigt wird. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch einen Abbruch der IntronA-Behandlung notwendig machen. Es existieren keine Daten für Kinder und Jugendliche mit Herzerkrankung in der Vorgeschichte.

#### *Hypertriglyzeridämie*

Hypertriglyzeridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyzeridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen.

### *Patienten mit Psoriasis und Sarkoidose*

Aufgrund von Berichten, dass Interferon alfa vorbestehende, Psoriasis-ähnliche Erkrankungen und Sarkoidose verschlimmert, wird die Anwendung von IntronA bei Patienten mit Psoriasis oder Sarkoidose nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

### *Abstoßung von Nieren- und Lebertransplantaten*

Vorläufige Daten weisen darauf hin, dass eine Therapie mit Interferon alfa mit erhöhten Abstoßungsraten für Nierentransplantate verbunden sein könnte. Über die Abstoßung von Lebertransplantaten wurde ebenfalls berichtet.

### *Autoantikörper und Autoimmunerkrankungen*

Während der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde über Auftreten von Autoantikörpern und Autoimmunerkrankungen berichtet. Bei Patienten, die für eine Entwicklung von Autoimmunerkrankungen prädisponiert sind, kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome bestehen, die auf Autoimmunerkrankungen hinweisen, sollten mit Sorgfalt untersucht werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Weiterbehandlung mit Interferon ist bei diesen Patienten neu zu beurteilen (siehe auch Abschnitt 4.4 Chronische Hepatitis C, Monotherapie (Schilddrüsenveränderungen) und Abschnitt 4.8).

Bei mit Interferon behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Syndromen berichtet. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse entzündliche Erkrankung, die die Augen, das Gehörssystem, die Meningen und die Haut betrifft. Falls ein Verdacht auf ein VKH-Syndrom besteht, sollte die antivirale Behandlung abgesetzt und eine Therapie mit Kortikosteroiden erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Begleitende Chemotherapie

Die gleichzeitige Verabreichung von IntronA mit anderen Chemotherapeutika (z. B. Ara-C, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Teniposid) kann zu einem erhöhten Toxizitätsrisiko (Schweregrad und Dauer) führen, das aufgrund des begleitend verabreichten Arzneimittels lebensbedrohlich oder tödlich sein kann. Zu den am häufigsten beobachteten potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen oder Nebenwirkungen mit Todesfolge zählen Mukositis, Diarrhö, Neutropenie, Nierenschädigung und Störungen des Elektrolytgleichgewichts. Wegen des erhöhten Toxizitätsrisikos muss für IntronA und die begleitend verabreichten Chemotherapeutika eine sorgfältige Dosisanpassung vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn IntronA gemeinsam mit Hydroxyurea angewendet wird, kann sich die Häufigkeit und der Schweregrad von kutanen Vaskulitiden erhöhen.

### Chronische Hepatitis C

#### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Bei allen Patienten in Studien zur chronischen Hepatitis C erfolgte eine Leberbiopsie vor ihrem Einschluss, aber in manchen Fällen (z. B. Patienten mit Genotyp 2 und 3) kann eine Behandlung ohne histologische Bestätigung durchgeführt werden. Aktuelle Behandlungsrichtlinien sollten zu Rate gezogen werden, ob eine Leberbiopsie vor Behandlungsbeginn erforderlich ist.

#### *Monotherapie*

Vereinzelt kam es bei erwachsenen Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit IntronA behandelt wurden, zu Schilddrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypo- oder Hyperthyreose manifestierten. In klinischen Studien, in denen IntronA angewendet wurde, entwickelten 2,8 % aller Patienten Schilddrüsenveränderungen. Diese ließen sich durch konventionelle Therapiemaßnahmen zur Behandlung von Schilddrüsenfunktionsstörungen beheben. Der genaue Wirkmechanismus von IntronA, der den Schilddrüsenveränderungen zugrunde liegt, ist nicht bekannt. Bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C sollte vor Beginn der Behandlung mit IntronA der Thyreotropin (TSH)-Spiegel im Serum bestimmt werden. Jede zu diesem Zeitpunkt diagnostizierte Schilddrüsenerkrankung sollte zunächst der üblichen Therapie zugeführt werden. Die Behandlung mit IntronA kann dann eingeleitet werden, wenn sich der TSH-Spiegel durch medikamentöse Behandlung

im Normbereich einstellen lässt. Wenn ein Patient im Verlauf der Behandlung mit IntronA Symptome entwickelt, die den Verdacht auf eine Schilddrüsendysfunktion erwecken, ist der TSH-Spiegel zu bestimmen. Falls eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit IntronA unter der Bedingung fortgesetzt werden, dass man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht. Durch Absetzen von IntronA kann eine unter der Therapie aufgetretene Schilddrüsendysfunktion nicht rückgängig gemacht werden (siehe auch Zusätzliche Kontrolle der Schilddrüsenfunktion bei Kindern und Jugendlichen).

#### *Zusätzliche Kontrolle der Schilddrüsenfunktion bei Kindern und Jugendlichen*

Annähernd 12 % der Kinder, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, entwickelten erhöhte Thyreoidea-stimulierendes-Hormon (TSH)-Werte. Weitere 4 % zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer IntronA-Therapie müssen der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenerkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Eine IntronA-Therapie kann begonnen werden, wenn der TSH-Spiegel durch Medikation im Normalbereich gehalten werden kann. Schilddrüsenfunktionsstörungen während der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin sind beobachtet worden. Falls eine Schilddrüsenerkrankung festgestellt wird, sollten die Schilddrüsenwerte kontrolliert und der Patient medizinisch angemessen behandelt werden. Kinder und Jugendliche sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung untersucht werden (z. B. TSH).

#### *HCV/HIV-Co-infektion*

Patienten, die zusätzlich eine HIV-Infektion haben und eine hochaktive anti-retrovirale Therapie (HAART) erhalten, können unter Umständen ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Vorsicht ist angebracht, wenn IntronA und Ribavirin zur HAART-Therapie hinzugefügt werden (siehe Ribavirin-Fachinformation). Patienten, die IntronA und Ribavirin als Kombinationstherapie und Zidovudin erhalten, könnten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Anämie haben.

Co-infizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa-Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen.

#### *Zahn- und Zahnfleischerkrankungen*

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die IntronA und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von IntronA und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies auftritt, sollte ihnen geraten werden, danach den Mund gründlich auszuspülen.

#### Labortests

Die üblichen hämatologischen und klinisch-chemischen Blutuntersuchungen (komplettes Blutbild und Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Leberenzyme, Serumprotein, Serumbilirubin und Serumkreatinin) sind bei allen Patienten sowohl vor als auch in regelmäßigen Abständen während jeder systemischen Behandlung mit IntronA durchzuführen.

Während der Behandlung bei Hepatitis B oder C wird empfohlen, diese Untersuchungen in der 1., 2., 4., 8., 12. und 16. Woche und danach jeden zweiten Monat während des Behandlungszeitraumes vorzunehmen. Auch wenn während der IntronA-Behandlung die GPT (ALT)-Spiegel um das 2- oder Mehrfache ansteigen, kann die Therapie mit IntronA fortgesetzt werden, so lange keine Anzeichen und Symptome einer Leberinsuffizienz auftreten. Folgende Leberfunktionsbestimmungen sind bei erhöhten ALT(GPT)-Werten alle 2 Wochen durchzuführen: ALT (GPT), Thromboplastinzeit, alkalische Phosphatase, Albumin und Bilirubin.

Bei Patienten, die wegen eines malignen Melanoms behandelt werden, sollten die Leberfunktion und die Leukozyten bzw. das Differentialblutbild während der Induktionsphase wöchentlich und während der Erhaltungsphase monatlich überprüft werden.

#### Auswirkungen auf die Fertilität

Interferon kann die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.6 und Abschnitt 5.3).

#### Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von IntronA

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 2,5 ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Betäubungsmittel, Schlafmittel oder Sedativa dürfen nur mit Vorsicht gleichzeitig mit IntronA verabreicht werden.

Die Wechselwirkungen zwischen IntronA und anderen Arzneimitteln sind noch nicht vollständig evaluiert. Es ist Vorsicht geboten, wenn IntronA gleichzeitig mit anderen potenziell myelosuppressiven Substanzen verabreicht wird.

Interferone können oxidative Stoffwechselprozesse beeinträchtigen. Dies muss bei einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die einem solchen Metabolisierungsweg unterliegen, berücksichtigt werden, wie z. B. bei den Xanthinderivaten Theophyllin und Aminophyllin. Während einer zusätzlichen Therapie mit Xanthinen müssen daher der Theophyllinspiegel im Serum kontrolliert und die Dosierung gegebenenfalls angepasst werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, in einigen Fällen mit Todesfolge, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit IntronA behandelt wurden. Die Ätiologie ist unklar. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Verabreichung von IntronA mit anderen Chemotherapeutika (wie z. B. Ara-C, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Teniposid) kann zu einem erhöhten Toxizitätsrisiko (Schweregrad und Dauer) führen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Eine klinische Studie, die die Kombination von 600 mg Telbivudin täglich mit 180 Mikrogramm pegyliertem Interferon alfa-2a einmal in der Woche subkutan angewendet untersuchte, zeigte, dass diese Kombination mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie verbunden ist. Der diesen Effekten zugrundeliegende Mechanismus ist nicht bekannt (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5 der Fachinformation von Telbivudin). Darüber hinaus wurden die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Telbivudin in Kombination mit Interferonen zur Behandlung der chronischen Hepatitis B nicht gezeigt. Deshalb ist die Kombination von IntronA mit Telbivudin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Bei Frauen, die mit humanem Leukozyten-Interferon behandelt wurden, wurden verminderte Estradiol- und Progesteronspiegel im Serum beschrieben.

IntronA ist bei fertilen Männern mit Vorsicht einzusetzen.

#### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Ribavirin verursacht schwerwiegende Geburtsschäden, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Es muss daher besonders darauf geachtet werden, eine Schwangerschaft bei Patientinnen oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die IntronA in Kombination mit Ribavirin erhalten, zu vermeiden. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten oder ihre Partnerinnen müssen während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Ribavirin.

#### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. IntronA ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der potenzielle Nutzen die Gefahren für den Fetus rechtfertigt.

#### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Die Therapie mit Ribavirin ist kontraindiziert bei schwangeren Frauen.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile des Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie unter Umständen während der Behandlung mit IntronA Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrtheit entwickeln und dass daher empfohlen wird, das Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin bezüglich der mit Ribavirin in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

In klinischen Studien, die in vielen unterschiedlichen Anwendungsgebieten und mit vielen verschiedenen Dosierungen durchgeführt wurden (von 6 Mio. I.E./m<sup>2</sup>/Woche bei Haarzellenleukämie bis zu 100 Mio. I.E./m<sup>2</sup>/Woche beim Melanom), zählten zu den am häufigsten geschilderten unerwünschten Ereignissen Pyrexie, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Myalgie. Die Symptome Pyrexie und Abgeschlagenheit bildeten sich meist innerhalb von 72 Stunden nach Unterbrechung oder Absetzen der Therapie zurück.

#### Erwachsene

In klinischen Studien mit Hepatitis-C-Infizierten wurden die Patienten mit IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin über die Dauer von einem Jahr behandelt. Alle Patienten in diesen Studien erhielten 3 Mio. I.E. IntronA dreimal in der Woche. **Tabelle 1** zeigt die Häufigkeit der von Patienten berichteten (behandlungsbedingten) Nebenwirkungen aus klinischen Studien an nicht vorbehandelten Patienten mit einer Behandlungsdauer von einem Jahr. Der Schweregrad war im Allgemeinen schwach bis mäßig ausgeprägt. Die in **Tabelle 1** aufgeführten Nebenwirkungen beruhen auf Erfahrungen aus klinischen Studien und Berichten nach der Markteinführung. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt:

sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Tabelle 1</b> Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Anwendung von IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin berichtet wurden	
<b>Organsysteme</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Pharyngitis*, virale Infektionen*
Häufig:	Bronchitis, Sinusitis, Herpes simplex (Resistenz), Rhinitis
Gelegentlich:	Bakterielle Infektion
Selten:	Pneumonie <sup>§</sup> , Sepsis
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig:	Leukopenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie
Nicht bekannt:	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
<b>Erkrankungen des Immunsystems<sup>§</sup></b>	
Sehr selten:	Sarkoidose, Verschlimmerung einer Sarkoidose
Nicht bekannt:	Systemischer Lupus erythematoses, Vaskulitis, rheumatoide Arthritis (neu oder verschlimmert), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, Angioödeme, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie <sup>§</sup>
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Häufig:	Hypothyreose <sup>§</sup> , Hyperthyreose <sup>§</sup>
Sehr selten:	Diabetes, Verschlechterung eines bestehenden Diabetes
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypokalzämie, Dehydratation, Hyperurikämie, Durst
Sehr selten:	Hyperglykämie, Hypertriglyzeridämie <sup>§</sup> , verstärkter Appetit
<b>Psychiatrische Erkrankungen<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Depression, Schlaflosigkeit, Angst, Gefühlsschwankungen*, körperliche Unruhe, Nervosität
Häufig:	Verwirrtheit, Schlafstörungen, verminderte Libido
Selten:	Suizidgedanken
Sehr selten:	Suizid, Suizidversuche, aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Psychose einschließlich Halluzinationen
Nicht bekannt:	Mordgedanken, Veränderung des geistigen Zustandes <sup>§</sup> , Manie, bipolare Störungen
<b>Erkrankungen des Nervensystems<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Schwindel, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Mundtrockenheit
Häufig:	Tremor, Parästhesie, Hypästhesie, Migräne, Hitzegefühl, Somnolenz, Geschmacksveränderungen
Gelegentlich:	Periphere Neuropathie
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörung, Enzephalopathie

Nicht bekannt:	Mononeuropathien, Koma <sup>§</sup>
<b>Augenerkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Verschwommenes Sehen
Häufig:	Konjunktivitis, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen, Schmerzen am Auge
Selten:	Netzhautblutungen <sup>§</sup> , Retinopathie (einschließlich Makula-Ödem), Verschluss einer Netzhautarterie oder -vene <sup>§</sup> , Optikusneuritis, Papillen-Ödem, Verlust der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes, Cotton-Wool-Herde <sup>§</sup>
Nicht bekannt	Seröse Netzhautablösung
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Häufig:	Schwindel, Tinnitus
Sehr selten:	Hörverlust, Hörstörung
<b>Herzkrankungen</b>	
Häufig:	Palpitation, Tachykardie
Selten:	Kardiomyopathie
Sehr selten:	Myokardinfarkt, kardiale Ischämie
Nicht bekannt:	Herzinsuffizienz, Perikarderguss, Arrhythmien
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Bluthochdruck
Sehr selten:	Periphere Ischämie, Hypotonie <sup>§</sup>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Epistaxis, respiratorische Störungen, verstopfte Nase, Rhinorrhö, Reizhusten
Sehr selten:	Lungeninfiltrate <sup>§</sup> , Pneumonitis <sup>§</sup>
Nicht bekannt:	Lungenfibrose, pulmonale arterielle Hypertonie <sup>#</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Übelkeit/Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhö, Stomatitis, Dyspepsie
Häufig:	Ulzerative Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Glossitis, Gingivitis, Verstopfung, lockerer Stuhlgang
Sehr selten:	Pankreatitis, Colitis ischaemica, Colitis ulcerosa, Zahnfleischbluten
Nicht bekannt:	Zahnfleischveränderungen (nicht näher beschrieben), Zahnveränderungen (nicht näher beschrieben) <sup>§</sup>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Häufig:	Hepatomegalie
Sehr selten:	Hepatotoxizität (auch mit letalem Ausgang)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*, vermehrtes Schwitzen
Häufig:	Psoriasis (neu oder verschlimmert) <sup>§</sup> , makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Erythem, Hautveränderungen
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	

Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Muskel-/Skelettschmerzen
Häufig:	Arthritis
Sehr selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, Beinkrämpfe, Rückenschmerzen
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig:	Gehäufte Blasenentleerung
Sehr selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig:	Amenorrhö, Schmerzen in der Brustdrüse, Dysmenorrhö, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderungen an der Injektionsstelle*, Erschöpfung, Muskelsteifheit, Pyrexie <sup>§</sup> , grippeartige Symptome <sup>§</sup> , Asthenie, Reizbarkeit, Schmerzen im Brustkorb, Unwohlsein
Häufig:	Schmerzen an der Injektionsstelle
Sehr selten:	Nekrose an der Injektionsstelle, Gesichtsoedem
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig:	Gewichtsabnahme

\* Diese Nebenwirkungen traten nur unter IntronA-Monotherapie als häufig auf

§ Siehe Abschnitt 4.4

# Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten

Diese Nebenwirkungen wurden auch bei IntronA allein beobachtet.

Die bei Hepatitis C beobachteten unerwünschten Ereignisse sind repräsentativ für die Nebenwirkungen, die bei Anwendung von IntronA bei anderen Indikationen berichtet wurden - mit erwarteter, dosisabhängiger Inzidenzerhöhung. In einer Studie mit adjuvanter IntronA-Hochdosistherapie bei Patienten mit Melanom war z. B. die Inzidenz von Müdigkeit, Pyrexie, Myalgie, Neutropenie/Anämie, Anorexie, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö, Schüttelfrost, grippeartigen Symptomen, Depression, Alopezie, Geschmacksveränderung und Schwindel höher als in den Studien bei Hepatitis C. Der Schweregrad erhöhte sich ebenfalls bei der Hochdosistherapie (WHO-Grad 3 und 4 bei 66 % bzw. 14 % der Patienten) im Vergleich zum leichten bis mäßigen Schweregrad, der normalerweise mit niedrigeren Dosierungen verbunden ist. Die unerwünschten Ereignisse wurden normalerweise durch Dosisanpassung beherrscht.

Bei kardiovaskulären Nebenwirkungen, vor allem in Form von Herzrhythmusstörungen, bestand anscheinend meistens eine Korrelation zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer früheren Therapie mit kardiotoxisch wirksamen Substanzen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte keine Herzerkrankung bekannt ist, wurde eine Kardiomyopathie, die nach Absetzen von Interferon alfa reversibel sein kann, selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon alfa enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für PAH (wie z. B. portale Hypertonie, HIV-Infektion, Zirrhose). Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, in der Regel einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon alfa.

Über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Störungen wurde im Zusammenhang mit alfa-Interferonen berichtet, einschließlich Schilddrüsenerkrankungen, systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis (neu oder verschlimmert), idiopathischer und thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, Vaskulitis sowie Neuropathien einschließlich Mononeuropathien (siehe auch Abschnitt 4.4).

Als klinisch signifikante Laborwertveränderungen, die am häufigsten bei einer Dosierung von mehr als 10 Millionen I.E. pro Tag auftraten, beobachtete man einen Rückgang der Granulozyten- und Leukozytenzahl, einen Abfall des Hämoglobinspiegels und der Thrombozytenzahl, einen Anstieg der alkalischen Phosphatase, der LDH, des Serumkreatinins und des Serumharnstoffspiegels. Es wurde eine mäßige und für gewöhnlich reversible Panzytopenie beobachtet. Erhöhte ALT/AST (SGPT/SGOT) Serumspiegel fand man als pathologische Veränderung bei manchen nicht an Hepatitis Erkrankten und auch vereinzelt bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B im Zusammenhang mit der Elimination von viraler DNAp.

### Kinder und Jugendliche

#### *Chronische Hepatitis C - Kombinationstherapie mit Ribavirin*

In klinischen Studien mit 118 Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren brachen 6 % die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Generell war das Nebenwirkungsprofil in der begrenzten Behandlungsgruppe untersuchter Kinder und Jugendlicher ähnlich dem der Erwachsenen, obwohl eine spezifisch pädiatrische Beobachtung, die Wachstumshemmung, während der Behandlung auftrat, die sich in der Abnahme der Körpergrößenperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 9 Perzentilen) und der Körpergewichtsporzente (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 Perzentilen) zeigte. In der 5-jährigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende wiesen die Kinder eine mittlere Körpergröße auf der 44. Perzentile auf, was weniger als der mediane Normwert in der Allgemeinbevölkerung und weniger als der Ausgangswert für die mittlere Körpergröße dieser Kinder war (48. Perzentile). Am Ende der Langzeitnachbeobachtung (d. h. nach bis zu 5 Jahren) bestand bei insgesamt 20 von 97 Kindern (21 %) eine um > 15 Perzentilen reduzierte Abnahme des Größenwachstums, und bei 10 dieser 20 Kinder lag die Rate des Größenwachstums um > 30 Perzentilen niedriger als vor Behandlungsbeginn. Von 14 dieser Kinder war die endgültige Körpergröße im Erwachsenenalter bekannt und es zeigte sich, dass 12 Kinder 10 bis 12 Jahre nach Therapieende weiterhin Größendefizite von > 15 Perzentilen aufwiesen. Während einer bis zu 48-wöchigen Behandlung mit IntronA und Ribavirin wurde eine Wachstumshemmung beobachtet, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führte. Bei präpubertären Kindern war die Abnahme der mittleren Perzentile für die Körpergröße vom Anfang bis zum Ende der Langzeitnachbeobachtung besonders stark ausgeprägt (siehe Abschnitt 4.4).

Des Weiteren wurde während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung häufiger von Suizidgedanken und Suizidversuchen im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten auch Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z. B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz) (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich traten Beschwerden an der Injektionsstelle, Pyrexie, Anorexie, Erbrechen und Gefühlsschwankungen bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen auf. Dosisänderungen waren bei 30 % der Patienten nötig, hauptsächlich wegen Anämie und Neutropenie.

Die in **Tabelle 2** aufgelisteten Nebenwirkungen wurden in zwei multizentrischen klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen berichtet.

Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Tabelle 2</b> Nebenwirkungen, über die sehr häufig oder häufig in klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen bei der Behandlung mit IntronA in Kombination mit Ribavirin berichtet wurde	
<b>Organsysteme</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Virale Infektionen, Pharyngitis
Häufig:	Pilzinfektion, bakterielle Infektion, pulmonale Infektion, Otitis media, Zahnabszess, Herpes simplex, Harnwegsinfektion, Vaginitis, Gastroenteritis

<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	
Häufig:	Neoplasma (nicht näher beschrieben)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Hypothyreose <sup>§</sup>
Häufig:	Hyperthyreose <sup>§</sup> , Virilismus
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypertriglyzeridämie <sup>§</sup> , Hyperurikämie, gesteigerter Appetit
<b>Psychiatrische Erkrankungen<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit
Häufig:	Suizidgedanken, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Verhaltensstörungen, körperliche Unruhe, Schlafwandeln, Angst, Nervosität, Schlafstörungen, ungewöhnliche Träume, Apathie
<b>Erkrankungen des Nervensystems<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Hyperkinesie, Tremor, Dysphonie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Konzentrationsstörungen, Somnolenz
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig:	Konjunktivitis, Augenschmerzen, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Hitzegefühl, Blässe
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Häufig:	Dyspnoe, Tachypnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, Reizung der Nasenschleimhaut, Rhinorrhö, Niesen
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen
Häufig:	Mundulzera, ulzerative Stomatitis, Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Dyspepsie, Glossitis, gastroösophagealer Reflux, rektale Beschwerden, gastrointestinale Störungen, Verstopfung, lockerer Stuhlgang, Zahnschmerzen, Zahnstörungen
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Häufig:	Abnormale Leberfunktion
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig:	Alopezie, Ausschlag
Häufig:	Photosensitivitätsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Veränderungen der Haut, Nagelveränderungen, Hautverfärbung, Pruritus, Hauttrockenheit, Erythem, Bluterguss, vermehrtes Schwitzen
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	

Sehr häufig:	Arthralgie, Myalgie, Muskel-/Skelettschmerzen
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig:	Bettnässen, Miktionsstörungen, Harninkontinenz
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig:	<u>Bei Mädchen:</u> Amenorrhö, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen <u>Bei Jungen:</u> Hodenschmerzen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Pyrexie <sup>§</sup> , grippeartige Symptome <sup>§</sup> , Unwohlsein, Reizbarkeit
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Asthenie, Ödeme, Schmerzen an der Injektionsstelle
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig:	Verminderte Wachstumsrate (nicht altersgerechte Körpergrößen- und/oder Gewichtszunahme) <sup>§</sup>
<b>Verletzung und Vergiftung</b>	
Häufig:	Hautwunden

<sup>§</sup> Siehe Abschnitt 4.4

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet, die zu akuten, klinischen Anzeichen geführt haben. Doch wie bei allen pharmakologisch wirksamen Substanzen wäre in einem solchen Fall eine symptomatische Behandlung mit häufiger Kontrolle der Vitalfunktionen und sorgfältiger Überwachung des Patienten indiziert.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Interferon alfa-2b, ATC-Code: L03A B05

Bei IntronA handelt es sich um eine sterile, stabile Formulierung von hochgereinigtem Interferon alfa-2b, das mittels rekombinanter DNA-Techniken hergestellt wird. Das rekombinante Interferon alfa-2b ist ein wasserlösliches Protein mit einem Molekulargewicht von etwa 19.300 Dalton. Es wird aus einem Klon von E. coli gewonnen, der ein gentechnologisch hergestelltes, hybridisiertes Plasmid trägt, welches ein aus humanen Leukozyten stammendes Gen für Interferon alfa-2b enthält.

Die Aktivität von IntronA wird in I.E. angegeben, wobei 1 mg des rekombinanten Interferon-alfa-2b-Proteins  $2,6 \times 10^8$  I.E. entsprechen. Als Internationale Einheiten definiert man die Aktivität von rekombinantem Interferon alfa-2b im Vergleich zur Aktivität eines internationalen Referenzpräparates

aus humanem Leukozyten-Interferon, das von der Weltgesundheitsorganisation als Standard festgesetzt wurde.

Die Interferone bilden eine Gruppe kleiner Proteinmoleküle mit einem Molekulargewicht von etwa 15.000 bis 21.000 Dalton. Sie werden als Reaktion auf Virusinfektionen oder verschiedene synthetische und biologische Auslöser von den Zellen gebildet und sezerniert. Drei Hauptgruppen von Interferonen wurden identifiziert: alfa, beta und gamma. Diese drei Hauptgruppen sind wiederum in sich nicht homogen und können mehrere verschiedene Interferon-Molekülararten enthalten. Mehr als 14 genetisch verschiedene humane alfa-Interferone wurden identifiziert. IntronA wurde als rekombinantes Interferon alfa-2b klassifiziert.

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Humane Interferonrezeptoren, die man aus humanen lymphoblastoiden (Daudi-) Zellen isoliert hatte, scheinen extrem asymmetrische Proteine zu sein. Sie besitzen eine Selektivität für humane, nicht aber murine Interferone, was auf eine Speziespezifität hinweist. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziespezifität nachgewiesen werden. Bei bestimmten Affenarten, z. B. Rhesusaffen, lässt sich jedoch mit menschlichem Typ-I-Interferon eine pharmakodynamische Stimulation erzielen.

Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Interferon, sobald es an die Zellmembran gebunden ist, eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang setzt, u. a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise verantwortlich ist für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon, wie z. B. die Inhibition der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, die Suppression der Zellproliferation und bestimmte immunmodulierende Wirkungen, wie die Verstärkung der phagozytären Aktivität von Makrophagen und die verstärkte spezifische Zytotoxizität von Lymphozyten gegenüber ihren Zielzellen. Jede dieser Wirkungen oder deren Summe kann zur therapeutischen Wirksamkeit von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b zeigte in Studien an menschlichen und tierischen Zellkultursystemen und auch an Tieren nach xenogener Transplantation humanen Tumormaterials antiproliferative Wirkungen. *In-vitro*-Untersuchungen zeigten darüber hinaus eine signifikante immunmodulierende Aktivität.

Außerdem hemmt das rekombinante Interferon alfa-2b sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es in die Stoffwechselfvorgänge der Wirtszelle eingreift. Dieses bewirkt eine Inhibition der Virusreplikation oder, falls es dennoch zur Replikation kommt, eine Unfähigkeit der nächsten Virengeneration, die Zelle zu verlassen.

#### Chronische Hepatitis B

Derzeitige klinische Erfahrungen an Patienten, die über eine Dauer von 4 bis 6 Monaten Interferon alfa-2b erhielten, zeigen, dass die Therapie zu einem Verschwinden von Serum-HBV-DNA führen kann. Eine Verbesserung der Leberhistologie wurde beobachtet. Bei erwachsenen Patienten mit einer Abnahme an HBeAg und HBV-DNA wurde eine signifikante Abnahme an Morbidität und Mortalität beobachtet.

Interferon alfa-2b (6 Mio. I.E./m<sup>2</sup> dreimal in der Woche über 6 Monate) wurde Kindern mit einer chronischen, aktiven Hepatitis B verabreicht. Aufgrund eines Fehlers in der Durchführung konnte keine Wirksamkeit gezeigt werden. Darüber hinaus zeigten mit Interferon alfa-2b behandelte Kinder ein vermindertes Wachstum und einige Fälle von Depressionen wurden beobachtet.

#### Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen

Bei erwachsenen Patienten, die Interferon in Kombination mit Ribavirin erhielten, betrug die erzielte Langzeitansprechrates 47 %. Eine höhere Wirksamkeit wurde bei der Kombination von pegyliertem Interferon mit Ribavirin gezeigt (Langzeitansprechrates von 61 %, erzielt in einer Studie mit therapienaiven Patienten, die eine Ribavirin-Dosis > 10,6 mg/kg erhielten, p < 0,01).

IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin ist in 4 randomisierten klinischen Phase-III-Studien an 2.552 nicht mit Interferon vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C untersucht worden. Die Studien verglichen die Wirksamkeit von IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin. Die Wirksamkeit war definiert als virologisches Langzeitsprechen 6 Monate nach Therapieende. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten eine chronische Hepatitis C, die bestätigt wurde durch einen positiven HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktions-Test (PCR) (> 100 Kopien/ml), durch eine Leberbiopsie, die einer histologischen Diagnose der chronischen Hepatitis ohne eine andere Ursache entspricht sowie durch einen abnormen ALT (GPT)-Serum-Spiegel.

IntronA wurde mit einer Dosis von 3 Mio. I.E. dreimal in der Woche als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin verabreicht. Die Mehrheit der Patienten in diesen klinischen Studien wurde über ein Jahr behandelt. Alle Patienten wurden zur Bestimmung des virologischen Langzeitsprechens weitere 6 Monate nachbeobachtet. Raten des virologischen Langzeitsprechens von Behandlungsgruppen, die über die Dauer von einem Jahr mit IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (im Rahmen von 2 Studien), sind in **Tabelle 3** aufgezeigt.

Die gleichzeitige Anwendung von IntronA und Ribavirin erhöhte die Wirksamkeit von IntronA um mindestens das Zweifache bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei nicht vorbehandelten Patienten. Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrate sind. Die erhöhte Ansprechrate auf die Kombination von IntronA + Ribavirin im Vergleich zu IntronA allein wird bei allen Untergruppen erreicht. Der relative Nutzen der Kombination von IntronA + Ribavirin ist besonders signifikant in der am schwierigsten zu behandelnden Patienten-Untergruppe (Genotyp 1 und hohe Viruslast) (**Tabelle 3**).

Die Ansprechraten in diesen Studien erhöhten sich mit der Compliance. Ungeachtet des Genotyps hatten Patienten, die IntronA in Kombination mit Ribavirin und die  $\geq 80\%$  ihrer Behandlung erhielten, ein höheres Langzeitsprechen 6 Monate nach der 1-jährigen Behandlung als die, die  $< 80\%$  ihrer Behandlung erhielten (56 % vs. 32 % in Studie C/I98-580).

<b>Tabelle 3</b> Virologisches Langzeitsprechen mit IntronA + Ribavirin (1 Jahr Behandlung) abhängig vom Genotyp und Viruslast			
<b>HCV-Genotyp</b>	<b>I</b> N=503 C95-132/I95-143	<b>I/R</b> N=505 C95-132/I95-143	<b>I/R</b> N=505 C/I98-580
<b>Alle Genotypen</b>	<b>16 %</b>	<b>41 %</b>	<b>47 %</b>
<b>Genotyp 1</b>	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 $\leq 2$ Millionen Kopien/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 Millionen Kopien/ml	3 %	27 %	29 %
<b>Genotyp 2/3</b>	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche)

I/R IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag)

### HCV/HIV-co-infizierte Patienten

Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Insgesamt war in beiden Studien bei Patienten, die IntronA mit Ribavirin erhielten, ein Ansprechen weniger wahrscheinlich als bei Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b mit Ribavirin erhielten. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in **Tabelle 4** dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte, multizentrische Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) und Ribavirin (800 mg/Tag) oder IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche) und Ribavirin (800 mg/Tag) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150 µg/Woche gewichtsbasiert) und Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) oder IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche) und Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von < 800.000 I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen mit einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit therapiert wurden.

<b>Tabelle 4</b> Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach IntronA in Kombination mit Ribavirin im Vergleich zu pegyliertem Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten						
	<b>Studie 1<sup>1</sup></b>			<b>Studie 2<sup>2</sup></b>		
	pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) + Ribavirin (800 mg)	IntronA (3 Mio. I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert <sup>a</sup>	pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150 <sup>c</sup> µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg) <sup>d</sup>	IntronA (3 Mio. I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg) <sup>d</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

Mio. I.E. = Millionen internationale Einheiten.

a: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

b: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.

c: Patienten < 75 kg erhielten 100 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b und Patienten ≥ 75 kg erhielten 150 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b.

d: Die Ribavirin-Dosis betrug 800 mg bei Patienten < 60 kg, 1.000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1.200 mg bei Patienten > 75 kg.

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

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

### Rückfall-Patienten

Insgesamt 345 Interferon-alfa-Rückfall-Patienten wurden in zwei klinischen Studien mit IntronA-Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin behandelt. Bei diesen Patienten erhöhte der Zusatz von Ribavirin zu IntronA die Wirksamkeit von IntronA, wenn es allein in der Behandlung der Hepatitis C angewendet wurde, um das 10-fache (48,6 % vs. 4,7 %). Diese Steigerung der Wirksamkeit umfasste den Verlust an Serum-HCV (< 100 Kopien/ml bestimmt durch PCR),

Verbesserung der Leberentzündung, Normalisierung der ALT (GPT)-Werte und blieb auch noch bei Bestimmung der Werte 6 Monate nach Therapieende anhaltend.

#### *Langzeitdaten zur Wirksamkeit*

Um die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitanstehens zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen, wurden 1.071 Patienten in eine groß angelegte klinische Studie eingeschlossen, die in einer vorherigen klinischen Prüfung mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b oder nicht pegyliertem Interferon alfa-2b/Ribavirin behandelt worden waren. 462 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet. Nur 12 der 492 Patienten mit Langzeitanstehen erlitten während dieser Studie einen Rückfall.

Die Kaplan-Meier-Schätzung für ein anhaltendes Langzeitanstehen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 97 % mit einem 95 % Konfidenzintervall von [95 %, 99 %].

Das virologische Langzeitanstehen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

#### Chronische Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen

Drei klinische Studien wurden bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt, zwei mit Standard-Interferon und Ribavirin und eine mit pegyliertem Interferon und Ribavirin. Patienten, die IntronA und Ribavirin erhielten, sprachen weniger häufig auf die Therapie an als Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b und Ribavirin erhielten.

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 16 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachgewiesener HCV-RNA (durch ein Zentrallabor mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR-Assays) waren in zwei multizentrische Studien eingebunden und erhielten 3 Mio. I.E./m<sup>2</sup> IntronA dreimal in der Woche und 15 mg/kg Ribavirin täglich für 1 Jahr, gefolgt von 6 Monaten Nachbeobachtung nach Therapieende. Insgesamt waren 118 Patienten eingebunden: 57 % männlich, 80 % kaukasisch und 78 % Genotyp 1, 64 % ≤ 12 Jahre. Die Studienpopulation bestand hauptsächlich aus Kindern mit leicht- bis mittelgradiger Hepatitis C. In den zwei multizentrischen Studien waren die Raten des virologischen Langzeitanstehens bei Kindern und Jugendlichen denen bei Erwachsenen ähnlich. Aufgrund mangelnder Daten in den zwei multizentrischen Studien bei Kindern mit weit fortgeschrittener Erkrankung und aufgrund des Nebenwirkungspotenzials muss das Nutzen-/Risikoverhältnis der Kombination von Ribavirin und Interferon alfa-2b bei dieser Population sorgfältig betrachtet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8).

Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

<b>Tabelle 5</b> Virologisches Langzeitanstehen bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen	
	<b>IntronA 3 Mio. I.E./m<sup>2</sup> dreimal in der Woche + Ribavirin 15 mg/kg/Tag</b>
Gesamtes Ansprechen <sup>a</sup> (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

\* Anzahl (%) der Patienten

<sup>a</sup> Definiert als HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze unter Verwendung eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR-Assays am Ende der Behandlung und während der Nachbeobachtung.

### Langzeitdaten zur Wirksamkeit

Insgesamt 97 pädiatrische Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zuvor im Rahmen der multizentrischen Studien mit Standard-Interferon behandelt worden waren, wurden in eine 5-jährige Langzeit-Nachbeobachtungsstudie rekrutiert. Diese Studie schlossen siebzig Prozent (68/97) der rekrutierten Patienten ab, davon 75 % (42/56) mit Langzeitansprechen. Das Ziel der Studie war die jährliche Evaluierung der Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens (SVR) sowie die Beurteilung der Auswirkungen einer fortwährenden viralen Negativität auf den klinischen Verlauf bei Patienten, die 24 Wochen nach Beendigung einer 48-wöchigen Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin ein Langzeitansprechen aufgewiesen hatten. Alle bis auf einen pädiatrischen Patienten konnten das virologische Langzeitansprechen während der Dauer der Langzeit-Nachbeobachtung nach Beendigung der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin aufrechterhalten. Die Kaplan-Meier-Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt bei pädiatrischen Patienten, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, 98 % (95 % CI: 95-100 %). Zudem zeigten 98 % (51/52) der Patienten, die in der Nachbeobachtungswoche 24 normale ALT-Werte aufgewiesen hatten, auch beim letzten Besuch weiterhin normale ALT-Werte. Die SVR nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin bedingt eine anhaltende Virusclearance mit einem daraus resultierenden Abklingen der Leberinfektion und einer klinischen „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinomen) bei Patienten mit Zirrhose aus.

### Ergebnisse aus der klinischen Studie mit pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachweisbarer HCV-RNA wurden in einer multizentrischen Studie – je nach HCV-Genotyp und Viruslast bei Studienbeginn – über 24 oder 48 Wochen mit Peginterferon alfa-2b 60 µg/m<sup>2</sup> einmal wöchentlich und Ribavirin 15 mg/kg pro Tag behandelt. Alle Patienten wurden nach Behandlungsende über 24 Wochen nachbeobachtet. Insgesamt wurden 107 Patienten behandelt, davon 52 % Mädchen, 89 % Kaukasier, 67 % mit dem HCV-Genotyp 1 und 63 % im Alter von < 12 Jahren. Das Patientenkollektiv umfasste hauptsächlich Kinder mit leichter bis mittelschwerer Hepatitis C. Aufgrund fehlender Daten zu Kindern mit weit fortgeschrittener Erkrankung und aufgrund des Potenzials für unerwünschte Wirkungen muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin bei diesem Patientenkollektiv sorgfältig abgewogen werden (siehe Peginterferon alfa-2b und Ribavirin Fachinformationen Abschnitt 4.4). Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 6** zusammengefasst.

<b>Tabelle 6</b> Rate des virologischen Langzeitansprechens (n <sup>a,b</sup> [%]) bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen, sortiert nach Genotyp und Therapiedauer – Alle Patienten		
n = 107		
	<b>24 Wochen</b>	<b>48 Wochen</b>
Alle Genotypen	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Als Responder galten Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende. Untere Nachweisgrenze: 125 I.E./ml.

b: n = Anzahl der Responder/Anzahl der Patienten mit einem bestimmten Genotyp und der entsprechend zugewiesenen Behandlungsdauer.

c: Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 24 Wochen. Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer hohen Viruslast (≥ 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 48 Wochen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von IntronA wurde an gesunden Probanden getestet, die 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> und 10 Millionen I.E. als Einmaldosis subkutan, 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> intramuskulär bzw. als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht bekamen. Die nach subkutaner und intramuskulärer Verabreichung gemessenen mittleren Interferonkonzentrationen im Serum waren ähnlich. C<sub>max</sub> trat 3 bis 12 Stunden nach Gabe der niedrigeren Dosis auf und 6 bis 8 Stunden nach Gabe der höheren Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit der Interferon-Injektionen betrug etwa zwei bis drei Stunden bzw. 6 bis 7 Stunden. Die Serumspiegel lagen 16 bzw. 24 Stunden nach der Injektion unterhalb der Nachweisgrenze. Sowohl nach subkutaner als auch nach intramuskulärer Applikation ergibt sich eine größere Bioverfügbarkeit als 100 %.

Nach intravenöser Verabreichung erreichten die Interferon-Serumspiegel gegen Infusionsende ihre Höchstwerte (135 bis 273 I.E./ml), nahmen dann etwas rascher als nach subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung des Arzneimittels ab und waren vier Stunden nach der Infusion nicht mehr nachweisbar. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa zwei Stunden.

Die Interferonspiegel im Urin lagen bei allen drei Applikationsarten unterhalb der Nachweisgrenze.

Untersuchungen auf neutralisierende Interferon-Antikörper wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die IntronA im Rahmen klinischer Studien, die unter Aufsicht von Schering-Plough durchgeführt wurden, erhielten. Neutralisierende Interferon-Antikörper sind Antikörper, die die antivirale Aktivität des Interferons "neutralisieren". Die klinische Häufigkeit, mit der systemisch behandelte Krebspatienten neutralisierende Antikörper entwickelten, betrug 2,9 %, während sie bei Patienten mit chronischer Hepatitis bei 6,2 % lag. Die nachgewiesenen Titer waren fast immer niedrig und gingen in der Regel nicht mit einem Verlust des Ansprechens oder anderen Autoimmunprozessen einher. Bei Hepatitis-Patienten wurde kein Verlust des Ansprechens beobachtet, was offenbar auf die niedrigen Titer zurückzuführen war.

### *Kinder und Jugendliche*

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Mehrfachdosierung für IntronA Injektion und Ribavirin Kapseln für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 16 Jahren mit chronischer Hepatitis C sind in **Tabelle 7** zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von IntronA und Ribavirin (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

<b>Tabelle 7</b> Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für IntronA und Ribavirin Kapseln bei Verabreichung an Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis C		
<b>Parameter</b>	<b>Ribavirin</b> 15 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen (n = 17)	<b>IntronA</b> 3 Mio. I.E./m <sup>2</sup> dreimal in der Woche (n = 54)
T <sub>max</sub> (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Scheinbare Clearance l/h/kg	0,27 (27)	nicht durchgeführt

\*AUC<sub>12</sub> (ng·h/ml) für Ribavirin; AUC<sub>0-24</sub> (I.E.·h/ml) für IntronA

### *Übergang in die Samenflüssigkeit:*

Der Übergang von Ribavirin in den Samen wurde untersucht. Die Ribavirin-Konzentration in der Samenflüssigkeit, im Vergleich zum Serum, ist etwa doppelt so hoch. Allerdings ist die systemische Exposition von Ribavirin bei einer Partnerin eines unter Behandlung stehenden Patienten nach Sexualkontakt bewertet worden und bleibt im Vergleich zu den therapeutischen Plasmaspiegeln von Ribavirin extrem begrenzt.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Obwohl Interferon im Allgemeinen als speziesspezifisch betrachtet wird, wurden Toxizitätsstudien am Tier durchgeführt. Injektionen mit humanem, rekombinanten Interferon alfa-2b für bis zu 3 Monate ergaben keinen Hinweis auf Toxizität bei Mäusen, Ratten und Kaninchen. Die tägliche Verabreichung von  $20 \times 10^6$  I.E./kg/Tag über 3 Monate verursachte bei Cynomolgus-Affen keine merkliche Toxizität. Toxizität wurde bei Affen gezeigt, die  $100 \times 10^6$  I.E./kg/Tag über 3 Monate erhielten.

Bei Studien mit Interferon an nicht humanen Primaten wurden Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Reproduktionsstudien am Tiermodell ergaben, dass das rekombinante Interferon alfa-2b bei Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen besaß und keinen nachteiligen Effekt auf die Schwangerschaft, die fetale Entwicklung und die Reproduktionsfähigkeit bei den Nachkommen der behandelten Ratten ausübte. Bei *Macaca mulatta* (Rhesus-Affen) konnte man für Interferon alfa-2b nach Gabe des 90- und 180-fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup> abortive Wirkungen nachweisen. Fehlgeburten wurden bei allen Dosisgruppen (7,5 Millionen, 15 Millionen und 30 Millionen I.E./kg) beobachtet und waren statistisch signifikant zur Kontrollgruppe bei der mittleren und hohen Dosisgruppe (die dem 90- und 180-fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup> entsprachen). Von hohen Dosen anderer Formen von Interferonen der alfa- und beta-Klasse ist jedoch bekannt, dass sie bei Rhesusaffen dosisabhängige anovulatorische und abortive Wirkungen hervorrufen.

Studien zur Mutagenität von Interferon alfa-2b ließen diesbezüglich keine unerwünschten Ereignisse erkennen.

#### IntronA in Kombination mit Ribavirin

Es wurden keine Studien bei jungen Tieren durchgeführt, um die Auswirkungen der Behandlung mit Interferon alfa-2b auf das Wachstum, die Entwicklung, Geschlechtsreife und das Verhalten zu untersuchen. Präklinische juvenile Toxizitätsergebnisse haben eine geringe dosisabhängige Abnahme der Gesamtgröße bei neugeborenen Ratten, die mit Ribavirin behandelt wurden, gezeigt (beachten Sie Abschnitt 5.3 der Fachinformation zu Ribavirin, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin verabreicht werden soll).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumhydrogenphosphat  
Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O  
Natriumedetat (Ph.Eur.)  
Natriumchlorid  
Metacresol (Ph.Eur.)  
Polysorbat 80  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen des Behältnisses: Chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurden für 28 Tage bei 2 °C–8 °C gezeigt.

Ist das Behältnis erst einmal geöffnet, so kann aus mikrobiologischer Sicht das Arzneimittel bis zu 28 Tage bei 2 °C–8 °C gelagert werden. Andere Aufbrauchfristen und Aufbewahrungsbedingungen liegen in der Verantwortung des Anwenders.

Innerhalb der Haltbarkeitsdauer kann die Lösung zu Transportzwecken für einen Zeitraum von bis zu 7 Tagen bei bis zu 25 °C vor Anwendung aufbewahrt werden. IntronA kann innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraums jederzeit in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Falls das Produkt während dieses 7-Tage-Zeitraums nicht angewendet wird, darf es nicht wieder im Kühlschrank gelagert werden, sondern muss entsorgt werden.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Für Lagerungsbedingungen des Arzneimittels siehe auch Abschnitt 6.3.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

2,5 ml Lösung (entsprechend 25 Mio. I.E.) sind in einer Mehrfachdosis-Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen (Halobutyl-Gummi) in einer flip-off-Bördelkappe (Aluminium) mit einer Kappe (Polypropylen) enthalten.

IntronA wird angeboten in:

- Packungen mit 1 Durchstechflasche
- Packungen mit 1 Durchstechflasche, 6 Injektionsspritzen (je 1 ml), 6 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfern
- Packungen mit 1 Durchstechflasche, 6 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit aufgesetzter Nadel und Nadelsicherheitsverschluss und 12 Reinigungstupfern
- Packungen mit 1 Durchstechflasche, 6 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit aufgesetzter Nadel und 12 Reinigungstupfern
- Packungen mit 2 Durchstechflaschen
- Packungen mit 2 Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 1 ml), 12 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfern
- Packungen mit 2 Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 1ml) mit aufgesetzter Nadel und Nadelsicherheitsverschluss und 24 Reinigungstupfern
- Packungen mit 2 Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 1ml) mit aufgesetzter Nadel und 24 Reinigungstupfern
- Packungen mit 12 Durchstechflaschen
- Packungen mit 12 Durchstechflaschen, 72 Injektionsspritzen (je 1 ml), 72 Injektionsnadeln und 144 Reinigungstupfern
- Packungen mit 12 Durchstechflaschen, 72 Injektionsspritzen (je 1ml) mit aufgesetzter Nadel und Nadelsicherheitsverschluss und 144 Reinigungstupfern
- Packungen mit 12 Durchstechflaschen, 72 Injektionsspritzen (je 1ml) mit aufgesetzter Nadel und 144 Reinigungstupfern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

IntronA Injektions- oder Infusionslösung kann nach Entnahme der geeigneten Dosis aus der Durchstechflasche mittels einer sterilen Injektionsspritze direkt injiziert werden.

Detaillierte Anwendungshinweise für den subkutanen Gebrauch des Produktes werden mit der Gebrauchsinformation (Abschnitt „Wie Sie IntronA selbst injizieren“) bereitgestellt.

Herstellung von IntronA zur intravenösen Infusion: Die Infusion ist unmittelbar vor Anwendung herzustellen. Für die Abmessung der geforderten Dosis kann irgendeine der Durchstechflaschen verwendet werden; die Endkonzentration des Interferons in der physiologischen Kochsalzlösung darf jedoch nicht kleiner als 0,3 Millionen I.E./ml sein. Die passende IntronA-Dosis wird der (den) Durchstechflasche(n) entnommen, zu 50 ml einer 9 mg/ml (0,9 %ig) physiologischen Kochsalzlösung zur Injektion in einen PVC-Beutel oder eine Glasflasche zur intravenösen Anwendung hinzugefügt und über die Dauer von 20 Minuten verabreicht.

**Kein anderes Arzneimittel darf gleichzeitig mit IntronA infundiert werden.**

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln ist IntronA Injektions- oder Infusionslösung vor Verabreichung visuell auf nicht gelöste Teilchen und Verfärbungen zu prüfen. Die Lösung sollte klar und farblos sein.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/99/127/027  
EU/1/99/127/028  
EU/1/99/127/029  
EU/1/99/127/030  
EU/1/99/127/043  
EU/1/99/127/044  
EU/1/99/127/048  
EU/1/99/127/049  
EU/1/99/127/050  
EU/1/99/127/051  
EU/1/99/127/052  
EU/1/99/127/053

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. März 2000  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. März 2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IntronA 18 Millionen I.E. Injektionslösung in einem Mehrfachdosierungs-Pen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Pen enthält 18 Millionen I.E. rekombinantes Interferon alfa-2b, hergestellt aus *E. coli* mittels rekombinanter DNA-Technologie, in 1,2 ml Lösung.

1 ml enthält 15 Millionen I.E. Interferon alfa-2b.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare und farblose Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Chronische Hepatitis B

Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B, die im Serum Marker für eine Hepatitis-B-Virus-Replikation (Vorhandensein von Hepatitis-B-Virus-DNA (HBV-DNA) und Hepatitis-B-Antigen (HBeAg)), erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT (GPT)-Werte) und eine histologisch nachgewiesene aktive Leberentzündung und/oder Fibrose aufweisen.

#### Chronische Hepatitis C

Vor Behandlungsbeginn mit IntronA sollten die Ergebnisse von klinischen Studien zum Vergleich von IntronA mit pegyliertem Interferon berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Erwachsene*

IntronA ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die erhöhte Transaminasewerte ohne Leberdekomensation haben und die Hepatitis C-Virus-RNA (HCV-RNA)-positiv sind (siehe Abschnitt 4.4).

Die beste Art, IntronA bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin.

#### *Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche*

IntronA ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekomensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind.

Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induziert, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führte.

Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Haarzellenleukämie

Behandlung von Patienten mit Haarzellenleukämie.

### Chronische myeloische Leukämie

#### *Monotherapie*

Behandlung erwachsener Patienten mit Philadelphia-Chromosom- oder bcr/abl-translokationspositiver, chronischer myeloischer Leukämie.

Klinische Erfahrungen zeigen, dass bei der Mehrheit der behandelten Patienten ein hämatologisches und zytogenetisches Ansprechen in verschieden starkem Ausmaß erreicht werden kann. Ein zytogenetisches Ansprechen von starkem Ausmaß ist definiert durch  $< 34\%$  Ph<sup>+</sup>-Leukämie-Zellen im Knochenmark, während ein schwaches Ansprechen definiert ist durch  $\geq 34\%$ , jedoch  $< 90\%$  Ph<sup>+</sup>-Zellen im Knochenmark.

#### *Kombinationstherapie*

Die Anwendung der Kombinationstherapie von Interferon alfa-2b mit Cytarabin (Ara-C) während der ersten 12 Behandlungsmonate zeigte eine signifikante Erhöhung der starken zytogenetischen Ansprechrate (Major Response) sowie eine signifikante Erhöhung der Gesamtüberlebensrate nach 3 Jahren im Vergleich zur Interferon-alfa-2b-Monotherapie.

### Multiplles Myelom

Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50 %ige Reduktion des Myelomproteins).

Gegenwärtige klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit Interferon alfa-2b die Plateauphase verlängert; jedoch wurden Effekte auf die Gesamtüberlebenszeit nicht endgültig bewiesen.

### Follikuläre Lymphome

Therapie follikulärer Lymphome mit großer Tumormasse zusätzlich zu geeigneter Kombinations-Chemotherapie zur Induktion wie CHOP-ähnliche Behandlungsschemata. Eine große Tumormasse liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft: Tumorgöße über 7 cm ("bulky disease"), Beteiligung von 3 oder mehr Lymphknoten (jeder  $> 3$  cm), Allgemeinsymptome (Gewichtsverlust  $> 10\%$ , Pyrexie  $> 38\text{ °C}$  für mehr als 8 Tage oder Nachtschweiß), über den Nabel hinausgehende Milzvergrößerung, ausgeprägte Organobstruktion oder Kompressionssyndrom, orbitale oder epidurale Beteiligung, seröser Erguss oder Leukämie.

### Karzinoid

Behandlung von Karzinoiden mit Lymphknoten- oder Lebermetastasen und "Karzinoidsyndrom".

### Malignes Melanom

Als adjuvante Therapie bei Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, z. B. Patienten mit primärem oder rezidivierendem (klinischem oder pathologischem) Befall der Lymphknoten.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Therapie darf nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankung eingeleitet werden.

Zubereitungen zur Mehrfachanwendung dürfen nur von ein und demselben Patienten verwendet werden.

Der Pen ist so konstruiert, dass der Inhalt von 18 Millionen I.E. in Dosen von 1,5 bis 6 Millionen I.E. entnommen werden kann. Dem Pen kann eine maximale Anzahl von 12 Dosen à 1,5 Millionen I.E. entnommen werden. Der Pen darf nicht länger als 4 Wochen nach der ersten Anwendung verwendet werden.

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Es muss eine geeignete Darreichungsform und Stärke gewählt werden.

Wenn bei irgendeiner Indikation im Verlauf der Behandlung mit IntronA Nebenwirkungen auftreten, ist eine Dosismodifikation vorzunehmen oder die Behandlung vorübergehend abzusetzen, bis sich die Nebenwirkungen wieder zurückgebildet haben. Im Falle einer länger anhaltenden oder rezidivierend auftretenden Intoleranz gegenüber IntronA, auch nach entsprechender Dosismodifikation bzw. bei Progression der Erkrankung, ist die Behandlung mit IntronA abzubrechen. Bei subkutaner Verabreichung im Rahmen einer Erhaltungstherapie kann der Patient die Injektionen selbst vornehmen, wenn dies der Arzt befürwortet.

### Chronische Hepatitis B

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene liegt bei 5 bis 10 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 4 bis 6 Monaten und wird subkutan injiziert.

Die verabreichte Dosis ist um 50 % zu reduzieren, wenn hämatologische Störungen (Leukozyten  $< 1.500/\text{mm}^3$ , Granulozyten  $< 1.000/\text{mm}^3$ , Thrombozyten  $< 100.000/\text{mm}^3$ ) auftreten.

Die Behandlung ist abzubrechen, wenn eine schwerwiegende Leukopenie ( $< 1.200/\text{mm}^3$ ), schwerwiegende Neutropenie ( $< 750/\text{mm}^3$ ) oder schwerwiegende Thrombozytopenie ( $< 70.000/\text{mm}^3$ ) auftritt.

Für alle Patienten: Falls sich nach drei- bis viermonatiger Behandlung keine Besserung bezüglich der Serum-HBV-DNA abzeichnet (bei der maximal tolerierten Dosis) ist die IntronA-Therapie abzubrechen.

### Chronische Hepatitis C

#### *Erwachsene*

IntronA wird subkutan in einer Dosierung von 3 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin an erwachsene Patienten verabreicht.

#### *Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche*

IntronA 3 Mio. I.E./m<sup>2</sup> wird subkutan dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) verabreicht in Kombination mit Ribavirin Kapseln oder Lösung zum Einnehmen, welche verteilt auf zwei Dosen täglich mit dem Essen oral eingenommen werden bzw. wird (morgens und abends).

(Siehe Fachinformation zu Ribavirin Kapseln zur Dosierung von Ribavirin Kapseln und zu den Richtlinien für die Dosierungsanpassung bei der Kombinationstherapie. Für Kinder, die  $< 47$  kg wiegen oder keine Kapseln schlucken können, siehe Fachinformation der Ribavirin Lösung zum Einnehmen.)

#### *Rückfall-Patienten (Erwachsene)*

IntronA wird in Kombination mit Ribavirin gegeben. Aufgrund von Ergebnissen aus klinischen Studien, zu denen Daten über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten IntronA in Kombination mit Ribavirin über eine Dauer von 6 Monaten erhalten.

#### *Nicht vorbehandelte Patienten (Erwachsene)*

Die Wirksamkeit von IntronA wird durch die kombinierte Anwendung mit Ribavirin erhöht. IntronA ist allein nur in Fällen einer Unverträglichkeit gegenüber Ribavirin oder wenn Ribavirin kontraindiziert ist, zu verabreichen.

#### *- IntronA in Kombination mit Ribavirin*

Aufgrund von Ergebnissen klinischer Studien, zu denen Daten für eine 12-monatige Behandlung vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten IntronA zusammen mit Ribavirin über eine Dauer von mindestens 6 Monaten erhalten.

Die Behandlung ist weitere 6 Monate (d. h. insgesamt 12 Monate) bei Patienten mit Virus-Genotyp 1 (bestimmt durch einen Test vor der Behandlung) und hoher Viruslast vor der Behandlung fortzusetzen, die nach 6 Monaten einen negativen Serum-HCV-RNA-Nachweis zeigen.

Andere negative prognostische Faktoren (Alter > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücke) sind in Betracht zu ziehen, um die Behandlung auf 12 Monate zu verlängern.

In klinischen Studien wurde festgestellt, dass Patienten, die nach 6-monatiger Behandlung kein virologisches Ansprechen auf die Therapie zeigten (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze), auch kein virologisches Langzeitansprechen (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze 6 Monate nach Absetzen der Therapie) zeigten.

#### - IntronA allein

Die optimale Therapiedauer mit IntronA allein ist noch nicht vollständig evaluiert worden, jedoch wird zu einer Therapie zwischen 12 und 18 Monaten geraten.

Es wird empfohlen, dass Patienten mindestens 3 bis 4 Monate mit IntronA allein behandelt werden und dann der HCV-RNA-Status bestimmt wird. Die Behandlung ist bei Patienten fortzusetzen, bei denen ein negativer HCV-RNA-Nachweis vorliegt.

#### *Nicht vorbehandelte Patienten (Kinder und Jugendliche)*

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von IntronA in Kombination mit Ribavirin wurde an Kindern und Jugendlichen untersucht, die zuvor nicht wegen chronischer Hepatitis C behandelt worden waren.

#### Behandlungsdauer bei Kindern und Jugendlichen

- Genotyp 1: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 1 Jahr. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung kein virologisches Ansprechen zeigten (negativer Vorhersagewert 96 %), doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Kombinationstherapie mit IntronA und Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um  $< 2 \log_{10}$  gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.
- Genotyp 2/3: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 24 Wochen.

#### Haarzellenleukämie

Die empfohlene Dosis beträgt 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup>, die dreimal wöchentlich (jeden 2. Tag) subkutan verabreicht wird, sowohl für splenektomierte als auch für nicht splenektomierte Patienten. Bei den meisten Patienten mit Haarzellenleukämie beginnt die Normalisierung eines oder mehrerer hämatologischer Parameter im Verlauf des ersten bis zweiten Behandlungsmonats mit IntronA. Bis zur Besserung aller drei hämatologischer Parameter (Granulozytenzahl, Thrombozytenzahl und Hämoglobin) kann es sechs Monate oder länger dauern. Das Dosierungsschema sollte bis zur Manifestation einer raschen Progression des Krankheitsbildes oder einer deutlichen Unverträglichkeit beibehalten werden.

#### Chronische myeloische Leukämie

Die empfohlene Dosis von IntronA beträgt 4 bis 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup>, die täglich subkutan injiziert wird. Einige Patienten profitierten davon, wenn sie IntronA 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich subkutan zusammen mit Cytarabin (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> täglich subkutan über 10 Tage im Monat (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 40 mg) erhielten. Unter Kontrolle der Leukozytenzahl ist die maximal tolerierbare IntronA-Dosis (4 bis 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich) zur Erhaltung der hämatologischen Remission zu verabreichen.

Die IntronA-Behandlung muss nach 8 bis 12 Wochen Behandlung abgebrochen werden, wenn nicht wenigstens eine partielle hämatologische Remission oder eine klinisch bedeutende Zellreduktion erreicht wurde.

## Multiples Myelom

### *Erhaltungstherapie*

Bei Patienten, die sich nach einer initialen Induktions-Chemotherapie in der Plateau-Phase befinden (mehr als 50 %ige Reduktion des Myelomproteins), kann Interferon alfa-2b als Monotherapie eingesetzt werden, und zwar mit einer Dosis von 3 Millionen I.E./m<sup>2</sup> subkutan dreimal in der Woche (jeden 2. Tag).

## Follikuläre Lymphome

Zusätzlich zur Chemotherapie kann Interferon alfa-2b mit einer Dosis von 5 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über die Dauer von 18 Monaten subkutan verabreicht werden. CHOP-ähnliche Behandlungsschemata werden empfohlen, aber klinische Erfahrungen liegen nur vor für CHVP (Kombination von Cyclophosphamid, Doxorubicin, Teniposid und Prednisolon).

## Karzinoid

Die übliche Dosis beträgt 5 Millionen I.E. (3 bis 9 Millionen I.E.) dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) und wird subkutan verabreicht. Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung kann eine tägliche Dosis von 5 Millionen I.E. erforderlich sein. Die Behandlung ist während und nach der Operation zu unterbrechen. Die Therapie kann so lange fortgesetzt werden, wie der Patient auf die Interferon-alfa-2b-Behandlung anspricht.

## Malignes Melanom

Als Induktionstherapie wird Interferon alfa-2b in einer Dosis von 20 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich für 5 Tage in der Woche über einen Zeitraum von 4 Wochen intravenös verabreicht; die entsprechende Interferon-alfa-2b-Dosis wird zu einer Kochsalzlösung zur Injektion 9 mg/ml (0,9 %) hinzugefügt und als 20-minütige Infusion verabreicht (siehe Abschnitt 6.6). Für die Erhaltungstherapie ist die empfohlene Dosis 10 Millionen I.E./m<sup>2</sup> dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 48 Wochen und wird subkutan verabreicht.

Wenn während der Behandlung mit Interferon alfa-2b schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftreten, insbesondere ein Abfall der Granulozyten unter 500/mm<sup>3</sup> oder ein Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferase-Anstieg (ALT (GPT)/AST (GOT)-Anstieg) über das 5-fache des Normalwertes, ist die Behandlung so lange zu unterbrechen, bis diese unerwünschten Ereignisse abgeklungen sind. Die Interferon-alfa-2b-Behandlung ist dann wieder mit der Hälfte der ursprünglichen Dosierung zu beginnen. Hält nach Dosisanpassung die Unverträglichkeit weiter an bzw. fallen die Granulozyten unter 250/mm<sup>3</sup> oder steigen die ALT (GPT)/AST (GOT)-Werte über das 10-fache des Normalwertes, ist die Therapie mit Interferon alfa-2b abzubrechen.

Obwohl die optimale (Mindest-)Dosis zur Erzielung eines vollen klinischen Erfolges nicht bekannt ist, müssen die Patienten mit der empfohlenen Dosis behandelt werden, die nur bei Unverträglichkeit, wie oben beschrieben, modifiziert werden sollte.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Anamnestisch vorbestehende schwere Herzerkrankungen, wie z. B. Herzinsuffizienz, vor kurzem erlittener Herzinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen.
- Schwere Funktionsstörungen der Leber oder Nieren, auch wenn sie durch Metastasen verursacht werden.
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS) (siehe Abschnitt 4.4).
- Chronische Hepatitis mit dekompensierter Leberzirrhose.
- Chronische Hepatitis bei Patienten mit gleichzeitiger oder kurz zuvor beendeter immunsuppressiver Behandlung. Nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung.

- Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte; immunsupprimierte Transplantatempfänger.
- Vorbestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch herkömmliche Therapiemaßnahmen beherrschen lässt.
- Kombination von IntronA mit Telbivudin.

#### *Kinder und Jugendliche*

- Bestehende oder aus der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Suizidgedanken oder Suizidversuche.

#### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### **Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS)**

Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidgedanken und Suizidversuche sind während der IntronA-Therapie und auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Bei Kindern und Jugendlichen, die mit IntronA in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, wurde häufiger von Suizidgedanken und Suizidversuchen während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z. B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz). Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet wie Mordgedanken), bipolare Störungen, Manie, Verwirrtheit und Veränderungen des Geisteszustands sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen engmaschig überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Suizid- oder Mordgedanken, wird empfohlen, die Behandlung mit IntronA abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

##### *Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen:*

Falls die Behandlung mit Interferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychischen Begleiterkrankung gewährleistet ist.

Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### *Patienten mit Substanzgebrauch/-missbrauch:*

HCV-infizierte Patienten, bei denen zeitgleich ein Substanzmissbrauch (Alkohol, Cannabis, etc.) vorliegt, haben ein erhöhtes Risiko, psychiatrische Störungen zu entwickeln oder dass sich bereits bestehende psychiatrische Störungen verstärken, wenn sie mit alfa Interferon behandelt werden. Sofern die Behandlung mit alfa Interferon bei diesen Patienten als notwendig erachtet wird, ist das Vorliegen von psychiatrischen Begleiterkrankungen und die Möglichkeit des Gebrauchs anderer Substanzen sorgfältig zu bewerten und vor Beginn der Therapie angemessen zu kontrollieren. Falls notwendig, ist als interdisziplinärer Ansatz die Konsultation eines Psychotherapeuten oder Suchttherapeuten zu erwägen, um den Patienten einschätzen, therapieren und begleiten zu können. Die Patienten sind während der

Therapie und auch nach Behandlungsende engmaschig zu überwachen. Frühzeitige Intervention wird empfohlen bei Wiederauftreten oder Entwicklung von psychiatrischen Störungen und Substanzgebrauch.

### **Kinder und Jugendliche: Wachstum und Entwicklung (Chronische Hepatitis C)**

Während der Kombinationstherapie mit Interferon (Standard-Interferon oder pegyliertes Interferon) und Ribavirin über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen wurde bei Patienten im Alter zwischen 3 und 17 Jahren häufig eine Gewichtsabnahme und eine Wachstumshemmung beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Die verfügbaren Langzeitdaten bei Kindern, die mit der Kombinationstherapie mit Standard-Interferon und Ribavirin behandelt wurden, weisen auf eine deutliche Wachstumshemmung (Abnahme um > 15 Perzentilen der Körpergrößenperzentilen im Vergleich zum Ausgangswert) bei 21 % der Kinder (n=20) hin, obwohl deren Behandlung mehr als 5 Jahre zurück lag. Von 14 dieser Kinder war die endgültige Körpergröße im Erwachsenenalter bekannt und es zeigte sich, dass 12 Kinder 10 bis 12 Jahre nach Therapieende weiterhin Größendefizite von > 15 Perzentilen aufwiesen.

#### *Fallspezifische Nutzen-Risiko-Abwägung bei Kindern*

Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

- Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Wachstumshemmung induzierte, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führte.
- Dieses Risiko muss gegen das Krankheitsbild des Kindes, wie etwa Nachweis einer Krankheitsprogression (insbesondere Fibrose), Begleiterkrankungen, die die Krankheitsprogression negativ beeinflussen könnten (z. B. HIV-Coinfektion) sowie Prognosefaktoren für das Ansprechen (HCV-Genotyp und Viruslast), abgewogen werden.

Um das Risiko einer Wachstumshemmung möglichst gering zu halten, sollten Kinder nach Möglichkeit erst nach dem pubertären Wachstumsschub behandelt werden. Es liegen keine Daten zu Langzeitfolgen hinsichtlich der Geschlechtsreife vor.

#### *Überempfindlichkeitsreaktionen*

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) gegenüber Interferon alfa-2b wurden bei einer Behandlung mit IntronA selten beobachtet. Tritt eine derartige Reaktion auf, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und es sind geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vorübergehende Hautausschläge erfordern keine Unterbrechung der Behandlung.

#### *Nebenwirkungen einschließlich Verzögerung der Blutgerinnung und Leberfunktionsstörungen*

Mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen können bei dem betreffenden Patienten eine Modifikation des Dosierungsschemas und in manchen Fällen ein Absetzen der IntronA-Therapie erforderlich machen. Bei Patienten mit Zirrhose ist das Risiko für Leberdekomensation und Tod durch IntronA erhöht.

Die Behandlung mit IntronA ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis abzubrechen, wenn sich bei ihnen eine Verzögerung der Blutgerinnung entwickelt, da dies auf eine Leberdekomensation hinweisen könnte.

Jeder Patient, der während der Behandlung mit IntronA Leberfunktionsstörungen entwickelt, muss engmaschig kontrolliert werden und die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Anzeichen und Symptome weiter fortschreiten.

Bei zirrhotischen Patienten sollten Leberenzyme und Leberfunktion sorgfältig überwacht werden.

#### *Blutdruckabfall*

Während der Gabe von IntronA und bis zu zwei Tage danach kann es zu einem Blutdruckabfall kommen, der gegebenenfalls unterstützender Maßnahmen bedarf.

### *Notwendigkeit einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr*

Es muss bei Patienten, die unter Behandlung mit IntronA stehen, ständig auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden, da bei manchen Patienten ein Blutdruckabfall infolge eines Flüssigkeitsverlustes beobachtet wurde. Eine Flüssigkeitsersatztherapie kann nötig sein.

### *Pyrexie*

Während bei der Interferon-Behandlung für gewöhnlich grippeartige Symptome mit Pyrexie einhergehen können, müssen bei anhaltender Pyrexie andere Ursachen ausgeschlossen werden.

### *Patienten mit geschwächtem Allgemeinzustand*

IntronA muss bei Patienten mit geschwächtem Allgemeinzustand, wie z. B. bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Lungenerkrankung (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung) oder ein zur Ketoazidose neigender Diabetes mellitus bekannt ist, vorsichtig angewendet werden. Vorsicht muss auch bei Patienten mit Gerinnungsstörungen (z. B. Thrombophlebitis, Lungenembolie) oder schwerer Myelosuppression geübt werden.

### *Lungenerkrankungen*

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, mit Todesfolge in einigen Fällen, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit IntronA behandelt wurden. Die Ätiologie ist unklar. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.5). Jeder Patient, der Pyrexie, Husten, Dyspnoe oder andere respiratorische Symptome entwickelt, ist einer Thoraxröntgenuntersuchung zu unterziehen. Falls die Thoraxröntgenuntersuchung Lungeninfiltrate zeigt, oder Lungenfunktionsstörungen bestehen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert und gegebenenfalls die Behandlung mit Interferon alfa abgebrochen werden. Während o.g. Befunde zwar häufiger bei Patienten auftraten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa behandelt wurden, ist dies jedoch auch bei Patienten beobachtet worden, die wegen onkologischer Erkrankungen mit Interferon alfa behandelt wurden. Ein sofortiges Absetzen der Interferon-alfa-Behandlung und eine Therapie mit Kortikosteroiden scheinen mit einem Verschwinden der pulmonalen Nebenwirkungen einherzugehen.

### *Nebenwirkungen am Auge*

Über Nebenwirkungen am Auge (siehe Abschnitt 4.8) einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-Wool-Herde, seröse Netzhautablösung und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde in seltenen Fällen berichtet. Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen. Bei jedem Patienten, der über Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes klagt oder der über andere ophthalmologische Veränderungen während der IntronA-Behandlung berichtet, ist umgehend eine vollständige Augenuntersuchung durchzuführen. Regelmäßige Augenuntersuchungen während der IntronA-Therapie werden insbesondere bei Patienten mit Störungen, die mit Retinopathie in Zusammenhang stehen können, wie z. B. Diabetes mellitus bzw. Hypertonie, empfohlen. Ein Abbruch der IntronA-Therapie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die neue oder sich verschlimmernde ophthalmologische Störungen entwickeln.

### *Bewusstseinsstörungen, Koma und Enzephalopathie*

Stärkere Bewusstseinsstörungen und Koma, einschließlich Fälle von Enzephalopathie, wurden bei einigen, meist älteren Patienten bei höheren Dosierungen beobachtet. In der Regel sind diese Erscheinungen reversibel; in einigen Fällen dauerte es jedoch bis zu drei Wochen bis zur völligen Rückbildung der Symptome. In sehr seltenen Fällen traten nach Gabe hoher Dosen von IntronA Krampfanfälle auf.

### *Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen*

Erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Herzinsuffizienz oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, müssen engmaschig kontrolliert werden, wenn sie mit IntronA behandelt werden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen und/oder mit Karzinomen im

fortgeschrittenen Stadium vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm angefertigt wird. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch einen Abbruch der IntronA-Behandlung notwendig machen. Es existieren keine Daten für Kinder und Jugendliche mit Herzerkrankung in der Vorgeschichte.

#### *Hypertriglyzeridämie*

Hypertriglyzeridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyzeridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen.

#### *Patienten mit Psoriasis und Sarkoidose*

Aufgrund von Berichten, dass Interferon alfa vorbestehende, Psoriasis-ähnliche Erkrankungen und Sarkoidose verschlimmert, wird die Anwendung von IntronA bei Patienten mit Psoriasis oder Sarkoidose nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

#### *Abstoßung von Nieren- und Lebertransplantaten*

Vorläufige Daten weisen darauf hin, dass eine Therapie mit Interferon alfa mit erhöhten Abstoßungsraten für Nierentransplantate verbunden sein könnte. Über die Abstoßung von Lebertransplantaten wurde ebenfalls berichtet.

#### *Autoantikörper und Autoimmunerkrankungen*

Während der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde über Auftreten von Autoantikörpern und Autoimmunerkrankungen berichtet. Bei Patienten, die für eine Entwicklung von Autoimmunerkrankungen prädisponiert sind, kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome bestehen, die auf Autoimmunerkrankungen hinweisen, sollten mit Sorgfalt untersucht werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Weiterbehandlung mit Interferon ist bei diesen Patienten neu zu beurteilen (siehe auch Abschnitt 4.4 Chronische Hepatitis C, Monotherapie (Schilddrüsenveränderungen) und Abschnitt 4.8).

Bei mit Interferon behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Syndromen berichtet. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse entzündliche Erkrankung, die die Augen, das Gehörssystem, die Meningen und die Haut betrifft. Falls ein Verdacht auf ein VKH-Syndrom besteht, sollte die antivirale Behandlung abgesetzt und eine Therapie mit Kortikosteroiden erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Begleitende Chemotherapie

Die gleichzeitige Verabreichung von IntronA mit anderen Chemotherapeutika (z. B. Ara-C, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Teniposid) kann zu einem erhöhten Toxizitätsrisiko (Schweregrad und Dauer) führen, das aufgrund des begleitend verabreichten Arzneimittels lebensbedrohlich oder tödlich sein kann. Zu den am häufigsten beobachteten potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen oder Nebenwirkungen mit Todesfolge zählen Mukositis, Diarrhö, Neutropenie, Nierenschädigung und Störungen des Elektrolytgleichgewichts. Wegen des erhöhten Toxizitätsrisikos muss für IntronA und die begleitend verabreichten Chemotherapeutika eine sorgfältige Dosisanpassung vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn IntronA gemeinsam mit Hydroxyurea angewendet wird, kann sich die Häufigkeit und der Schweregrad von kutanen Vaskulitiden erhöhen.

#### Chronische Hepatitis C

##### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Bei allen Patienten in Studien zur chronischen Hepatitis C erfolgte eine Leberbiopsie vor ihrem Einschluss, aber in manchen Fällen (z. B. Patienten mit Genotyp 2 und 3) kann eine Behandlung ohne histologische Bestätigung durchgeführt werden. Aktuelle Behandlungsrichtlinien sollten zu Rate gezogen werden, ob eine Leberbiopsie vor Behandlungsbeginn erforderlich ist.

### *Monotherapie*

Vereinzelt kam es bei erwachsenen Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit IntronA behandelt wurden, zu Schilddrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypo- oder Hyperthyreose manifestierten. In klinischen Studien, in denen IntronA angewendet wurde, entwickelten 2,8 % aller Patienten Schilddrüsenveränderungen. Diese ließen sich durch konventionelle Therapiemaßnahmen zur Behandlung von Schilddrüsenfehlfunktionen beheben. Der genaue Wirkmechanismus von IntronA, der den Schilddrüsenveränderungen zugrunde liegt, ist nicht bekannt. Bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C sollte vor Beginn der Behandlung mit IntronA der Thyreotropin (TSH)-Spiegel im Serum bestimmt werden. Jede zu diesem Zeitpunkt diagnostizierte Schilddrüsenerkrankung sollte zunächst der üblichen Therapie zugeführt werden. Die Behandlung mit IntronA kann dann eingeleitet werden, wenn sich der TSH-Spiegel durch medikamentöse Behandlung im Normbereich einstellen lässt. Wenn ein Patient im Verlauf der Behandlung mit IntronA Symptome entwickelt, die den Verdacht auf eine Schilddrüsendysfunktion erwecken, ist der TSH-Spiegel zu bestimmen. Falls eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit IntronA unter der Bedingung fortgesetzt werden, dass man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht. Durch Absetzen von IntronA kann eine unter der Therapie aufgetretene Schilddrüsendysfunktion nicht rückgängig gemacht werden (siehe auch Zusätzliche Kontrolle der Schilddrüsenfunktion bei Kindern und Jugendlichen).

### *Zusätzliche Kontrolle der Schilddrüsenfunktion bei Kindern und Jugendlichen*

Annähernd 12 % der Kinder, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, entwickelten erhöhte Thyreoidea-stimulierendes-Hormon (TSH)-Werte. Weitere 4 % zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer IntronA-Therapie müssen der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenerkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Eine IntronA-Therapie kann begonnen werden, wenn der TSH-Spiegel durch Medikation im Normalbereich gehalten werden kann. Schilddrüsenfunktionsstörungen während der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin sind beobachtet worden. Falls eine Schilddrüsenerkrankung festgestellt wird, sollten die Schilddrüsenwerte kontrolliert und der Patient medizinisch angemessen behandelt werden. Kinder und Jugendliche sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung untersucht werden (z. B. TSH).

### *HCV/HIV-Co-infektion*

Patienten, die zusätzlich eine HIV-Infektion haben und eine hochaktive anti-retrovirale Therapie (HAART) erhalten, können unter Umständen ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Vorsicht ist angebracht, wenn IntronA und Ribavirin zur HAART-Therapie hinzugefügt werden (siehe Ribavirin-Fachinformation). Patienten, die IntronA und Ribavirin als Kombinationstherapie und Zidovudin erhalten, könnten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Anämie haben.

Co-infizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa-Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen.

### *Zahn- und Zahnfleischerkrankungen*

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die IntronA und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von IntronA und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies auftritt, sollte ihnen geraten werden, danach den Mund gründlich auszuspülen.

### Labortests

Die üblichen hämatologischen und klinisch-chemischen Blutuntersuchungen (komplettes Blutbild und Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Leberenzyme, Serumprotein, Serumbilirubin und

Serumkreatinin) sind bei allen Patienten sowohl vor als auch in regelmäßigen Abständen während jeder systemischen Behandlung mit IntronA durchzuführen.

Während der Behandlung bei Hepatitis B oder C wird empfohlen, diese Untersuchungen in der 1., 2., 4., 8., 12. und 16. Woche und danach jeden zweiten Monat während des Behandlungszeitraumes vorzunehmen. Auch wenn während der IntronA-Behandlung die GPT (ALT)-Spiegel um das 2- oder Mehrfache ansteigen, kann die Therapie mit IntronA fortgesetzt werden, so lange keine Anzeichen und Symptome einer Leberinsuffizienz auftreten. Folgende Leberfunktionsbestimmungen sind bei erhöhten ALT(GPT)-Werten alle 2 Wochen durchzuführen: ALT (GPT), Thromboplastinzeit, alkalische Phosphatase, Albumin und Bilirubin.

Bei Patienten, die wegen eines malignen Melanoms behandelt werden, sollten die Leberfunktion und die Leukozyten bzw. das Differentialblutbild während der Induktionsphase wöchentlich und während der Erhaltungsphase monatlich überprüft werden.

#### Auswirkungen auf die Fertilität

Interferon kann die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.6 und Abschnitt 5.3).

#### Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von IntronA

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1,2 ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Betäubungsmittel, Schlafmittel oder Sedativa dürfen nur mit Vorsicht gleichzeitig mit IntronA verabreicht werden.

Die Wechselwirkungen zwischen IntronA und anderen Arzneimitteln sind noch nicht vollständig evaluiert. Es ist Vorsicht geboten, wenn IntronA gleichzeitig mit anderen potenziell myelosuppressiven Substanzen verabreicht wird.

Interferone können oxidative Stoffwechselprozesse beeinträchtigen. Dies muss bei einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die einem solchen Metabolisierungsweg unterliegen, berücksichtigt werden, wie z. B. bei den Xanthinderivaten Theophyllin und Aminophyllin. Während einer zusätzlichen Therapie mit Xanthinen müssen daher der Theophyllinspiegel im Serum kontrolliert und die Dosierung gegebenenfalls angepasst werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, in einigen Fällen mit Todesfolge, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit IntronA behandelt wurden. Die Ätiologie ist unklar. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Verabreichung von IntronA mit anderen Chemotherapeutika (wie z. B. Ara-C, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Teniposid) kann zu einem erhöhten Toxizitätsrisiko (Schweregrad und Dauer) führen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Eine klinische Studie, die die Kombination von 600 mg Telbivudin täglich mit 180 Mikrogramm pegyliertem Interferon alfa-2a einmal in der Woche subkutan angewendet untersuchte, zeigte, dass diese Kombination mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie verbunden ist. Der diesen Effekten zugrundeliegende Mechanismus ist nicht bekannt (siehe

Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5 der Fachinformation von Telbivudin). Darüber hinaus wurden die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Telbivudin in Kombination mit Interferonen zur Behandlung der chronischen Hepatitis B nicht gezeigt. Deshalb ist die Kombination von IntronA mit Telbivudin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Bei Frauen, die mit humanem Leukozyten-Interferon behandelt wurden, wurden verminderte Estradiol- und Progesteronspiegel im Serum beschrieben.

IntronA ist bei fertilen Männern mit Vorsicht einzusetzen.

##### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Ribavirin verursacht schwerwiegende Geburtsschäden, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Es muss daher besonders darauf geachtet werden, eine Schwangerschaft bei Patientinnen oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die IntronA in Kombination mit Ribavirin erhalten, zu vermeiden. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten oder ihre Partnerinnen müssen während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Ribavirin.

##### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. IntronA ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der potenzielle Nutzen die Gefahren für den Fetus rechtfertigt.

##### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Die Therapie mit Ribavirin ist kontraindiziert bei schwangeren Frauen.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile des Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie unter Umständen während der Behandlung mit IntronA Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrtheit entwickeln und dass daher empfohlen wird, das Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin bezüglich der mit Ribavirin in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

In klinischen Studien, die in vielen unterschiedlichen Anwendungsgebieten und mit vielen verschiedenen Dosierungen durchgeführt wurden (von 6 Mio. I.E./m<sup>2</sup>/Woche bei Haarzellenleukämie bis zu 100 Mio. I.E./m<sup>2</sup>/Woche beim Melanom), zählten zu den am häufigsten geschilderten unerwünschten Ereignissen Pyrexie, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Myalgie. Die Symptome

Pyrexie und Abgeschlagenheit bildeten sich meist innerhalb von 72 Stunden nach Unterbrechung oder Absetzen der Therapie zurück.

### Erwachsene

In klinischen Studien mit Hepatitis-C-Infizierten wurden die Patienten mit IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin über die Dauer von einem Jahr behandelt. Alle Patienten in diesen Studien erhielten 3 Mio. I.E. IntronA dreimal in der Woche. **Tabelle 1** zeigt die Häufigkeit der von Patienten berichteten (behandlungsbedingten) Nebenwirkungen aus klinischen Studien an nicht vorbehandelten Patienten mit einer Behandlungsdauer von einem Jahr. Der Schweregrad war im Allgemeinen schwach bis mäßig ausgeprägt. Die in **Tabelle 1** aufgeführten Nebenwirkungen beruhen auf Erfahrungen aus klinischen Studien und Berichten nach der Markteinführung. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/100$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Tabelle 1</b> Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Anwendung von IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin berichtet wurden	
<b>Organsysteme</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Pharyngitis*, virale Infektionen*
Häufig:	Bronchitis, Sinusitis, Herpes simplex (Resistenz), Rhinitis
Gelegentlich:	Bakterielle Infektion
Selten:	Pneumonie <sup>§</sup> , Sepsis
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig:	Leukopenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie
Nicht bekannt:	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
<b>Erkrankungen des Immunsystems<sup>§</sup></b>	
Sehr selten:	Sarkoidose, Verschlimmerung einer Sarkoidose
Nicht bekannt:	Systemischer Lupus erythematodes, Vaskulitis, rheumatoide Arthritis (neu oder verschlimmert), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, Angioödeme, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie <sup>§</sup>
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Häufig:	Hypothyreose <sup>§</sup> , Hyperthyreose <sup>§</sup>
Sehr selten:	Diabetes, Verschlechterung eines bestehenden Diabetes
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypokalzämie, Dehydratation, Hyperurikämie, Durst
Sehr selten:	Hyperglykämie, Hypertriglyzeridämie <sup>§</sup> , verstärkter Appetit
<b>Psychiatrische Erkrankungen<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Depression, Schlaflosigkeit, Angst, Gefühlsschwankungen*, körperliche Unruhe, Nervosität
Häufig:	Verwirrtheit, Schlafstörungen, verminderte Libido
Selten:	Suizidgedanken

Sehr selten:	Suizid, Suizidversuche, aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Psychose einschließlich Halluzinationen
Nicht bekannt:	Mordgedanken, Veränderung des geistigen Zustandes <sup>§</sup> , Manie, bipolare Störungen
<b>Erkrankungen des Nervensystems<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Schwindel, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Mundtrockenheit
Häufig:	Tremor, Parästhesie, Hypästhesie, Migräne, Hitzegefühl, Somnolenz, Geschmacksveränderungen
Gelegentlich:	Periphere Neuropathie
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörung, Enzephalopathie
Nicht bekannt:	Mononeuropathien, Koma <sup>§</sup>
<b>Augenerkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Verschwommenes Sehen
Häufig:	Konjunktivitis, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen, Schmerzen am Auge
Selten:	Netzhautblutungen <sup>§</sup> , Retinopathie (einschließlich Makula-Ödem), Verschluss einer Netzhautarterie oder -vene <sup>§</sup> , Optikusneuritis, Papillen-Ödem, Verlust der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes, Cotton-Wool-Herde <sup>§</sup>
Nicht bekannt	Seröse Netzhautablösung
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Häufig:	Schwindel, Tinnitus
Sehr selten:	Hörverlust, Hörstörung
<b>Herzerkrankungen</b>	
Häufig:	Palpitation, Tachykardie
Selten:	Kardiomyopathie
Sehr selten:	Myokardinfarkt, kardiale Ischämie
Nicht bekannt:	Herzinsuffizienz, Perikarderguss, Arrhythmien
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Bluthochdruck
Sehr selten:	Periphere Ischämie, Hypotonie <sup>§</sup>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Epistaxis, respiratorische Störungen, verstopfte Nase, Rhinorrhö, Reizhusten
Sehr selten:	Lungeninfiltrate <sup>§</sup> , Pneumonitis <sup>§</sup>
Nicht bekannt:	Lungenfibrose, pulmonale arterielle Hypertonie <sup>#</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Übelkeit/Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhö, Stomatitis, Dyspepsie
Häufig:	Ulzerative Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Glossitis, Gingivitis, Verstopfung, lockerer Stuhlgang
Sehr selten:	Pankreatitis, Colitis ischaemica, Colitis ulcerosa, Zahnfleischbluten
Nicht bekannt:	Zahnfleischveränderungen (nicht näher beschrieben), Zahnveränderungen (nicht näher beschrieben) <sup>§</sup>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	

Häufig:	Hepatomegalie
Sehr selten:	Hepatotoxizität (auch mit letalem Ausgang)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*, vermehrtes Schwitzen
Häufig:	Psoriasis (neu oder verschlimmert) <sup>§</sup> , makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Erythem, Hautveränderungen
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Muskel-/Skelettschmerzen
Häufig:	Arthritis
Sehr selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, Beinkrämpfe, Rückenschmerzen
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig:	Gehäufte Blasenentleerung
Sehr selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig:	Amenorrhö, Schmerzen in der Brustdrüse, Dysmenorrhö, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderungen an der Injektionsstelle*, Erschöpfung, Muskelsteifheit, Pyrexie <sup>§</sup> , grippeartige Symptome <sup>§</sup> , Asthenie, Reizbarkeit, Schmerzen im Brustkorb, Unwohlsein
Häufig:	Schmerzen an der Injektionsstelle
Sehr selten:	Nekrose an der Injektionsstelle, Gesichtsoedem
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig:	Gewichtsabnahme

\* Diese Nebenwirkungen traten nur unter IntronA-Monotherapie als häufig auf

§ Siehe Abschnitt 4.4

# Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten

Diese Nebenwirkungen wurden auch bei IntronA allein beobachtet.

Die bei Hepatitis C beobachteten unerwünschten Ereignisse sind repräsentativ für die Nebenwirkungen, die bei Anwendung von IntronA bei anderen Indikationen berichtet wurden - mit erwarteter, dosisabhängiger Inzidenzerhöhung. In einer Studie mit adjuvanter IntronA-Hochdosistherapie bei Patienten mit Melanom war z. B. die Inzidenz von Müdigkeit, Pyrexie, Myalgie, Neutropenie/Anämie, Anorexie, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö, Schüttelfrost, grippeartigen Symptomen, Depression, Alopezie, Geschmacksveränderung und Schwindel höher als in den Studien bei Hepatitis C. Der Schweregrad erhöhte sich ebenfalls bei der Hochdosistherapie (WHO-Grad 3 und 4 bei 66 % bzw. 14 % der Patienten) im Vergleich zum leichten bis mäßigen Schweregrad, der normalerweise mit niedrigeren Dosierungen verbunden ist. Die unerwünschten Ereignisse wurden normalerweise durch Dosisanpassung beherrscht.

Bei kardiovaskulären Nebenwirkungen, vor allem in Form von Herzrhythmusstörungen, bestand anscheinend meistens eine Korrelation zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer früheren Therapie mit kardiotoxisch wirksamen Substanzen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, bei denen aus

der Vorgeschichte keine Herzerkrankung bekannt ist, wurde eine Kardiomyopathie, die nach Absetzen von Interferon alfa reversibel sein kann, selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon alfa enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für PAH (wie z. B. portale Hypertonie, HIV-Infektion, Zirrhose). Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, in der Regel einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon alfa.

Über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Störungen wurde im Zusammenhang mit alfa-Interferonen berichtet, einschließlich Schilddrüsenerkrankungen, systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis (neu oder verschlimmert), idiopathischer und thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, Vaskulitis sowie Neuropathien einschließlich Mononeuropathien (siehe auch Abschnitt 4.4).

Als klinisch signifikante Laborwertveränderungen, die am häufigsten bei einer Dosierung von mehr als 10 Millionen I.E. pro Tag auftraten, beobachtete man einen Rückgang der Granulozyten- und Leukozytenzahl, einen Abfall des Hämoglobinspiegels und der Thrombozytenzahl, einen Anstieg der alkalischen Phosphatase, der LDH, des Serumkreatinins und des Serumharnstoffspiegels. Es wurde eine mäßige und für gewöhnlich reversible Panzytopenie beobachtet. Erhöhte ALT/AST(SGPT/SGOT)Serumspiegel fand man als pathologische Veränderung bei manchen nicht an Hepatitis Erkrankten und auch vereinzelt bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B im Zusammenhang mit der Elimination von viraler DNA.

#### Kinder und Jugendliche

##### *Chronische Hepatitis C - Kombinationstherapie mit Ribavirin*

In klinischen Studien mit 118 Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren brachen 6 % die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Generell war das Nebenwirkungsprofil in der begrenzten Behandlungsgruppe untersuchter Kinder und Jugendlicher ähnlich dem der Erwachsenen, obwohl eine spezifisch pädiatrische Beobachtung, die Wachstumshemmung, während der Behandlung auftrat, die sich in der Abnahme der Körpergrößenperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 9 Perzentilen) und der Körpergewichtperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 Perzentilen) zeigte. In der 5-jährigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende wiesen die Kinder eine mittlere Körpergröße auf der 44. Perzentile auf, was weniger als der mediane Normwert in der Allgemeinbevölkerung und weniger als der Ausgangswert für die mittlere Körpergröße dieser Kinder war (48. Perzentile). Am Ende der Langzeitnachbeobachtung (d. h. nach bis zu 5 Jahren) bestand bei insgesamt 20 von 97 Kindern (21 %) eine um > 15 Perzentilen reduzierte Abnahme des Größenwachstums, und bei 10 dieser 20 Kinder lag die Rate des Größenwachstums um > 30 Perzentilen niedriger als vor Behandlungsbeginn. Von 14 dieser Kinder war die endgültige Körpergröße im Erwachsenenalter bekannt und es zeigte sich, dass 12 Kinder 10 bis 12 Jahre nach Therapieende weiterhin Größendefizite von > 15 Perzentilen aufwiesen. Während einer bis zu 48-wöchigen Behandlung mit IntronA und Ribavirin wurde eine Wachstumshemmung beobachtet, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führte. Bei präpubertären Kindern war die Abnahme der mittleren Perzentile für die Körpergröße vom Anfang bis zum Ende der Langzeitnachbeobachtung besonders stark ausgeprägt (siehe Abschnitt 4.4).

Des Weiteren wurde während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung häufiger von Suizidgedanken und Suizidversuchen im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten auch Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z. B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz) (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich traten Beschwerden an der Injektionsstelle, Pyrexie, Anorexie, Erbrechen und Gefühlsschwankungen bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen auf. Dosisänderungen waren bei 30 % der Patienten nötig, hauptsächlich wegen Anämie und Neutropenie.

Die in **Tabelle 2** aufgelisteten Nebenwirkungen wurden in zwei multizentrischen klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen berichtet. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach

der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Tabelle 2</b> Nebenwirkungen, über die sehr häufig oder häufig in klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen bei der Behandlung mit IntronA in Kombination mit Ribavirin berichtet wurde	
<b>Organsysteme</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Virale Infektionen, Pharyngitis
Häufig:	Pilzinfektion, bakterielle Infektion, pulmonale Infektion, Otitis media, Zahnabszess, Herpes simplex, Harnwegsinfektion, Vaginitis, Gastroenteritis
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	
Häufig:	Neoplasma (nicht näher beschrieben)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Hypothyreose <sup>§</sup>
Häufig:	Hyperthyreose <sup>§</sup> , Virilismus
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypertriglyzeridämie <sup>§</sup> , Hyperurikämie, gesteigerter Appetit
<b>Psychiatrische Erkrankungen<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit
Häufig:	Suizidgedanken, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Verhaltensstörungen, körperliche Unruhe, Schlafwandeln, Angst, Nervosität, Schlafstörungen, ungewöhnliche Träume, Apathie
<b>Erkrankungen des Nervensystems<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Hyperkinesie, Tremor, Dysphonie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Konzentrationsstörungen, Somnolenz
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig:	Konjunktivitis, Augenschmerzen, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Hitzegefühl, Blässe
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Häufig:	Dyspnoe, Tachypnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, Reizung der Nasenschleimhaut, Rhinorrhö, Niesen
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen

Häufig:	Mundulzera, ulzerative Stomatitis, Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Dyspepsie, Glossitis, gastroösophagealer Reflux, rektale Beschwerden, gastrointestinale Störungen, Verstopfung, lockerer Stuhlgang, Zahnschmerzen, Zahnstörungen
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Häufig:	Abnormale Leberfunktion
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig:	Alopezie, Ausschlag
Häufig:	Photosensitivitätsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Veränderungen der Haut, Nagelveränderungen, Hautverfärbung, Pruritus, Hauttrockenheit, Erythem, Bluterguss, vermehrtes Schwitzen
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Arthralgie, Myalgie, Muskel-/Skelettschmerzen
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig:	Bettnässen, Miktionsstörungen, Harninkontinenz
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig:	<u>Bei Mädchen:</u> Amenorrhö, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen <u>Bei Jungen:</u> Hodenschmerzen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Pyrexie <sup>§</sup> , grippeartige Symptome <sup>§</sup> , Unwohlsein, Reizbarkeit
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Asthenie, Ödeme, Schmerzen an der Injektionsstelle
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig:	Verminderte Wachstumsrate (nicht altersgerechte Körpergrößen- und/oder Gewichtszunahme) <sup>§</sup>
<b>Verletzung und Vergiftung</b>	
Häufig:	Hautwunden

<sup>§</sup> Siehe Abschnitt 4.4

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet, die zu akuten, klinischen Anzeichen geführt haben. Doch wie bei allen pharmakologisch wirksamen Substanzen wäre in einem solchen Fall eine symptomatische Behandlung mit häufiger Kontrolle der Vitalfunktionen und sorgfältiger Überwachung des Patienten indiziert.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Interferon alfa-2b, ATC-Code: L03A B05

Bei IntronA handelt es sich um eine sterile, stabile Formulierung von hochgereinigtem Interferon alfa-2b, das mittels rekombinanter DNA-Techniken hergestellt wird. Das rekombinante Interferon alfa-2b ist ein wasserlösliches Protein mit einem Molekulargewicht von etwa 19.300 Dalton. Es wird aus einem Klon von *E. coli* gewonnen, der ein gentechnologisch hergestelltes, hybridisiertes Plasmid trägt, welches ein aus humanen Leukozyten stammendes Gen für Interferon alfa-2b enthält.

Die Aktivität von IntronA wird in I.E. angegeben, wobei 1 mg des rekombinanten Interferon-alfa-2b-Proteins  $2,6 \times 10^8$  I.E. entsprechen. Als Internationale Einheiten definiert man die Aktivität von rekombinantem Interferon alfa-2b im Vergleich zur Aktivität eines internationalen Referenzpräparates aus humanem Leukozyten-Interferon, das von der Weltgesundheitsorganisation als Standard festgesetzt wurde.

Die Interferone bilden eine Gruppe kleiner Proteinmoleküle mit einem Molekulargewicht von etwa 15.000 bis 21.000 Dalton. Sie werden als Reaktion auf Virusinfektionen oder verschiedene synthetische und biologische Auslöser von den Zellen gebildet und sezerniert. Drei Hauptgruppen von Interferonen wurden identifiziert: alfa, beta und gamma. Diese drei Hauptgruppen sind wiederum in sich nicht homogen und können mehrere verschiedene Interferon-Molekülararten enthalten. Mehr als 14 genetisch verschiedene humane alfa-Interferone wurden identifiziert. IntronA wurde als rekombinantes Interferon alfa-2b klassifiziert.

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Humane Interferonrezeptoren, die man aus humanen lymphoblastoiden (Daudi-) Zellen isoliert hatte, scheinen extrem asymmetrische Proteine zu sein. Sie besitzen eine Selektivität für humane, nicht aber murine Interferone, was auf eine Speziespezifität hinweist. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziespezifität nachgewiesen werden. Bei bestimmten Affenarten, z. B. Rhesusaffen, lässt sich jedoch mit menschlichem Typ-I-Interferon eine pharmakodynamische Stimulation erzielen.

Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Interferon, sobald es an die Zellmembran gebunden ist, eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang setzt, u. a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise verantwortlich ist für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon, wie z. B. die Inhibition der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, die Suppression der Zellproliferation und bestimmte immunmodulierende Wirkungen, wie die Verstärkung der phagozytären Aktivität von Makrophagen und die verstärkte spezifische Zytotoxizität von Lymphozyten gegenüber ihren Zielzellen. Jede dieser Wirkungen oder deren Summe kann zur therapeutischen Wirksamkeit von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b zeigte in Studien an menschlichen und tierischen Zellkultursystemen und auch an Tieren nach xenogener Transplantation humanen Tumormaterials antiproliferative Wirkungen. *In-vitro*-Untersuchungen zeigten darüber hinaus eine signifikante immunmodulierende Aktivität.

Außerdem hemmt das rekombinante Interferon alfa-2b sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es in die Stoffwechselvorgänge der Wirtszelle eingreift. Dieses bewirkt eine Inhibition der Virusreplikation oder, falls es dennoch zur Replikation kommt, eine Unfähigkeit der nächsten Virengeneration, die Zelle zu verlassen.

### Chronische Hepatitis B

Derzeitige klinische Erfahrungen an Patienten, die über eine Dauer von 4 bis 6 Monaten Interferon alfa-2b erhielten, zeigen, dass die Therapie zu einem Verschwinden von Serum-HBV-DNA führen kann. Eine Verbesserung der Leberhistologie wurde beobachtet. Bei erwachsenen Patienten mit einer Abnahme an HBeAg und HBV-DNA wurde eine signifikante Abnahme an Morbidität und Mortalität beobachtet.

Interferon alfa-2b (6 Mio. I.E./m<sup>2</sup> dreimal in der Woche über 6 Monate) wurde Kindern mit einer chronischen, aktiven Hepatitis B verabreicht. Aufgrund eines Fehlers in der Durchführung konnte keine Wirksamkeit gezeigt werden. Darüber hinaus zeigten mit Interferon alfa-2b behandelte Kinder ein vermindertes Wachstum und einige Fälle von Depressionen wurden beobachtet.

### Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen

Bei erwachsenen Patienten, die Interferon in Kombination mit Ribavirin erhielten, betrug die erzielte Langzeitansprechrates 47 %. Eine höhere Wirksamkeit wurde bei der Kombination von pegyliertem Interferon mit Ribavirin gezeigt (Langzeitansprechrates von 61 %, erzielt in einer Studie mit therapienaiven Patienten, die eine Ribavirin-Dosis > 10,6 mg/kg erhielten,  $p < 0,01$ ).

IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin ist in 4 randomisierten klinischen Phase-III-Studien an 2.552 nicht mit Interferon vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C untersucht worden. Die Studien verglichen die Wirksamkeit von IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin. Die Wirksamkeit war definiert als virologisches Langzeitansprechen 6 Monate nach Therapieende. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten eine chronische Hepatitis C, die bestätigt wurde durch einen positiven HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktions-Test (PCR) (> 100 Kopien/ml), durch eine Leberbiopsie, die einer histologischen Diagnose der chronischen Hepatitis ohne eine andere Ursache entspricht sowie durch einen abnormen ALT (GPT)-Serum-Spiegel.

IntronA wurde mit einer Dosis von 3 Mio. I.E. dreimal in der Woche als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin verabreicht. Die Mehrheit der Patienten in diesen klinischen Studien wurde über ein Jahr behandelt. Alle Patienten wurden zur Bestimmung des virologischen Langzeitansprechens weitere 6 Monate nachbeobachtet. Raten des virologischen Langzeitansprechens von Behandlungsgruppen, die über die Dauer von einem Jahr mit IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (im Rahmen von 2 Studien), sind in **Tabelle 3** aufgezeigt.

Die gleichzeitige Anwendung von IntronA und Ribavirin erhöhte die Wirksamkeit von IntronA um mindestens das Zweifache bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei nicht vorbehandelten Patienten. Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrates sind. Die erhöhte Ansprechrates auf die Kombination von IntronA + Ribavirin im Vergleich zu IntronA allein wird bei allen Untergruppen erreicht. Der relative Nutzen der Kombination von IntronA + Ribavirin ist besonders signifikant in der am schwierigsten zu behandelnden Patienten-Untergruppe (Genotyp 1 und hohe Viruslast) (**Tabelle 3**).

Die Ansprechrates in diesen Studien erhöhten sich mit der Compliance. Ungeachtet des Genotyps hatten Patienten, die IntronA in Kombination mit Ribavirin und die  $\geq 80$  % ihrer Behandlung erhielten, ein höheres Langzeitansprechen 6 Monate nach der 1-jährigen Behandlung als die, die < 80 % ihrer Behandlung erhielten (56 % vs. 32 % in Studie C/I98-580).

<b>Tabelle 3</b> Virologisches Langzeitansprechen mit IntronA + Ribavirin (1 Jahr Behandlung) abhängig vom Genotyp und Viruslast			
<b>HCV-Genotyp</b>	<b>I N=503 C95-132/I95-143</b>	<b>I/R N=505 C95-132/I95-143</b>	<b>I/R N=505 C/I98-580</b>
<b>Alle Genotypen</b>	<b>16 %</b>	<b>41 %</b>	<b>47 %</b>
<b>Genotyp 1</b>	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 Millionen Kopien/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 Millionen Kopien/ml	3 %	27 %	29 %
<b>Genotyp 2/3</b>	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche)

I/R IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag)

#### *HCV/HIV-co-infizierte Patienten*

Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Insgesamt war in beiden Studien bei Patienten, die IntronA mit Ribavirin erhielten, ein Ansprechen weniger wahrscheinlich als bei Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b mit Ribavirin erhielten. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in **Tabelle 4** dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte, multizentrische Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) und Ribavirin (800 mg/Tag) oder IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche) und Ribavirin (800 mg/Tag) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150 µg/Woche gewichtsbasiert) und Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) oder IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche) und Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von < 800.000 I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen mit einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit therapiert wurden.

<b>Tabelle 4</b> Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach IntronA in Kombination mit Ribavirin im Vergleich zu pegyliertem Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten						
	<b>Studie 1<sup>1</sup></b>			<b>Studie 2<sup>2</sup></b>		
	pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) + Ribavirin (800 mg)	IntronA (3 Mio. I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert <sup>a</sup>	pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150 <sup>c</sup> µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg) <sup>d</sup>	IntronA (3 Mio. I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg) <sup>d</sup>	p-Wert <sup>b</sup>

Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

Mio. I.E. = Millionen internationale Einheiten.

a: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

b: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.

c: Patienten < 75 kg erhielten 100 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b und Patienten ≥ 75 kg erhielten 150 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b.

d: Die Ribavirin-Dosis betrug 800 mg bei Patienten < 60 kg, 1.000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1.200 mg bei Patienten > 75 kg.

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

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

### *Rückfall-Patienten*

Insgesamt 345 Interferon-alfa-Rückfall-Patienten wurden in zwei klinischen Studien mit IntronA-Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin behandelt. Bei diesen Patienten erhöhte der Zusatz von Ribavirin zu IntronA die Wirksamkeit von IntronA, wenn es allein in der Behandlung der Hepatitis C angewendet wurde, um das 10-fache (48,6 % vs. 4,7 %). Diese Steigerung der Wirksamkeit umfasste den Verlust an Serum-HCV (< 100 Kopien/ml bestimmt durch PCR), Verbesserung der Leberentzündung, Normalisierung der ALT (GPT)-Werte und blieb auch noch bei Bestimmung der Werte 6 Monate nach Therapieende anhaltend.

### *Langzeitdaten zur Wirksamkeit*

Um die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen, wurden 1.071 Patienten in eine groß angelegte klinische Studie eingeschlossen, die in einer vorherigen klinischen Prüfung mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b oder nicht pegyliertem Interferon alfa-2b/Ribavirin behandelt worden waren. 462 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet. Nur 12 der 492 Patienten mit Langzeitansprechen erlitten während dieser Studie einen Rückfall.

Die Kaplan-Meier-Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 97 % mit einem 95 % Konfidenzintervall von [95 %, 99 %].

Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

### Chronische Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen

Drei klinische Studien wurden bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt, zwei mit Standard-Interferon und Ribavirin und eine mit pegyliertem Interferon und Ribavirin. Patienten, die IntronA und Ribavirin erhielten, sprachen weniger häufig auf die Therapie an als Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b und Ribavirin erhielten.

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 16 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachgewiesener HCV-RNA (durch ein Zentrallabor mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR-Assays) waren in zwei multizentrische Studien eingebunden und erhielten 3 Mio. I.E./m<sup>2</sup> IntronA dreimal in der Woche und 15 mg/kg Ribavirin täglich für 1 Jahr, gefolgt von 6 Monaten Nachbeobachtung nach Therapieende. Insgesamt waren 118 Patienten eingebunden: 57 % männlich, 80 % kaukasisch und 78 % Genotyp 1, 64 % ≤ 12 Jahre. Die Studienpopulation bestand hauptsächlich aus Kindern mit leicht- bis mittelgradiger Hepatitis C. In den zwei multizentrischen Studien waren die Raten des virologischen Langzeitansprechens bei Kindern und Jugendlichen denen bei Erwachsenen

ähnlich. Aufgrund mangelnder Daten in den zwei multizentrischen Studien bei Kindern mit weit fortgeschrittener Erkrankung und aufgrund des Nebenwirkungspotenzials muss das Nutzen-/Risikoverhältnis der Kombination von Ribavirin und Interferon alfa-2b bei dieser Population sorgfältig betrachtet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8).

Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

<b>Tabelle 5</b>	Virologisches Langzeitansprechen bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen
	<b>IntronA 3 Mio. I.E./m<sup>2</sup> dreimal in der Woche + Ribavirin 15 mg/kg/Tag</b>
Gesamtes Ansprechen <sup>a</sup> (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

\* Anzahl (%) der Patienten

<sup>a</sup> Definiert als HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze unter Verwendung eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR-Assays am Ende der Behandlung und während der Nachbeobachtung.

#### *Langzeitdaten zur Wirksamkeit*

Insgesamt 97 pädiatrische Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zuvor im Rahmen der multizentrischen Studien mit Standard-Interferon behandelt worden waren, wurden in eine 5-jährige Langzeit-Nachbeobachtungsstudie rekrutiert. Diese Studie schlossen siebzig Prozent (68/97) der rekrutierten Patienten ab, davon 75 % (42/56) mit Langzeitansprechen. Das Ziel der Studie war die jährliche Evaluierung der Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens (SVR) sowie die Beurteilung der Auswirkungen einer fortwährenden viralen Negativität auf den klinischen Verlauf bei Patienten, die 24 Wochen nach Beendigung einer 48-wöchigen Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin ein Langzeitansprechen aufgewiesen hatten. Alle bis auf einen pädiatrischen Patienten konnten das virologische Langzeitansprechen während der Dauer der Langzeit-Nachbeobachtung nach Beendigung der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin aufrechterhalten. Die Kaplan-Meier-Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt bei pädiatrischen Patienten, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, 98 % (95 % CI: 95-100 %). Zudem zeigten 98 % (51/52) der Patienten, die in der Nachbeobachtungswoche 24 normale ALT-Werte aufgewiesen hatten, auch beim letzten Besuch weiterhin normale ALT-Werte.

Die SVR nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin bedingt eine anhaltende Virusclearance mit einem daraus resultierenden Abklingen der Leberinfektion und einer klinischen „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinomen) bei Patienten mit Zirrhose aus.

#### *Ergebnisse aus der klinischen Studie mit pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin*

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachweisbarer HCV-RNA wurden in einer multizentrischen Studie – je nach HCV-Genotyp und Viruslast bei Studienbeginn – über 24 oder 48 Wochen mit Peginterferon alfa-2b 60 µg/m<sup>2</sup> einmal wöchentlich und Ribavirin 15 mg/kg pro Tag behandelt. Alle Patienten wurden nach Behandlungsende über 24 Wochen nachbeobachtet. Insgesamt wurden 107 Patienten behandelt, davon 52 % Mädchen, 89 % Kaukasier, 67 % mit dem HCV-Genotyp 1 und 63 % im Alter von < 12 Jahren. Das Patientenkollektiv umfasste hauptsächlich Kinder mit leichter bis mittelschwerer Hepatitis C. Aufgrund fehlender Daten zu Kindern mit weit fortgeschrittener Erkrankung und aufgrund des Potenzials für unerwünschte Wirkungen muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin bei diesem Patientenkollektiv

sorgfältig abgewogen werden (siehe Peginterferon alfa-2b und Ribavirin Fachinformationen Abschnitt 4.4). Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 6** zusammengefasst.

<b>Tabelle 6</b> Rate des virologischen Langzeitansprechens (n <sup>a,b</sup> [%]) bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen, sortiert nach Genotyp und Therapiedauer – Alle Patienten n = 107		
	<b>24 Wochen</b>	<b>48 Wochen</b>
Alle Genotypen	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

- a: Als Responder galten Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende. Untere Nachweisgrenze: 125 I.E./ml.
- b: n = Anzahl der Responder/Anzahl der Patienten mit einem bestimmten Genotyp und der entsprechend zugewiesenen Behandlungsdauer.
- c: Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 24 Wochen. Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer hohen Viruslast (≥ 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 48 Wochen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von IntronA wurde an gesunden Probanden getestet, die 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> und 10 Millionen I.E. als Einmaldosis subkutan, 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> intramuskulär bzw. als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht bekamen. Die nach subkutaner und intramuskulärer Verabreichung gemessenen mittleren Interferonkonzentrationen im Serum waren ähnlich. C<sub>max</sub> trat 3 bis 12 Stunden nach Gabe der niedrigeren Dosis auf und 6 bis 8 Stunden nach Gabe der höheren Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit der Interferon-Injektionen betrug etwa zwei bis drei Stunden bzw. 6 bis 7 Stunden. Die Serumspiegel lagen 16 bzw. 24 Stunden nach der Injektion unterhalb der Nachweisgrenze. Sowohl nach subkutaner als auch nach intramuskulärer Applikation ergibt sich eine größere Bioverfügbarkeit als 100 %.

Nach intravenöser Verabreichung erreichten die Interferon-Serumspiegel gegen Infusionsende ihre Höchstwerte (135 bis 273 I.E./ml), nahmen dann etwas rascher als nach subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung des Arzneimittels ab und waren vier Stunden nach der Infusion nicht mehr nachweisbar. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa zwei Stunden.

Die Interferonspiegel im Urin lagen bei allen drei Applikationsarten unterhalb der Nachweisgrenze.

Untersuchungen auf neutralisierende Interferon-Antikörper wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die IntronA im Rahmen klinischer Studien, die unter Aufsicht von Schering-Plough durchgeführt wurden, erhielten. Neutralisierende Interferon-Antikörper sind Antikörper, die die antivirale Aktivität des Interferons "neutralisieren". Die klinische Häufigkeit, mit der systemisch behandelte Krebspatienten neutralisierende Antikörper entwickelten, betrug 2,9 %, während sie bei Patienten mit chronischer Hepatitis bei 6,2 % lag. Die nachgewiesenen Titer waren fast immer niedrig und gingen in der Regel nicht mit einem Verlust des Ansprechens oder anderen Autoimmunprozessen einher. Bei Hepatitis-Patienten wurde kein Verlust des Ansprechens beobachtet, was offenbar auf die niedrigen Titer zurückzuführen war.

### *Kinder und Jugendliche*

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Mehrfachdosierung für IntronA Injektion und Ribavirin Kapseln für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 16 Jahren mit chronischer Hepatitis C sind in

**Tabelle 7** zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von IntronA und Ribavirin (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

<b>Tabelle 7</b> Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für IntronA und Ribavirin Kapseln bei Verabreichung an Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis C		
<b>Parameter</b>	<b>Ribavirin</b> 15 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen (n = 17)	<b>IntronA</b> 3 Mio. I.E./m <sup>2</sup> dreimal in der Woche (n = 54)
T <sub>max</sub> (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Scheinbare Clearance l/h/kg	0,27 (27)	nicht durchgeführt

\*AUC<sub>12</sub> (ng·h/ml) für Ribavirin; AUC<sub>0-24</sub> (I.E.·h/ml) für IntronA

#### *Übergang in die Samenflüssigkeit:*

Der Übergang von Ribavirin in den Samen wurde untersucht. Die Ribavirin-Konzentration in der Samenflüssigkeit, im Vergleich zum Serum, ist etwa doppelt so hoch. Allerdings ist die systemische Exposition von Ribavirin bei einer Partnerin eines unter Behandlung stehenden Patienten nach Sexualkontakt bewertet worden und bleibt im Vergleich zu den therapeutischen Plasmaspiegeln von Ribavirin extrem begrenzt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Obwohl Interferon im Allgemeinen als speziesspezifisch betrachtet wird, wurden Toxizitätsstudien am Tier durchgeführt. Injektionen mit humanem, rekombinanten Interferon alfa-2b für bis zu 3 Monate ergaben keinen Hinweis auf Toxizität bei Mäusen, Ratten und Kaninchen. Die tägliche Verabreichung von 20 x 10<sup>6</sup> I.E./kg/Tag über 3 Monate verursachte bei Cynomolgus-Affen keine merkliche Toxizität. Toxizität wurde bei Affen gezeigt, die 100 x 10<sup>6</sup> I.E./kg/Tag über 3 Monate erhielten.

Bei Studien mit Interferon an nicht humanen Primaten wurden Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Reproduktionsstudien am Tiermodell ergaben, dass das rekombinante Interferon alfa-2b bei Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen besaß und keinen nachteiligen Effekt auf die Schwangerschaft, die fetale Entwicklung und die Reproduktionsfähigkeit bei den Nachkommen der behandelten Ratten ausübte. Bei *Macaca mulatta* (Rhesus-Affen) konnte man für Interferon alfa-2b nach Gabe des 90- und 180-fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup> abortive Wirkungen nachweisen. Fehlgeburten wurden bei allen Dosisgruppen (7,5 Millionen, 15 Millionen und 30 Millionen I.E./kg) beobachtet und waren statistisch signifikant zur Kontrollgruppe bei der mittleren und hohen Dosisgruppe (die dem 90- und 180-fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup> entsprachen). Von hohen Dosen anderer Formen von Interferonen der alfa- und beta-Klasse ist jedoch bekannt, dass sie bei Rhesusaffen dosisabhängige anovulatorische und abortive Wirkungen hervorrufen.

Studien zur Mutagenität von Interferon alfa-2b ließen diesbezüglich keine unerwünschten Ereignisse erkennen.

#### IntronA in Kombination mit Ribavirin

Es wurden keine Studien bei jungen Tieren durchgeführt, um die Auswirkungen der Behandlung mit Interferon alfa-2b auf das Wachstum, die Entwicklung, Geschlechtsreife und das Verhalten zu untersuchen. Präklinische juvenile Toxizitätsergebnisse haben eine geringe dosisabhängige Abnahme der Gesamtgröße bei neugeborenen Ratten, die mit Ribavirin behandelt wurden, gezeigt (beachten Sie

Abschnitt 5.3 der Fachinformation zu Ribavirin, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin verabreicht werden soll).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Dinatriumhydrogenphosphat  
Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O  
Natriumedetat (Ph.Eur.)  
Natriumchlorid  
Metacresol (Ph.Eur.)  
Polysorbat 80  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

15 Monate.

Chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurden für 27 Tage bei 2 °–8 °C gezeigt.

Ist das Behältnis erst einmal geöffnet, so kann aus mikrobiologischer Sicht das Arzneimittel bis zu 27 Tage bei 2 °C–8 °C gelagert werden. Andere Aufbrauchfristen und Aufbewahrungsbedingungen liegen in der Verantwortung des Anwenders.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Für Lagerungsbedingungen des Arzneimittels siehe auch Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

1,2 ml Lösung (entsprechend 18 Mio. I.E.) sind enthalten in einem Pen bestehend aus einer Patrone (Typ-I-Glas), die auf der einen Seite mit einer Bördelkappe (Aluminium), die einen Stopfen (Brombutyl-Gummi) enthält, und auf der anderen Seite mit einem Kolben (Brombutyl-Gummi) versiegelt ist.

IntronA wird angeboten in:

- Packungen mit 1 Pen, 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfern
- Packungen mit 2 Pens, 24 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfern
- Packungen mit 8 Pens, 96 Injektionsnadeln und 96 Reinigungstupfern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

IntronA Injektionslösung in einem Mehrfachdosierungs-Pen wird subkutan injiziert, nachdem eine Injektionsnadel aufgesetzt und die verordnete Dosis eingestellt wurde.

Der Pen ist ungefähr 30 Minuten vor Anwendung aus dem Kühlschrank zu nehmen, damit die Injektionslösung Raumtemperatur (nicht über 25 °C) erreichen kann.

Detaillierte Anwendungshinweise für den subkutanen Gebrauch des Produktes werden mit der Gebrauchsinformation (Abschnitt „Wie Sie IntronA selbst injizieren“) bereitgestellt.

Jeder Pen ist für eine Anwendungsdauer von maximal 4 Wochen vorgesehen und muss anschließend weggeworfen werden. Für jede Injektion ist eine neue Injektionsnadel zu verwenden. Nach jedem Gebrauch ist die Injektionsnadel sicher zu entsorgen. Der Pen muss dann sofort in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Im Falle, dass der Pen versehentlich bei 25 °C belassen wurde, beträgt die maximal zulässige Gesamtdauer für eine Aufbewahrung bei Raumtemperatur 48 Stunden (2 Tage) während der Anwendungsdauer von 4 Wochen.

Es werden ausreichend Nadeln und Tupfer mitgeliefert, um den IntronA-Pen auch bei Anwendung der kleinsten, abmessbaren Dosis anzuwenden. Der Patient ist anzuweisen, nach Entnahme der letzten Dosis aus dem Pen verbleibende Nadeln und Tupfer angemessen und sicher zu entsorgen.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln ist IntronA Injektionslösung vor Verabreichung visuell auf nicht gelöste Teilchen und Verfärbungen zu prüfen. Die Lösung sollte klar und farblos sein.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. März 2000  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. März 2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IntronA 30 Millionen I.E. Injektionslösung in einem Mehrfachdosierungs-Pen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Pen enthält 30 Millionen I.E. rekombinantes Interferon alfa-2b, hergestellt aus *E. coli* mittels rekombinanter DNA-Technologie, in 1,2 ml Lösung.

1 ml enthält 25 Millionen I.E. Interferon alfa-2b.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare und farblose Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Chronische Hepatitis B

Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B, die im Serum Marker für eine Hepatitis-B-Virus-Replikation (Vorhandensein von Hepatitis-B-Virus-DNA (HBV-DNA) und Hepatitis-B-Antigen (HBeAg)), erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT (GPT)-Werte) und eine histologisch nachgewiesene aktive Leberentzündung und/oder Fibrose aufweisen.

#### Chronische Hepatitis C

Vor Behandlungsbeginn mit IntronA sollten die Ergebnisse von klinischen Studien zum Vergleich von IntronA mit pegyliertem Interferon berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Erwachsene*

IntronA ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die erhöhte Transaminasewerte ohne Leberdekomensation haben und die Hepatitis C-Virus-RNA(HCV-RNA)-positiv sind (siehe Abschnitt 4.4).

Die beste Art, IntronA bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin.

#### *Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche*

IntronA ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekomensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind.

Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induziert, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führte.

Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Haarzellenleukämie

Behandlung von Patienten mit Haarzellenleukämie.

### Chronische myeloische Leukämie

#### *Monotherapie*

Behandlung erwachsener Patienten mit Philadelphia-Chromosom- oder bcr/abl-translokationspositiver, chronischer myeloischer Leukämie.

Klinische Erfahrungen zeigen, dass bei der Mehrheit der behandelten Patienten ein hämatologisches und zytogenetisches Ansprechen in verschieden starkem Ausmaß erreicht werden kann. Ein zytogenetisches Ansprechen von starkem Ausmaß ist definiert durch  $< 34\%$  Ph<sup>+</sup>-Leukämie-Zellen im Knochenmark, während ein schwaches Ansprechen definiert ist durch  $\geq 34\%$ , jedoch  $< 90\%$  Ph<sup>+</sup>-Zellen im Knochenmark.

#### *Kombinationstherapie*

Die Anwendung der Kombinationstherapie von Interferon alfa-2b mit Cytarabin (Ara-C) während der ersten 12 Behandlungsmonate zeigte eine signifikante Erhöhung der starken zytogenetischen Ansprechrate (Major Response) sowie eine signifikante Erhöhung der Gesamtüberlebensrate nach 3 Jahren im Vergleich zur Interferon-alfa-2b-Monotherapie.

### Multiplles Myelom

Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50 %ige Reduktion des Myelomproteins).

Gegenwärtige klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit Interferon alfa-2b die Plateauphase verlängert; jedoch wurden Effekte auf die Gesamtüberlebenszeit nicht endgültig bewiesen.

### Follikuläre Lymphome

Therapie follikulärer Lymphome mit großer Tumormasse zusätzlich zu geeigneter Kombinations-Chemotherapie zur Induktion wie CHOP-ähnliche Behandlungsschemata. Eine große Tumormasse liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft: Tumorgöße über 7 cm ("bulky disease"), Beteiligung von 3 oder mehr Lymphknoten (jeder  $> 3$  cm), Allgemeinsymptome (Gewichtsverlust  $> 10\%$ , Pyrexie  $> 38\text{ °C}$  für mehr als 8 Tage oder Nachtschweiß), über den Nabel hinausgehende Milzvergrößerung, ausgeprägte Organobstruktion oder Kompressionssyndrom, orbitale oder epidurale Beteiligung, seröser Erguss oder Leukämie.

### Karzinoid

Behandlung von Karzinoiden mit Lymphknoten- oder Lebermetastasen und "Karzinoidsyndrom".

### Malignes Melanom

Als adjuvante Therapie bei Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, z. B. Patienten mit primärem oder rezidivierendem (klinischem oder pathologischem) Befall der Lymphknoten.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Therapie darf nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankung eingeleitet werden.

Zubereitungen zur Mehrfachanwendung dürfen nur von ein und demselben Patienten verwendet werden.

Der Pen ist so konstruiert, dass der Inhalt von 30 Millionen I.E. in Dosen von 2,5 bis 10 Millionen I.E. entnommen werden kann. Dem Pen kann eine maximale Anzahl von 12 Dosen à 2,5 Millionen I.E. entnommen werden. Der Pen darf nicht länger als 4 Wochen nach der ersten Anwendung verwendet werden.

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Es muss eine geeignete Darreichungsform und Stärke gewählt werden.

Wenn bei irgendeiner Indikation im Verlauf der Behandlung mit IntronA Nebenwirkungen auftreten, ist eine Dosismodifikation vorzunehmen oder die Behandlung vorübergehend abzusetzen, bis sich die Nebenwirkungen wieder zurückgebildet haben. Im Falle einer länger anhaltenden oder rezidivierend auftretenden Intoleranz gegenüber IntronA, auch nach entsprechender Dosismodifikation bzw. bei Progression der Erkrankung, ist die Behandlung mit IntronA abzubrechen. Bei subkutaner Verabreichung im Rahmen einer Erhaltungstherapie kann der Patient die Injektionen selbst vornehmen, wenn dies der Arzt befürwortet.

### Chronische Hepatitis B

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene liegt bei 5 bis 10 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 4 bis 6 Monaten und wird subkutan injiziert.

Die verabreichte Dosis ist um 50 % zu reduzieren, wenn hämatologische Störungen (Leukozyten  $< 1.500/\text{mm}^3$ , Granulozyten  $< 1.000/\text{mm}^3$ , Thrombozyten  $< 100.000/\text{mm}^3$ ) auftreten.

Die Behandlung ist abzubrechen, wenn eine schwerwiegende Leukopenie ( $< 1.200/\text{mm}^3$ ), schwerwiegende Neutropenie ( $< 750/\text{mm}^3$ ) oder schwerwiegende Thrombozytopenie ( $< 70.000/\text{mm}^3$ ) auftritt.

Für alle Patienten: Falls sich nach drei- bis viermonatiger Behandlung keine Besserung bezüglich der Serum-HBV-DNA abzeichnet (bei der maximal tolerierten Dosis) ist die IntronA-Therapie abzubrechen.

### Chronische Hepatitis C

#### *Erwachsene*

IntronA wird subkutan in einer Dosierung von 3 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin an erwachsene Patienten verabreicht.

#### *Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche*

IntronA 3 Mio. I.E./m<sup>2</sup> wird subkutan dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) verabreicht in Kombination mit Ribavirin Kapseln oder Lösung zum Einnehmen, welche verteilt auf zwei Dosen täglich mit dem Essen oral eingenommen werden bzw. wird (morgens und abends).

(Siehe Fachinformation zu Ribavirin Kapseln zur Dosierung von Ribavirin Kapseln und zu den Richtlinien für die Dosierungsanpassung bei der Kombinationstherapie. Für Kinder, die  $< 47$  kg wiegen oder keine Kapseln schlucken können, siehe Fachinformation der Ribavirin Lösung zum Einnehmen.)

#### *Rückfall-Patienten (Erwachsene)*

IntronA wird in Kombination mit Ribavirin gegeben. Aufgrund von Ergebnissen aus klinischen Studien, zu denen Daten über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten IntronA in Kombination mit Ribavirin über eine Dauer von 6 Monaten erhalten.

#### *Nicht vorbehandelte Patienten (Erwachsene)*

Die Wirksamkeit von IntronA wird durch die kombinierte Anwendung mit Ribavirin erhöht. IntronA ist allein nur in Fällen einer Unverträglichkeit gegenüber Ribavirin oder wenn Ribavirin kontraindiziert ist, zu verabreichen.

#### *- IntronA in Kombination mit Ribavirin*

Aufgrund von Ergebnissen klinischer Studien, zu denen Daten für eine 12-monatige Behandlung vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten IntronA zusammen mit Ribavirin über eine Dauer von mindestens 6 Monaten erhalten.

Die Behandlung ist weitere 6 Monate (d. h. insgesamt 12 Monate) bei Patienten mit Virus-Genotyp 1 (bestimmt durch einen Test vor der Behandlung) und hoher Viruslast vor der Behandlung fortzusetzen, die nach 6 Monaten einen negativen Serum-HCV-RNA-Nachweis zeigen.

Andere negative prognostische Faktoren (Alter > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücke) sind in Betracht zu ziehen, um die Behandlung auf 12 Monate zu verlängern.

In klinischen Studien wurde festgestellt, dass Patienten, die nach 6-monatiger Behandlung kein virologisches Ansprechen auf die Therapie zeigten (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze), auch kein virologisches Langzeitansprechen (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze 6 Monate nach Absetzen der Therapie) zeigten.

#### - IntronA allein

Die optimale Therapiedauer mit IntronA allein ist noch nicht vollständig evaluiert worden, jedoch wird zu einer Therapie zwischen 12 und 18 Monaten geraten.

Es wird empfohlen, dass Patienten mindestens 3 bis 4 Monate mit IntronA allein behandelt werden und dann der HCV-RNA-Status bestimmt wird. Die Behandlung ist bei Patienten fortzusetzen, bei denen ein negativer HCV-RNA-Nachweis vorliegt.

#### *Nicht vorbehandelte Patienten (Kinder und Jugendliche)*

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von IntronA in Kombination mit Ribavirin wurde an Kindern und Jugendlichen untersucht, die zuvor nicht wegen chronischer Hepatitis C behandelt worden waren.

#### Behandlungsdauer bei Kindern und Jugendlichen

- Genotyp 1: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 1 Jahr. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung kein virologisches Ansprechen zeigten (negativer Vorhersagewert 96 %), doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Kombinationstherapie mit IntronA und Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um  $< 2 \log_{10}$  gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.
- Genotyp 2/3: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 24 Wochen.

#### Haarzellenleukämie

Die empfohlene Dosis beträgt 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup>, die dreimal wöchentlich (jeden 2. Tag) subkutan verabreicht wird, sowohl für splenektomierte als auch für nicht splenektomierte Patienten. Bei den meisten Patienten mit Haarzellenleukämie beginnt die Normalisierung eines oder mehrerer hämatologischer Parameter im Verlauf des ersten bis zweiten Behandlungsmonats mit IntronA. Bis zur Besserung aller drei hämatologischer Parameter (Granulozytenzahl, Thrombozytenzahl und Hämoglobin) kann es sechs Monate oder länger dauern. Das Dosierungsschema sollte bis zur Manifestation einer raschen Progression des Krankheitsbildes oder einer deutlichen Unverträglichkeit beibehalten werden.

#### Chronische myeloische Leukämie

Die empfohlene Dosis von IntronA beträgt 4 bis 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup>, die täglich subkutan injiziert wird. Einige Patienten profitierten davon, wenn sie IntronA 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich subkutan zusammen mit Cytarabin (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> täglich subkutan über 10 Tage im Monat (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 40 mg) erhielten. Unter Kontrolle der Leukozytenzahl ist die maximal tolerierbare IntronA-Dosis (4 bis 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich) zur Erhaltung der hämatologischen Remission zu verabreichen.

Die IntronA-Behandlung muss nach 8 bis 12 Wochen Behandlung abgebrochen werden, wenn nicht wenigstens eine partielle hämatologische Remission oder eine klinisch bedeutende Zellreduktion erreicht wurde.

## Multiples Myelom

### *Erhaltungstherapie*

Bei Patienten, die sich nach einer initialen Induktions-Chemotherapie in der Plateau-Phase befinden (mehr als 50 %ige Reduktion des Myelomproteins), kann Interferon alfa-2b als Monotherapie eingesetzt werden, und zwar mit einer Dosis von 3 Millionen I.E./m<sup>2</sup> subkutan dreimal in der Woche (jeden 2. Tag).

## Follikuläre Lymphome

Zusätzlich zur Chemotherapie kann Interferon alfa-2b mit einer Dosis von 5 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über die Dauer von 18 Monaten subkutan verabreicht werden. CHOP-ähnliche Behandlungsschemata werden empfohlen, aber klinische Erfahrungen liegen nur vor für CHVP (Kombination von Cyclophosphamid, Doxorubicin, Teniposid und Prednisolon).

## Karzinoid

Die übliche Dosis beträgt 5 Millionen I.E. (3 bis 9 Millionen I.E.) dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) und wird subkutan verabreicht. Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung kann eine tägliche Dosis von 5 Millionen I.E. erforderlich sein. Die Behandlung ist während und nach der Operation zu unterbrechen. Die Therapie kann so lange fortgesetzt werden, wie der Patient auf die Interferon-alfa-2b-Behandlung anspricht.

## Malignes Melanom

Als Induktionstherapie wird Interferon alfa-2b in einer Dosis von 20 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich für 5 Tage in der Woche über einen Zeitraum von 4 Wochen intravenös verabreicht; die entsprechende Interferon-alfa-2b-Dosis wird zu einer Kochsalzlösung zur Injektion 9 mg/ml (0,9 %) hinzugefügt und als 20-minütige Infusion verabreicht (siehe Abschnitt 6.6). Für die Erhaltungstherapie ist die empfohlene Dosis 10 Millionen I.E./m<sup>2</sup> dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 48 Wochen und wird subkutan verabreicht.

Wenn während der Behandlung mit Interferon alfa-2b schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftreten, insbesondere ein Abfall der Granulozyten unter 500/mm<sup>3</sup> oder ein Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferase-Anstieg (ALT (GPT)/AST (GOT)-Anstieg) über das 5-fache des Normalwertes, ist die Behandlung so lange zu unterbrechen, bis diese unerwünschten Ereignisse abgeklungen sind. Die Interferon-alfa-2b-Behandlung ist dann wieder mit der Hälfte der ursprünglichen Dosierung zu beginnen. Hält nach Dosisanpassung die Unverträglichkeit weiter an bzw. fallen die Granulozyten unter 250/mm<sup>3</sup> oder steigen die ALT (GPT)/AST (GOT)-Werte über das 10-fache des Normalwertes, ist die Therapie mit Interferon alfa-2b abzubrechen.

Obwohl die optimale (Mindest-)Dosis zur Erzielung eines vollen klinischen Erfolges nicht bekannt ist, müssen die Patienten mit der empfohlenen Dosis behandelt werden, die nur bei Unverträglichkeit, wie oben beschrieben, modifiziert werden sollte.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Anamnestisch vorbestehende schwere Herzerkrankungen, wie z. B. Herzinsuffizienz, vor kurzem erlittener Herzinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen.
- Schwere Funktionsstörungen der Leber oder Nieren, auch wenn sie durch Metastasen verursacht werden.
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS) (siehe Abschnitt 4.4).
- Chronische Hepatitis mit dekompensierter Leberzirrhose.
- Chronische Hepatitis bei Patienten mit gleichzeitiger oder kurz zuvor beendeter immunsuppressiver Behandlung. Nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung.

- Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte; immunsupprimierte Transplantatempfänger.
- Vorbestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch herkömmliche Therapiemaßnahmen beherrschen lässt.
- Kombination von IntronA mit Telbivudin.

#### *Kinder und Jugendliche*

- Bestehende oder aus der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Suizidgedanken oder Suizidversuche.

#### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### **Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS)**

Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidgedanken und Suizidversuche sind während der IntronA-Therapie und auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Bei Kindern und Jugendlichen, die mit IntronA in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, wurde häufiger von Suizidgedanken und Suizidversuchen während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z. B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz). Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet wie Mordgedanken), bipolare Störungen, Manie, Verwirrtheit und Veränderungen des Geisteszustands sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen engmaschig überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Suizid- oder Mordgedanken, wird empfohlen, die Behandlung mit IntronA abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

##### *Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen:*

Falls die Behandlung mit Interferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychischen Begleiterkrankung gewährleistet ist.

Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### *Patienten mit Substanzgebrauch/-missbrauch:*

HCV-infizierte Patienten, bei denen zeitgleich ein Substanzmissbrauch (Alkohol, Cannabis, etc.) vorliegt, haben ein erhöhtes Risiko, psychiatrische Störungen zu entwickeln oder dass sich bereits bestehende psychiatrische Störungen verstärken, wenn sie mit alfa Interferon behandelt werden. Sofern die Behandlung mit alfa Interferon bei diesen Patienten als notwendig erachtet wird, ist das Vorliegen von psychiatrischen Begleiterkrankungen und die Möglichkeit des Gebrauchs anderer Substanzen sorgfältig zu bewerten und vor Beginn der Therapie angemessen zu kontrollieren. Falls notwendig, ist als interdisziplinärer Ansatz die Konsultation eines Psychotherapeuten oder Suchttherapeuten zu erwägen, um den Patienten einschätzen, therapieren und begleiten zu können. Die Patienten sind während der

Therapie und auch nach Behandlungsende engmaschig zu überwachen. Frühzeitige Intervention wird empfohlen bei Wiederauftreten oder Entwicklung von psychiatrischen Störungen und Substanzgebrauch.

### **Kinder und Jugendliche: Wachstum und Entwicklung (Chronische Hepatitis C)**

Während der Kombinationstherapie mit Interferon (Standard-Interferon oder pegyliertes Interferon) und Ribavirin über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen wurde bei Patienten im Alter zwischen 3 und 17 Jahren häufig eine Gewichtsabnahme und eine Wachstumshemmung beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Die verfügbaren Langzeitdaten bei Kindern, die mit der Kombinationstherapie mit Standard-Interferon und Ribavirin behandelt wurden, weisen auf eine deutliche Wachstumshemmung (Abnahme um > 15 Perzentilen der Körpergrößenperzentilen im Vergleich zum Ausgangswert) bei 21 % der Kinder (n=20) hin, obwohl deren Behandlung mehr als 5 Jahre zurück lag. Von 14 dieser Kinder war die endgültige Körpergröße im Erwachsenenalter bekannt und es zeigte sich, dass 12 Kinder 10 bis 12 Jahre nach Therapieende weiterhin Größendefizite von > 15 Perzentilen aufwiesen.

#### *Fallspezifische Nutzen-Risiko-Abwägung bei Kindern*

Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

- Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Wachstumshemmung induzierte, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führte.
- Dieses Risiko muss gegen das Krankheitsbild des Kindes, wie etwa Nachweis einer Krankheitsprogression (insbesondere Fibrose), Begleiterkrankungen, die die Krankheitsprogression negativ beeinflussen könnten (z. B. HIV-Coinfektion) sowie Prognosefaktoren für das Ansprechen (HCV-Genotyp und Viruslast), abgewogen werden.

Um das Risiko einer Wachstumshemmung möglichst gering zu halten, sollten Kinder nach Möglichkeit erst nach dem pubertären Wachstumsschub behandelt werden. Es liegen keine Daten zu Langzeitfolgen hinsichtlich der Geschlechtsreife vor.

#### *Überempfindlichkeitsreaktionen*

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) gegenüber Interferon alfa-2b wurden bei einer Behandlung mit IntronA selten beobachtet. Tritt eine derartige Reaktion auf, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und es sind geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vorübergehende Hautausschläge erfordern keine Unterbrechung der Behandlung.

#### *Nebenwirkungen einschließlich Verzögerung der Blutgerinnung und Leberfunktionsstörungen*

Mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen können bei dem betreffenden Patienten eine Modifikation des Dosierungsschemas und in manchen Fällen ein Absetzen der IntronA-Therapie erforderlich machen. Bei Patienten mit Zirrhose ist das Risiko für Leberdekomensation und Tod durch IntronA erhöht.

Die Behandlung mit IntronA ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis abzubrechen, wenn sich bei ihnen eine Verzögerung der Blutgerinnung entwickelt, da dies auf eine Leberdekomensation hinweisen könnte.

Jeder Patient, der während der Behandlung mit IntronA Leberfunktionsstörungen entwickelt, muss engmaschig kontrolliert werden und die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Anzeichen und Symptome weiter fortschreiten.

Bei zirrhotischen Patienten sollten Leberenzyme und Leberfunktion sorgfältig überwacht werden.

#### *Blutdruckabfall*

Während der Gabe von IntronA und bis zu zwei Tage danach kann es zu einem Blutdruckabfall kommen, der gegebenenfalls unterstützender Maßnahmen bedarf.

### *Notwendigkeit einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr*

Es muss bei Patienten, die unter Behandlung mit IntronA stehen, ständig auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden, da bei manchen Patienten ein Blutdruckabfall infolge eines Flüssigkeitsverlustes beobachtet wurde. Eine Flüssigkeitsersatztherapie kann nötig sein.

### *Pyrexie*

Während bei der Interferon-Behandlung für gewöhnlich grippeartige Symptome mit Pyrexie einhergehen können, müssen bei anhaltender Pyrexie andere Ursachen ausgeschlossen werden.

### *Patienten mit geschwächtem Allgemeinzustand*

IntronA muss bei Patienten mit geschwächtem Allgemeinzustand, wie z. B. bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Lungenerkrankung (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung) oder ein zur Ketoazidose neigender Diabetes mellitus bekannt ist, vorsichtig angewendet werden. Vorsicht muss auch bei Patienten mit Gerinnungsstörungen (z. B. Thrombophlebitis, Lungenembolie) oder schwerer Myelosuppression geübt werden.

### *Lungenerkrankungen*

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, mit Todesfolge in einigen Fällen, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit IntronA behandelt wurden. Die Ätiologie ist unklar. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.5). Jeder Patient, der Pyrexie, Husten, Dyspnoe oder andere respiratorische Symptome entwickelt, ist einer Thoraxröntgenuntersuchung zu unterziehen. Falls die Thoraxröntgenuntersuchung Lungeninfiltrate zeigt, oder Lungenfunktionsstörungen bestehen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert und gegebenenfalls die Behandlung mit Interferon alfa abgebrochen werden. Während o.g. Befunde zwar häufiger bei Patienten auftraten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa behandelt wurden, ist dies jedoch auch bei Patienten beobachtet worden, die wegen onkologischer Erkrankungen mit Interferon alfa behandelt wurden. Ein sofortiges Absetzen der Interferon-alfa-Behandlung und eine Therapie mit Kortikosteroiden scheinen mit einem Verschwinden der pulmonalen Nebenwirkungen einherzugehen.

### *Nebenwirkungen am Auge*

Über Nebenwirkungen am Auge (siehe Abschnitt 4.8) einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-Wool-Herde, seröse Netzhautablösung und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde in seltenen Fällen berichtet. Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen. Bei jedem Patienten, der über Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes klagt oder der über andere ophthalmologische Veränderungen während der IntronA-Behandlung berichtet, ist umgehend eine vollständige Augenuntersuchung durchzuführen. Regelmäßige Augenuntersuchungen während der IntronA-Therapie werden insbesondere bei Patienten mit Störungen, die mit Retinopathie in Zusammenhang stehen können, wie z. B. Diabetes mellitus bzw. Hypertonie, empfohlen. Ein Abbruch der IntronA-Therapie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die neue oder sich verschlimmernde ophthalmologische Störungen entwickeln.

### *Bewusstseinsstörungen, Koma und Enzephalopathie*

Stärkere Bewusstseinsstörungen und Koma, einschließlich Fälle von Enzephalopathie, wurden bei einigen, meist älteren Patienten bei höheren Dosierungen beobachtet. In der Regel sind diese Erscheinungen reversibel; in einigen Fällen dauerte es jedoch bis zu drei Wochen bis zur völligen Rückbildung der Symptome. In sehr seltenen Fällen traten nach Gabe hoher Dosen von IntronA Krampfanfälle auf.

### *Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen*

Erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Herzinsuffizienz oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, müssen engmaschig kontrolliert werden, wenn sie mit IntronA behandelt werden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen und/oder mit Karzinomen im

fortgeschrittenen Stadium vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm angefertigt wird. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch einen Abbruch der IntronA-Behandlung notwendig machen. Es existieren keine Daten für Kinder und Jugendliche mit Herzerkrankung in der Vorgeschichte.

#### *Hypertriglyzeridämie*

Hypertriglyzeridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyzeridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen.

#### *Patienten mit Psoriasis und Sarkoidose*

Aufgrund von Berichten, dass Interferon alfa vorbestehende, Psoriasis-ähnliche Erkrankungen und Sarkoidose verschlimmert, wird die Anwendung von IntronA bei Patienten mit Psoriasis oder Sarkoidose nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

#### *Abstoßung von Nieren- und Lebertransplantaten*

Vorläufige Daten weisen darauf hin, dass eine Therapie mit Interferon alfa mit erhöhten Abstoßungsraten für Nierentransplantate verbunden sein könnte. Über die Abstoßung von Lebertransplantaten wurde ebenfalls berichtet.

#### *Autoantikörper und Autoimmunerkrankungen*

Während der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde über Auftreten von Autoantikörpern und Autoimmunerkrankungen berichtet. Bei Patienten, die für eine Entwicklung von Autoimmunerkrankungen prädisponiert sind, kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome bestehen, die auf Autoimmunerkrankungen hinweisen, sollten mit Sorgfalt untersucht werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Weiterbehandlung mit Interferon ist bei diesen Patienten neu zu beurteilen (siehe auch Abschnitt 4.4 Chronische Hepatitis C, Monotherapie (Schilddrüsenveränderungen) und Abschnitt 4.8).

Bei mit Interferon behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Syndromen berichtet. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse entzündliche Erkrankung, die die Augen, das Gehörssystem, die Meningen und die Haut betrifft. Falls ein Verdacht auf ein VKH-Syndrom besteht, sollte die antivirale Behandlung abgesetzt und eine Therapie mit Kortikosteroiden erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Begleitende Chemotherapie

Die gleichzeitige Verabreichung von IntronA mit anderen Chemotherapeutika (z. B. Ara-C, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Teniposid) kann zu einem erhöhten Toxizitätsrisiko (Schweregrad und Dauer) führen, das aufgrund des begleitend verabreichten Arzneimittels lebensbedrohlich oder tödlich sein kann. Zu den am häufigsten beobachteten potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen oder Nebenwirkungen mit Todesfolge zählen Mukositis, Diarrhö, Neutropenie, Nierenschädigung und Störungen des Elektrolytgleichgewichts. Wegen des erhöhten Toxizitätsrisikos muss für IntronA und die begleitend verabreichten Chemotherapeutika eine sorgfältige Dosisanpassung vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn IntronA gemeinsam mit Hydroxyurea angewendet wird, kann sich die Häufigkeit und der Schweregrad von kutanen Vaskulitiden erhöhen.

#### Chronische Hepatitis C

##### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Bei allen Patienten in Studien zur chronischen Hepatitis C erfolgte eine Leberbiopsie vor ihrem Einschluss, aber in manchen Fällen (z. B. Patienten mit Genotyp 2 und 3) kann eine Behandlung ohne histologische Bestätigung durchgeführt werden. Aktuelle Behandlungsrichtlinien sollten zu Rate gezogen werden, ob eine Leberbiopsie vor Behandlungsbeginn erforderlich ist.

### *Monotherapie*

Vereinzelt kam es bei erwachsenen Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit IntronA behandelt wurden, zu Schilddrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypo- oder Hyperthyreose manifestierten. In klinischen Studien, in denen IntronA angewendet wurde, entwickelten 2,8 % aller Patienten Schilddrüsenveränderungen. Diese ließen sich durch konventionelle Therapiemaßnahmen zur Behandlung von Schilddrüsenfehlfunktionen beheben. Der genaue Wirkmechanismus von IntronA, der den Schilddrüsenveränderungen zugrunde liegt, ist nicht bekannt. Bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C sollte vor Beginn der Behandlung mit IntronA der Thyreotropin (TSH)-Spiegel im Serum bestimmt werden. Jede zu diesem Zeitpunkt diagnostizierte Schilddrüsenenerkrankung sollte zunächst der üblichen Therapie zugeführt werden. Die Behandlung mit IntronA kann dann eingeleitet werden, wenn sich der TSH-Spiegel durch medikamentöse Behandlung im Normbereich einstellen lässt. Wenn ein Patient im Verlauf der Behandlung mit IntronA Symptome entwickelt, die den Verdacht auf eine Schilddrüsendysfunktion erwecken, ist der TSH-Spiegel zu bestimmen. Falls eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit IntronA unter der Bedingung fortgesetzt werden, dass man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht. Durch Absetzen von IntronA kann eine unter der Therapie aufgetretene Schilddrüsendysfunktion nicht rückgängig gemacht werden (siehe auch Zusätzliche Kontrolle der Schilddrüsenfunktion bei Kindern und Jugendlichen).

### *Zusätzliche Kontrolle der Schilddrüsenfunktion bei Kindern und Jugendlichen*

Annähernd 12 % der Kinder, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, entwickelten erhöhte Thyreoidea-stimulierendes-Hormon (TSH)-Werte. Weitere 4 % zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer IntronA-Therapie müssen der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenenerkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Eine IntronA-Therapie kann begonnen werden, wenn der TSH-Spiegel durch Medikation im Normalbereich gehalten werden kann. Schilddrüsenfunktionsstörungen während der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin sind beobachtet worden. Falls eine Schilddrüsenenerkrankung festgestellt wird, sollten die Schilddrüsenwerte kontrolliert und der Patient medizinisch angemessen behandelt werden. Kinder und Jugendliche sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung untersucht werden (z. B. TSH).

### *HCV/HIV-Co-infektion*

Patienten, die zusätzlich eine HIV-Infektion haben und eine hochaktive anti-retrovirale Therapie (HAART) erhalten, können unter Umständen ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Vorsicht ist angebracht, wenn IntronA und Ribavirin zur HAART-Therapie hinzugefügt werden (siehe Ribavirin-Fachinformation). Patienten, die IntronA und Ribavirin als Kombinationstherapie und Zidovudin erhalten, könnten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Anämie haben.

Co-infizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa-Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen.

### *Zahn- und Zahnfleischerkrankungen*

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die IntronA und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von IntronA und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies auftritt, sollte ihnen geraten werden, danach den Mund gründlich auszuspülen.

### Labortests

Die üblichen hämatologischen und klinisch-chemischen Blutuntersuchungen (komplettes Blutbild und Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Leberenzyme, Serumprotein, Serumbilirubin und

Serumkreatinin) sind bei allen Patienten sowohl vor als auch in regelmäßigen Abständen während jeder systemischen Behandlung mit IntronA durchzuführen.

Während der Behandlung bei Hepatitis B oder C wird empfohlen, diese Untersuchungen in der 1., 2., 4., 8., 12. und 16. Woche und danach jeden zweiten Monat während des Behandlungszeitraumes vorzunehmen. Auch wenn während der IntronA-Behandlung die GPT (ALT)-Spiegel um das 2- oder Mehrfache ansteigen, kann die Therapie mit IntronA fortgesetzt werden, so lange keine Anzeichen und Symptome einer Leberinsuffizienz auftreten. Folgende Leberfunktionsbestimmungen sind bei erhöhten ALT(GPT)-Werten alle 2 Wochen durchzuführen: ALT (GPT), Thromboplastinzeit, alkalische Phosphatase, Albumin und Bilirubin.

Bei Patienten, die wegen eines malignen Melanoms behandelt werden, sollten die Leberfunktion und die Leukozyten bzw. das Differentialblutbild während der Induktionsphase wöchentlich und während der Erhaltungsphase monatlich überprüft werden.

#### Auswirkungen auf die Fertilität

Interferon kann die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.6 und Abschnitt 5.3).

#### Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von IntronA

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1,2 ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Betäubungsmittel, Schlafmittel oder Sedativa dürfen nur mit Vorsicht gleichzeitig mit IntronA verabreicht werden.

Die Wechselwirkungen zwischen IntronA und anderen Arzneimitteln sind noch nicht vollständig evaluiert. Es ist Vorsicht geboten, wenn IntronA gleichzeitig mit anderen potenziell myelosuppressiven Substanzen verabreicht wird.

Interferone können oxidative Stoffwechselprozesse beeinträchtigen. Dies muss bei einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die einem solchen Metabolisierungsweg unterliegen, berücksichtigt werden, wie z. B. bei den Xanthinderivaten Theophyllin und Aminophyllin. Während einer zusätzlichen Therapie mit Xanthinen müssen daher der Theophyllinspiegel im Serum kontrolliert und die Dosierung gegebenenfalls angepasst werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, in einigen Fällen mit Todesfolge, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit IntronA behandelt wurden. Die Ätiologie ist unklar. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Verabreichung von IntronA mit anderen Chemotherapeutika (wie z. B. Ara-C, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Teniposid) kann zu einem erhöhten Toxizitätsrisiko (Schweregrad und Dauer) führen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Eine klinische Studie, die die Kombination von 600 mg Telbivudin täglich mit 180 Mikrogramm pegyliertem Interferon alfa-2a einmal in der Woche subkutan angewendet untersuchte, zeigte, dass diese Kombination mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie verbunden ist. Der diesen Effekten zugrundeliegende Mechanismus ist nicht bekannt (siehe

Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5 der Fachinformation von Telbivudin). Darüber hinaus wurden die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Telbivudin in Kombination mit Interferonen zur Behandlung der chronischen Hepatitis B nicht gezeigt. Deshalb ist die Kombination von IntronA mit Telbivudin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Bei Frauen, die mit humanem Leukozyten-Interferon behandelt wurden, wurden verminderte Estradiol- und Progesteronspiegel im Serum beschrieben.

IntronA ist bei fertilen Männern mit Vorsicht einzusetzen.

##### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Ribavirin verursacht schwerwiegende Geburtsschäden, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Es muss daher besonders darauf geachtet werden, eine Schwangerschaft bei Patientinnen oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die IntronA in Kombination mit Ribavirin erhalten, zu vermeiden. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten oder ihre Partnerinnen müssen während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Ribavirin.

##### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. IntronA ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der potenzielle Nutzen die Gefahren für den Fetus rechtfertigt.

##### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Die Therapie mit Ribavirin ist kontraindiziert bei schwangeren Frauen.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile des Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie unter Umständen während der Behandlung mit IntronA Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrtheit entwickeln und dass daher empfohlen wird, das Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin bezüglich der mit Ribavirin in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

In klinischen Studien, die in vielen unterschiedlichen Anwendungsgebieten und mit vielen verschiedenen Dosierungen durchgeführt wurden (von 6 Mio. I.E./m<sup>2</sup>/Woche bei Haarzellenleukämie bis zu 100 Mio. I.E./m<sup>2</sup>/Woche beim Melanom), zählten zu den am häufigsten geschilderten unerwünschten Ereignissen Pyrexie, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Myalgie. Die Symptome

Pyrexie und Abgeschlagenheit bildeten sich meist innerhalb von 72 Stunden nach Unterbrechung oder Absetzen der Therapie zurück.

### Erwachsene

In klinischen Studien mit Hepatitis-C-Infizierten wurden die Patienten mit IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin über die Dauer von einem Jahr behandelt. Alle Patienten in diesen Studien erhielten 3 Mio. I.E. IntronA dreimal in der Woche. **Tabelle 1** zeigt die Häufigkeit der von Patienten berichteten (behandlungsbedingten) Nebenwirkungen aus klinischen Studien an nicht vorbehandelten Patienten mit einer Behandlungsdauer von einem Jahr. Der Schweregrad war im Allgemeinen schwach bis mäßig ausgeprägt. Die in **Tabelle 1** aufgeführten Nebenwirkungen beruhen auf Erfahrungen aus klinischen Studien und Berichten nach der Markteinführung. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/100$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Tabelle 1</b> Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Anwendung von IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin berichtet wurden	
<b>Organsysteme</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Pharyngitis*, virale Infektionen*
Häufig:	Bronchitis, Sinusitis, Herpes simplex (Resistenz), Rhinitis
Gelegentlich:	Bakterielle Infektion
Selten:	Pneumonie <sup>§</sup> , Sepsis
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig:	Leukopenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie
Nicht bekannt:	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
<b>Erkrankungen des Immunsystems<sup>§</sup></b>	
Sehr selten:	Sarkoidose, Verschlimmerung einer Sarkoidose
Nicht bekannt:	Systemischer Lupus erythematoses, Vaskulitis, rheumatoide Arthritis (neu oder verschlimmert), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, Angioödeme, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie <sup>§</sup>
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Häufig:	Hypothyreose <sup>§</sup> , Hyperthyreose <sup>§</sup>
Sehr selten:	Diabetes, Verschlechterung eines bestehenden Diabetes
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypokalzämie, Dehydratation, Hyperurikämie, Durst
Sehr selten:	Hyperglykämie, Hypertriglyzeridämie <sup>§</sup> , verstärkter Appetit
<b>Psychiatrische Erkrankungen<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Depression, Schlaflosigkeit, Angst, Gefühlsschwankungen*, körperliche Unruhe, Nervosität
Häufig:	Verwirrtheit, Schlafstörungen, verminderte Libido
Selten:	Suizidgedanken

Sehr selten:	Suizid, Suizidversuche, aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Psychose einschließlich Halluzinationen
Nicht bekannt:	Mordgedanken, Veränderung des geistigen Zustandes <sup>§</sup> , Manie, bipolare Störungen
<b>Erkrankungen des Nervensystems<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Schwindel, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Mundtrockenheit
Häufig:	Tremor, Parästhesie, Hypästhesie, Migräne, Hitzegefühl, Somnolenz, Geschmacksveränderungen
Gelegentlich:	Periphere Neuropathie
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörung, Enzephalopathie
Nicht bekannt:	Mononeuropathien, Koma <sup>§</sup>
<b>Augenerkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Verschwommenes Sehen
Häufig:	Konjunktivitis, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen, Schmerzen am Auge
Selten:	Netzhautblutungen <sup>§</sup> , Retinopathie (einschließlich Makula-Ödem), Verschluss einer Netzhautarterie oder -vene <sup>§</sup> , Optikusneuritis, Papillen-Ödem, Verlust der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes, Cotton-Wool-Herde <sup>§</sup>
Nicht bekannt	Seröse Netzhautablösung
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Häufig:	Schwindel, Tinnitus
Sehr selten:	Hörverlust, Hörstörung
<b>Herzerkrankungen</b>	
Häufig:	Palpitation, Tachykardie
Selten:	Kardiomyopathie
Sehr selten:	Myokardinfarkt, kardiale Ischämie
Nicht bekannt:	Herzinsuffizienz, Perikarderguss, Arrhythmien
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Bluthochdruck
Sehr selten:	Periphere Ischämie, Hypotonie <sup>§</sup>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Epistaxis, respiratorische Störungen, verstopfte Nase, Rhinorrhö, Reizhusten
Sehr selten:	Lungeninfiltrate <sup>§</sup> , Pneumonitis <sup>§</sup>
Nicht bekannt:	Lungenfibrose, pulmonale arterielle Hypertonie <sup>#</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Übelkeit/Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhö, Stomatitis, Dyspepsie
Häufig:	Ulzerative Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Glossitis, Gingivitis, Verstopfung, lockerer Stuhlgang
Sehr selten:	Pankreatitis, Colitis ischaemica, Colitis ulcerosa, Zahnfleischbluten
Nicht bekannt:	Zahnfleischveränderungen (nicht näher beschrieben), Zahnveränderungen (nicht näher beschrieben) <sup>§</sup>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	

Häufig:	Hepatomegalie
Sehr selten:	Hepatotoxizität (auch mit letalem Ausgang)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*, vermehrtes Schwitzen
Häufig:	Psoriasis (neu oder verschlimmert) <sup>§</sup> , makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Erythem, Hautveränderungen
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Muskel-/Skelettschmerzen
Häufig:	Arthritis
Sehr selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, Beinkrämpfe, Rückenschmerzen
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig:	Gehäufte Blasenentleerung
Sehr selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig:	Amenorrhö, Schmerzen in der Brustdrüse, Dysmenorrhö, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderungen an der Injektionsstelle*, Erschöpfung, Muskelsteifheit, Pyrexie <sup>§</sup> , grippeartige Symptome <sup>§</sup> , Asthenie, Reizbarkeit, Schmerzen im Brustkorb, Unwohlsein
Häufig:	Schmerzen an der Injektionsstelle
Sehr selten:	Nekrose an der Injektionsstelle, Gesichtsoedem
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig:	Gewichtsabnahme

\* Diese Nebenwirkungen traten nur unter IntronA-Monotherapie als häufig auf

§ Siehe Abschnitt 4.4

# Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten

Diese Nebenwirkungen wurden auch bei IntronA allein beobachtet.

Die bei Hepatitis C beobachteten unerwünschten Ereignisse sind repräsentativ für die Nebenwirkungen, die bei Anwendung von IntronA bei anderen Indikationen berichtet wurden - mit erwarteter, dosisabhängiger Inzidenzerhöhung. In einer Studie mit adjuvanter IntronA-Hochdosistherapie bei Patienten mit Melanom war z. B. die Inzidenz von Müdigkeit, Pyrexie, Myalgie, Neutropenie/Anämie, Anorexie, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö, Schüttelfrost, grippeartigen Symptomen, Depression, Alopezie, Geschmacksveränderung und Schwindel höher als in den Studien bei Hepatitis C. Der Schweregrad erhöhte sich ebenfalls bei der Hochdosistherapie (WHO-Grad 3 und 4 bei 66 % bzw. 14 % der Patienten) im Vergleich zum leichten bis mäßigen Schweregrad, der normalerweise mit niedrigeren Dosierungen verbunden ist. Die unerwünschten Ereignisse wurden normalerweise durch Dosisanpassung beherrscht.

Bei kardiovaskulären Nebenwirkungen, vor allem in Form von Herzrhythmusstörungen, bestand anscheinend meistens eine Korrelation zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer früheren Therapie mit kardiotoxisch wirksamen Substanzen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, bei denen aus

der Vorgeschichte keine Herzerkrankung bekannt ist, wurde eine Kardiomyopathie, die nach Absetzen von Interferon alfa reversibel sein kann, selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon alfa enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für PAH (wie z. B. portale Hypertonie, HIV-Infektion, Zirrhose). Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, in der Regel einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon alfa.

Über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Störungen wurde im Zusammenhang mit alfa-Interferonen berichtet, einschließlich Schilddrüsenerkrankungen, systemischem Lupus erythematoses, rheumatoider Arthritis (neu oder verschlimmert), idiopathischer und thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, Vaskulitis sowie Neuropathien einschließlich Mononeuropathien (siehe auch Abschnitt 4.4).

Als klinisch signifikante Laborwertveränderungen, die am häufigsten bei einer Dosierung von mehr als 10 Millionen I.E. pro Tag auftraten, beobachtete man einen Rückgang der Granulozyten- und Leukozytenzahl, einen Abfall des Hämoglobinspiegels und der Thrombozytenzahl, einen Anstieg der alkalischen Phosphatase, der LDH, des Serumkreatinins und des Serumharnstoffspiegels. Es wurde eine mäßige und für gewöhnlich reversible Panzytopenie beobachtet. Erhöhte ALT/AST(SGPT/SGOT)Serumspiegel fand man als pathologische Veränderung bei manchen nicht an Hepatitis Erkrankten und auch vereinzelt bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B im Zusammenhang mit der Elimination von viraler DNA.

#### Kinder und Jugendliche

##### *Chronische Hepatitis C - Kombinationstherapie mit Ribavirin*

In klinischen Studien mit 118 Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren brachen 6 % die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Generell war das Nebenwirkungsprofil in der begrenzten Behandlungsgruppe untersuchter Kinder und Jugendlicher ähnlich dem der Erwachsenen, obwohl eine spezifisch pädiatrische Beobachtung, die Wachstumshemmung, während der Behandlung auftrat, die sich in der Abnahme der Körpergrößenperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 9 Perzentilen) und der Körpergewichtperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 Perzentilen) zeigte. In der 5-jährigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende wiesen die Kinder eine mittlere Körpergröße auf der 44. Perzentile auf, was weniger als der mediane Normwert in der Allgemeinbevölkerung und weniger als der Ausgangswert für die mittlere Körpergröße dieser Kinder war (48. Perzentile). Am Ende der Langzeitnachbeobachtung (d. h. nach bis zu 5 Jahren) bestand bei insgesamt 20 von 97 Kindern (21 %) eine um > 15 Perzentilen reduzierte Abnahme des Größenwachstums, und bei 10 dieser 20 Kinder lag die Rate des Größenwachstums um > 30 Perzentilen niedriger als vor Behandlungsbeginn. Von 14 dieser Kinder war die endgültige Körpergröße im Erwachsenenalter bekannt und es zeigte sich, dass 12 Kinder 10 bis 12 Jahre nach Therapieende weiterhin Größendefizite von > 15 Perzentilen aufwiesen. Während einer bis zu 48-wöchigen Behandlung mit IntronA und Ribavirin wurde eine Wachstumshemmung beobachtet, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führte. Bei präpubertären Kindern war die Abnahme der mittleren Perzentile für die Körpergröße vom Anfang bis zum Ende der Langzeitnachbeobachtung besonders stark ausgeprägt (siehe Abschnitt 4.4).

Des Weiteren wurde während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung häufiger von Suizidgedanken und Suizidversuchen im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten auch Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z. B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz) (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich traten Beschwerden an der Injektionsstelle, Pyrexie, Anorexie, Erbrechen und Gefühlsschwankungen bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen auf. Dosisänderungen waren bei 30 % der Patienten nötig, hauptsächlich wegen Anämie und Neutropenie.

Die in **Tabelle 2** aufgelisteten Nebenwirkungen wurden in zwei multizentrischen klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen berichtet. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach

der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Tabelle 2</b> Nebenwirkungen, über die sehr häufig oder häufig in klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen bei der Behandlung mit IntronA in Kombination mit Ribavirin berichtet wurde	
<b>Organsysteme</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Virale Infektionen, Pharyngitis
Häufig:	Pilzinfektion, bakterielle Infektion, pulmonale Infektion, Otitis media, Zahnabszess, Herpes simplex, Harnwegsinfektion, Vaginitis, Gastroenteritis
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	
Häufig:	Neoplasma (nicht näher beschrieben)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Hypothyreose <sup>§</sup>
Häufig:	Hyperthyreose <sup>§</sup> , Virilismus
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypertriglyzeridämie <sup>§</sup> , Hyperurikämie, gesteigerter Appetit
<b>Psychiatrische Erkrankungen<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit
Häufig:	Suizidgedanken, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Verhaltensstörungen, körperliche Unruhe, Schlafwandeln, Angst, Nervosität, Schlafstörungen, ungewöhnliche Träume, Apathie
<b>Erkrankungen des Nervensystems<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Hyperkinesie, Tremor, Dysphonie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Konzentrationsstörungen, Somnolenz
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig:	Konjunktivitis, Augenschmerzen, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Hitzegefühl, Blässe
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Häufig:	Dyspnoe, Tachypnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, Reizung der Nasenschleimhaut, Rhinorrhö, Niesen
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen

Häufig:	Mundulzera, ulzerative Stomatitis, Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Dyspepsie, Glossitis, gastroösophagealer Reflux, rektale Beschwerden, gastrointestinale Störungen, Verstopfung, lockerer Stuhlgang, Zahnschmerzen, Zahnstörungen
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Häufig:	Abnormale Leberfunktion
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig:	Alopezie, Ausschlag
Häufig:	Photosensitivitätsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Veränderungen der Haut, Nagelveränderungen, Hautverfärbung, Pruritus, Hauttrockenheit, Erythem, Bluterguss, vermehrtes Schwitzen
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Arthralgie, Myalgie, Muskel-/Skelettschmerzen
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig:	Bettnässen, Miktionsstörungen, Harninkontinenz
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig:	<u>Bei Mädchen:</u> Amenorrhö, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen <u>Bei Jungen:</u> Hodenschmerzen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Pyrexie <sup>§</sup> , grippeartige Symptome <sup>§</sup> , Unwohlsein, Reizbarkeit
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Asthenie, Ödeme, Schmerzen an der Injektionsstelle
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig:	Verminderte Wachstumsrate (nicht altersgerechte Körpergrößen- und/oder Gewichtszunahme) <sup>§</sup>
<b>Verletzung und Vergiftung</b>	
Häufig:	Hautwunden

<sup>§</sup> Siehe Abschnitt 4.4

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet, die zu akuten, klinischen Anzeichen geführt haben. Doch wie bei allen pharmakologisch wirksamen Substanzen wäre in einem solchen Fall eine symptomatische Behandlung mit häufiger Kontrolle der Vitalfunktionen und sorgfältiger Überwachung des Patienten indiziert.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Interferon alfa-2b, ATC-Code: L03A B05

Bei IntronA handelt es sich um eine sterile, stabile Formulierung von hochgereinigtem Interferon alfa-2b, das mittels rekombinanter DNA-Techniken hergestellt wird. Das rekombinante Interferon alfa-2b ist ein wasserlösliches Protein mit einem Molekulargewicht von etwa 19.300 Dalton. Es wird aus einem Klon von *E. coli* gewonnen, der ein gentechnologisch hergestelltes, hybridisiertes Plasmid trägt, welches ein aus humanen Leukozyten stammendes Gen für Interferon alfa-2b enthält.

Die Aktivität von IntronA wird in I.E. angegeben, wobei 1 mg des rekombinanten Interferon-alfa-2b-Proteins  $2,6 \times 10^8$  I.E. entsprechen. Als Internationale Einheiten definiert man die Aktivität von rekombinantem Interferon alfa-2b im Vergleich zur Aktivität eines internationalen Referenzpräparates aus humanem Leukozyten-Interferon, das von der Weltgesundheitsorganisation als Standard festgesetzt wurde.

Die Interferone bilden eine Gruppe kleiner Proteinmoleküle mit einem Molekulargewicht von etwa 15.000 bis 21.000 Dalton. Sie werden als Reaktion auf Virusinfektionen oder verschiedene synthetische und biologische Auslöser von den Zellen gebildet und sezerniert. Drei Hauptgruppen von Interferonen wurden identifiziert: alfa, beta und gamma. Diese drei Hauptgruppen sind wiederum in sich nicht homogen und können mehrere verschiedene Interferon-Molekülararten enthalten. Mehr als 14 genetisch verschiedene humane alfa-Interferone wurden identifiziert. IntronA wurde als rekombinantes Interferon alfa-2b klassifiziert.

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Humane Interferonrezeptoren, die man aus humanen lymphoblastoiden (Daudi-) Zellen isoliert hatte, scheinen extrem asymmetrische Proteine zu sein. Sie besitzen eine Selektivität für humane, nicht aber murine Interferone, was auf eine Speziespezifität hinweist. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziespezifität nachgewiesen werden. Bei bestimmten Affenarten, z. B. Rhesusaffen, lässt sich jedoch mit menschlichem Typ-I-Interferon eine pharmakodynamische Stimulation erzielen.

Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Interferon, sobald es an die Zellmembran gebunden ist, eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang setzt, u. a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise verantwortlich ist für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon, wie z. B. die Inhibition der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, die Suppression der Zellproliferation und bestimmte immunmodulierende Wirkungen, wie die Verstärkung der phagozytären Aktivität von Makrophagen und die verstärkte spezifische Zytotoxizität von Lymphozyten gegenüber ihren Zielzellen. Jede dieser Wirkungen oder deren Summe kann zur therapeutischen Wirksamkeit von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b zeigte in Studien an menschlichen und tierischen Zellkultursystemen und auch an Tieren nach xenogener Transplantation humanen Tumormaterials antiproliferative Wirkungen. *In-vitro*-Untersuchungen zeigten darüber hinaus eine signifikante immunmodulierende Aktivität.

Außerdem hemmt das rekombinante Interferon alfa-2b sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es in die Stoffwechselvorgänge der Wirtszelle eingreift. Dieses bewirkt eine Inhibition der Virusreplikation oder, falls es dennoch zur Replikation kommt, eine Unfähigkeit der nächsten Virengeneration, die Zelle zu verlassen.

### Chronische Hepatitis B

Derzeitige klinische Erfahrungen an Patienten, die über eine Dauer von 4 bis 6 Monaten Interferon alfa-2b erhielten, zeigen, dass die Therapie zu einem Verschwinden von Serum-HBV-DNA führen kann. Eine Verbesserung der Leberhistologie wurde beobachtet. Bei erwachsenen Patienten mit einer Abnahme an HBeAg und HBV-DNA wurde eine signifikante Abnahme an Morbidität und Mortalität beobachtet.

Interferon alfa-2b (6 Mio. I.E./m<sup>2</sup> dreimal in der Woche über 6 Monate) wurde Kindern mit einer chronischen, aktiven Hepatitis B verabreicht. Aufgrund eines Fehlers in der Durchführung konnte keine Wirksamkeit gezeigt werden. Darüber hinaus zeigten mit Interferon alfa-2b behandelte Kinder ein vermindertes Wachstum und einige Fälle von Depressionen wurden beobachtet.

### Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen

Bei erwachsenen Patienten, die Interferon in Kombination mit Ribavirin erhielten, betrug die erzielte Langzeitansprechrates 47 %. Eine höhere Wirksamkeit wurde bei der Kombination von pegyliertem Interferon mit Ribavirin gezeigt (Langzeitansprechrates von 61 %, erzielt in einer Studie mit therapienaiven Patienten, die eine Ribavirin-Dosis > 10,6 mg/kg erhielten,  $p < 0,01$ ).

IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin ist in 4 randomisierten klinischen Phase-III-Studien an 2.552 nicht mit Interferon vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C untersucht worden. Die Studien verglichen die Wirksamkeit von IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin. Die Wirksamkeit war definiert als virologisches Langzeitansprechen 6 Monate nach Therapieende. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten eine chronische Hepatitis C, die bestätigt wurde durch einen positiven HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktions-Test (PCR) (> 100 Kopien/ml), durch eine Leberbiopsie, die einer histologischen Diagnose der chronischen Hepatitis ohne eine andere Ursache entspricht sowie durch einen abnormen ALT (GPT)-Serum-Spiegel.

IntronA wurde mit einer Dosis von 3 Mio. I.E. dreimal in der Woche als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin verabreicht. Die Mehrheit der Patienten in diesen klinischen Studien wurde über ein Jahr behandelt. Alle Patienten wurden zur Bestimmung des virologischen Langzeitansprechens weitere 6 Monate nachbeobachtet. Raten des virologischen Langzeitansprechens von Behandlungsgruppen, die über die Dauer von einem Jahr mit IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (im Rahmen von 2 Studien), sind in **Tabelle 3** aufgezeigt.

Die gleichzeitige Anwendung von IntronA und Ribavirin erhöhte die Wirksamkeit von IntronA um mindestens das Zweifache bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei nicht vorbehandelten Patienten. Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrates sind. Die erhöhte Ansprechrates auf die Kombination von IntronA + Ribavirin im Vergleich zu IntronA allein wird bei allen Untergruppen erreicht. Der relative Nutzen der Kombination von IntronA + Ribavirin ist besonders signifikant in der am schwierigsten zu behandelnden Patienten-Untergruppe (Genotyp 1 und hohe Viruslast) (**Tabelle 3**).

Die Ansprechrates in diesen Studien erhöhten sich mit der Compliance. Ungeachtet des Genotyps hatten Patienten, die IntronA in Kombination mit Ribavirin und die  $\geq 80$  % ihrer Behandlung erhielten, ein höheres Langzeitansprechen 6 Monate nach der 1-jährigen Behandlung als die, die < 80 % ihrer Behandlung erhielten (56 % vs. 32 % in Studie C/I98-580).

<b>Tabelle 3</b> Virologisches Langzeitansprechen mit IntronA + Ribavirin (1 Jahr Behandlung) abhängig vom Genotyp und Viruslast			
<b>HCV-Genotyp</b>	<b>I N=503 C95-132/I95-143</b>	<b>I/R N=505 C95-132/I95-143</b>	<b>I/R N=505 C/I98-580</b>
<b>Alle Genotypen</b>	<b>16 %</b>	<b>41 %</b>	<b>47 %</b>
<b>Genotyp 1</b>	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 Millionen Kopien/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 Millionen Kopien/ml	3 %	27 %	29 %
<b>Genotyp 2/3</b>	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche)

I/R IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag)

#### *HCV/HIV-co-infizierte Patienten*

Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Insgesamt war in beiden Studien bei Patienten, die IntronA mit Ribavirin erhielten, ein Ansprechen weniger wahrscheinlich als bei Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b mit Ribavirin erhielten. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in **Tabelle 4** dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte, multizentrische Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) und Ribavirin (800 mg/Tag) oder IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche) und Ribavirin (800 mg/Tag) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150 µg/Woche gewichtsbasiert) und Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) oder IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche) und Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von < 800.000 I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen mit einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit therapiert wurden.

<b>Tabelle 4</b> Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach IntronA in Kombination mit Ribavirin im Vergleich zu pegyliertem Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten						
	<b>Studie 1<sup>1</sup></b>			<b>Studie 2<sup>2</sup></b>		
	pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) + Ribavirin (800 mg)	IntronA (3 Mio. I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert <sup>a</sup>	pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150 <sup>c</sup> µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg) <sup>d</sup>	IntronA (3 Mio. I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg) <sup>d</sup>	p-Wert <sup>b</sup>

Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

Mio. I.E. = Millionen internationale Einheiten.

a: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

b: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.

c: Patienten < 75 kg erhielten 100 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b und Patienten ≥ 75 kg erhielten 150 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b.

d: Die Ribavirin-Dosis betrug 800 mg bei Patienten < 60 kg, 1.000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1.200 mg bei Patienten > 75 kg.

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

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

### *Rückfall-Patienten*

Insgesamt 345 Interferon-alfa-Rückfall-Patienten wurden in zwei klinischen Studien mit IntronA-Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin behandelt. Bei diesen Patienten erhöhte der Zusatz von Ribavirin zu IntronA die Wirksamkeit von IntronA, wenn es allein in der Behandlung der Hepatitis C angewendet wurde, um das 10-fache (48,6 % vs. 4,7 %). Diese Steigerung der Wirksamkeit umfasste den Verlust an Serum-HCV (< 100 Kopien/ml bestimmt durch PCR), Verbesserung der Leberentzündung, Normalisierung der ALT (GPT)-Werte und blieb auch noch bei Bestimmung der Werte 6 Monate nach Therapieende anhaltend.

### *Langzeitdaten zur Wirksamkeit*

Um die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen, wurden 1.071 Patienten in eine groß angelegte klinische Studie eingeschlossen, die in einer vorherigen klinischen Prüfung mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b oder nicht pegyliertem Interferon alfa-2b/Ribavirin behandelt worden waren. 462 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet. Nur 12 der 492 Patienten mit Langzeitansprechen erlitten während dieser Studie einen Rückfall.

Die Kaplan-Meier-Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 97 % mit einem 95 % Konfidenzintervall von [95 %, 99 %].

Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

### Chronische Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen

Drei klinische Studien wurden bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt, zwei mit Standard-Interferon und Ribavirin und eine mit pegyliertem Interferon und Ribavirin. Patienten, die IntronA und Ribavirin erhielten, sprachen weniger häufig auf die Therapie an als Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b und Ribavirin erhielten.

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 16 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachgewiesener HCV-RNA (durch ein Zentrallabor mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR-Assays) waren in zwei multizentrische Studien eingebunden und erhielten 3 Mio. I.E./m<sup>2</sup> IntronA dreimal in der Woche und 15 mg/kg Ribavirin täglich für 1 Jahr, gefolgt von 6 Monaten Nachbeobachtung nach Therapieende. Insgesamt waren 118 Patienten eingebunden: 57 % männlich, 80 % kaukasisch und 78 % Genotyp 1, 64 % ≤ 12 Jahre. Die Studienpopulation bestand hauptsächlich aus Kindern mit leicht- bis mittelgradiger Hepatitis C. In den zwei multizentrischen Studien waren die Raten des virologischen Langzeitansprechens bei Kindern und Jugendlichen denen bei Erwachsenen

ähnlich. Aufgrund mangelnder Daten in den zwei multizentrischen Studien bei Kindern mit weit fortgeschrittener Erkrankung und aufgrund des Nebenwirkungspotenzials muss das Nutzen-/Risikoverhältnis der Kombination von Ribavirin und Interferon alfa-2b bei dieser Population sorgfältig betrachtet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8).

Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

<b>Tabelle 5</b>	Virologisches Langzeitansprechen bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen
	<b>IntronA 3 Mio. I.E./m<sup>2</sup> dreimal in der Woche + Ribavirin 15 mg/kg/Tag</b>
Gesamtes Ansprechen <sup>a</sup> (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

\* Anzahl (%) der Patienten

<sup>a</sup> Definiert als HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze unter Verwendung eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR-Assays am Ende der Behandlung und während der Nachbeobachtung.

#### *Langzeitdaten zur Wirksamkeit*

Insgesamt 97 pädiatrische Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zuvor im Rahmen der multizentrischen Studien mit Standard-Interferon behandelt worden waren, wurden in eine 5-jährige Langzeit-Nachbeobachtungsstudie rekrutiert. Diese Studie schlossen siebzig Prozent (68/97) der rekrutierten Patienten ab, davon 75 % (42/56) mit Langzeitansprechen. Das Ziel der Studie war die jährliche Evaluierung der Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens (SVR) sowie die Beurteilung der Auswirkungen einer fortwährenden viralen Negativität auf den klinischen Verlauf bei Patienten, die 24 Wochen nach Beendigung einer 48-wöchigen Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin ein Langzeitansprechen aufgewiesen hatten. Alle bis auf einen pädiatrischen Patienten konnten das virologische Langzeitansprechen während der Dauer der Langzeit-Nachbeobachtung nach Beendigung der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin aufrechterhalten. Die Kaplan-Meier-Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt bei pädiatrischen Patienten, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, 98 % (95 % CI: 95-100 %). Zudem zeigten 98 % (51/52) der Patienten, die in der Nachbeobachtungswoche 24 normale ALT-Werte aufgewiesen hatten, auch beim letzten Besuch weiterhin normale ALT-Werte. Die SVR nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin bedingt eine anhaltende Virusclearance mit einem daraus resultierenden Abklingen der Leberinfektion und einer klinischen „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinomen) bei Patienten mit Zirrhose aus.

#### *Ergebnisse aus der klinischen Studie mit pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin*

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachweisbarer HCV-RNA wurden in einer multizentrischen Studie – je nach HCV-Genotyp und Viruslast bei Studienbeginn – über 24 oder 48 Wochen mit Peginterferon alfa-2b 60 µg/m<sup>2</sup> einmal wöchentlich und Ribavirin 15 mg/kg pro Tag behandelt. Alle Patienten wurden nach Behandlungsende über 24 Wochen nachbeobachtet. Insgesamt wurden 107 Patienten behandelt, davon 52 % Mädchen, 89 % Kaukasier, 67 % mit dem HCV-Genotyp 1 und 63 % im Alter von < 12 Jahren. Das Patientenkollektiv umfasste hauptsächlich Kinder mit leichter bis mittelschwerer Hepatitis C. Aufgrund fehlender Daten zu Kindern mit weit fortgeschrittener Erkrankung und aufgrund des Potenzials für unerwünschte Wirkungen muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin bei diesem Patientenkollektiv

sorgfältig abgewogen werden (siehe Peginterferon alfa-2b und Ribavirin Fachinformationen Abschnitt 4.4). Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 6** zusammengefasst.

<b>Tabelle 6</b> Rate des virologischen Langzeitansprechens (n <sup>a,b</sup> [%]) bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen, sortiert nach Genotyp und Therapiedauer – Alle Patienten n = 107		
	<b>24 Wochen</b>	<b>48 Wochen</b>
Alle Genotypen	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

- a: Als Responder galten Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende. Untere Nachweisgrenze: 125 I.E./ml.  
b: n = Anzahl der Responder/Anzahl der Patienten mit einem bestimmten Genotyp und der entsprechend zugewiesenen Behandlungsdauer.  
c: Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 24 Wochen. Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer hohen Viruslast (≥ 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 48 Wochen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von IntronA wurde an gesunden Probanden getestet, die 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> und 10 Millionen I.E. als Einmaldosis subkutan, 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> intramuskulär bzw. als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht bekamen. Die nach subkutaner und intramuskulärer Verabreichung gemessenen mittleren Interferonkonzentrationen im Serum waren ähnlich. C<sub>max</sub> trat 3 bis 12 Stunden nach Gabe der niedrigeren Dosis auf und 6 bis 8 Stunden nach Gabe der höheren Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit der Interferon-Injektionen betrug etwa zwei bis drei Stunden bzw. 6 bis 7 Stunden. Die Serumspiegel lagen 16 bzw. 24 Stunden nach der Injektion unterhalb der Nachweisgrenze. Sowohl nach subkutaner als auch nach intramuskulärer Applikation ergibt sich eine größere Bioverfügbarkeit als 100 %.

Nach intravenöser Verabreichung erreichten die Interferon-Serumspiegel gegen Infusionsende ihre Höchstwerte (135 bis 273 I.E./ml), nahmen dann etwas rascher als nach subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung des Arzneimittels ab und waren vier Stunden nach der Infusion nicht mehr nachweisbar. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa zwei Stunden.

Die Interferonspiegel im Urin lagen bei allen drei Applikationsarten unterhalb der Nachweisgrenze.

Untersuchungen auf neutralisierende Interferon-Antikörper wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die IntronA im Rahmen klinischer Studien, die unter Aufsicht von Schering-Plough durchgeführt wurden, erhielten. Neutralisierende Interferon-Antikörper sind Antikörper, die die antivirale Aktivität des Interferons "neutralisieren". Die klinische Häufigkeit, mit der systemisch behandelte Krebspatienten neutralisierende Antikörper entwickelten, betrug 2,9 %, während sie bei Patienten mit chronischer Hepatitis bei 6,2 % lag. Die nachgewiesenen Titer waren fast immer niedrig und gingen in der Regel nicht mit einem Verlust des Ansprechens oder anderen Autoimmunprozessen einher. Bei Hepatitis-Patienten wurde kein Verlust des Ansprechens beobachtet, was offenbar auf die niedrigen Titer zurückzuführen war.

### *Kinder und Jugendliche*

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Mehrfachdosierung für IntronA Injektion und Ribavirin Kapseln für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 16 Jahren mit chronischer Hepatitis C sind in

**Tabelle 7** zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von IntronA und Ribavirin (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

<b>Tabelle 7</b> Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für IntronA und Ribavirin Kapseln bei Verabreichung an Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis C		
<b>Parameter</b>	<b>Ribavirin</b> 15 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen (n = 17)	<b>IntronA</b> 3 Mio. I.E./m <sup>2</sup> dreimal in der Woche (n = 54)
T <sub>max</sub> (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Scheinbare Clearance l/h/kg	0,27 (27)	nicht durchgeführt

\*AUC<sub>12</sub> (ng·h/ml) für Ribavirin; AUC<sub>0-24</sub> (I.E.·h/ml) für IntronA

#### *Übergang in die Samenflüssigkeit:*

Der Übergang von Ribavirin in den Samen wurde untersucht. Die Ribavirin-Konzentration in der Samenflüssigkeit, im Vergleich zum Serum, ist etwa doppelt so hoch. Allerdings ist die systemische Exposition von Ribavirin bei einer Partnerin eines unter Behandlung stehenden Patienten nach Sexualkontakt bewertet worden und bleibt im Vergleich zu den therapeutischen Plasmaspiegeln von Ribavirin extrem begrenzt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Obwohl Interferon im Allgemeinen als speziesspezifisch betrachtet wird, wurden Toxizitätsstudien am Tier durchgeführt. Injektionen mit humanem, rekombinanten Interferon alfa-2b für bis zu 3 Monate ergaben keinen Hinweis auf Toxizität bei Mäusen, Ratten und Kaninchen. Die tägliche Verabreichung von 20 x 10<sup>6</sup> I.E./kg/Tag über 3 Monate verursachte bei Cynomolgus-Affen keine merkliche Toxizität. Toxizität wurde bei Affen gezeigt, die 100 x 10<sup>6</sup> I.E./kg/Tag über 3 Monate erhielten.

Bei Studien mit Interferon an nicht humanen Primaten wurden Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Reproduktionsstudien am Tiermodell ergaben, dass das rekombinante Interferon alfa-2b bei Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen besaß und keinen nachteiligen Effekt auf die Schwangerschaft, die fetale Entwicklung und die Reproduktionsfähigkeit bei den Nachkommen der behandelten Ratten ausübte. Bei *Macaca mulatta* (Rhesus-Affen) konnte man für Interferon alfa-2b nach Gabe des 90- und 180-fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup> abortive Wirkungen nachweisen. Fehlgeburten wurden bei allen Dosisgruppen (7,5 Millionen, 15 Millionen und 30 Millionen I.E./kg) beobachtet und waren statistisch signifikant zur Kontrollgruppe bei der mittleren und hohen Dosisgruppe (die dem 90- und 180-fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup> entsprachen). Von hohen Dosen anderer Formen von Interferonen der alfa- und beta-Klasse ist jedoch bekannt, dass sie bei Rhesusaffen dosisabhängige anovulatorische und abortive Wirkungen hervorrufen.

Studien zur Mutagenität von Interferon alfa-2b ließen diesbezüglich keine unerwünschten Ereignisse erkennen.

#### IntronA in Kombination mit Ribavirin

Es wurden keine Studien bei jungen Tieren durchgeführt, um die Auswirkungen der Behandlung mit Interferon alfa-2b auf das Wachstum, die Entwicklung, Geschlechtsreife und das Verhalten zu untersuchen. Präklinische juvenile Toxizitätsergebnisse haben eine geringe dosisabhängige Abnahme der Gesamtgröße bei neugeborenen Ratten, die mit Ribavirin behandelt wurden, gezeigt (beachten Sie

Abschnitt 5.3 der Fachinformation zu Ribavirin, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin verabreicht werden soll).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Dinatriumhydrogenphosphat  
Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O  
Natriumedetat (Ph.Eur.)  
Natriumchlorid  
Metacresol (Ph.Eur.)  
Polysorbat 80  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

15 Monate.

Chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurden für 27 Tage bei 2 °C–8 °C gezeigt.

Ist das Behältnis erst einmal geöffnet, so kann aus mikrobiologischer Sicht das Arzneimittel bis zu 27 Tage bei 2 °C–8 °C gelagert werden. Andere Aufbrauchfristen und Aufbewahrungsbedingungen liegen in der Verantwortung des Anwenders.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Für Lagerungsbedingungen des Arzneimittels siehe auch Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

1,2 ml Lösung (entsprechend 30 Mio. I.E.) sind enthalten in einem Pen bestehend aus einer Patrone (Typ-I-Glas), die auf der einen Seite mit einer Bördelkappe (Aluminium), die einen Stopfen (Brombutyl-Gummi) enthält, und auf der anderen Seite mit einem Kolben (Brombutyl-Gummi) versiegelt ist.

IntronA wird angeboten in:

- Packungen mit 1 Pen, 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfern
- Packungen mit 2 Pens, 24 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfern
- Packungen mit 8 Pens, 96 Injektionsnadeln und 96 Reinigungstupfern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

IntronA Injektionslösung in einem Mehrfachdosierungs-Pen wird subkutan injiziert, nachdem eine Injektionsnadel aufgesetzt und die verordnete Dosis eingestellt wurde.

Der Pen ist ungefähr 30 Minuten vor Anwendung aus dem Kühlschrank zu nehmen, damit die Injektionslösung Raumtemperatur (nicht über 25 °C) erreichen kann.

Detaillierte Anwendungshinweise für den subkutanen Gebrauch des Produktes werden mit der Gebrauchsinformation (Abschnitt „Wie Sie IntronA selbst injizieren“) bereitgestellt.

Jeder Pen ist für eine Anwendungsdauer von maximal 4 Wochen vorgesehen und muss anschließend weggeworfen werden. Für jede Injektion ist eine neue Injektionsnadel zu verwenden. Nach jedem Gebrauch ist die Injektionsnadel sicher zu entsorgen. Der Pen muss dann sofort in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Im Falle, dass der Pen versehentlich bei 25 °C belassen wurde, beträgt die maximal zulässige Gesamtdauer für eine Aufbewahrung bei Raumtemperatur 48 Stunden (2 Tage) während der Anwendungsdauer von 4 Wochen.

Es werden ausreichend Nadeln und Tupfer mitgeliefert, um den IntronA-Pen auch bei Anwendung der kleinsten, abmessbaren Dosis anzuwenden. Der Patient ist anzuweisen, nach Entnahme der letzten Dosis aus dem Pen verbleibende Nadeln und Tupfer angemessen und sicher zu entsorgen.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln ist IntronA Injektionslösung vor Verabreichung visuell auf nicht gelöste Teilchen und Verfärbungen zu prüfen. Die Lösung sollte klar und farblos sein.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/99/127/034  
EU/1/99/127/035  
EU/1/99/127/036

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. März 2000  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. März 2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IntronA 60 Millionen I.E. Injektionslösung in einem Mehrfachdosierungs-Pen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Pen enthält 60 Millionen I.E. rekombinantes Interferon alfa-2b, hergestellt aus *E. coli* mittels rekombinanter DNA-Technologie, in 1,2 ml Lösung.

1 ml enthält 50 Millionen I.E. Interferon alfa-2b.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare und farblose Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Chronische Hepatitis B

Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis B, die im Serum Marker für eine Hepatitis-B-Virus-Replikation (Vorhandensein von Hepatitis-B-Virus-DNA (HBV-DNA) und Hepatitis-B-Antigen (HBeAg)), erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (ALT (GPT)-Werte) und eine histologisch nachgewiesene aktive Leberentzündung und/oder Fibrose aufweisen.

#### Chronische Hepatitis C

Vor Behandlungsbeginn mit IntronA sollten die Ergebnisse von klinischen Studien zum Vergleich von IntronA mit pegyliertem Interferon berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Erwachsene*

IntronA ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die erhöhte Transaminasewerte ohne Leberdekomensation haben und die Hepatitis C-Virus-RNA (HCV-RNA)-positiv sind (siehe Abschnitt 4.4).

Die beste Art, IntronA bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin.

#### *Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche*

IntronA ist, in Kombination mit Ribavirin, bestimmt zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis-C-Infektion, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekomensation zeigen und die HCV-RNA-positiv sind.

Bei der Entscheidung, eine Therapie nicht bis zum Erwachsenenalter zu verschieben, ist unbedingt zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Hemmung des Wachstums induziert, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führte.

Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Haarzellenleukämie

Behandlung von Patienten mit Haarzellenleukämie.

### Chronische myeloische Leukämie

#### *Monotherapie*

Behandlung erwachsener Patienten mit Philadelphia-Chromosom- oder bcr/abl-translokationspositiver, chronischer myeloischer Leukämie.

Klinische Erfahrungen zeigen, dass bei der Mehrheit der behandelten Patienten ein hämatologisches und zytogenetisches Ansprechen in verschieden starkem Ausmaß erreicht werden kann. Ein zytogenetisches Ansprechen von starkem Ausmaß ist definiert durch  $< 34\%$  Ph<sup>+</sup>-Leukämie-Zellen im Knochenmark, während ein schwaches Ansprechen definiert ist durch  $\geq 34\%$ , jedoch  $< 90\%$  Ph<sup>+</sup>-Zellen im Knochenmark.

#### *Kombinationstherapie*

Die Anwendung der Kombinationstherapie von Interferon alfa-2b mit Cytarabin (Ara-C) während der ersten 12 Behandlungsmonate zeigte eine signifikante Erhöhung der starken zytogenetischen Ansprechrate (Major Response) sowie eine signifikante Erhöhung der Gesamtüberlebensrate nach 3 Jahren im Vergleich zur Interferon-alfa-2b-Monotherapie.

### Multiplres Myelom

Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50 %ige Reduktion des Myelomproteins).

Gegenwärtige klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit Interferon alfa-2b die Plateauphase verlängert; jedoch wurden Effekte auf die Gesamtüberlebenszeit nicht endgültig bewiesen.

### Follikuläre Lymphome

Therapie follikulärer Lymphome mit großer Tumormasse zusätzlich zu geeigneter Kombinations-Chemotherapie zur Induktion wie CHOP-ähnliche Behandlungsschemata. Eine große Tumormasse liegt vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft: Tumorgöße über 7 cm ("bulky disease"), Beteiligung von 3 oder mehr Lymphknoten (jeder  $> 3$  cm), Allgemeinsymptome (Gewichtsverlust  $> 10\%$ , Pyrexie  $> 38^\circ\text{C}$  für mehr als 8 Tage oder Nachtschweiß), über den Nabel hinausgehende Milzvergrößerung, ausgeprägte Organobstruktion oder Kompressionssyndrom, orbitale oder epidurale Beteiligung, seröser Erguss oder Leukämie.

### Karzinoid

Behandlung von Karzinoiden mit Lymphknoten- oder Lebermetastasen und "Karzinoidsyndrom".

### Malignes Melanom

Als adjuvante Therapie bei Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, z. B. Patienten mit primärem oder rezidivierendem (klinischem oder pathologischem) Befall der Lymphknoten.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Therapie darf nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankung eingeleitet werden.

Zubereitungen zur Mehrfachanwendung dürfen nur von ein und demselben Patienten verwendet werden.

Der Pen ist so konstruiert, dass der Inhalt von 60 Millionen I.E. in Dosen von 5 bis 20 Millionen I.E. entnommen werden kann. Dem Pen kann eine maximale Anzahl von 12 Dosen à 5 Millionen I.E. entnommen werden. Der Pen darf nicht länger als 4 Wochen nach der ersten Anwendung verwendet werden.

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Es muss eine geeignete Darreichungsform und Stärke gewählt werden.

Wenn bei irgendeiner Indikation im Verlauf der Behandlung mit IntronA Nebenwirkungen auftreten, ist eine Dosismodifikation vorzunehmen oder die Behandlung vorübergehend abzusetzen, bis sich die Nebenwirkungen wieder zurückgebildet haben. Im Falle einer länger anhaltenden oder rezidivierend auftretenden Intoleranz gegenüber IntronA, auch nach entsprechender Dosismodifikation bzw. bei Progression der Erkrankung, ist die Behandlung mit IntronA abzubrechen. Bei subkutaner Verabreichung im Rahmen einer Erhaltungstherapie kann der Patient die Injektionen selbst vornehmen, wenn dies der Arzt befürwortet.

### Chronische Hepatitis B

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene liegt bei 5 bis 10 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 4 bis 6 Monaten und wird subkutan injiziert.

Die verabreichte Dosis ist um 50 % zu reduzieren, wenn hämatologische Störungen (Leukozyten  $< 1.500/\text{mm}^3$ , Granulozyten  $< 1.000/\text{mm}^3$ , Thrombozyten  $< 100.000/\text{mm}^3$ ) auftreten.

Die Behandlung ist abzubrechen, wenn eine schwerwiegende Leukopenie ( $< 1.200/\text{mm}^3$ ), schwerwiegende Neutropenie ( $< 750/\text{mm}^3$ ) oder schwerwiegende Thrombozytopenie ( $< 70.000/\text{mm}^3$ ) auftritt.

Für alle Patienten: Falls sich nach drei- bis viermonatiger Behandlung keine Besserung bezüglich der Serum-HBV-DNA abzeichnet (bei der maximal tolerierten Dosis) ist die IntronA-Therapie abzubrechen.

### Chronische Hepatitis C

#### *Erwachsene*

IntronA wird subkutan in einer Dosierung von 3 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin an erwachsene Patienten verabreicht.

#### *Kinder im Alter ab 3 Jahren und Jugendliche*

IntronA 3 Mio. I.E./m<sup>2</sup> wird subkutan dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) verabreicht in Kombination mit Ribavirin Kapseln oder Lösung zum Einnehmen, welche verteilt auf zwei Dosen täglich mit dem Essen oral eingenommen werden bzw. wird (morgens und abends).

(Siehe Fachinformation zu Ribavirin Kapseln zur Dosierung von Ribavirin Kapseln und zu den Richtlinien für die Dosierungsanpassung bei der Kombinationstherapie. Für Kinder, die  $< 47$  kg wiegen oder keine Kapseln schlucken können, siehe Fachinformation der Ribavirin Lösung zum Einnehmen.)

#### *Rückfall-Patienten (Erwachsene)*

IntronA wird in Kombination mit Ribavirin gegeben. Aufgrund von Ergebnissen aus klinischen Studien, zu denen Daten über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten IntronA in Kombination mit Ribavirin über eine Dauer von 6 Monaten erhalten.

#### *Nicht vorbehandelte Patienten (Erwachsene)*

Die Wirksamkeit von IntronA wird durch die kombinierte Anwendung mit Ribavirin erhöht. IntronA ist allein nur in Fällen einer Unverträglichkeit gegenüber Ribavirin oder wenn Ribavirin kontraindiziert ist, zu verabreichen.

#### *- IntronA in Kombination mit Ribavirin*

Aufgrund von Ergebnissen klinischer Studien, zu denen Daten für eine 12-monatige Behandlung vorliegen, wird empfohlen, dass die Patienten IntronA zusammen mit Ribavirin über eine Dauer von mindestens 6 Monaten erhalten.

Die Behandlung ist weitere 6 Monate (d. h. insgesamt 12 Monate) bei Patienten mit Virus-Genotyp 1 (bestimmt durch einen Test vor der Behandlung) und hoher Viruslast vor der Behandlung fortzusetzen, die nach 6 Monaten einen negativen Serum-HCV-RNA-Nachweis zeigen.

Andere negative prognostische Faktoren (Alter > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücke) sind in Betracht zu ziehen, um die Behandlung auf 12 Monate zu verlängern.

In klinischen Studien wurde festgestellt, dass Patienten, die nach 6-monatiger Behandlung kein virologisches Ansprechen auf die Therapie zeigten (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze), auch kein virologisches Langzeitansprechen (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze 6 Monate nach Absetzen der Therapie) zeigten.

#### - IntronA allein

Die optimale Therapiedauer mit IntronA allein ist noch nicht vollständig evaluiert worden, jedoch wird zu einer Therapie zwischen 12 und 18 Monaten geraten.

Es wird empfohlen, dass Patienten mindestens 3 bis 4 Monate mit IntronA allein behandelt werden und dann der HCV-RNA-Status bestimmt wird. Die Behandlung ist bei Patienten fortzusetzen, bei denen ein negativer HCV-RNA-Nachweis vorliegt.

#### *Nicht vorbehandelte Patienten (Kinder und Jugendliche)*

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von IntronA in Kombination mit Ribavirin wurde an Kindern und Jugendlichen untersucht, die zuvor nicht wegen chronischer Hepatitis C behandelt worden waren.

#### Behandlungsdauer bei Kindern und Jugendlichen

- Genotyp 1: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 1 Jahr. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung kein virologisches Ansprechen zeigten (negativer Vorhersagewert 96 %), doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen. Aus diesem Grund wird empfohlen, die Kombinationstherapie mit IntronA und Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen abzusetzen, wenn die HCV-RNA in Woche 12 um  $< 2 \log_{10}$  gegenüber dem Ausgangswert zurückgegangen ist oder wenn in Behandlungswoche 24 HCV-RNA nachweisbar ist.
- Genotyp 2/3: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 24 Wochen.

#### Haarzellenleukämie

Die empfohlene Dosis beträgt 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup>, die dreimal wöchentlich (jeden 2. Tag) subkutan verabreicht wird, sowohl für splenektomierte als auch für nicht splenektomierte Patienten. Bei den meisten Patienten mit Haarzellenleukämie beginnt die Normalisierung eines oder mehrerer hämatologischer Parameter im Verlauf des ersten bis zweiten Behandlungsmonats mit IntronA. Bis zur Besserung aller drei hämatologischer Parameter (Granulozytenzahl, Thrombozytenzahl und Hämoglobin) kann es sechs Monate oder länger dauern. Das Dosierungsschema sollte bis zur Manifestation einer raschen Progression des Krankheitsbildes oder einer deutlichen Unverträglichkeit beibehalten werden.

#### Chronische myeloische Leukämie

Die empfohlene Dosis von IntronA beträgt 4 bis 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup>, die täglich subkutan injiziert wird. Einige Patienten profitierten davon, wenn sie IntronA 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich subkutan zusammen mit Cytarabin (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> täglich subkutan über 10 Tage im Monat (bis zu einer maximalen Tagesdosis von 40 mg) erhielten. Unter Kontrolle der Leukozytenzahl ist die maximal tolerierbare IntronA-Dosis (4 bis 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich) zur Erhaltung der hämatologischen Remission zu verabreichen.

Die IntronA-Behandlung muss nach 8 bis 12 Wochen Behandlung abgebrochen werden, wenn nicht wenigstens eine partielle hämatologische Remission oder eine klinisch bedeutende Zellreduktion erreicht wurde.

## Multiples Myelom

### *Erhaltungstherapie*

Bei Patienten, die sich nach einer initialen Induktions-Chemotherapie in der Plateau-Phase befinden (mehr als 50 %ige Reduktion des Myelomproteins), kann Interferon alfa-2b als Monotherapie eingesetzt werden, und zwar mit einer Dosis von 3 Millionen I.E./m<sup>2</sup> subkutan dreimal in der Woche (jeden 2. Tag).

### Follikuläre Lymphome

Zusätzlich zur Chemotherapie kann Interferon alfa-2b mit einer Dosis von 5 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über die Dauer von 18 Monaten subkutan verabreicht werden. CHOP-ähnliche Behandlungsschemata werden empfohlen, aber klinische Erfahrungen liegen nur vor für CHVP (Kombination von Cyclophosphamid, Doxorubicin, Teniposid und Prednisolon).

### Karzinoid

Die übliche Dosis beträgt 5 Millionen I.E. (3 bis 9 Millionen I.E.) dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) und wird subkutan verabreicht. Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung kann eine tägliche Dosis von 5 Millionen I.E. erforderlich sein. Die Behandlung ist während und nach der Operation zu unterbrechen. Die Therapie kann so lange fortgesetzt werden, wie der Patient auf die Interferon-alfa-2b-Behandlung anspricht.

### Malignes Melanom

Als Induktionstherapie wird Interferon alfa-2b in einer Dosis von 20 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich für 5 Tage in der Woche über einen Zeitraum von 4 Wochen intravenös verabreicht; die entsprechende Interferon-alfa-2b-Dosis wird zu einer Kochsalzlösung zur Injektion 9 mg/ml (0,9 %) hinzugefügt und als 20-minütige Infusion verabreicht (siehe Abschnitt 6.6). Für die Erhaltungstherapie ist die empfohlene Dosis 10 Millionen I.E./m<sup>2</sup> dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 48 Wochen und wird subkutan verabreicht.

Wenn während der Behandlung mit Interferon alfa-2b schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftreten, insbesondere ein Abfall der Granulozyten unter 500/mm<sup>3</sup> oder ein Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferase-Anstieg (ALT (GPT)/AST (GOT)-Anstieg) über das 5-fache des Normalwertes, ist die Behandlung so lange zu unterbrechen, bis diese unerwünschten Ereignisse abgeklungen sind. Die Interferon-alfa-2b-Behandlung ist dann wieder mit der Hälfte der ursprünglichen Dosierung zu beginnen. Hält nach Dosisanpassung die Unverträglichkeit weiter an bzw. fallen die Granulozyten unter 250/mm<sup>3</sup> oder steigen die ALT (GPT)/AST (GOT)-Werte über das 10-fache des Normalwertes, ist die Therapie mit Interferon alfa-2b abzubrechen.

Obwohl die optimale (Mindest-)Dosis zur Erzielung eines vollen klinischen Erfolges nicht bekannt ist, müssen die Patienten mit der empfohlenen Dosis behandelt werden, die nur bei Unverträglichkeit, wie oben beschrieben, modifiziert werden sollte.

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Anamnestisch vorbestehende schwere Herzerkrankungen, wie z. B. Herzinsuffizienz, vor kurzem erlittener Herzinfarkt, schwere Herzrhythmusstörungen.
- Schwere Funktionsstörungen der Leber oder Nieren, auch wenn sie durch Metastasen verursacht werden.
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS) (siehe Abschnitt 4.4).
- Chronische Hepatitis mit dekompensierter Leberzirrhose.
- Chronische Hepatitis bei Patienten mit gleichzeitiger oder kurz zuvor beendeter immunsuppressiver Behandlung. Nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung.

- Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte; immunsupprimierte Transplantatempfänger.
- Vorbestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch herkömmliche Therapiemaßnahmen beherrschen lässt.
- Kombination von IntronA mit Telbivudin.

#### *Kinder und Jugendliche*

- Bestehende oder aus der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Suizidgedanken oder Suizidversuche.

#### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### **Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS)**

Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidgedanken und Suizidversuche sind während der IntronA-Therapie und auch nach Beendigung der Behandlung vor allem während der 6 Folgemonate bei einigen Patienten beobachtet worden. Bei Kindern und Jugendlichen, die mit IntronA in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, wurde häufiger von Suizidgedanken und Suizidversuchen während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z. B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz). Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet wie Mordgedanken), bipolare Störungen, Manie, Verwirrtheit und Veränderungen des Geisteszustands sind mit alfa-Interferonen beobachtet worden. Die Patienten sollten auf jegliche Anzeichen oder Symptome von psychiatrischen Störungen engmaschig überwacht werden. Falls solche Symptome auftauchen, muss die mögliche Ernsthaftigkeit dieser unerwünschten Effekte vom verschreibenden Arzt berücksichtigt werden und die Notwendigkeit von geeigneten therapeutischen Maßnahmen sollte bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Suizid- oder Mordgedanken, wird empfohlen, die Behandlung mit IntronA abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

#### *Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen:*

Falls die Behandlung mit Interferon alfa-2b bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychischen Begleiterkrankung gewährleistet ist.

Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### *Patienten mit Substanzgebrauch/-missbrauch:*

HCV-infizierte Patienten, bei denen zeitgleich ein Substanzmissbrauch (Alkohol, Cannabis, etc.) vorliegt, haben ein erhöhtes Risiko, psychiatrische Störungen zu entwickeln oder dass sich bereits bestehende psychiatrische Störungen verstärken, wenn sie mit alfa Interferon behandelt werden. Sofern die Behandlung mit alfa Interferon bei diesen Patienten als notwendig erachtet wird, ist das Vorliegen von psychiatrischen Begleiterkrankungen und die Möglichkeit des Gebrauchs anderer Substanzen sorgfältig zu bewerten und vor Beginn der Therapie angemessen zu kontrollieren. Falls notwendig, ist als interdisziplinärer Ansatz die Konsultation eines Psychotherapeuten oder Suchttherapeuten zu erwägen, um den Patienten einschätzen, therapieren und begleiten zu können. Die Patienten sind während der

Therapie und auch nach Behandlungsende engmaschig zu überwachen. Frühzeitige Intervention wird empfohlen bei Wiederauftreten oder Entwicklung von psychiatrischen Störungen und Substanzgebrauch.

### **Kinder und Jugendliche: Wachstum und Entwicklung (Chronische Hepatitis C)**

Während der Kombinationstherapie mit Interferon (Standard-Interferon oder pegyliertes Interferon) und Ribavirin über einen Zeitraum von bis zu 48 Wochen wurde bei Patienten im Alter zwischen 3 und 17 Jahren häufig eine Gewichtsabnahme und eine Wachstumshemmung beobachtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Die verfügbaren Langzeitdaten bei Kindern, die mit der Kombinationstherapie mit Standard-Interferon und Ribavirin behandelt wurden, weisen auf eine deutliche Wachstumshemmung (Abnahme um > 15 Perzentilen der Körpergrößenperzentilen im Vergleich zum Ausgangswert) bei 21 % der Kinder (n=20) hin, obwohl deren Behandlung mehr als 5 Jahre zurück lag. Von 14 dieser Kinder war die endgültige Körpergröße im Erwachsenenalter bekannt und es zeigte sich, dass 12 Kinder 10 bis 12 Jahre nach Therapieende weiterhin Größendefizite von > 15 Perzentilen aufwiesen.

#### *Fallspezifische Nutzen-Risiko-Abwägung bei Kindern*

Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

- Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass die Kombinationstherapie eine Wachstumshemmung induzierte, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führte.
- Dieses Risiko muss gegen das Krankheitsbild des Kindes, wie etwa Nachweis einer Krankheitsprogression (insbesondere Fibrose), Begleiterkrankungen, die die Krankheitsprogression negativ beeinflussen könnten (z. B. HIV-Coinfektion) sowie Prognosefaktoren für das Ansprechen (HCV-Genotyp und Viruslast), abgewogen werden.

Um das Risiko einer Wachstumshemmung möglichst gering zu halten, sollten Kinder nach Möglichkeit erst nach dem pubertären Wachstumsschub behandelt werden. Es liegen keine Daten zu Langzeitfolgen hinsichtlich der Geschlechtsreife vor.

#### *Überempfindlichkeitsreaktionen*

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) gegenüber Interferon alfa-2b wurden bei einer Behandlung mit IntronA selten beobachtet. Tritt eine derartige Reaktion auf, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und es sind geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vorübergehende Hautausschläge erfordern keine Unterbrechung der Behandlung.

#### *Nebenwirkungen einschließlich Verzögerung der Blutgerinnung und Leberfunktionsstörungen*

Mittelschwere bis schwere Nebenwirkungen können bei dem betreffenden Patienten eine Modifikation des Dosierungsschemas und in manchen Fällen ein Absetzen der IntronA-Therapie erforderlich machen. Bei Patienten mit Zirrhose ist das Risiko für Leberdekomensation und Tod durch IntronA erhöht.

Die Behandlung mit IntronA ist bei Patienten mit chronischer Hepatitis abzubrechen, wenn sich bei ihnen eine Verzögerung der Blutgerinnung entwickelt, da dies auf eine Leberdekomensation hinweisen könnte.

Jeder Patient, der während der Behandlung mit IntronA Leberfunktionsstörungen entwickelt, muss engmaschig kontrolliert werden und die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Anzeichen und Symptome weiter fortschreiten.

Bei zirrhotischen Patienten sollten Leberenzyme und Leberfunktion sorgfältig überwacht werden.

#### *Blutdruckabfall*

Während der Gabe von IntronA und bis zu zwei Tage danach kann es zu einem Blutdruckabfall kommen, der gegebenenfalls unterstützender Maßnahmen bedarf.

### *Notwendigkeit einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr*

Es muss bei Patienten, die unter Behandlung mit IntronA stehen, ständig auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden, da bei manchen Patienten ein Blutdruckabfall infolge eines Flüssigkeitsverlustes beobachtet wurde. Eine Flüssigkeitsersatztherapie kann nötig sein.

### *Pyrexie*

Während bei der Interferon-Behandlung für gewöhnlich grippeartige Symptome mit Pyrexie einhergehen können, müssen bei anhaltender Pyrexie andere Ursachen ausgeschlossen werden.

### *Patienten mit geschwächtem Allgemeinzustand*

IntronA muss bei Patienten mit geschwächtem Allgemeinzustand, wie z. B. bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Lungenerkrankung (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung) oder ein zur Ketoazidose neigender Diabetes mellitus bekannt ist, vorsichtig angewendet werden. Vorsicht muss auch bei Patienten mit Gerinnungsstörungen (z. B. Thrombophlebitis, Lungenembolie) oder schwerer Myelosuppression geübt werden.

### *Lungenerkrankungen*

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, mit Todesfolge in einigen Fällen, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit IntronA behandelt wurden. Die Ätiologie ist unklar. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.5). Jeder Patient, der Pyrexie, Husten, Dyspnoe oder andere respiratorische Symptome entwickelt, ist einer Thoraxröntgenuntersuchung zu unterziehen. Falls die Thoraxröntgenuntersuchung Lungeninfiltrate zeigt, oder Lungenfunktionsstörungen bestehen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert und gegebenenfalls die Behandlung mit Interferon alfa abgebrochen werden. Während o.g. Befunde zwar häufiger bei Patienten auftraten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa behandelt wurden, ist dies jedoch auch bei Patienten beobachtet worden, die wegen onkologischer Erkrankungen mit Interferon alfa behandelt wurden. Ein sofortiges Absetzen der Interferon-alfa-Behandlung und eine Therapie mit Kortikosteroiden scheinen mit einem Verschwinden der pulmonalen Nebenwirkungen einherzugehen.

### *Nebenwirkungen am Auge*

Über Nebenwirkungen am Auge (siehe Abschnitt 4.8) einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-Wool-Herde, seröse Netzhautablösung und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde in seltenen Fällen berichtet. Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen. Bei jedem Patienten, der über Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes klagt oder der über andere ophthalmologische Veränderungen während der IntronA-Behandlung berichtet, ist umgehend eine vollständige Augenuntersuchung durchzuführen. Regelmäßige Augenuntersuchungen während der IntronA-Therapie werden insbesondere bei Patienten mit Störungen, die mit Retinopathie in Zusammenhang stehen können, wie z. B. Diabetes mellitus bzw. Hypertonie, empfohlen. Ein Abbruch der IntronA-Therapie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die neue oder sich verschlimmernde ophthalmologische Störungen entwickeln.

### *Bewusstseinsstörungen, Koma und Enzephalopathie*

Stärkere Bewusstseinsstörungen und Koma, einschließlich Fälle von Enzephalopathie, wurden bei einigen, meist älteren Patienten bei höheren Dosierungen beobachtet. In der Regel sind diese Erscheinungen reversibel; in einigen Fällen dauerte es jedoch bis zu drei Wochen bis zur völligen Rückbildung der Symptome. In sehr seltenen Fällen traten nach Gabe hoher Dosen von IntronA Krampfanfälle auf.

### *Patienten mit vorbestehenden Herzerkrankungen*

Erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Herzinsuffizienz oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, müssen engmaschig kontrolliert werden, wenn sie mit IntronA behandelt werden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen und/oder mit Karzinomen im

fortgeschrittenen Stadium vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm angefertigt wird. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch einen Abbruch der IntronA-Behandlung notwendig machen. Es existieren keine Daten für Kinder und Jugendliche mit Herzerkrankung in der Vorgeschichte.

#### *Hypertriglyzeridämie*

Hypertriglyzeridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyzeridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen.

#### *Patienten mit Psoriasis und Sarkoidose*

Aufgrund von Berichten, dass Interferon alfa vorbestehende, Psoriasis-ähnliche Erkrankungen und Sarkoidose verschlimmert, wird die Anwendung von IntronA bei Patienten mit Psoriasis oder Sarkoidose nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

#### *Abstoßung von Nieren- und Lebertransplantaten*

Vorläufige Daten weisen darauf hin, dass eine Therapie mit Interferon alfa mit erhöhten Abstoßungsraten für Nierentransplantate verbunden sein könnte. Über die Abstoßung von Lebertransplantaten wurde ebenfalls berichtet.

#### *Autoantikörper und Autoimmunerkrankungen*

Während der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde über Auftreten von Autoantikörpern und Autoimmunerkrankungen berichtet. Bei Patienten, die für eine Entwicklung von Autoimmunerkrankungen prädisponiert sind, kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome bestehen, die auf Autoimmunerkrankungen hinweisen, sollten mit Sorgfalt untersucht werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Weiterbehandlung mit Interferon ist bei diesen Patienten neu zu beurteilen (siehe auch Abschnitt 4.4 Chronische Hepatitis C, Monotherapie (Schilddrüsenveränderungen) und Abschnitt 4.8).

Bei mit Interferon behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C wurden Fälle von Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-Syndromen berichtet. Dieses Syndrom ist eine granulomatöse entzündliche Erkrankung, die die Augen, das Gehörssystem, die Meningen und die Haut betrifft. Falls ein Verdacht auf ein VKH-Syndrom besteht, sollte die antivirale Behandlung abgesetzt und eine Therapie mit Kortikosteroiden erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Begleitende Chemotherapie

Die gleichzeitige Verabreichung von IntronA mit anderen Chemotherapeutika (z. B. Ara-C, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Teniposid) kann zu einem erhöhten Toxizitätsrisiko (Schweregrad und Dauer) führen, das aufgrund des begleitend verabreichten Arzneimittels lebensbedrohlich oder tödlich sein kann. Zu den am häufigsten beobachteten potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen oder Nebenwirkungen mit Todesfolge zählen Mukositis, Diarrhö, Neutropenie, Nierenschädigung und Störungen des Elektrolytgleichgewichts. Wegen des erhöhten Toxizitätsrisikos muss für IntronA und die begleitend verabreichten Chemotherapeutika eine sorgfältige Dosisanpassung vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn IntronA gemeinsam mit Hydroxyurea angewendet wird, kann sich die Häufigkeit und der Schweregrad von kutanen Vaskulitiden erhöhen.

#### Chronische Hepatitis C

##### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Bei allen Patienten in Studien zur chronischen Hepatitis C erfolgte eine Leberbiopsie vor ihrem Einschluss, aber in manchen Fällen (z. B. Patienten mit Genotyp 2 und 3) kann eine Behandlung ohne histologische Bestätigung durchgeführt werden. Aktuelle Behandlungsrichtlinien sollten zu Rate gezogen werden, ob eine Leberbiopsie vor Behandlungsbeginn erforderlich ist.

### *Monotherapie*

Vereinzelt kam es bei erwachsenen Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit IntronA behandelt wurden, zu Schilddrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypo- oder Hyperthyreose manifestierten. In klinischen Studien, in denen IntronA angewendet wurde, entwickelten 2,8 % aller Patienten Schilddrüsenveränderungen. Diese ließen sich durch konventionelle Therapiemaßnahmen zur Behandlung von Schilddrüsenfehlfunktionen beheben. Der genaue Wirkmechanismus von IntronA, der den Schilddrüsenveränderungen zugrunde liegt, ist nicht bekannt. Bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis C sollte vor Beginn der Behandlung mit IntronA der Thyreotropin (TSH)-Spiegel im Serum bestimmt werden. Jede zu diesem Zeitpunkt diagnostizierte Schilddrüsenenerkrankung sollte zunächst der üblichen Therapie zugeführt werden. Die Behandlung mit IntronA kann dann eingeleitet werden, wenn sich der TSH-Spiegel durch medikamentöse Behandlung im Normbereich einstellen lässt. Wenn ein Patient im Verlauf der Behandlung mit IntronA Symptome entwickelt, die den Verdacht auf eine Schilddrüsendysfunktion erwecken, ist der TSH-Spiegel zu bestimmen. Falls eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit IntronA unter der Bedingung fortgesetzt werden, dass man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht. Durch Absetzen von IntronA kann eine unter der Therapie aufgetretene Schilddrüsendysfunktion nicht rückgängig gemacht werden (siehe auch Zusätzliche Kontrolle der Schilddrüsenfunktion bei Kindern und Jugendlichen).

### *Zusätzliche Kontrolle der Schilddrüsenfunktion bei Kindern und Jugendlichen*

Annähernd 12 % der Kinder, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, entwickelten erhöhte Thyreoidea-stimulierendes-Hormon (TSH)-Werte. Weitere 4 % zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer IntronA-Therapie müssen der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenenerkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Eine IntronA-Therapie kann begonnen werden, wenn der TSH-Spiegel durch Medikation im Normalbereich gehalten werden kann. Schilddrüsenfunktionsstörungen während der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin sind beobachtet worden. Falls eine Schilddrüsenenerkrankung festgestellt wird, sollten die Schilddrüsenwerte kontrolliert und der Patient medizinisch angemessen behandelt werden. Kinder und Jugendliche sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung untersucht werden (z. B. TSH).

### *HCV/HIV-Co-infektion*

Patienten, die zusätzlich eine HIV-Infektion haben und eine hochaktive anti-retrovirale Therapie (HAART) erhalten, können unter Umständen ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Vorsicht ist angebracht, wenn IntronA und Ribavirin zur HAART-Therapie hinzugefügt werden (siehe Ribavirin-Fachinformation). Patienten, die IntronA und Ribavirin als Kombinationstherapie und Zidovudin erhalten, könnten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Anämie haben.

Co-infizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa-Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen.

### *Zahn- und Zahnfleischerkrankungen*

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die IntronA und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von IntronA und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Die Patienten sollten ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies auftritt, sollte ihnen geraten werden, danach den Mund gründlich auszuspülen.

### Labortests

Die üblichen hämatologischen und klinisch-chemischen Blutuntersuchungen (komplettes Blutbild und Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Leberenzyme, Serumprotein, Serumbilirubin und

Serumkreatinin) sind bei allen Patienten sowohl vor als auch in regelmäßigen Abständen während jeder systemischen Behandlung mit IntronA durchzuführen.

Während der Behandlung bei Hepatitis B oder C wird empfohlen, diese Untersuchungen in der 1., 2., 4., 8., 12. und 16. Woche und danach jeden zweiten Monat während des Behandlungszeitraumes vorzunehmen. Auch wenn während der IntronA-Behandlung die GPT (ALT)-Spiegel um das 2- oder Mehrfache ansteigen, kann die Therapie mit IntronA fortgesetzt werden, so lange keine Anzeichen und Symptome einer Leberinsuffizienz auftreten. Folgende Leberfunktionsbestimmungen sind bei erhöhten ALT(GPT)-Werten alle 2 Wochen durchzuführen: ALT (GPT), Thromboplastinzeit, alkalische Phosphatase, Albumin und Bilirubin.

Bei Patienten, die wegen eines malignen Melanoms behandelt werden, sollten die Leberfunktion und die Leukozyten bzw. das Differentialblutbild während der Induktionsphase wöchentlich und während der Erhaltungsphase monatlich überprüft werden.

#### Auswirkungen auf die Fertilität

Interferon kann die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.6 und Abschnitt 5.3).

#### Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von IntronA

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1,2 ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Betäubungsmittel, Schlafmittel oder Sedativa dürfen nur mit Vorsicht gleichzeitig mit IntronA verabreicht werden.

Die Wechselwirkungen zwischen IntronA und anderen Arzneimitteln sind noch nicht vollständig evaluiert. Es ist Vorsicht geboten, wenn IntronA gleichzeitig mit anderen potenziell myelosuppressiven Substanzen verabreicht wird.

Interferone können oxidative Stoffwechselprozesse beeinträchtigen. Dies muss bei einer Begleittherapie mit Arzneimitteln, die einem solchen Metabolisierungsweg unterliegen, berücksichtigt werden, wie z. B. bei den Xanthinderivaten Theophyllin und Aminophyllin. Während einer zusätzlichen Therapie mit Xanthinen müssen daher der Theophyllinspiegel im Serum kontrolliert und die Dosierung gegebenenfalls angepasst werden.

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, in einigen Fällen mit Todesfolge, wurden bei mit Interferon alfa behandelten Patienten selten beobachtet, auch bei denen, die mit IntronA behandelt wurden. Die Ätiologie ist unklar. Diese Symptome wurden häufiger geschildert bei gleichzeitiger Anwendung von Interferon alfa mit Shosaikoto, einer chinesischen Arzneipflanze (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Verabreichung von IntronA mit anderen Chemotherapeutika (wie z. B. Ara-C, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Teniposid) kann zu einem erhöhten Toxizitätsrisiko (Schweregrad und Dauer) führen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Fachinformation zu Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

Eine klinische Studie, die die Kombination von 600 mg Telbivudin täglich mit 180 Mikrogramm pegyliertem Interferon alfa-2a einmal in der Woche subkutan angewendet untersuchte, zeigte, dass diese Kombination mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie verbunden ist. Der diesen Effekten zugrundeliegende Mechanismus ist nicht bekannt (siehe

Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5 der Fachinformation von Telbivudin). Darüber hinaus wurden die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Telbivudin in Kombination mit Interferonen zur Behandlung der chronischen Hepatitis B nicht gezeigt. Deshalb ist die Kombination von IntronA mit Telbivudin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Bei Frauen, die mit humanem Leukozyten-Interferon behandelt wurden, wurden verminderte Estradiol- und Progesteronspiegel im Serum beschrieben.

IntronA ist bei fertilen Männern mit Vorsicht einzusetzen.

##### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Ribavirin verursacht schwerwiegende Geburtsschäden, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Es muss daher besonders darauf geachtet werden, eine Schwangerschaft bei Patientinnen oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die IntronA in Kombination mit Ribavirin erhalten, zu vermeiden. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten oder ihre Partnerinnen müssen während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Ribavirin.

##### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Interferon alfa-2b bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. IntronA ist während der Schwangerschaft nur anzuwenden, wenn der potenzielle Nutzen die Gefahren für den Fetus rechtfertigt.

##### *Kombinationstherapie mit Ribavirin*

Die Therapie mit Ribavirin ist kontraindiziert bei schwangeren Frauen.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile des Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen des Auftretens möglicher Nebenwirkungen beim gestillten Säugling sollte vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie unter Umständen während der Behandlung mit IntronA Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrtheit entwickeln und dass daher empfohlen wird, das Lenken von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen zu vermeiden.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Beachten Sie die Fachinformation zu Ribavirin bezüglich der mit Ribavirin in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C angewendet werden soll.

In klinischen Studien, die in vielen unterschiedlichen Anwendungsgebieten und mit vielen verschiedenen Dosierungen durchgeführt wurden (von 6 Mio. I.E./m<sup>2</sup>/Woche bei Haarzellenleukämie bis zu 100 Mio. I.E./m<sup>2</sup>/Woche beim Melanom), zählten zu den am häufigsten geschilderten unerwünschten Ereignissen Pyrexie, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen und Myalgie. Die Symptome

Pyrexie und Abgeschlagenheit bildeten sich meist innerhalb von 72 Stunden nach Unterbrechung oder Absetzen der Therapie zurück.

### Erwachsene

In klinischen Studien mit Hepatitis-C-Infizierten wurden die Patienten mit IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin über die Dauer von einem Jahr behandelt. Alle Patienten in diesen Studien erhielten 3 Mio. I.E. IntronA dreimal in der Woche. **Tabelle 1** zeigt die Häufigkeit der von Patienten berichteten (behandlungsbedingten) Nebenwirkungen aus klinischen Studien an nicht vorbehandelten Patienten mit einer Behandlungsdauer von einem Jahr. Der Schweregrad war im Allgemeinen schwach bis mäßig ausgeprägt. Die in **Tabelle 1** aufgeführten Nebenwirkungen beruhen auf Erfahrungen aus klinischen Studien und Berichten nach der Markteinführung. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/100$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Tabelle 1</b> Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Anwendung von IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin berichtet wurden	
<b>Organsysteme</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Pharyngitis*, virale Infektionen*
Häufig:	Bronchitis, Sinusitis, Herpes simplex (Resistenz), Rhinitis
Gelegentlich:	Bakterielle Infektion
Selten:	Pneumonie <sup>§</sup> , Sepsis
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig:	Leukopenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie
Nicht bekannt:	Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
<b>Erkrankungen des Immunsystems<sup>§</sup></b>	
Sehr selten:	Sarkoidose, Verschlimmerung einer Sarkoidose
Nicht bekannt:	Systemischer Lupus erythematodes, Vaskulitis, rheumatoide Arthritis (neu oder verschlimmert), Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, Angioödeme, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie <sup>§</sup>
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Häufig:	Hypothyreose <sup>§</sup> , Hyperthyreose <sup>§</sup>
Sehr selten:	Diabetes, Verschlechterung eines bestehenden Diabetes
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypokalzämie, Dehydratation, Hyperurikämie, Durst
Sehr selten:	Hyperglykämie, Hypertriglyzeridämie <sup>§</sup> , verstärkter Appetit
<b>Psychiatrische Erkrankungen<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Depression, Schlaflosigkeit, Angst, Gefühlsschwankungen*, körperliche Unruhe, Nervosität
Häufig:	Verwirrtheit, Schlafstörungen, verminderte Libido
Selten:	Suizidgedanken

Sehr selten:	Suizid, Suizidversuche, aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Psychose einschließlich Halluzinationen
Nicht bekannt:	Mordgedanken, Veränderung des geistigen Zustandes <sup>§</sup> , Manie, bipolare Störungen
<b>Erkrankungen des Nervensystems<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Schwindel, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Mundtrockenheit
Häufig:	Tremor, Parästhesie, Hypästhesie, Migräne, Hitzegefühl, Somnolenz, Geschmacksveränderungen
Gelegentlich:	Periphere Neuropathie
Sehr selten:	Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörung, Enzephalopathie
Nicht bekannt:	Mononeuropathien, Koma <sup>§</sup>
<b>Augenerkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Verschwommenes Sehen
Häufig:	Konjunktivitis, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen, Schmerzen am Auge
Selten:	Netzhautblutungen <sup>§</sup> , Retinopathie (einschließlich Makula-Ödem), Verschluss einer Netzhautarterie oder -vene <sup>§</sup> , Optikusneuritis, Papillen-Ödem, Verlust der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes, Cotton-Wool-Herde <sup>§</sup>
Nicht bekannt	Seröse Netzhautablösung
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Häufig:	Schwindel, Tinnitus
Sehr selten:	Hörverlust, Hörstörung
<b>Herzerkrankungen</b>	
Häufig:	Palpitation, Tachykardie
Selten:	Kardiomyopathie
Sehr selten:	Myokardinfarkt, kardiale Ischämie
Nicht bekannt:	Herzinsuffizienz, Perikarderguss, Arrhythmien
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Bluthochdruck
Sehr selten:	Periphere Ischämie, Hypotonie <sup>§</sup>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Sehr häufig:	Dyspnoe*, Husten*
Häufig:	Epistaxis, respiratorische Störungen, verstopfte Nase, Rhinorrhö, Reizhusten
Sehr selten:	Lungeninfiltrate <sup>§</sup> , Pneumonitis <sup>§</sup>
Nicht bekannt:	Lungenfibrose, pulmonale arterielle Hypertonie <sup>#</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Übelkeit/Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhö, Stomatitis, Dyspepsie
Häufig:	Ulzerative Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Glossitis, Gingivitis, Verstopfung, lockerer Stuhlgang
Sehr selten:	Pankreatitis, Colitis ischaemica, Colitis ulcerosa, Zahnfleischbluten
Nicht bekannt:	Zahnfleischveränderungen (nicht näher beschrieben), Zahnveränderungen (nicht näher beschrieben) <sup>§</sup>
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	

Häufig:	Hepatomegalie
Sehr selten:	Hepatotoxizität (auch mit letalem Ausgang)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig:	Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*, vermehrtes Schwitzen
Häufig:	Psoriasis (neu oder verschlimmert) <sup>§</sup> , makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Erythem, Hautveränderungen
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Myalgie, Arthralgie, Muskel-/Skelettschmerzen
Häufig:	Arthritis
Sehr selten:	Rhabdomyolyse, Myositis, Beinkrämpfe, Rückenschmerzen
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig:	Gehäufte Blasenentleerung
Sehr selten:	Nierenversagen, Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig:	Amenorrhö, Schmerzen in der Brustdrüse, Dysmenorrhö, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderungen an der Injektionsstelle*, Erschöpfung, Muskelsteifheit, Pyrexie <sup>§</sup> , grippeartige Symptome <sup>§</sup> , Asthenie, Reizbarkeit, Schmerzen im Brustkorb, Unwohlsein
Häufig:	Schmerzen an der Injektionsstelle
Sehr selten:	Nekrose an der Injektionsstelle, Gesichtsoedem
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig:	Gewichtsabnahme

\* Diese Nebenwirkungen traten nur unter IntronA-Monotherapie als häufig auf

§ Siehe Abschnitt 4.4

# Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten

Diese Nebenwirkungen wurden auch bei IntronA allein beobachtet.

Die bei Hepatitis C beobachteten unerwünschten Ereignisse sind repräsentativ für die Nebenwirkungen, die bei Anwendung von IntronA bei anderen Indikationen berichtet wurden - mit erwarteter, dosisabhängiger Inzidenzerhöhung. In einer Studie mit adjuvanter IntronA-Hochdosistherapie bei Patienten mit Melanom war z. B. die Inzidenz von Müdigkeit, Pyrexie, Myalgie, Neutropenie/Anämie, Anorexie, Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö, Schüttelfrost, grippeartigen Symptomen, Depression, Alopezie, Geschmacksveränderung und Schwindel höher als in den Studien bei Hepatitis C. Der Schweregrad erhöhte sich ebenfalls bei der Hochdosistherapie (WHO-Grad 3 und 4 bei 66 % bzw. 14 % der Patienten) im Vergleich zum leichten bis mäßigen Schweregrad, der normalerweise mit niedrigeren Dosierungen verbunden ist. Die unerwünschten Ereignisse wurden normalerweise durch Dosisanpassung beherrscht.

Bei kardiovaskulären Nebenwirkungen, vor allem in Form von Herzrhythmusstörungen, bestand anscheinend meistens eine Korrelation zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer früheren Therapie mit kardiotoxisch wirksamen Substanzen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten, bei denen aus

der Vorgeschichte keine Herzerkrankung bekannt ist, wurde eine Kardiomyopathie, die nach Absetzen von Interferon alfa reversibel sein kann, selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon alfa enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für PAH (wie z. B. portale Hypertonie, HIV-Infektion, Zirrhose). Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, in der Regel einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon alfa.

Über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Störungen wurde im Zusammenhang mit alfa-Interferonen berichtet, einschließlich Schilddrüsenerkrankungen, systemischem Lupus erythematoses, rheumatoider Arthritis (neu oder verschlimmert), idiopathischer und thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura, Vaskulitis sowie Neuropathien einschließlich Mononeuropathien (siehe auch Abschnitt 4.4).

Als klinisch signifikante Laborwertveränderungen, die am häufigsten bei einer Dosierung von mehr als 10 Millionen I.E. pro Tag auftraten, beobachtete man einen Rückgang der Granulozyten- und Leukozytenzahl, einen Abfall des Hämoglobinspiegels und der Thrombozytenzahl, einen Anstieg der alkalischen Phosphatase, der LDH, des Serumkreatinins und des Serumharnstoffspiegels. Es wurde eine mäßige und für gewöhnlich reversible Panzytopenie beobachtet. Erhöhte ALT/AST(SGPT/SGOT)Serumspiegel fand man als pathologische Veränderung bei manchen nicht an Hepatitis Erkrankten und auch vereinzelt bei Patienten mit einer chronischen Hepatitis B im Zusammenhang mit der Elimination von viraler DNA.

#### Kinder und Jugendliche

##### *Chronische Hepatitis C - Kombinationstherapie mit Ribavirin*

In klinischen Studien mit 118 Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren brachen 6 % die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Generell war das Nebenwirkungsprofil in der begrenzten Behandlungsgruppe untersuchter Kinder und Jugendlicher ähnlich dem der Erwachsenen, obwohl eine spezifisch pädiatrische Beobachtung, die Wachstumshemmung, während der Behandlung auftrat, die sich in der Abnahme der Körpergrößenperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 9 Perzentilen) und der Körpergewichtperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 Perzentilen) zeigte. In der 5-jährigen Nachbeobachtung nach Behandlungsende wiesen die Kinder eine mittlere Körpergröße auf der 44. Perzentile auf, was weniger als der mediane Normwert in der Allgemeinbevölkerung und weniger als der Ausgangswert für die mittlere Körpergröße dieser Kinder war (48. Perzentile). Am Ende der Langzeitnachbeobachtung (d. h. nach bis zu 5 Jahren) bestand bei insgesamt 20 von 97 Kindern (21 %) eine um > 15 Perzentilen reduzierte Abnahme des Größenwachstums, und bei 10 dieser 20 Kinder lag die Rate des Größenwachstums um > 30 Perzentilen niedriger als vor Behandlungsbeginn. Von 14 dieser Kinder war die endgültige Körpergröße im Erwachsenenalter bekannt und es zeigte sich, dass 12 Kinder 10 bis 12 Jahre nach Therapieende weiterhin Größendefizite von > 15 Perzentilen aufwiesen. Während einer bis zu 48-wöchigen Behandlung mit IntronA und Ribavirin wurde eine Wachstumshemmung beobachtet, die bei einigen Patienten zu einer reduzierten endgültigen Körpergröße im Erwachsenenalter führte. Bei präpubertären Kindern war die Abnahme der mittleren Perzentile für die Körpergröße vom Anfang bis zum Ende der Langzeitnachbeobachtung besonders stark ausgeprägt (siehe Abschnitt 4.4).

Des Weiteren wurde während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung häufiger von Suizidgedanken und Suizidversuchen im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten auch Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z. B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz) (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich traten Beschwerden an der Injektionsstelle, Pyrexie, Anorexie, Erbrechen und Gefühlsschwankungen bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen auf. Dosisänderungen waren bei 30 % der Patienten nötig, hauptsächlich wegen Anämie und Neutropenie.

Die in **Tabelle 2** aufgelisteten Nebenwirkungen wurden in zwei multizentrischen klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen berichtet. Innerhalb der Organsysteme sind die Nebenwirkungen nach

der Häufigkeit mit folgender Einteilung aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

<b>Tabelle 2</b> Nebenwirkungen, über die sehr häufig oder häufig in klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen bei der Behandlung mit IntronA in Kombination mit Ribavirin berichtet wurde	
<b>Organsysteme</b>	<b>Nebenwirkungen</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Virale Infektionen, Pharyngitis
Häufig:	Pilzinfektion, bakterielle Infektion, pulmonale Infektion, Otitis media, Zahnabszess, Herpes simplex, Harnwegsinfektion, Vaginitis, Gastroenteritis
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	
Häufig:	Neoplasma (nicht näher beschrieben)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig:	Anämie, Neutropenie
Häufig:	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Hypothyreose <sup>§</sup>
Häufig:	Hyperthyreose <sup>§</sup> , Virilismus
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Sehr häufig:	Anorexie
Häufig:	Hypertriglyzeridämie <sup>§</sup> , Hyperurikämie, gesteigerter Appetit
<b>Psychiatrische Erkrankungen<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit
Häufig:	Suizidgedanken, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Verhaltensstörungen, körperliche Unruhe, Schlafwandeln, Angst, Nervosität, Schlafstörungen, ungewöhnliche Träume, Apathie
<b>Erkrankungen des Nervensystems<sup>§</sup></b>	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig:	Hyperkinesie, Tremor, Dysphonie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Konzentrationsstörungen, Somnolenz
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig:	Konjunktivitis, Augenschmerzen, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig:	Hitzegefühl, Blässe
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Häufig:	Dyspnoe, Tachypnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, Reizung der Nasenschleimhaut, Rhinorrhö, Niesen
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen

Häufig:	Mundulzera, ulzerative Stomatitis, Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Dyspepsie, Glossitis, gastroösophagealer Reflux, rektale Beschwerden, gastrointestinale Störungen, Verstopfung, lockerer Stuhlgang, Zahnschmerzen, Zahnstörungen
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Häufig:	Abnormale Leberfunktion
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig:	Alopezie, Ausschlag
Häufig:	Photosensitivitätsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Veränderungen der Haut, Nagelveränderungen, Hautverfärbung, Pruritus, Hauttrockenheit, Erythem, Bluterguss, vermehrtes Schwitzen
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Arthralgie, Myalgie, Muskel-/Skelettschmerzen
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig:	Bettnässen, Miktionsstörungen, Harninkontinenz
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
Häufig:	<u>Bei Mädchen:</u> Amenorrhö, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen <u>Bei Jungen:</u> Hodenschmerzen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Pyrexie <sup>§</sup> , grippeartige Symptome <sup>§</sup> , Unwohlsein, Reizbarkeit
Häufig:	Schmerzen im Brustkorb, Asthenie, Ödeme, Schmerzen an der Injektionsstelle
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig:	Verminderte Wachstumsrate (nicht altersgerechte Körpergrößen- und/oder Gewichtszunahme) <sup>§</sup>
<b>Verletzung und Vergiftung</b>	
Häufig:	Hautwunden

<sup>§</sup> Siehe Abschnitt 4.4

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet, die zu akuten, klinischen Anzeichen geführt haben. Doch wie bei allen pharmakologisch wirksamen Substanzen wäre in einem solchen Fall eine symptomatische Behandlung mit häufiger Kontrolle der Vitalfunktionen und sorgfältiger Überwachung des Patienten indiziert.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Interferon alfa-2b, ATC-Code: L03A B05

Bei IntronA handelt es sich um eine sterile, stabile Formulierung von hochgereinigtem Interferon alfa-2b, das mittels rekombinanter DNA-Techniken hergestellt wird. Das rekombinante Interferon alfa-2b ist ein wasserlösliches Protein mit einem Molekulargewicht von etwa 19.300 Dalton. Es wird aus einem Klon von *E. coli* gewonnen, der ein gentechnologisch hergestelltes, hybridisiertes Plasmid trägt, welches ein aus humanen Leukozyten stammendes Gen für Interferon alfa-2b enthält.

Die Aktivität von IntronA wird in I.E. angegeben, wobei 1 mg des rekombinanten Interferon-alfa-2b-Proteins  $2,6 \times 10^8$  I.E. entsprechen. Als Internationale Einheiten definiert man die Aktivität von rekombinantem Interferon alfa-2b im Vergleich zur Aktivität eines internationalen Referenzpräparates aus humanem Leukozyten-Interferon, das von der Weltgesundheitsorganisation als Standard festgesetzt wurde.

Die Interferone bilden eine Gruppe kleiner Proteinmoleküle mit einem Molekulargewicht von etwa 15.000 bis 21.000 Dalton. Sie werden als Reaktion auf Virusinfektionen oder verschiedene synthetische und biologische Auslöser von den Zellen gebildet und sezerniert. Drei Hauptgruppen von Interferonen wurden identifiziert: alfa, beta und gamma. Diese drei Hauptgruppen sind wiederum in sich nicht homogen und können mehrere verschiedene Interferon-Molekülararten enthalten. Mehr als 14 genetisch verschiedene humane alfa-Interferone wurden identifiziert. IntronA wurde als rekombinantes Interferon alfa-2b klassifiziert.

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Humane Interferonrezeptoren, die man aus humanen lymphoblastoiden (Daudi-) Zellen isoliert hatte, scheinen extrem asymmetrische Proteine zu sein. Sie besitzen eine Selektivität für humane, nicht aber murine Interferone, was auf eine Speziespezifität hinweist. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziespezifität nachgewiesen werden. Bei bestimmten Affenarten, z. B. Rhesusaffen, lässt sich jedoch mit menschlichem Typ-I-Interferon eine pharmakodynamische Stimulation erzielen.

Die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Interferon, sobald es an die Zellmembran gebunden ist, eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang setzt, u. a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise verantwortlich ist für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon, wie z. B. die Inhibition der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, die Suppression der Zellproliferation und bestimmte immunmodulierende Wirkungen, wie die Verstärkung der phagozytären Aktivität von Makrophagen und die verstärkte spezifische Zytotoxizität von Lymphozyten gegenüber ihren Zielzellen. Jede dieser Wirkungen oder deren Summe kann zur therapeutischen Wirksamkeit von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b zeigte in Studien an menschlichen und tierischen Zellkultursystemen und auch an Tieren nach xenogener Transplantation humanen Tumormaterials antiproliferative Wirkungen. *In-vitro*-Untersuchungen zeigten darüber hinaus eine signifikante immunmodulierende Aktivität.

Außerdem hemmt das rekombinante Interferon alfa-2b sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es in die Stoffwechselvorgänge der Wirtszelle eingreift. Dieses bewirkt eine Inhibition der Virusreplikation oder, falls es dennoch zur Replikation kommt, eine Unfähigkeit der nächsten Virengeneration, die Zelle zu verlassen.

### Chronische Hepatitis B

Derzeitige klinische Erfahrungen an Patienten, die über eine Dauer von 4 bis 6 Monaten Interferon alfa-2b erhielten, zeigen, dass die Therapie zu einem Verschwinden von Serum-HBV-DNA führen kann. Eine Verbesserung der Leberhistologie wurde beobachtet. Bei erwachsenen Patienten mit einer Abnahme an HBeAg und HBV-DNA wurde eine signifikante Abnahme an Morbidität und Mortalität beobachtet.

Interferon alfa-2b (6 Mio. I.E./m<sup>2</sup> dreimal in der Woche über 6 Monate) wurde Kindern mit einer chronischen, aktiven Hepatitis B verabreicht. Aufgrund eines Fehlers in der Durchführung konnte keine Wirksamkeit gezeigt werden. Darüber hinaus zeigten mit Interferon alfa-2b behandelte Kinder ein vermindertes Wachstum und einige Fälle von Depressionen wurden beobachtet.

### Chronische Hepatitis C bei Erwachsenen

Bei erwachsenen Patienten, die Interferon in Kombination mit Ribavirin erhielten, betrug die erzielte Langzeitansprechrates 47 %. Eine höhere Wirksamkeit wurde bei der Kombination von pegyliertem Interferon mit Ribavirin gezeigt (Langzeitansprechrates von 61 %, erzielt in einer Studie mit therapienaiven Patienten, die eine Ribavirin-Dosis > 10,6 mg/kg erhielten, p < 0,01).

IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin ist in 4 randomisierten klinischen Phase-III-Studien an 2.552 nicht mit Interferon vorbehandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C untersucht worden. Die Studien verglichen die Wirksamkeit von IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin. Die Wirksamkeit war definiert als virologisches Langzeitansprechen 6 Monate nach Therapieende. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten eine chronische Hepatitis C, die bestätigt wurde durch einen positiven HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktions-Test (PCR) (> 100 Kopien/ml), durch eine Leberbiopsie, die einer histologischen Diagnose der chronischen Hepatitis ohne eine andere Ursache entspricht sowie durch einen abnormen ALT (GPT)-Serum-Spiegel.

IntronA wurde mit einer Dosis von 3 Mio. I.E. dreimal in der Woche als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin verabreicht. Die Mehrheit der Patienten in diesen klinischen Studien wurde über ein Jahr behandelt. Alle Patienten wurden zur Bestimmung des virologischen Langzeitansprechens weitere 6 Monate nachbeobachtet. Raten des virologischen Langzeitansprechens von Behandlungsgruppen, die über die Dauer von einem Jahr mit IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (im Rahmen von 2 Studien), sind in **Tabelle 3** aufgezeigt.

Die gleichzeitige Anwendung von IntronA und Ribavirin erhöhte die Wirksamkeit von IntronA um mindestens das Zweifache bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C bei nicht vorbehandelten Patienten. Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrates sind. Die erhöhte Ansprechrates auf die Kombination von IntronA + Ribavirin im Vergleich zu IntronA allein wird bei allen Untergruppen erreicht. Der relative Nutzen der Kombination von IntronA + Ribavirin ist besonders signifikant in der am schwierigsten zu behandelnden Patienten-Untergruppe (Genotyp 1 und hohe Viruslast) (**Tabelle 3**).

Die Ansprechrates in diesen Studien erhöhten sich mit der Compliance. Ungeachtet des Genotyps hatten Patienten, die IntronA in Kombination mit Ribavirin und die ≥ 80 % ihrer Behandlung erhielten, ein höheres Langzeitansprechen 6 Monate nach der 1-jährigen Behandlung als die, die < 80 % ihrer Behandlung erhielten (56 % vs. 32 % in Studie C/I98-580).

<b>Tabelle 3</b> Virologisches Langzeitansprechen mit IntronA + Ribavirin (1 Jahr Behandlung) abhängig vom Genotyp und Viruslast			
<b>HCV-Genotyp</b>	<b>I N=503 C95-132/I95-143</b>	<b>I/R N=505 C95-132/I95-143</b>	<b>I/R N=505 C/I98-580</b>
<b>Alle Genotypen</b>	<b>16 %</b>	<b>41 %</b>	<b>47 %</b>
<b>Genotyp 1</b>	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 Millionen Kopien/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 Millionen Kopien/ml	3 %	27 %	29 %
<b>Genotyp 2/3</b>	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche)

I/R IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag)

#### *HCV/HIV-co-infizierte Patienten*

Es wurden zwei Studien bei Patienten durchgeführt, die mit HIV und HCV co-infiziert waren. Insgesamt war in beiden Studien bei Patienten, die IntronA mit Ribavirin erhielten, ein Ansprechen weniger wahrscheinlich als bei Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b mit Ribavirin erhielten. Das Ansprechen auf die Behandlung in beiden Studien ist in **Tabelle 4** dargestellt. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) war eine randomisierte, multizentrische Studie, die 412 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) und Ribavirin (800 mg/Tag) oder IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche) und Ribavirin (800 mg/Tag) über 48 Wochen zu erhalten mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten. Studie 2 (P02080) war eine randomisierte, monozentrische Studie, die 95 nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit chronischer Hepatitis C einschloss, die mit HIV co-infiziert waren. Die Patienten wurden randomisiert, entweder pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150 µg/Woche gewichtsbasiert) und Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) oder IntronA (3 Mio. I.E. dreimal in der Woche) und Ribavirin (800-1.200 mg/Tag gewichtsbasiert) zu erhalten. Die Therapiedauer betrug 48 Wochen mit einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten, außer für Patienten, die mit Genotyp 2 oder 3 infiziert waren und eine Viruslast von < 800.000 I.E./ml (Amplicor) hatten, die über 24 Wochen mit einer 6-monatigen Nachbeobachtungszeit therapiert wurden.

<b>Tabelle 4</b> Anhaltendes virologisches Ansprechen basierend auf dem Genotyp nach IntronA in Kombination mit Ribavirin im Vergleich zu pegyliertem Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin bei HCV/HIV-co-infizierten Patienten						
	<b>Studie 1<sup>1</sup></b>			<b>Studie 2<sup>2</sup></b>		
	pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/Woche) + Ribavirin (800 mg)	IntronA (3 Mio. I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert <sup>a</sup>	pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150 <sup>c</sup> µg/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg) <sup>d</sup>	IntronA (3 Mio. I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800-1.200 mg) <sup>d</sup>	p-Wert <sup>b</sup>

Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

Mio. I.E. = Millionen internationale Einheiten.

a: p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test.

b: p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.

c: Patienten < 75 kg erhielten 100 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b und Patienten ≥ 75 kg erhielten 150 µg/Woche pegyliertes Interferon alfa-2b.

d: Die Ribavirin-Dosis betrug 800 mg bei Patienten < 60 kg, 1.000 mg bei Patienten 60-75 kg und 1.200 mg bei Patienten > 75 kg.

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

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

### *Rückfall-Patienten*

Insgesamt 345 Interferon-alfa-Rückfall-Patienten wurden in zwei klinischen Studien mit IntronA-Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin behandelt. Bei diesen Patienten erhöhte der Zusatz von Ribavirin zu IntronA die Wirksamkeit von IntronA, wenn es allein in der Behandlung der Hepatitis C angewendet wurde, um das 10-fache (48,6 % vs. 4,7 %). Diese Steigerung der Wirksamkeit umfasste den Verlust an Serum-HCV (< 100 Kopien/ml bestimmt durch PCR), Verbesserung der Leberentzündung, Normalisierung der ALT (GPT)-Werte und blieb auch noch bei Bestimmung der Werte 6 Monate nach Therapieende anhaltend.

### *Langzeitdaten zur Wirksamkeit*

Um die Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens zu untersuchen und die klinische Auswirkung einer fortwährenden viralen Negativität abzuschätzen, wurden 1.071 Patienten in eine groß angelegte klinische Studie eingeschlossen, die in einer vorherigen klinischen Prüfung mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b oder nicht pegyliertem Interferon alfa-2b/Ribavirin behandelt worden waren. 462 Patienten wurden mindestens 5 Jahre nachbeobachtet. Nur 12 der 492 Patienten mit Langzeitansprechen erlitten während dieser Studie einen Rückfall.

Die Kaplan-Meier-Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt für alle Patienten 97 % mit einem 95 % Konfidenzintervall von [95 %, 99 %].

Das virologische Langzeitansprechen (SVR) nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b (mit oder ohne Ribavirin) führt zu einer anhaltenden Virusclearance mit resultierendem Rückgang der Leberinfektion und klinischer „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinom) bei Patienten mit Zirrhose aus.

### Chronische Hepatitis C bei Kindern und Jugendlichen

Drei klinische Studien wurden bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt, zwei mit Standard-Interferon und Ribavirin und eine mit pegyliertem Interferon und Ribavirin. Patienten, die IntronA und Ribavirin erhielten, sprachen weniger häufig auf die Therapie an als Patienten, die pegyliertes Interferon alfa-2b und Ribavirin erhielten.

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 16 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachgewiesener HCV-RNA (durch ein Zentrallabor mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR-Assays) waren in zwei multizentrische Studien eingebunden und erhielten 3 Mio. I.E./m<sup>2</sup> IntronA dreimal in der Woche und 15 mg/kg Ribavirin täglich für 1 Jahr, gefolgt von 6 Monaten Nachbeobachtung nach Therapieende. Insgesamt waren 118 Patienten eingebunden: 57 % männlich, 80 % kaukasisch und 78 % Genotyp 1, 64 % ≤ 12 Jahre. Die Studienpopulation bestand hauptsächlich aus Kindern mit leicht- bis mittelgradiger Hepatitis C. In den zwei multizentrischen Studien waren die Raten des virologischen Langzeitansprechens bei Kindern und Jugendlichen denen bei Erwachsenen

ähnlich. Aufgrund mangelnder Daten in den zwei multizentrischen Studien bei Kindern mit weit fortgeschrittener Erkrankung und aufgrund des Nebenwirkungspotenzials muss das Nutzen-/Risikoverhältnis der Kombination von Ribavirin und Interferon alfa-2b bei dieser Population sorgfältig betrachtet werden (siehe Abschnitte 4.1, 4.4 und 4.8).

Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 5** zusammengefasst.

<b>Tabelle 5</b>	Virologisches Langzeitansprechen bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen
	<b>IntronA 3 Mio. I.E./m<sup>2</sup> dreimal in der Woche + Ribavirin 15 mg/kg/Tag</b>
Gesamtes Ansprechen <sup>a</sup> (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

\* Anzahl (%) der Patienten

<sup>a</sup> Definiert als HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze unter Verwendung eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR-Assays am Ende der Behandlung und während der Nachbeobachtung.

#### *Langzeitdaten zur Wirksamkeit*

Insgesamt 97 pädiatrische Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zuvor im Rahmen der multizentrischen Studien mit Standard-Interferon behandelt worden waren, wurden in eine 5-jährige Langzeit-Nachbeobachtungsstudie rekrutiert. Diese Studie schlossen siebzig Prozent (68/97) der rekrutierten Patienten ab, davon 75 % (42/56) mit Langzeitansprechen. Das Ziel der Studie war die jährliche Evaluierung der Dauerhaftigkeit des virologischen Langzeitansprechens (SVR) sowie die Beurteilung der Auswirkungen einer fortwährenden viralen Negativität auf den klinischen Verlauf bei Patienten, die 24 Wochen nach Beendigung einer 48-wöchigen Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin ein Langzeitansprechen aufgewiesen hatten. Alle bis auf einen pädiatrischen Patienten konnten das virologische Langzeitansprechen während der Dauer der Langzeit-Nachbeobachtung nach Beendigung der Behandlung mit Interferon alfa-2b und Ribavirin aufrechterhalten. Die Kaplan-Meier-Schätzung für ein anhaltendes Langzeitansprechen über 5 Jahre beträgt bei pädiatrischen Patienten, die mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt wurden, 98 % (95 % CI: 95-100 %). Zudem zeigten 98 % (51/52) der Patienten, die in der Nachbeobachtungswoche 24 normale ALT-Werte aufgewiesen hatten, auch beim letzten Besuch weiterhin normale ALT-Werte. Die SVR nach einer Behandlung der chronischen Hepatitis C mit nicht pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin bedingt eine anhaltende Virusclearance mit einem daraus resultierenden Abklingen der Leberinfektion und einer klinischen „Heilung“ der chronischen Hepatitis C. Dies schließt jedoch nicht das Auftreten von hepatischen Ereignissen (einschließlich Leberzellkarzinomen) bei Patienten mit Zirrhose aus.

#### *Ergebnisse aus der klinischen Studie mit pegyliertem Interferon alfa-2b und Ribavirin*

Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachweisbarer HCV-RNA wurden in einer multizentrischen Studie – je nach HCV-Genotyp und Viruslast bei Studienbeginn – über 24 oder 48 Wochen mit Peginterferon alfa-2b 60 µg/m<sup>2</sup> einmal wöchentlich und Ribavirin 15 mg/kg pro Tag behandelt. Alle Patienten wurden nach Behandlungsende über 24 Wochen nachbeobachtet. Insgesamt wurden 107 Patienten behandelt, davon 52 % Mädchen, 89 % Kaukasier, 67 % mit dem HCV-Genotyp 1 und 63 % im Alter von < 12 Jahren. Das Patientenkollektiv umfasste hauptsächlich Kinder mit leichter bis mittelschwerer Hepatitis C. Aufgrund fehlender Daten zu Kindern mit weit fortgeschrittener Erkrankung und aufgrund des Potenzials für unerwünschte Wirkungen muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2b und Ribavirin bei diesem Patientenkollektiv

sorgfältig abgewogen werden (siehe Peginterferon alfa-2b und Ribavirin Fachinformationen Abschnitt 4.4). Die Studienergebnisse sind in **Tabelle 6** zusammengefasst.

<b>Tabelle 6</b> Rate des virologischen Langzeitansprechens (n <sup>a,b</sup> [%]) bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen, sortiert nach Genotyp und Therapiedauer – Alle Patienten		
n = 107		
	<b>24 Wochen</b>	<b>48 Wochen</b>
Alle Genotypen	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

- a: Als Responder galten Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende. Untere Nachweisgrenze: 125 I.E./ml.
- b: n = Anzahl der Responder/Anzahl der Patienten mit einem bestimmten Genotyp und der entsprechend zugewiesenen Behandlungsdauer.
- c: Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer niedrigen Viruslast (< 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 24 Wochen. Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer hohen Viruslast (≥ 600.000 I.E./ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 48 Wochen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von IntronA wurde an gesunden Probanden getestet, die 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> und 10 Millionen I.E. als Einmaldosis subkutan, 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> intramuskulär bzw. als 30-minütige intravenöse Infusion verabreicht bekamen. Die nach subkutaner und intramuskulärer Verabreichung gemessenen mittleren Interferonkonzentrationen im Serum waren ähnlich. C<sub>max</sub> trat 3 bis 12 Stunden nach Gabe der niedrigeren Dosis auf und 6 bis 8 Stunden nach Gabe der höheren Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit der Interferon-Injektionen betrug etwa zwei bis drei Stunden bzw. 6 bis 7 Stunden. Die Serumspiegel lagen 16 bzw. 24 Stunden nach der Injektion unterhalb der Nachweisgrenze. Sowohl nach subkutaner als auch nach intramuskulärer Applikation ergibt sich eine größere Bioverfügbarkeit als 100 %.

Nach intravenöser Verabreichung erreichten die Interferon-Serumspiegel gegen Infusionsende ihre Höchstwerte (135 bis 273 I.E./ml), nahmen dann etwas rascher als nach subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung des Arzneimittels ab und waren vier Stunden nach der Infusion nicht mehr nachweisbar. Die Eliminationshalbwertszeit betrug etwa zwei Stunden.

Die Interferonspiegel im Urin lagen bei allen drei Applikationsarten unterhalb der Nachweisgrenze.

Untersuchungen auf neutralisierende Interferon-Antikörper wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die IntronA im Rahmen klinischer Studien, die unter Aufsicht von Schering-Plough durchgeführt wurden, erhielten. Neutralisierende Interferon-Antikörper sind Antikörper, die die antivirale Aktivität des Interferons "neutralisieren". Die klinische Häufigkeit, mit der systemisch behandelte Krebspatienten neutralisierende Antikörper entwickelten, betrug 2,9 %, während sie bei Patienten mit chronischer Hepatitis bei 6,2 % lag. Die nachgewiesenen Titer waren fast immer niedrig und gingen in der Regel nicht mit einem Verlust des Ansprechens oder anderen Autoimmunprozessen einher. Bei Hepatitis-Patienten wurde kein Verlust des Ansprechens beobachtet, was offenbar auf die niedrigen Titer zurückzuführen war.

### *Kinder und Jugendliche*

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Mehrfachdosierung für IntronA Injektion und Ribavirin Kapseln für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 16 Jahren mit chronischer Hepatitis C sind in

**Tabelle 7** zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von IntronA und Ribavirin (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

<b>Tabelle 7</b> Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für IntronA und Ribavirin Kapseln bei Verabreichung an Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis C		
<b>Parameter</b>	<b>Ribavirin</b> 15 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen (n = 17)	<b>IntronA</b> 3 Mio. I.E./m <sup>2</sup> dreimal in der Woche (n = 54)
T <sub>max</sub> (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Scheinbare Clearance l/h/kg	0,27 (27)	nicht durchgeführt

\*AUC<sub>12</sub> (ng·h/ml) für Ribavirin; AUC<sub>0-24</sub> (I.E.·h/ml) für IntronA

#### *Übergang in die Samenflüssigkeit:*

Der Übergang von Ribavirin in den Samen wurde untersucht. Die Ribavirin-Konzentration in der Samenflüssigkeit, im Vergleich zum Serum, ist etwa doppelt so hoch. Allerdings ist die systemische Exposition von Ribavirin bei einer Partnerin eines unter Behandlung stehenden Patienten nach Sexualkontakt bewertet worden und bleibt im Vergleich zu den therapeutischen Plasmaspiegeln von Ribavirin extrem begrenzt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Obwohl Interferon im Allgemeinen als speziesspezifisch betrachtet wird, wurden Toxizitätsstudien am Tier durchgeführt. Injektionen mit humanem, rekombinanten Interferon alfa-2b für bis zu 3 Monate ergaben keinen Hinweis auf Toxizität bei Mäusen, Ratten und Kaninchen. Die tägliche Verabreichung von 20 x 10<sup>6</sup> I.E./kg/Tag über 3 Monate verursachte bei Cynomolgus-Affen keine merkliche Toxizität. Toxizität wurde bei Affen gezeigt, die 100 x 10<sup>6</sup> I.E./kg/Tag über 3 Monate erhielten.

Bei Studien mit Interferon an nicht humanen Primaten wurden Unregelmäßigkeiten im Menstruationszyklus beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Reproduktionsstudien am Tiermodell ergaben, dass das rekombinante Interferon alfa-2b bei Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen besaß und keinen nachteiligen Effekt auf die Schwangerschaft, die fetale Entwicklung und die Reproduktionsfähigkeit bei den Nachkommen der behandelten Ratten ausübte. Bei *Macaca mulatta* (Rhesus-Affen) konnte man für Interferon alfa-2b nach Gabe des 90- und 180-fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup> abortive Wirkungen nachweisen. Fehlgeburten wurden bei allen Dosisgruppen (7,5 Millionen, 15 Millionen und 30 Millionen I.E./kg) beobachtet und waren statistisch signifikant zur Kontrollgruppe bei der mittleren und hohen Dosisgruppe (die dem 90- und 180-fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup> entsprachen). Von hohen Dosen anderer Formen von Interferonen der alfa- und beta-Klasse ist jedoch bekannt, dass sie bei Rhesusaffen dosisabhängige anovulatorische und abortive Wirkungen hervorrufen.

Studien zur Mutagenität von Interferon alfa-2b ließen diesbezüglich keine unerwünschten Ereignisse erkennen.

#### IntronA in Kombination mit Ribavirin

Es wurden keine Studien bei jungen Tieren durchgeführt, um die Auswirkungen der Behandlung mit Interferon alfa-2b auf das Wachstum, die Entwicklung, Geschlechtsreife und das Verhalten zu untersuchen. Präklinische juvenile Toxizitätsergebnisse haben eine geringe dosisabhängige Abnahme der Gesamtgröße bei neugeborenen Ratten, die mit Ribavirin behandelt wurden, gezeigt (beachten Sie

Abschnitt 5.3 der Fachinformation zu Ribavirin, wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin verabreicht werden soll).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Dinatriumhydrogenphosphat  
Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O  
Natriumedetat (Ph.Eur.)  
Natriumchlorid  
Metacresol (Ph.Eur.)  
Polysorbat 80  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

15 Monate.

Chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurden für 27 Tage bei 2 °C–8 °C gezeigt.

Ist das Behältnis erst einmal geöffnet, so kann aus mikrobiologischer Sicht das Arzneimittel bis zu 27 Tage bei 2 °C–8 °C gelagert werden. Andere Aufbrauchfristen und Aufbewahrungsbedingungen liegen in der Verantwortung des Anwenders.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Für Lagerungsbedingungen des Arzneimittels siehe auch Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

1,2 ml Lösung (entsprechend 60 Mio. I.E.) sind enthalten in einem Pen bestehend aus einer Patrone (Typ-I-Glas), die auf der einen Seite mit einer Bördelkappe (Aluminium), die einen Stopfen (Brombutyl-Gummi) enthält, und auf der anderen Seite mit einem Kolben (Brombutyl-Gummi) versiegelt ist.

IntronA wird angeboten in:

- Packungen mit 1 Pen, 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfern
- Packungen mit 2 Pens, 24 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfern
- Packungen mit 8 Pens, 96 Injektionsnadeln und 96 Reinigungstupfern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht alle Darreichungsformen und Stärken sind für alle Anwendungsgebiete geeignet. Bitte stellen Sie eine geeignete Wahl der Darreichungsform und Stärke sicher.

IntronA Injektionslösung in einem Mehrfachdosierungs-Pen wird subkutan injiziert, nachdem eine Injektionsnadel aufgesetzt und die verordnete Dosis eingestellt wurde.

Der Pen ist ungefähr 30 Minuten vor Anwendung aus dem Kühlschrank zu nehmen, damit die Injektionslösung Raumtemperatur (nicht über 25 °C) erreichen kann.

Detaillierte Anwendungshinweise für den subkutanen Gebrauch des Produktes werden mit der Gebrauchsinformation (Abschnitt „Wie Sie IntronA selbst injizieren“) bereitgestellt.

Jeder Pen ist für eine Anwendungsdauer von maximal 4 Wochen vorgesehen und muss anschließend weggeworfen werden. Für jede Injektion ist eine neue Injektionsnadel zu verwenden. Nach jedem Gebrauch ist die Injektionsnadel sicher zu entsorgen. Der Pen muss dann sofort in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Im Falle, dass der Pen versehentlich bei 25 °C belassen wurde, beträgt die maximal zulässige Gesamtdauer für eine Aufbewahrung bei Raumtemperatur 48 Stunden (2 Tage) während der Anwendungsdauer von 4 Wochen.

Es werden ausreichend Nadeln und Tupfer mitgeliefert, um den IntronA-Pen auch bei Anwendung der kleinsten, abmessbaren Dosis anzuwenden. Der Patient ist anzuweisen, nach Entnahme der letzten Dosis aus dem Pen verbleibende Nadeln und Tupfer angemessen und sicher zu entsorgen.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln ist IntronA Injektionslösung vor Verabreichung visuell auf nicht gelöste Teilchen und Verfärbungen zu prüfen. Die Lösung sollte klar und farblos sein.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/99/127/037  
EU/1/99/127/038  
EU/1/99/127/039

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. März 2000  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. März 2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Brinny)  
Brinny  
Innishannon  
Co. Cork  
Irland

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgien

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IntronA 3 Millionen I.E./0,5 ml Injektions- oder Infusionslösung  
Interferon alfa-2b

### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 3 Millionen I.E. Interferon alfa-2b in 0,5 ml Lösung.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

3 Millionen I.E./0,5 ml Injektions- oder Infusionslösung

1 Einzeldosis-Durchstechflasche

1 Einzeldosis-Durchstechflasche, 1 Injektionsspritze (1 ml), 1 Injektionsnadel und 1 Reinigungstupfer

6 Einzeldosis-Durchstechflaschen, 6 Injektionsspritzen (je 1 ml), 6 Injektionsnadeln und

6 Reinigungstupfer

12 Einzeldosis-Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 1 ml), 12 Injektionsnadeln und

12 Reinigungstupfer

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane oder intravenöse Anwendung.

Vor der intravenösen Anwendung verdünnen.

Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nach Entnahme der Dosis, verbleibende Lösung entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/99/127/011 1 Einzeldosis-Durchstechflasche  
EU/1/99/127/012 1 Einzeldosis-Durchstechflasche, 1 Injektionsspritze (1 ml), 1 Injektionsnadel und 1 Reinigungstupfer  
EU/1/99/127/013 6 Einzeldosis-Durchstechflaschen, 6 Injektionsspritzen (je 1 ml), 6 Injektionsnadeln und 6 Reinigungstupfer  
EU/1/99/127/014 12 Einzeldosis-Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 1 ml), 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

introna 3 mio. i.e. lösung

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Etikettierung der Durchstechflasche**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

IntronA 3 Millionen I.E./0,5 ml Injektions- oder Infusionslösung  
Interferon alfa-2b  
s.c./i.v.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

3 Millionen I.E./0,5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IntronA 5 Millionen I.E./0,5 ml Injektions- oder Infusionslösung  
Interferon alfa-2b

### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 5 Millionen I.E. Interferon alfa-2b in 0,5 ml Lösung.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5 Millionen I.E./0,5 ml Injektions- oder Infusionslösung

1 Einzeldosis-Durchstechflasche

1 Einzeldosis-Durchstechflasche, 1 Injektionsspritze (1 ml), 1 Injektionsnadel und 1 Reinigungstupfer

6 Einzeldosis-Durchstechflaschen, 6 Injektionsspritzen (je 1 ml), 6 Injektionsnadeln und

6 Reinigungstupfer

12 Einzeldosis-Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 1 ml), 12 Injektionsnadeln und

12 Reinigungstupfer

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane oder intravenöse Anwendung.

Vor der intravenösen Anwendung verdünnen.

Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nach Entnahme der Dosis, verbleibende Lösung entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/99/127/015 1 Einzeldosis-Durchstechflasche  
EU/1/99/127/016 1 Einzeldosis-Durchstechflasche, 1 Injektionsspritze (1 ml), 1 Injektionsnadel und  
1 Reinigungstupfer  
EU/1/99/127/017 6 Einzeldosis-Durchstechflaschen, 6 Injektionsspritzen (je 1 ml),  
6 Injektionsnadeln und 6 Reinigungstupfer  
EU/1/99/127/018 12 Einzeldosis-Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 1 ml),  
12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

introna 5 mio. i.e. lösung

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Etikettierung der Durchstechflasche**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

IntronA 5 Millionen I.E./0,5 ml Injektions- oder Infusionslösung  
Interferon alfa-2b  
s.c./i.v.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

5 Millionen I.E./0,5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IntronA 10 Millionen I.E./ml Injektions- oder Infusionslösung  
Interferon alfa-2b

### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 10 Millionen I.E. Interferon alfa-2b in 1 ml Lösung.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Millionen I.E./ml Injektions- oder Infusionslösung  
1 Einzeldosis-Durchstechflasche

1 Einzeldosis-Durchstechflasche, 1 Injektionsspritze (2 ml), 1 Injektionsnadel und 1 Reinigungstupfer  
6 Einzeldosis-Durchstechflaschen, 6 Injektionsspritzen (je 2 ml), 6 Injektionsnadeln und  
6 Reinigungstupfer  
12 Einzeldosis-Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 2 ml), 12 Injektionsnadeln und  
12 Reinigungstupfer

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane oder intravenöse Anwendung.  
Vor der intravenösen Anwendung verdünnen.  
Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

Nach Entnahme der Dosis, verbleibende Lösung entsorgen.

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/99/127/019 1 Einzeldosis-Durchstechflasche  
EU/1/99/127/020 1 Einzeldosis-Durchstechflasche, 1 Injektionsspritze (2 ml), 1 Injektionsnadel und 1 Reinigungstupfer  
EU/1/99/127/021 6 Einzeldosis-Durchstechflaschen, 6 Injektionsspritzen (je 2 ml), 6 Injektionsnadeln und 6 Reinigungstupfer  
EU/1/99/127/022 12 Einzeldosis-Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 2 ml), 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

introna 10 mio. i.e. lösung

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Etikettierung der Durchstechflasche**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

IntronA 10 Millionen I.E./ml Injektions- oder Infusionslösung  
Interferon alfa-2b  
s.c./i.v.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

10 Millionen I.E./ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IntronA 18 Millionen I.E./3 ml Injektions- oder Infusionslösung  
Interferon alfa-2b

### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 18 Millionen I.E. Interferon alfa-2b in 3 ml Lösung.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

18 Millionen I.E./3 ml Injektions- oder Infusionslösung  
1 Mehrfachdosis-Durchstechflasche  
1 Mehrfachdosis-Durchstechflasche, 6 Injektionsspritzen (je 1 ml), 6 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer  
1 Mehrfachdosis-Durchstechflasche, 6 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit aufgesetzter Nadel und Nadelsicherheitsverschluss und 12 Reinigungstupfer  
2 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen  
2 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 1 ml), 12 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfer  
2 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit aufgesetzter Nadel und Nadelsicherheitsverschluss und 24 Reinigungstupfer  
12 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen  
12 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen, 72 Injektionsspritzen (je 1 ml), 72 Injektionsnadeln und 144 Reinigungstupfer  
12 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen, 72 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit aufgesetzter Nadel und Nadelsicherheitsverschluss und 144 Reinigungstupfer

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane oder intravenöse Anwendung.  
Vor der intravenösen Anwendung verdünnen.  
Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/99/127/023 1 Mehrfachdosis-Durchstechflasche  
EU/1/99/127/024 1 Mehrfachdosis-Durchstechflasche, 6 Injektionsspritzen (1 ml),  
6 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer  
EU/1/99/127/045 1 Mehrfachdosis-Durchstechflasche, 6 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit aufgesetzter  
Nadel und Nadelsicherheitsverschluss und 12 Reinigungstupfer  
EU/1/99/127/025 2 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen  
EU/1/99/127/041 2 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 1 ml),  
12 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfer  
EU/1/99/127/046 2 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit  
aufgesetzter Nadel und Nadelsicherheitsverschluss und 24 Reinigungstupfer  
EU/1/99/127/026 12 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen  
EU/1/99/127/042 12 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen, 72 Injektionsspritzen (je 1 ml),  
72 Injektionsnadeln und 144 Reinigungstupfer  
EU/1/99/127/047 12 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen, 72 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit  
aufgesetzter Nadel und Nadelsicherheitsverschluss und 144 Reinigungstupfer

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

intra 18 mio. i.e. lösung

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Etikettierung der Durchstechflasche**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

IntronA 18 Millionen I.E./3 ml Injektions- oder Infusionslösung  
Interferon alfa-2b  
s.c./i.v.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

18 Millionen I.E./3 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IntronA 25 Millionen I.E./2,5 ml Injektions- oder Infusionslösung  
Interferon alfa-2b

### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 25 Millionen I.E. Interferon alfa-2b in 2,5 ml Lösung.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

25 Millionen I.E./2,5 ml Injektions- oder Infusionslösung

1 Mehrfachdosis-Durchstechflasche

1 Mehrfachdosis-Durchstechflasche, 6 Injektionsspritzen (je 1 ml), 6 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer

1 Mehrfachdosis-Durchstechflasche, 6 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit aufgesetzter Nadel und Nadelsicherheitsverschluss und 12 Reinigungstupfer

1 Mehrfachdosis-Durchstechflasche, 6 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit aufgesetzter Nadel und 12 Reinigungstupfer

2 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen

2 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 1 ml), 12 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfer

2 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit aufgesetzter Nadel und Nadelsicherheitsverschluss und 24 Reinigungstupfer

2 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit aufgesetzter Nadel und 24 Reinigungstupfer

12 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen

12 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen, 72 Injektionsspritzen (je 1 ml), 72 Injektionsnadeln und 144 Reinigungstupfer

12 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen, 72 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit aufgesetzter Nadel und Nadelsicherheitsverschluss und 144 Reinigungstupfer

12 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen, 72 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit aufgesetzter Nadel und 144 Reinigungstupfer

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane oder intravenöse Anwendung.

Vor der intravenösen Anwendung verdünnen.

Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/99/127/027	1 Mehrfachdosis-Durchstechflasche
EU/1/99/127/028	1 Mehrfachdosis-Durchstechflasche, 6 Injektionsspritzen (je 1 ml), 6 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer
EU/1/99/127/048	1 Mehrfachdosis-Durchstechflasche, 6 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit aufgesetzter Nadel und Nadelsicherheitsverschluss und 12 Reinigungstupfer
EU/1/99/127/051	1 Mehrfachdosis-Durchstechflasche, 6 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit aufgesetzter Nadel und 12 Reinigungstupfer
EU/1/99/127/029	2 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen
EU/1/99/127/043	2 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 1 ml), 12 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfer
EU/1/99/127/049	2 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit aufgesetzter Nadel und Nadelsicherheitsverschluss und 24 Reinigungstupfer
EU/1/99/127/052	2 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit aufgesetzter Nadel und 24 Reinigungstupfer
EU/1/99/127/030	12 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen
EU/1/99/127/044	12 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen, 72 Injektionsspritzen (je 1 ml), 72 Injektionsnadeln und 144 Reinigungstupfer
EU/1/99/127/050	12 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen, 72 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit aufgesetzter Nadel und Nadelsicherheitsverschluss und 144 Reinigungstupfer

EU/1/99/127/053 12 Mehrfachdosis-Durchstechflaschen, 72 Injektionspritzen (je 1 ml) mit aufgesetzter Nadel und 144 Reinigungstupfer

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

intra 25 mio. i.e. lösung

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Etikettierung der Durchstechflasche**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

IntronA 25 Millionen I.E./2,5 ml Injektions- oder Infusionslösung  
Interferon alfa-2b  
s.c./i.v.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

25 Millionen I.E./2,5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IntronA 18 Millionen I.E. Injektionslösung in einem Mehrfachdosierungs-Pen  
Interferon alfa-2b

### 2. WIRKSTOFF(E)

Ein Pen enthält 18 Millionen I.E. Interferon alfa-2b in 1,2 ml Lösung.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O,  
Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für  
Injektionszwecke.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

18 Millionen I.E. Injektionslösung in einem Mehrfachdosierungs-Pen  
1 Pen, 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer  
2 Pens, 24 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfer  
8 Pens, 96 Injektionsnadeln und 96 Reinigungstupfer

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/99/127/031 1 Pen, 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer  
EU/1/99/127/032 2 Pens, 24 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfer  
EU/1/99/127/033 8 Pens, 96 Injektionsnadeln und 96 Reinigungstupfer

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

intra 18 mio. i.e. pen

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Etikettierung des Pens**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

IntronA 18 Millionen I.E. Injektionslösung in einem Mehrfachdosierungs-Pen  
Interferon alfa-2b  
Subkutane Anwendung.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

18 Millionen I.E./Pen

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IntronA 30 Millionen I.E. Injektionslösung in einem Mehrfachdosierungs-Pen  
Interferon alfa-2b

### 2. WIRKSTOFF(E)

Ein Pen enthält 30 Millionen I.E. Interferon alfa-2b in 1,2 ml Lösung.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O,  
Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für  
Injektionszwecke.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Millionen I.E. Injektionslösung in einem Mehrfachdosierungs-Pen  
1 Pen, 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer  
2 Pens, 24 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfer  
8 Pens, 96 Injektionsnadeln und 96 Reinigungstupfer

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/99/127/034 1 Pen, 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer  
EU/1/99/127/035 2 Pens, 24 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfer  
EU/1/99/127/036 8 Pens, 96 Injektionsnadeln und 96 Reinigungstupfer

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

introna 30 mio. i.e. pen

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Etikettierung des Pens**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

IntronA 30 Millionen I.E. Injektionslösung in einem Mehrfachdosierungs-Pen  
Interferon alfa-2b  
Subkutane Anwendung.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

30 Millionen I.E./Pen

**6. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

IntronA 60 Millionen I.E. Injektionslösung in einem Mehrfachdosierungs-Pen  
Interferon alfa-2b

### 2. WIRKSTOFF(E)

Ein Pen enthält 60 Millionen I.E. Interferon alfa-2b in 1,2 ml Lösung.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Millionen I.E. Injektionslösung in einem Mehrfachdosierungs-Pen  
1 Pen, 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer  
2 Pens, 24 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfer  
8 Pens, 96 Injektionsnadeln und 96 Reinigungstupfer

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/99/127/037 1 Pen, 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer  
EU/1/99/127/038 2 Pens, 24 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfer  
EU/1/99/127/039 8 Pens, 96 Injektionsnadeln und 96 Reinigungstupfer

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

introna 60 mio. i.e. pen

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**Etikettierung des Pens**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

IntronA 60 Millionen I.E. Injektionslösung in einem Mehrfachdosierungs-Pen  
Interferon alfa-2b  
Subkutane Anwendung.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

60 Millionen I.E./Pen

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **IntronA 3 Millionen I.E./0,5 ml Injektions- oder Infusionslösung** Interferon alfa-2b

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist IntronA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IntronA beachten?
3. Wie ist IntronA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist IntronA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist IntronA und wofür wird es angewendet?**

IntronA (Interferon alfa-2b) modifiziert die Reaktionen des Immunsystems und hilft, Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen.

IntronA wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von bestimmten Störungen, die das Blut, das Knochenmark, die Lymphdrüsen oder die Haut betreffen und die sich im Körper ausbreiten können. Dazu gehören Haarzellenleukämie, chronische myeloische Leukämie, multiples Myelom, follikuläre Lymphome, Karzinoidtumor und malignes Melanom.

IntronA wird bei erwachsenen Patienten auch zur Behandlung von chronischer Hepatitis B oder C, die virale Lebererkrankungen sind, eingesetzt.

IntronA wird angewendet in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IntronA beachten?**

##### **IntronA darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Interferon oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- bei vorbestehenden schweren Herzerkrankungen.
- bei schweren Funktionsstörungen der Leber oder Nieren.
- bei fortgeschrittener dekompensierter (unkontrollierter) Lebererkrankung.
- wenn Sie Hepatitis haben und vor kurzem mit immunsuppressiven Arzneimitteln behandelt wurden (nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung).
- bei Krampfanfällen in der Vorgeschichte.
- bei Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte oder wenn Sie eine Organtransplantation

- hatten und Medikamente zur Unterdrückung des Immunsystems einnehmen (Ihr Immunsystem bewahrt Sie vor Infektionen).
- bei einer Schilddrüsenerkrankung, die nicht gut eingestellt ist.
- wenn Sie mit Telbivudin behandelt werden (siehe Abschnitt "Anwendung von IntronA zusammen mit anderen Arzneimitteln").

Kinder und Jugendliche:

- wenn Sie schwerwiegende nervliche oder geistige Störungen hatten, wie z. B. schwere Depression oder Selbstmordgedanken.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie IntronA anwenden,

- wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).
- wenn Sie wegen einer psychischen Erkrankung behandelt werden oder in der Vergangenheit wegen eines Nervenleidens oder einer psychischen Störung, einschließlich Depression (wie z. B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit) oder Selbstmord- oder Mordgedanken behandelt worden sind (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen schweren psychiatrischen Erkrankungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt „IntronA darf nicht angewendet werden“).
- wenn Sie eine Zirrhose oder andere Leberprobleme haben (andere als Hepatitis B oder C).
- wenn Sie Psoriasis haben; sie kann sich während der IntronA-Behandlung verschlechtern.
- wenn Sie IntronA erhalten, können Sie vorübergehend ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie glauben, eine Infektion zu bekommen.
- wenn Sie grippeähnliche Symptome oder andere Infektionen der Atemorgane entwickeln, wie z. B. Fieber, Husten oder jegliche Atemschwierigkeiten, informieren Sie Ihren Arzt.
- wenn Sie ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse bemerken, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie Symptome einer schweren allergischen Reaktion während der Einnahme dieses Arzneimittels entwickeln (wie z. B. Schwierigkeiten beim Atmen, pfeifendes Geräusch beim Atmen oder Nesselsucht), ersuchen Sie sofort um ärztliche Hilfe.
- wenn Sie auch gegen HIV behandelt werden (siehe Abschnitt „Anwendung von IntronA zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Sie eine Organtransplantation entweder der Niere oder der Leber hatten, kann eine Interferon-Behandlung das Risiko einer Abstoßung erhöhen. Besprechen Sie das unbedingt mit Ihrem Arzt.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die IntronA und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von IntronA und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Sie sollten Ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies bei Ihnen auftritt, sollten Sie danach den Mund gründlich ausspülen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals einen Herzanfall oder ein Problem mit dem Herzen hatten; wenn Sie in der Vorgeschichte Unregelmäßigkeiten in der Atmung oder eine Lungenentzündung hatten, oder wenn Sie Probleme mit der Blutgerinnung, der Leber oder der Schilddrüse, Diabetes, Bluthochdruck oder niedrigem Blutdruck hatten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals wegen Depressionen oder anderer psychischer Störungen, Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuchen behandelt worden sind, oder aus der Vorgeschichte Substanzmissbrauch (z. B. Alkohol oder Drogen)

bekannt ist.

Vergessen Sie nicht, Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie das pflanzliche chinesische Arzneimittel Shosaikoto einnehmen.

### **Anwendung von IntronA zusammen mit anderen Arzneimitteln**

IntronA kann die Wirkung von Substanzen verstärken, die beruhigend auf das Nervensystem wirken, was möglicherweise zu Schläfrigkeit führen kann. Sprechen Sie daher mit Ihrem Arzt oder Apotheker über die Einnahme von alkoholischen Getränken, Schlaftabletten, Beruhigungsmitteln oder starken Schmerzmitteln.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Theophyllin oder Aminophyllin gegen Asthma anwenden sowie über alle weiteren Arzneimittel, die Sie derzeit anwenden oder vor kurzem angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, da die Dosierung einiger Arzneimittel unter Umständen angepasst werden muss, so lange Sie mit IntronA behandelt werden.

Patienten, die auch eine HIV-Infektion haben: Laktatazidose oder eine Verschlechterung der Leberfunktion sind Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer hochaktiven anti-retroviralen Therapie (HAART), einer HIV-Behandlung, stehen. Sofern Sie HAART erhalten, kann die zusätzliche Gabe von IntronA und Ribavirin das Risiko einer Laktatazidose und Leberinsuffizienz erhöhen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome hierzu überwachen (bitte lesen Sie auch die Ribavirin-Gebrauchsinformation). Darüber hinaus können Patienten, die mit einer IntronA und Ribavirin-Kombinationstherapie und Zidovudin behandelt werden, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln.

Sofern Sie Telbivudin mit einem pegylierten Interferon alfa-2a oder einem anderen injizierbaren Interferon-Arzneimittel einnehmen, ist das Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie (Taubheitsgefühl, Kribbeln und/oder Brennen in den Armen und/oder Beinen) erhöht. Diese Ereignisse können auch schwerwiegender sein. Deshalb dürfen Sie IntronA nicht anwenden, wenn Sie mit Telbivudin behandelt werden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

### **Anwendung von IntronA zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol**

Während der Behandlung mit IntronA wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. In Studien an trächtigen Tieren lösten Interferone manchmal Fehlgeburten aus. Die Auswirkungen auf die Schwangerschaft beim Menschen sind nicht bekannt.

Wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, müssen beide, männliche und weibliche Patienten, besondere Vorsichtsmaßnahmen beim Geschlechtsverkehr treffen, um eine mögliche Schwangerschaft auszuschließen, da Ribavirin für das ungeborene Kind sehr schädlich sein kann:

- Wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, muss Ihr Schwangerschaftstest vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie müssen während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- Wenn Sie als **Mann** Ribavirin anwenden, dann üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein Kondom zu benutzen. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit, dass Ribavirin in den Körper der Frau gelangt. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im

gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen. Sie müssen während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Deshalb dürfen Sie während der Behandlung mit IntronA kein Kind stillen. Während einer Kombinationstherapie mit Ribavirin beachten Sie den entsprechenden Abschnitt in der Gebrauchsinformation des Ribavirin enthaltenden Arzneimittels.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich nach Anwendung dieses Arzneimittels schläfrig, müde oder verwirrt fühlen.

**IntronA enthält** weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 0,5 ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist IntronA anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Arzt hat IntronA speziell für Sie und Ihren derzeitigen Krankheitszustand verordnet. Teilen Sie sich mit niemandem dieses Medikament.

Ihr Arzt hat die exakte Dosierung zur Anwendung von IntronA entsprechend Ihren individuellen Bedürfnissen ermittelt. Die Dosierung hängt von der jeweils zu behandelnden Krankheit ab.

Wenn Sie sich IntronA selbst spritzen, so vergewissern Sie sich bitte, dass die Dosis, die Ihnen verschrieben wurde, auch sicher in der Medikamentenpackung, die Sie erhalten, zur Verfügung steht. Dosierungen, die dreimal in der Woche verabreicht werden sollen, werden idealerweise jeden zweiten Tag gegeben.

Entsprechend der jeweiligen Erkrankung ist die übliche Anfangsdosis die folgende; die individuellen Dosierungen können jedoch voneinander abweichen und Ihr Arzt kann unter Umständen die Dosis entsprechend Ihren Bedürfnissen anpassen:

Chronische Hepatitis B: 5 bis 10 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Chronische Hepatitis C: *Erwachsene* - 3 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin oder allein. *Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche* - 3 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin (bitte beachten Sie auch die Gebrauchsinformation für Ribavirin).

Haarzellenleukämie: 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Chronische myeloische Leukämie: 4 - 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich subkutan (unter die Haut) injiziert.

Multiples Myelom: 3 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Follikuläres Lymphom: Zusätzlich zur Chemotherapie 5 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Karzinoidtumor: 5 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Malignes Melanom: Einleitende Therapie: 20 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich, 5-mal in der Woche, über einen Zeitraum von 4 Wochen intravenös verabreicht. Erhaltungstherapie: 10 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihnen eine unterschiedliche Dosis für IntronA allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln (z. B. Cytarabin, Ribavirin) verordnet. Wird Ihnen IntronA in Kombination mit anderen Arzneimitteln verschrieben, so beachten Sie auch die Gebrauchsinformationen der in Kombination angewendeten Arzneimittel. Ihr Arzt wird die exakte Dosis und das Dosierungsschema Ihren Bedürfnissen entsprechend festlegen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von IntronA zu stark oder zu schwach ist.

#### Subkutane Anwendung:

IntronA wird normalerweise subkutan angewendet. Dies bedeutet, dass IntronA mit einer kurzen Injektionsnadel in die unmittelbar unter der Haut gelegene Fettschicht injiziert wird. Wenn Sie die Injektion selbst vornehmen, wird Ihnen die Zubereitung und die subkutane Verabreichung der Injektion (unter die Haut) erklärt werden. Detaillierte Anweisungen zur subkutanen Anwendung finden Sie in dieser Gebrauchsinformation (siehe Abschnitt „WIE SIE INTRONA SELBST INJIZIEREN“ am Ende der Gebrauchsinformation).

#### Intravenöse Infusion:

Die Infusion ist unmittelbar vor Anwendung herzustellen. Für die Abmessung der erforderlichen Dosis kann irgendeine der Durchstechflaschen verwendet werden; die Endkonzentration des Interferons in der physiologischen Kochsalzlösung darf jedoch nicht kleiner als 0,3 Millionen I.E./ml sein. Die passende IntronA-Dosis wird der (den) Durchstechflasche(n) entnommen, zu 50 ml einer 9 mg/ml (0,9%ig) physiologischen Kochsalzlösung zur Injektion in einen PVC-Beutel oder eine Glasflasche zur intravenösen Anwendung hinzugefügt und über die Dauer von 20 Minuten verabreicht.

#### **Kein anderes Arzneimittel darf gleichzeitig mit IntronA infundiert werden.**

Die IntronA-Dosis wird an jedem dafür vorgesehenen Tag verabreicht. Entweder wird IntronA täglich (5- oder 7-mal in der Woche) oder dreimal in der Woche jeden zweiten Tag, z. B. am Montag, Mittwoch und Freitag angewendet. Interferone können ungewöhnliche Müdigkeit verursachen. Wenn Sie sich das Arzneimittel selbst injizieren oder einem Kind verabreichen, so tun Sie dies vor dem Schlafengehen.

Wenden Sie IntronA immer genau nach Anweisung des Arztes an. Erhöhen Sie nicht die empfohlene Dosierung und verabreichen Sie sich das Arzneimittel so lange, wie es verordnet wurde.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von IntronA angewendet haben, als Sie sollten**

Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker auf.

#### **Wenn Sie die Anwendung von IntronA vergessen haben**

Wenn Sie die Behandlung selbst vornehmen oder wenn Sie ein Kind betreuen, das IntronA in Kombination mit Ribavirin erhält, injizieren Sie die empfohlene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern, und setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort. Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Wenn bei Ihnen vorgesehen ist, dass Sie das Arzneimittel jeden Tag injizieren und Sie unabsichtlich eine komplette Tagesdosis vergessen haben, so setzen Sie die Dosierung am nächsten Tag wie gewohnt fort. Sprechen Sie bei Bedarf mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle der genannten Nebenwirkungen auftreten müssen, so können Sie doch ärztlichen Rat benötigen, wenn sie auftreten.

##### **Psyche und zentrales Nervensystem:**

Im Rahmen einer Behandlung mit IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin werden einige Patienten depressiv, in manchen Fällen traten bei Patienten Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen oder Selbstmordgedanken auf oder sie zeigten aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet). Einige Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Suchen Sie in jedem Fall ärztliche Nothilfe auf, wenn Sie bemerken, dass Sie depressiv werden oder Selbstmordgedanken haben oder Veränderungen in Ihrem Verhalten feststellen. Vielleicht hilft es Ihnen, Familienangehörige oder enge Freunde zu bitten, Sie bei der Erkennung von etwaigen Anzeichen einer Depression oder von Verhaltensänderungen zu unterstützen.

*Kinder und Jugendliche* neigen besonders dazu, während der Behandlung mit IntronA und Ribavirin Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie eine Notfallbehandlung in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat, sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

##### **Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche):**

Während der einjährigen Behandlung mit IntronA in Kombination mit Ribavirin wiesen manche Kinder und Jugendliche nicht die zu erwartende Körpergrößen- und Gewichtszunahme auf. Manche Kinder erreichten innerhalb von 10-12 Jahren nach Behandlungsende nicht ihre zu erwartende Körpergröße.

Treten einige der folgenden Nebenwirkungen auf, so wenden Sie IntronA nicht weiter an und informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder begeben Sie sich zur Notaufnahme Ihres nächstgelegenen Krankenhauses:

- Anschwellen von Händen, Füßen, Fußknöcheln, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, was Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen kann; Nesselsucht; Ohnmacht.
- Dies alles sind sehr schwerwiegende Nebenwirkungen. Treten diese bei Ihnen auf, so kann dies auf eine schwere allergische Reaktion auf IntronA zurückzuführen sein. Es kann sein, dass Sie umgehend ärztliche Hilfe oder die Einweisung in ein Krankenhaus benötigen. Diese sehr schwerwiegenden Nebenwirkungen treten sehr selten auf.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- Brustschmerzen oder anhaltender und schwerer Husten; unregelmäßiger oder beschleunigter Herzschlag; Kurzatmigkeit, Verwirrtheit, Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln oder Schmerz in den Händen und Füßen; Anfälle (Krämpfe); Schlaf-, Denk- und Konzentrationsstörungen, veränderter mentaler Zustand; Selbstmordgedanken, Selbstmordversuch, verändertes Verhalten oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Halluzinationen; schwere Magenschmerzen; schwarzer oder teerartiger Stuhl; Blut im Stuhl oder im Urin, schweres Nasenbluten; wachsartige Blässe, hoher Blutzuckerspiegel, Fieber oder Schüttelfrost ein paar Wochen nach Behandlungsbeginn, Rückenschmerzen im unteren Bereich oder Schmerzen in der Seite, schwieriges Wasserlassen, Probleme an den Augen oder Seh- oder Hörstörungen, Hörverlust, schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung oder wunde Stellen der Haut oder der Schleimhaut.
- Dies kann auf schwere Nebenwirkungen hinweisen, die umgehend ärztlicher Hilfe bedürfen. Ihr Arzt wird Ihr Blut untersuchen, um sich zu vergewissern, dass die Zahl Ihrer weißen Blutzellen (Zellen für die Bekämpfung von Infektionen), Ihre roten Blutzellen (Zellen, die Eisen und Sauerstoff transportieren) und Ihre Blutplättchen (Blutgerinnungszellen) sowie andere Laborwerte einen

akzeptablen Wert haben. Es wurde eine mäßige und für gewöhnlich reversible Verminderung der drei Blutzellreihen – weiße Blutzellen, rote Blutzellen und Blutplättchen – beobachtet.

Zu Beginn der Behandlung verursacht IntronA gewöhnlich grippeähnliche Krankheitszeichen mit Fieber, Ermüdung, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schüttelfrost/Muskelsteifheit. Ihr Arzt kann Ihnen unter Umständen Paracetamol empfehlen, wenn diese Symptome auftreten.

Die nachfolgend aufgelisteten möglichen Nebenwirkungen sind entsprechend der Häufigkeit ihres Auftretens geordnet:

<b>Sehr häufig</b>	(betrifft mehr als 1 Anwender von 10)
<b>Häufig</b>	(betrifft 1 bis 10 Anwender von 100)
<b>Gelegentlich</b>	(betrifft 1 bis 10 Anwender von 1.000)
<b>Selten</b>	(betrifft 1 bis 10 Anwender von 10.000)
<b>Sehr selten</b>	(betrifft weniger als 1 Anwender von 10.000)
<b>Nicht bekannt</b>	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden berichtet:

*Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen:*

Schmerzen, Schwellung und Rötung oder Hautschäden an der Injektionsstelle, Haarausfall, Schwindel, Veränderungen des Appetits, Magen- oder Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Virusinfektion, Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit, Angstgefühl, Halsschmerzen und Schmerzen beim Schlucken, Müdigkeit, Schüttelfrost/Muskelsteifheit, Fieber, grippeähnliche Symptome, allgemeines Unwohlsein, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust, Erbrechen, Reizbarkeit, Schwächegefühl, Gefühlsschwankungen, Husten (manchmal schwerwiegend), Kurzatmigkeit, Jucken, Hauttrockenheit, Hautausschlag, plötzliche und schwere Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Skelett-/Muskelschmerzen, Veränderungen der Blut-Laborwerte einschließlich Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen. Einige Kinder zeigten eine Abnahme ihrer Wachstumsrate (Körpergröße und Körpergewicht).

*Häufig berichtete Nebenwirkungen:*

Durst, Austrocknung, Bluthochdruck, Migräne, geschwollene Drüsen, Hitzegefühl, Menstruationsstörungen, vermindertes Interesse am Sex, Vaginalprobleme, Schmerzen in der Brust, Hodenschmerzen, Schilddrüsenprobleme, Zahnfleischrötung, Mundtrockenheit, Rötung oder Entzündung im Bereich des Mundes oder der Zunge, Zahnschmerzen oder Zahnprobleme, Herpes simplex (Fieberbläschen), Geschmacksveränderungen, Magenverstimmung, Verdauungsstörungen (Sodbrennen), Verstopfung, Lebervergrößerung (Leberprobleme, manchmal schwerwiegend), lockerer Stuhlgang, Bettnässen bei Kindern, Entzündung der Nebenhöhlen, Bronchitis, Schmerzen am Auge, Probleme am Tränenkanal, Bindehautentzündung („Rötung am Auge“), körperliche Unruhe, Schläfrigkeit, Schlafwandeln, Verhaltensstörungen, Nervosität, verstopfte oder laufende Nase, Niesen, schnelles Atmen, Blässe, Hautrötung, Bluterguss, Haut- oder Nagelprobleme, Psoriasis (neu oder verschlimmert), vermehrtes Schwitzen, vermehrter Harndrang, leichtes Zittern, vermindertes Tastgefühl, Arthritis.

*Gelegentlich berichtete Nebenwirkungen:*

Bakterielle Infektion und Kribbeln.

*Selten berichtete Nebenwirkungen:*

Lungenentzündung.

*Sehr selten berichtete Nebenwirkungen:*

Niedriger Blutdruck, geschwollenes Gesicht, Diabetes, Krämpfe im Bein, Rückenschmerzen, Nierenprobleme, Schädigung an den Nerven, Zahnfleischbluten, aplastische Anämie (eine Erkrankung, die mit Verminderung sämtlicher Blutkörperchen einhergeht). Über Erythrozytenaplasie, eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert, wurde

berichtet. Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.

Sehr selten wurde über Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen der Gelenke, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist) berichtet. Sehr selten trat Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten. Fälle von Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle) wurden berichtet. Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome haben.

*Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit:*

Veränderungen am Zahnfleisch und den Zähnen, veränderter geistiger Zustand, Bewusstlosigkeit, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht (Quaddeln), Angioödem (Anschwellen der Hände, Füße, Knöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, welches zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen kann), Bronchokonstriktion (eine Verengung der Atemwege) und Anaphylaxie (eine schwere allergische Reaktion des ganzen Körpers).

Außerdem wurde bei der Anwendung von IntronA über das Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (eine entzündliche Autoimmunerkrankung, bei der Augen, Haut, Ohrmembranen, Hirn und Rückenmark betroffen sind) sowie über Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen, Manie (übertriebene oder unangemessene gehobene Stimmung), bipolare Störungen (Stimmungsstörungen mit abwechselnden Phasen von Traurigkeit und Erregung), Herzinsuffizienz, Perikarderguss (Flüssigkeitsansammlung zwischen dem Herzbeutel und dem Herzen selbst) und Lungenfibrose (Vernarbung an der Lunge) berichtet.

Pulmonale arterielle Hypertonie - eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Insbesondere kann dies bei Patienten mit Risikofaktoren, wie z. B. HIV-Infektion oder schweren Lebererkrankungen (Zirrhose), auftreten. Die Nebenwirkungen können zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung auftreten; in der Regel ist dies einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit IntronA der Fall.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist IntronA aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Verpackung nach „EXP/Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Nicht einfrieren.

Für Kurzreisen kann die Injektionslösung außerhalb des Kühlschranks bei bis zu 25 °C für einen Zeitraum bis zu 7 Tagen vor dem Gebrauch aufbewahrt werden. IntronA kann innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraumes jederzeit in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Wird das Arzneimittel innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraumes nicht angewendet, sollte es entsorgt werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Veränderungen im Aussehen von IntronA bemerken.

Nicht verwendete Injektions- und Infusionslösung muss nach Entnahme der Dosis entsorgt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was IntronA enthält

- Der Wirkstoff ist: rekombinantes Interferon alfa-2b. Jede Durchstechflasche enthält 3 Millionen I.E. in 0,5 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

### Wie IntronA aussieht und Inhalt der Packung

IntronA wird angeboten als Injektions- oder Infusionslösung.

Die klare und farblose Lösung ist in einer Durchstechflasche aus Glas abgefüllt.

IntronA ist in 4 verschiedenen Packungsgrößen erhältlich:

- Packungen mit 1 Durchstechflasche
- Packungen mit 1 Durchstechflasche, 1 Injektionsspritze (1 ml), 1 Injektionsnadel und 1 Reinigungstupfer
- Packungen mit 6 Durchstechflaschen, 6 Injektionsspritzen (je 1 ml), 6 Injektionsnadeln und 6 Reinigungstupfern
- Packungen mit 12 Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 1 ml), 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### Pharmazeutischer Unternehmer:

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

#### Hersteller:

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+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 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 4465700  
clic@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

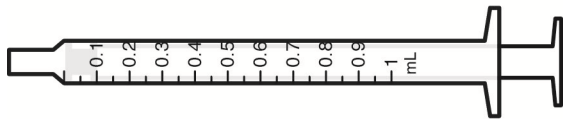
**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

## WIE SIE INTRONA SELBST INJIZIEREN

### *Spritze ohne eine aufgesetzte Nadel*



Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie IntronA selbst injizieren (sich selbst spritzen). Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt. Ihr Arzt oder sein/e Assistent/in wird Ihnen zeigen, wie Sie IntronA selbst injizieren. Versuchen Sie nicht, die Selbstinjektion durchzuführen, bevor Sie sich nicht sicher sind, die Vorgehensweise und die Erfordernisse der Selbstinjektion verstanden zu haben.

### Vorbereitung

Stellen Sie die notwendigen Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:

- Eine Durchstechflasche IntronA Injektionslösung;
- Eine Spritze (z. B. 1 ml);
- Eine Nadel für die subkutane Injektion (zum Beispiel 0,4 x 13 mm [27 Gauge 0,5 Inch]);
- Einen Reinigungstopfer.

Waschen Sie Ihre Hände gründlich.

### Abmessen der IntronA-Dosis

Entfernen Sie die Verschlusskappe von der Durchstechflasche. Reinigen Sie den Gummistopfen mit einem Reinigungstopfer an der Oberseite der Durchstechflasche, die die IntronA-Lösung enthält.

Nehmen Sie die Spritze aus der Verpackung. Berühren Sie dabei nicht das vordere Ende der Spritze. Nehmen Sie die Nadel und setzen Sie sie fest auf das vordere Ende der Spritze auf.

Entfernen Sie die Nadelschutzkappe, ohne die Nadel zu berühren und füllen Sie die Nadel mit Luft, indem Sie den Kolben bis zu der Stelle aufziehen, die der von Ihrem Arzt verschriebenen Dosis entspricht.

Halten Sie die IntronA-Durchstechflasche in einer aufrechten Position, ohne dabei die gereinigte Oberseite der Durchstechflasche mit Ihren Händen zu berühren.

Stechen Sie mit der Nadel in die Durchstechflasche, die die IntronA-Lösung enthält, und injizieren Sie Luft in die Durchstechflasche.

Drehen Sie mit einer Hand die Durchstechflasche und die Spritze um. Vergewissern Sie sich, dass sich die Nadelspitze in der IntronA-Lösung befindet. Ihre andere Hand ist somit frei, um den Kolben zu bewegen. Ziehen Sie den Kolben langsam heraus, um die korrekte, von Ihrem Arzt verschriebene Dosis in die Spritze aufzuziehen.

Ziehen Sie die Nadel aus der Durchstechflasche und kontrollieren Sie, ob sich Luftblasen in der Spritze befinden. Sollten Sie Blasen bemerken, so ziehen Sie den Kolben geringfügig zurück; klopfen Sie leicht an die Spritze, wobei die Nadel nach oben zeigt, bis die Blasen verschwinden. Schieben Sie den Kolben langsam bis zur richtigen Dosierung zurück. Setzen Sie die Nadelschutzkappe wieder auf und legen Sie die Spritze mit der Nadel auf eine flache Oberfläche.

Vergewissern Sie sich, dass die Lösung Raumtemperatur (bis zu 25 °C) hat. Ist die Lösung kalt, so wärmen Sie die Spritze zwischen Ihren Handflächen an. Kontrollieren Sie vor der Anwendung die Lösung: sie sollte klar und farblos sein. Wenden Sie sie nicht an, wenn Verfärbungen oder Partikel vorliegen. Jetzt können Sie die Injektion vornehmen.

### Injektion der Lösung

Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Die besten Injektionsstellen sind Gewebe mit einer Fettschicht zwischen Haut und Muskel: Oberschenkel, äußerer Oberarm (um diese Stelle zu verwenden, kann die Hilfe einer weiteren Person nötig sein), Bauch (außer Bauchnabel oder Gürtellinie). Sollten Sie außergewöhnlich schlank sein, so verwenden Sie nur den Oberschenkel oder den äußeren Oberarm zur Injektion.

Wechseln Sie jedes Mal die Injektionsstelle.

Reinigen und desinfizieren Sie die Haut, wo die Injektion durchgeführt werden soll. Warten Sie, bis die Fläche trocken ist. Entfernen Sie die Nadelschutzkappe. Mit einer Hand bilden Sie eine Hautfalte. Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze wie einen Bleistift. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel zwischen  $45^\circ$  und  $90^\circ$  in die Hautfalte. Injizieren Sie die Lösung, indem Sie den Kolben langsam vollständig nach unten drücken.

Ziehen Sie die Nadel gerade aus der Haut heraus. Wenn nötig, drücken Sie mehrere Sekunden mit einem kleinen Verband oder einer sterilen Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht massieren. Blutet die Stelle, so decken Sie sie mit einem Pflaster ab.

Die Durchstechflasche und die Injektionsmaterialien zum Einmalgebrauch sind zu entsorgen.

Entsorgen Sie die Spritze und die Nadel sicher in einem geschlossenen Behälter.

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **IntronA 5 Millionen I.E./0,5 ml Injektions- oder Infusionslösung** Interferon alfa-2b

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist IntronA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IntronA beachten?
3. Wie ist IntronA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist IntronA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist IntronA und wofür wird es angewendet?**

IntronA (Interferon alfa-2b) modifiziert die Reaktionen des Immunsystems und hilft, Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen.

IntronA wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von bestimmten Störungen, die das Blut, das Knochenmark, die Lymphdrüsen oder die Haut betreffen und die sich im Körper ausbreiten können. Dazu gehören Haarzellenleukämie, chronische myeloische Leukämie, multiples Myelom, follikuläre Lymphome, Karzinoidtumor und malignes Melanom.

IntronA wird bei erwachsenen Patienten auch zur Behandlung von chronischer Hepatitis B oder C, die virale Lebererkrankungen sind, eingesetzt.

IntronA wird angewendet in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IntronA beachten?**

##### **IntronA darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Interferon oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- bei vorbestehenden schweren Herzerkrankungen.
- bei schweren Funktionsstörungen der Leber oder Nieren.
- bei fortgeschrittener dekompensierter (unkontrollierter) Lebererkrankung.
- wenn Sie Hepatitis haben und vor kurzem mit immunsuppressiven Arzneimitteln behandelt wurden (nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung).
- bei Krampfanfällen in der Vorgeschichte.
- bei Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte oder wenn Sie eine Organtransplantation

- hatten und Medikamente zur Unterdrückung des Immunsystems einnehmen (Ihr Immunsystem bewahrt Sie vor Infektionen).
- bei einer Schilddrüsenerkrankung, die nicht gut eingestellt ist.
- wenn Sie mit Telbivudin behandelt werden (siehe Abschnitt "Anwendung von IntronA zusammen mit anderen Arzneimitteln").

Kinder und Jugendliche:

- wenn Sie schwerwiegende nervliche oder geistige Störungen hatten, wie z. B. schwere Depression oder Selbstmordgedanken.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie IntronA anwenden,

- wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).
- wenn Sie wegen einer psychischen Erkrankung behandelt werden oder in der Vergangenheit wegen eines Nervenleidens oder einer psychischen Störung, einschließlich Depression (wie z. B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit) oder Selbstmord- oder Mordgedanken behandelt worden sind (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen schweren psychiatrischen Erkrankungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt „IntronA darf nicht angewendet werden“).
- wenn Sie eine Zirrhose oder andere Leberprobleme haben (andere als Hepatitis B oder C).
- wenn Sie Psoriasis haben; sie kann sich während der IntronA-Behandlung verschlechtern.
- wenn Sie IntronA erhalten, können Sie vorübergehend ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie glauben, eine Infektion zu bekommen.
- wenn Sie grippeähnliche Symptome oder andere Infektionen der Atemorgane entwickeln, wie z. B. Fieber, Husten oder jegliche Atemschwierigkeiten, informieren Sie Ihren Arzt.
- wenn Sie ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse bemerken, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie Symptome einer schweren allergischen Reaktion während der Einnahme dieses Arzneimittels entwickeln (wie z. B. Schwierigkeiten beim Atmen, pfeifendes Geräusch beim Atmen oder Nesselsucht), ersuchen Sie sofort um ärztliche Hilfe.
- wenn Sie auch gegen HIV behandelt werden (siehe Abschnitt „Anwendung von IntronA zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Sie eine Organtransplantation entweder der Niere oder der Leber hatten, kann eine Interferon-Behandlung das Risiko einer Abstoßung erhöhen. Besprechen Sie das unbedingt mit Ihrem Arzt.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die IntronA und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von IntronA und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Sie sollten Ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies bei Ihnen auftritt, sollten Sie danach den Mund gründlich ausspülen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals einen Herzanfall oder ein Problem mit dem Herzen hatten; wenn Sie in der Vorgeschichte Unregelmäßigkeiten in der Atmung oder eine Lungenentzündung hatten, oder wenn Sie Probleme mit der Blutgerinnung, der Leber oder der Schilddrüse, Diabetes, Bluthochdruck oder niedrigem Blutdruck hatten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals wegen Depressionen oder anderer psychischer Störungen, Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuchen behandelt worden sind, oder aus der Vorgeschichte Substanzmissbrauch (z. B. Alkohol oder Drogen)

bekannt ist.

Vergessen Sie nicht, Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie das pflanzliche chinesische Arzneimittel Shosaikoto einnehmen.

### **Anwendung von IntronA zusammen mit anderen Arzneimitteln**

IntronA kann die Wirkung von Substanzen verstärken, die beruhigend auf das Nervensystem wirken, was möglicherweise zu Schläfrigkeit führen kann. Sprechen Sie daher mit Ihrem Arzt oder Apotheker über die Einnahme von alkoholischen Getränken, Schlaftabletten, Beruhigungsmitteln oder starken Schmerzmitteln.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Theophyllin oder Aminophyllin gegen Asthma anwenden sowie über alle weiteren Arzneimittel, die Sie derzeit anwenden oder vor kurzem angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, da die Dosierung einiger Arzneimittel unter Umständen angepasst werden muss, so lange Sie mit IntronA behandelt werden.

Patienten, die auch eine HIV-Infektion haben: Laktatazidose oder eine Verschlechterung der Leberfunktion sind Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer hochaktiven anti-retroviralen Therapie (HAART), einer HIV-Behandlung, stehen. Sofern Sie HAART erhalten, kann die zusätzliche Gabe von IntronA und Ribavirin das Risiko einer Laktatazidose und Leberinsuffizienz erhöhen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome hierzu überwachen (bitte lesen Sie auch die Ribavirin-Gebrauchsinformation). Darüber hinaus können Patienten, die mit einer IntronA und Ribavirin-Kombinationstherapie und Zidovudin behandelt werden, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln.

Sofern Sie Telbivudin mit einem pegylierten Interferon alfa-2a oder einem anderen injizierbaren Interferon-Arzneimittel einnehmen, ist das Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie (Taubheitsgefühl, Kribbeln und/oder Brennen in den Armen und/oder Beinen) erhöht. Diese Ereignisse können auch schwerwiegender sein. Deshalb dürfen Sie IntronA nicht anwenden, wenn Sie mit Telbivudin behandelt werden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

### **Anwendung von IntronA zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol**

Während der Behandlung mit IntronA wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. In Studien an trächtigen Tieren lösten Interferone manchmal Fehlgeburten aus. Die Auswirkungen auf die Schwangerschaft beim Menschen sind nicht bekannt.

Wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, müssen beide, männliche und weibliche Patienten, besondere Vorsichtsmaßnahmen beim Geschlechtsverkehr treffen, um eine mögliche Schwangerschaft auszuschließen, da Ribavirin für das ungeborene Kind sehr schädlich sein kann:

- Wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, muss Ihr Schwangerschaftstest vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie müssen während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- Wenn Sie als **Mann** Ribavirin anwenden, dann üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein Kondom zu benutzen. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit, dass Ribavirin in den Körper der Frau gelangt. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im

gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen. Sie müssen während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Deshalb dürfen Sie während der Behandlung mit IntronA kein Kind stillen. Während einer Kombinationstherapie mit Ribavirin beachten Sie den entsprechenden Abschnitt in der Gebrauchsinformation des Ribavirin enthaltenden Arzneimittels.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich nach Anwendung dieses Arzneimittels schläfrig, müde oder verwirrt fühlen.

**IntronA enthält** weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 0,5 ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist IntronA anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Arzt hat IntronA speziell für Sie und Ihren derzeitigen Krankheitszustand verordnet. Teilen Sie sich mit niemandem dieses Medikament.

Ihr Arzt hat die exakte Dosierung zur Anwendung von IntronA entsprechend Ihren individuellen Bedürfnissen ermittelt. Die Dosierung hängt von der jeweils zu behandelnden Krankheit ab.

Wenn Sie sich IntronA selbst spritzen, so vergewissern Sie sich bitte, dass die Dosis, die Ihnen verschrieben wurde, auch sicher in der Medikamentenpackung, die Sie erhalten, zur Verfügung steht. Dosierungen, die dreimal in der Woche verabreicht werden sollen, werden idealerweise jeden zweiten Tag gegeben.

Entsprechend der jeweiligen Erkrankung ist die übliche Anfangsdosis die folgende; die individuellen Dosierungen können jedoch voneinander abweichen und Ihr Arzt kann unter Umständen die Dosis entsprechend Ihren Bedürfnissen anpassen:

Chronische Hepatitis B: 5 bis 10 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Chronische Hepatitis C: *Erwachsene* - 3 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin oder allein. *Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche* - 3 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin (bitte beachten Sie auch die Gebrauchsinformation für Ribavirin).

Haarzellenleukämie: 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Chronische myeloische Leukämie: 4 - 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich subkutan (unter die Haut) injiziert.

Multiples Myelom: 3 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Follikuläres Lymphom: Zusätzlich zur Chemotherapie 5 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Karzinoidtumor: 5 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Malignes Melanom: Einleitende Therapie: 20 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich, 5-mal in der Woche, über einen Zeitraum von 4 Wochen intravenös verabreicht. Erhaltungstherapie: 10 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihnen eine unterschiedliche Dosis für IntronA allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln (z. B. Cytarabin, Ribavirin) verordnet. Wird Ihnen IntronA in Kombination mit anderen Arzneimitteln verschrieben, so beachten Sie auch die Gebrauchsinformationen der in Kombination angewendeten Arzneimittel. Ihr Arzt wird die exakte Dosis und das Dosierungsschema Ihren Bedürfnissen entsprechend festlegen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von IntronA zu stark oder zu schwach ist.

**Subkutane Anwendung:**

IntronA wird normalerweise subkutan angewendet. Dies bedeutet, dass IntronA mit einer kurzen Injektionsnadel in die unmittelbar unter der Haut gelegene Fettschicht injiziert wird. Wenn Sie die Injektion selbst vornehmen, wird Ihnen die Zubereitung und die subkutane Verabreichung der Injektion (unter die Haut) erklärt werden. Detaillierte Anweisungen zur subkutanen Anwendung finden Sie in dieser Gebrauchsinformation (siehe Abschnitt „WIE SIE INTRONA SELBST INJIZIEREN“ am Ende der Gebrauchsinformation).

**Intravenöse Infusion:**

Die Infusion ist unmittelbar vor Anwendung herzustellen. Für die Abmessung der erforderlichen Dosis kann irgendeine der Durchstechflaschen verwendet werden; die Endkonzentration des Interferons in der physiologischen Kochsalzlösung darf jedoch nicht kleiner als 0,3 Millionen I.E./ml sein. Die passende IntronA-Dosis wird der (den) Durchstechflasche(n) entnommen, zu 50 ml einer 9 mg/ml (0,9%ig) physiologischen Kochsalzlösung zur Injektion in einen PVC-Beutel oder eine Glasflasche zur intravenösen Anwendung hinzugefügt und über die Dauer von 20 Minuten verabreicht.

**Kein anderes Arzneimittel darf gleichzeitig mit IntronA infundiert werden.**

Die IntronA-Dosis wird an jedem dafür vorgesehenen Tag verabreicht. Entweder wird IntronA täglich (5- oder 7-mal in der Woche) oder dreimal in der Woche jeden zweiten Tag, z. B. am Montag, Mittwoch und Freitag angewendet. Interferone können ungewöhnliche Müdigkeit verursachen. Wenn Sie sich das Arzneimittel selbst injizieren oder einem Kind verabreichen, so tun Sie dies vor dem Schlafengehen.

Wenden Sie IntronA immer genau nach Anweisung des Arztes an. Erhöhen Sie nicht die empfohlene Dosierung und verabreichen Sie sich das Arzneimittel so lange, wie es verordnet wurde.

**Wenn Sie eine größere Menge von IntronA angewendet haben, als Sie sollten**

Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker auf.

**Wenn Sie die Anwendung von IntronA vergessen haben**

Wenn Sie die Behandlung selbst vornehmen oder wenn Sie ein Kind betreuen, das IntronA in Kombination mit Ribavirin erhält, injizieren Sie die empfohlene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern, und setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort. Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Wenn bei Ihnen vorgesehen ist, dass Sie das Arzneimittel jeden Tag injizieren und Sie unabsichtlich eine komplette Tagesdosis vergessen haben, so setzen Sie die Dosierung am nächsten Tag wie gewohnt fort. Sprechen Sie bei Bedarf mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle der genannten Nebenwirkungen auftreten müssen, so können Sie doch ärztlichen Rat benötigen, wenn sie auftreten.

##### **Psyche und zentrales Nervensystem:**

Im Rahmen einer Behandlung mit IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin werden einige Patienten depressiv, in manchen Fällen traten bei Patienten Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen oder Selbstmordgedanken auf oder sie zeigten aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet). Einige Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Suchen Sie in jedem Fall ärztliche Nothilfe auf, wenn Sie bemerken, dass Sie depressiv werden oder Selbstmordgedanken haben oder Veränderungen in Ihrem Verhalten feststellen. Vielleicht hilft es Ihnen, Familienangehörige oder enge Freunde zu bitten, Sie bei der Erkennung von etwaigen Anzeichen einer Depression oder von Verhaltensänderungen zu unterstützen.

*Kinder und Jugendliche* neigen besonders dazu, während der Behandlung mit IntronA und Ribavirin Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie eine Notfallbehandlung in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat, sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

##### **Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche):**

Während der einjährigen Behandlung mit IntronA in Kombination mit Ribavirin wiesen manche Kinder und Jugendliche nicht die zu erwartende Körpergrößen- und Gewichtszunahme auf. Manche Kinder erreichten innerhalb von 10-12 Jahren nach Behandlungsende nicht ihre zu erwartende Körpergröße.

Treten einige der folgenden Nebenwirkungen auf, so wenden Sie IntronA nicht weiter an und informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder begeben Sie sich zur Notaufnahme Ihres nächstgelegenen Krankenhauses:

- Anschwellen von Händen, Füßen, Fußknöcheln, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, was Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen kann; Nesselsucht; Ohnmacht.
- Dies alles sind sehr schwerwiegende Nebenwirkungen. Treten diese bei Ihnen auf, so kann dies auf eine schwere allergische Reaktion auf IntronA zurückzuführen sein. Es kann sein, dass Sie umgehend ärztliche Hilfe oder die Einweisung in ein Krankenhaus benötigen. Diese sehr schwerwiegenden Nebenwirkungen treten sehr selten auf.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- Brustschmerzen oder anhaltender und schwerer Husten; unregelmäßiger oder beschleunigter Herzschlag; Kurzatmigkeit, Verwirrtheit, Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln oder Schmerz in den Händen und Füßen; Anfälle (Krämpfe); Schlaf-, Denk- und Konzentrationsstörungen, veränderter mentaler Zustand; Selbstmordgedanken, Selbstmordversuch, verändertes Verhalten oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Halluzinationen; schwere Magenschmerzen; schwarzer oder teerartiger Stuhl; Blut im Stuhl oder im Urin, schweres Nasenbluten; wachartige Blässe, hoher Blutzuckerspiegel, Fieber oder Schüttelfrost ein paar Wochen nach Behandlungsbeginn, Rückenschmerzen im unteren Bereich oder Schmerzen in der Seite, schwieriges Wasserlassen, Probleme an den Augen oder Seh- oder Hörstörungen, Hörverlust, schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung oder wunde Stellen der Haut oder der Schleimhaut.
- Dies kann auf schwere Nebenwirkungen hinweisen, die umgehend ärztlicher Hilfe bedürfen. Ihr Arzt wird Ihr Blut untersuchen, um sich zu vergewissern, dass die Zahl Ihrer weißen Blutzellen (Zellen für die Bekämpfung von Infektionen), Ihre roten Blutzellen (Zellen, die Eisen und Sauerstoff transportieren) und Ihre Blutplättchen (Blutgerinnungszellen) sowie andere Laborwerte einen

akzeptablen Wert haben. Es wurde eine mäßige und für gewöhnlich reversible Verminderung der drei Blutzellreihen – weiße Blutzellen, rote Blutzellen und Blutplättchen – beobachtet.

Zu Beginn der Behandlung verursacht IntronA gewöhnlich grippeähnliche Krankheitszeichen mit Fieber, Ermüdung, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schüttelfrost/Muskelsteifheit. Ihr Arzt kann Ihnen unter Umständen Paracetamol empfehlen, wenn diese Symptome auftreten.

Die nachfolgend aufgelisteten möglichen Nebenwirkungen sind entsprechend der Häufigkeit ihres Auftretens geordnet:

<b>Sehr häufig</b>	(betrifft mehr als 1 Anwender von 10)
<b>Häufig</b>	(betrifft 1 bis 10 Anwender von 100)
<b>Gelegentlich</b>	(betrifft 1 bis 10 Anwender von 1.000)
<b>Selten</b>	(betrifft 1 bis 10 Anwender von 10.000)
<b>Sehr selten</b>	(betrifft weniger als 1 Anwender von 10.000)
<b>Nicht bekannt</b>	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden berichtet:

*Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen:*

Schmerzen, Schwellung und Rötung oder Hautschäden an der Injektionsstelle, Haarausfall, Schwindel, Veränderungen des Appetits, Magen- oder Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Virusinfektion, Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit, Angstgefühl, Halsschmerzen und Schmerzen beim Schlucken, Müdigkeit, Schüttelfrost/Muskelsteifheit, Fieber, grippeähnliche Symptome, allgemeines Unwohlsein, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust, Erbrechen, Reizbarkeit, Schwächegefühl, Gefühlsschwankungen, Husten (manchmal schwerwiegend), Kurzatmigkeit, Jucken, Hauttrockenheit, Hautausschlag, plötzliche und schwere Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Skelett-/Muskelschmerzen, Veränderungen der Blut-Laborwerte einschließlich Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen. Einige Kinder zeigten eine Abnahme ihrer Wachstumsrate (Körpergröße und Körpergewicht).

*Häufig berichtete Nebenwirkungen:*

Durst, Austrocknung, Bluthochdruck, Migräne, geschwollene Drüsen, Hitzegefühl, Menstruationsstörungen, vermindertes Interesse am Sex, Vaginalprobleme, Schmerzen in der Brust, Hodenschmerzen, Schilddrüsenprobleme, Zahnfleischrötung, Mundtrockenheit, Rötung oder Entzündung im Bereich des Mundes oder der Zunge, Zahnschmerzen oder Zahnprobleme, Herpes simplex (Fieberbläschen), Geschmacksveränderungen, Magenverstimmung, Verdauungsstörungen (Sodbrennen), Verstopfung, Lebervergrößerung (Leberprobleme, manchmal schwerwiegend), lockerer Stuhlgang, Bettnässen bei Kindern, Entzündung der Nebenhöhlen, Bronchitis, Schmerzen am Auge, Probleme am Tränenkanal, Bindehautentzündung („Rötung am Auge“), körperliche Unruhe, Schläfrigkeit, Schlafwandeln, Verhaltensstörungen, Nervosität, verstopfte oder laufende Nase, Niesen, schnelles Atmen, Blässe, Hautrötung, Bluterguss, Haut- oder Nagelprobleme, Psoriasis (neu oder verschlimmert), vermehrtes Schwitzen, vermehrter Harndrang, leichtes Zittern, vermindertes Tastgefühl, Arthritis.

*Gelegentlich berichtete Nebenwirkungen:*

Bakterielle Infektion und Kribbeln.

*Selten berichtete Nebenwirkungen:*

Lungenentzündung.

*Sehr selten berichtete Nebenwirkungen:*

Niedriger Blutdruck, geschwollenes Gesicht, Diabetes, Krämpfe im Bein, Rückenschmerzen, Nierenprobleme, Schädigung an den Nerven, Zahnfleischbluten, aplastische Anämie (eine Erkrankung, die mit Verminderung sämtlicher Blutkörperchen einhergeht). Über Erythrozytenaplasie, eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert, wurde

berichtet. Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.

Sehr selten wurde über Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen der Gelenke, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist) berichtet. Sehr selten trat Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten. Fälle von Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle) wurden berichtet. Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome haben.

*Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit:*

Veränderungen am Zahnfleisch und den Zähnen, veränderter geistiger Zustand, Bewusstlosigkeit, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht (Quaddeln), Angioödem (Anschwellen der Hände, Füße, Knöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, welches zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen kann), Bronchokonstriktion (eine Verengung der Atemwege) und Anaphylaxie (eine schwere allergische Reaktion des ganzen Körpers).

Außerdem wurde bei der Anwendung von IntronA über das Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (eine entzündliche Autoimmunerkrankung, bei der Augen, Haut, Ohrmembranen, Hirn und Rückenmark betroffen sind) sowie über Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen, Manie (übertriebene oder unangemessene gehobene Stimmung), bipolare Störungen (Stimmungsstörungen mit abwechselnden Phasen von Traurigkeit und Erregung), Herzinsuffizienz, Perikarderguss (Flüssigkeitsansammlung zwischen dem Herzbeutel und dem Herzen selbst) und Lungenfibrose (Vernarbung an der Lunge) berichtet.

Pulmonale arterielle Hypertonie - eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Insbesondere kann dies bei Patienten mit Risikofaktoren, wie z. B. HIV-Infektion oder schweren Lebererkrankungen (Zirrhose), auftreten. Die Nebenwirkungen können zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung auftreten; in der Regel ist dies einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit IntronA der Fall.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist IntronA aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Verpackung nach „EXP/Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Nicht einfrieren.

Für Kurzreisen kann die Injektionslösung außerhalb des Kühlschranks bei bis zu 25 °C für einen Zeitraum bis zu 7 Tagen vor dem Gebrauch aufbewahrt werden. IntronA kann innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraumes jederzeit in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Wird das Arzneimittel innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraumes nicht angewendet, sollte es entsorgt werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Veränderungen im Aussehen von IntronA bemerken.

Nicht verwendete Injektions- und Infusionslösung muss nach Entnahme der Dosis entsorgt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was IntronA enthält

- Der Wirkstoff ist: rekombinantes Interferon alfa-2b. Jede Durchstechflasche enthält 5 Millionen I.E. in 0,5 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

### Wie IntronA aussieht und Inhalt der Packung

IntronA wird angeboten als Injektions- oder Infusionslösung.

Die klare und farblose Lösung ist in einer Durchstechflasche aus Glas abgefüllt.

IntronA ist in 4 verschiedenen Packungsgrößen erhältlich:

- Packungen mit 1 Durchstechflasche
- Packungen mit 1 Durchstechflasche, 1 Injektionsspritze (1 ml), 1 Injektionsnadel und 1 Reinigungstupfer
- Packungen mit 6 Durchstechflaschen, 6 Injektionsspritzen (je 1 ml), 6 Injektionsnadeln und 6 Reinigungstupfern
- Packungen mit 12 Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 1 ml), 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### Pharmazeutischer Unternehmer:

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

#### Hersteller:

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+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 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 4465700  
clic@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

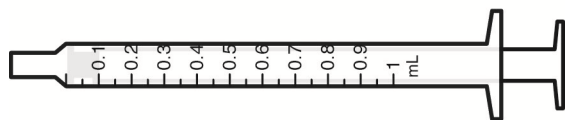
**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

## WIE SIE INTRONA SELBST INJIZIEREN

### *Spritze ohne eine aufgesetzte Nadel*



Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie IntronA selbst injizieren (sich selbst spritzen). Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt. Ihr Arzt oder sein/e Assistent/in wird Ihnen zeigen, wie Sie IntronA selbst injizieren. Versuchen Sie nicht, die Selbstinjektion durchzuführen, bevor Sie sich nicht sicher sind, die Vorgehensweise und die Erfordernisse der Selbstinjektion verstanden zu haben.

### Vorbereitung

Stellen Sie die notwendigen Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:

- Eine Durchstechflasche IntronA Injektionslösung;
- Eine Spritze (z. B. 1 ml);
- Eine Nadel für die subkutane Injektion (zum Beispiel 0,4 x 13 mm [27 Gauge 0,5 Inch]);
- Einen Reinigungstopfer.

Waschen Sie Ihre Hände gründlich.

### Abmessen der IntronA-Dosis

Entfernen Sie die Verschlusskappe von der Durchstechflasche. Reinigen Sie den Gummistopfen mit einem Reinigungstopfer an der Oberseite der Durchstechflasche, die die IntronA-Lösung enthält.

Nehmen Sie die Spritze aus der Verpackung. Berühren Sie dabei nicht das vordere Ende der Spritze. Nehmen Sie die Nadel und setzen Sie sie fest auf das vordere Ende der Spritze auf.

Entfernen Sie die Nadelschutzkappe, ohne die Nadel zu berühren und füllen Sie die Nadel mit Luft, indem Sie den Kolben bis zu der Stelle aufziehen, die der von Ihrem Arzt verschriebenen Dosis entspricht.

Halten Sie die IntronA-Durchstechflasche in einer aufrechten Position, ohne dabei die gereinigte Oberseite der Durchstechflasche mit Ihren Händen zu berühren.

Stechen Sie mit der Nadel in die Durchstechflasche, die die IntronA-Lösung enthält, und injizieren Sie Luft in die Durchstechflasche.

Drehen Sie mit einer Hand die Durchstechflasche und die Spritze um. Vergewissern Sie sich, dass sich die Nadelspitze in der IntronA-Lösung befindet. Ihre andere Hand ist somit frei, um den Kolben zu bewegen. Ziehen Sie den Kolben langsam heraus, um die korrekte, von Ihrem Arzt verschriebene Dosis in die Spritze aufzuziehen.

Ziehen Sie die Nadel aus der Durchstechflasche und kontrollieren Sie, ob sich Luftblasen in der Spritze befinden. Sollten Sie Blasen bemerken, so ziehen Sie den Kolben geringfügig zurück; klopfen Sie leicht an die Spritze, wobei die Nadel nach oben zeigt, bis die Blasen verschwinden. Schieben Sie den Kolben langsam bis zur richtigen Dosierung zurück. Setzen Sie die Nadelschutzkappe wieder auf und legen Sie die Spritze mit der Nadel auf eine flache Oberfläche.

Vergewissern Sie sich, dass die Lösung Raumtemperatur (bis zu 25 °C) hat. Ist die Lösung kalt, so wärmen Sie die Spritze zwischen Ihren Handflächen an. Kontrollieren Sie vor der Anwendung die Lösung: sie sollte klar und farblos sein. Wenden Sie sie nicht an, wenn Verfärbungen oder Partikel vorliegen. Jetzt können Sie die Injektion vornehmen.

### Injektion der Lösung

Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Die besten Injektionsstellen sind Gewebe mit einer Fettschicht zwischen Haut und Muskel: Oberschenkel, äußerer Oberarm (um diese Stelle zu verwenden, kann die Hilfe einer weiteren Person nötig sein), Bauch (außer Bauchnabel oder Gürtellinie). Sollten Sie außergewöhnlich schlank sein, so verwenden Sie nur den Oberschenkel oder den äußeren Oberarm zur Injektion.

Wechseln Sie jedes Mal die Injektionsstelle.

Reinigen und desinfizieren Sie die Haut, wo die Injektion durchgeführt werden soll. Warten Sie, bis die Fläche trocken ist. Entfernen Sie die Nadelschutzkappe. Mit einer Hand bilden Sie eine Hautfalte. Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze wie einen Bleistift. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel zwischen  $45^\circ$  und  $90^\circ$  in die Hautfalte. Injizieren Sie die Lösung, indem Sie den Kolben langsam vollständig nach unten drücken.

Ziehen Sie die Nadel gerade aus der Haut heraus. Wenn nötig, drücken Sie mehrere Sekunden mit einem kleinen Verband oder einer sterilen Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht massieren. Blutet die Stelle, so decken Sie sie mit einem Pflaster ab.

Die Durchstechflasche und die Injektionsmaterialien zum Einmalgebrauch sind zu entsorgen.

Entsorgen Sie die Spritze und die Nadel sicher in einem geschlossenen Behälter.

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **IntronA 10 Millionen I.E./ml Injektions- oder Infusionslösung** Interferon alfa-2b

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist IntronA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IntronA beachten?
3. Wie ist IntronA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist IntronA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist IntronA und wofür wird es angewendet?**

IntronA (Interferon alfa-2b) modifiziert die Reaktionen des Immunsystems und hilft, Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen.

IntronA wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von bestimmten Störungen, die das Blut, das Knochenmark, die Lymphdrüsen oder die Haut betreffen und die sich im Körper ausbreiten können. Dazu gehören Haarzellenleukämie, chronische myeloische Leukämie, multiples Myelom, follikuläre Lymphome, Karzinoidtumor und malignes Melanom.

IntronA wird bei erwachsenen Patienten auch zur Behandlung von chronischer Hepatitis B oder C, die virale Lebererkrankungen sind, eingesetzt.

IntronA wird angewendet in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IntronA beachten?**

##### **IntronA darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Interferon oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- bei vorbestehenden schweren Herzerkrankungen.
- bei schweren Funktionsstörungen der Leber oder Nieren.
- bei fortgeschrittener dekompensierter (unkontrollierter) Lebererkrankung.
- wenn Sie Hepatitis haben und vor kurzem mit immunsuppressiven Arzneimitteln behandelt wurden (nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung).
- bei Krampfanfällen in der Vorgeschichte.
- bei Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte oder wenn Sie eine Organtransplantation

- hatten und Medikamente zur Unterdrückung des Immunsystems einnehmen (Ihr Immunsystem bewahrt Sie vor Infektionen).
- bei einer Schilddrüsenerkrankung, die nicht gut eingestellt ist.
  - wenn Sie mit Telbivudin behandelt werden (siehe Abschnitt "Anwendung von IntronA zusammen mit anderen Arzneimitteln").

Kinder und Jugendliche:

- wenn Sie schwerwiegende nervliche oder geistige Störungen hatten, wie z. B. schwere Depression oder Selbstmordgedanken.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie IntronA anwenden,

- wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).
- wenn Sie wegen einer psychischen Erkrankung behandelt werden oder in der Vergangenheit wegen eines Nervenleidens oder einer psychischen Störung, einschließlich Depression (wie z. B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit) oder Selbstmord- oder Mordgedanken behandelt worden sind (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen schweren psychiatrischen Erkrankungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt „IntronA darf nicht angewendet werden“).
- wenn Sie eine Zirrhose oder andere Leberprobleme haben (andere als Hepatitis B oder C).
- wenn Sie Psoriasis haben; sie kann sich während der IntronA-Behandlung verschlechtern.
- wenn Sie IntronA erhalten, können Sie vorübergehend ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie glauben, eine Infektion zu bekommen.
- wenn Sie grippeähnliche Symptome oder andere Infektionen der Atemorgane entwickeln, wie z. B. Fieber, Husten oder jegliche Atemschwierigkeiten, informieren Sie Ihren Arzt.
- wenn Sie ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse bemerken, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie Symptome einer schweren allergischen Reaktion während der Einnahme dieses Arzneimittels entwickeln (wie z. B. Schwierigkeiten beim Atmen, pfeifendes Geräusch beim Atmen oder Nesselsucht), ersuchen Sie sofort um ärztliche Hilfe.
- wenn Sie auch gegen HIV behandelt werden (siehe Abschnitt „Anwendung von IntronA zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Sie eine Organtransplantation entweder der Niere oder der Leber hatten, kann eine Interferon-Behandlung das Risiko einer Abstoßung erhöhen. Besprechen Sie das unbedingt mit Ihrem Arzt.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die IntronA und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von IntronA und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Sie sollten Ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies bei Ihnen auftritt, sollten Sie danach den Mund gründlich ausspülen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals einen Herzanfall oder ein Problem mit dem Herzen hatten; wenn Sie in der Vorgeschichte Unregelmäßigkeiten in der Atmung oder eine Lungenentzündung hatten, oder wenn Sie Probleme mit der Blutgerinnung, der Leber oder der Schilddrüse, Diabetes, Bluthochdruck oder niedrigem Blutdruck hatten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals wegen Depressionen oder anderer psychischer Störungen, Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuchen behandelt worden sind, oder aus der Vorgeschichte Substanzmissbrauch (z. B. Alkohol oder Drogen)

bekannt ist.

Vergessen Sie nicht, Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie das pflanzliche chinesische Arzneimittel Shosaikoto einnehmen.

### **Anwendung von IntronA zusammen mit anderen Arzneimitteln**

IntronA kann die Wirkung von Substanzen verstärken, die beruhigend auf das Nervensystem wirken, was möglicherweise zu Schläfrigkeit führen kann. Sprechen Sie daher mit Ihrem Arzt oder Apotheker über die Einnahme von alkoholischen Getränken, Schlaftabletten, Beruhigungsmitteln oder starken Schmerzmitteln.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Theophyllin oder Aminophyllin gegen Asthma anwenden sowie über alle weiteren Arzneimittel, die Sie derzeit anwenden oder vor kurzem angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, da die Dosierung einiger Arzneimittel unter Umständen angepasst werden muss, so lange Sie mit IntronA behandelt werden.

Patienten, die auch eine HIV-Infektion haben: Laktatazidose oder eine Verschlechterung der Leberfunktion sind Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer hochaktiven anti-retroviralen Therapie (HAART), einer HIV-Behandlung, stehen. Sofern Sie HAART erhalten, kann die zusätzliche Gabe von IntronA und Ribavirin das Risiko einer Laktatazidose und Leberinsuffizienz erhöhen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome hierzu überwachen (bitte lesen Sie auch die Ribavirin-Gebrauchsinformation). Darüber hinaus können Patienten, die mit einer IntronA und Ribavirin-Kombinationstherapie und Zidovudin behandelt werden, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln.

Sofern Sie Telbivudin mit einem pegylierten Interferon alfa-2a oder einem anderen injizierbaren Interferon-Arzneimittel einnehmen, ist das Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie (Taubheitsgefühl, Kribbeln und/oder Brennen in den Armen und/oder Beinen) erhöht. Diese Ereignisse können auch schwerwiegender sein. Deshalb dürfen Sie IntronA nicht anwenden, wenn Sie mit Telbivudin behandelt werden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

### **Anwendung von IntronA zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol**

Während der Behandlung mit IntronA wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. In Studien an trächtigen Tieren lösten Interferone manchmal Fehlgeburten aus. Die Auswirkungen auf die Schwangerschaft beim Menschen sind nicht bekannt.

Wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, müssen beide, männliche und weibliche Patienten, besondere Vorsichtsmaßnahmen beim Geschlechtsverkehr treffen, um eine mögliche Schwangerschaft auszuschließen, da Ribavirin für das ungeborene Kind sehr schädlich sein kann:

- Wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, muss Ihr Schwangerschaftstest vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie müssen während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- Wenn Sie als **Mann** Ribavirin anwenden, dann üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein Kondom zu benutzen. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit, dass Ribavirin in den Körper der Frau gelangt. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im

gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen. Sie müssen während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Deshalb dürfen Sie während der Behandlung mit IntronA kein Kind stillen. Während einer Kombinationstherapie mit Ribavirin beachten Sie den entsprechenden Abschnitt in der Gebrauchsinformation des Ribavirin enthaltenden Arzneimittels.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich nach Anwendung dieses Arzneimittels schläfrig, müde oder verwirrt fühlen.

**IntronA enthält** weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1 ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist IntronA anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Arzt hat IntronA speziell für Sie und Ihren derzeitigen Krankheitszustand verordnet. Teilen Sie sich mit niemandem dieses Medikament.

Ihr Arzt hat die exakte Dosierung zur Anwendung von IntronA entsprechend Ihren individuellen Bedürfnissen ermittelt. Die Dosierung hängt von der jeweils zu behandelnden Krankheit ab.

Wenn Sie sich IntronA selbst spritzen, so vergewissern Sie sich bitte, dass die Dosis, die Ihnen verschrieben wurde, auch sicher in der Medikamentenpackung, die Sie erhalten, zur Verfügung steht. Dosierungen, die dreimal in der Woche verabreicht werden sollen, werden idealerweise jeden zweiten Tag gegeben.

Entsprechend der jeweiligen Erkrankung ist die übliche Anfangsdosis die folgende; die individuellen Dosierungen können jedoch voneinander abweichen und Ihr Arzt kann unter Umständen die Dosis entsprechend Ihren Bedürfnissen anpassen:

Chronische Hepatitis B: 5 bis 10 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Chronische Hepatitis C: *Erwachsene* - 3 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin oder allein. *Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche* - 3 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin (bitte beachten Sie auch die Gebrauchsinformation für Ribavirin).

Haarzellenleukämie: 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Chronische myeloische Leukämie: 4 - 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich subkutan (unter die Haut) injiziert.

Multiples Myelom: 3 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Follikuläres Lymphom: Zusätzlich zur Chemotherapie 5 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Karzinoidtumor: 5 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Malignes Melanom: Einleitende Therapie: 20 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich, 5-mal in der Woche, über einen Zeitraum von 4 Wochen intravenös verabreicht. Erhaltungstherapie: 10 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihnen eine unterschiedliche Dosis für IntronA allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln (z. B. Cytarabin, Ribavirin) verordnet. Wird Ihnen IntronA in Kombination mit anderen Arzneimitteln verschrieben, so beachten Sie auch die Gebrauchsinformationen der in Kombination angewendeten Arzneimittel. Ihr Arzt wird die exakte Dosis und das Dosierungsschema Ihren Bedürfnissen entsprechend festlegen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von IntronA zu stark oder zu schwach ist.

#### Subkutane Anwendung:

IntronA wird normalerweise subkutan angewendet. Dies bedeutet, dass IntronA mit einer kurzen Injektionsnadel in die unmittelbar unter der Haut gelegene Fettschicht injiziert wird. Wenn Sie die Injektion selbst vornehmen, wird Ihnen die Zubereitung und die subkutane Verabreichung der Injektion (unter die Haut) erklärt werden. Detaillierte Anweisungen zur subkutanen Anwendung finden Sie in dieser Gebrauchsinformation (siehe Abschnitt „WIE SIE INTRONA SELBST INJIZIEREN“ am Ende der Gebrauchsinformation).

#### Intravenöse Infusion:

Die Infusion ist unmittelbar vor Anwendung herzustellen. Für die Abmessung der erforderlichen Dosis kann irgendeine der Durchstechflaschen verwendet werden; die Endkonzentration des Interferons in der physiologischen Kochsalzlösung darf jedoch nicht kleiner als 0,3 Millionen I.E./ml sein. Die passende IntronA-Dosis wird der (den) Durchstechflasche(n) entnommen, zu 50 ml einer 9 mg/ml (0,9%ig) physiologischen Kochsalzlösung zur Injektion in einen PVC-Beutel oder eine Glasflasche zur intravenösen Anwendung hinzugefügt und über die Dauer von 20 Minuten verabreicht.

#### **Kein anderes Arzneimittel darf gleichzeitig mit IntronA infundiert werden.**

Die IntronA-Dosis wird an jedem dafür vorgesehenen Tag verabreicht. Entweder wird IntronA täglich (5- oder 7-mal in der Woche) oder dreimal in der Woche jeden zweiten Tag, z. B. am Montag, Mittwoch und Freitag angewendet. Interferone können ungewöhnliche Müdigkeit verursachen. Wenn Sie sich das Arzneimittel selbst injizieren oder einem Kind verabreichen, so tun Sie dies vor dem Schlafengehen.

Wenden Sie IntronA immer genau nach Anweisung des Arztes an. Erhöhen Sie nicht die empfohlene Dosierung und verabreichen Sie sich das Arzneimittel so lange, wie es verordnet wurde.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von IntronA angewendet haben, als Sie sollten**

Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker auf.

#### **Wenn Sie die Anwendung von IntronA vergessen haben**

Wenn Sie die Behandlung selbst vornehmen oder wenn Sie ein Kind betreuen, das IntronA in Kombination mit Ribavirin erhält, injizieren Sie die empfohlene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern, und setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort. Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Wenn bei Ihnen vorgesehen ist, dass Sie das Arzneimittel jeden Tag injizieren und Sie unabsichtlich eine komplette Tagesdosis vergessen haben, so setzen Sie die Dosierung am nächsten Tag wie gewohnt fort. Sprechen Sie bei Bedarf mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle der genannten Nebenwirkungen auftreten müssen, so können Sie doch ärztlichen Rat benötigen, wenn sie auftreten.

##### **Psyche und zentrales Nervensystem:**

Im Rahmen einer Behandlung mit IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin werden einige Patienten depressiv, in manchen Fällen traten bei Patienten Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen oder Selbstmordgedanken auf oder sie zeigten aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet). Einige Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Suchen Sie in jedem Fall ärztliche Nothilfe auf, wenn Sie bemerken, dass Sie depressiv werden oder Selbstmordgedanken haben oder Veränderungen in Ihrem Verhalten feststellen. Vielleicht hilft es Ihnen, Familienangehörige oder enge Freunde zu bitten, Sie bei der Erkennung von etwaigen Anzeichen einer Depression oder von Verhaltensänderungen zu unterstützen.

*Kinder und Jugendliche* neigen besonders dazu, während der Behandlung mit IntronA und Ribavirin Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie eine Notfallbehandlung in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat, sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

##### **Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche):**

Während der einjährigen Behandlung mit IntronA in Kombination mit Ribavirin wiesen manche Kinder und Jugendliche nicht die zu erwartende Körpergrößen- und Gewichtszunahme auf. Manche Kinder erreichten innerhalb von 10-12 Jahren nach Behandlungsende nicht ihre zu erwartende Körpergröße.

Treten einige der folgenden Nebenwirkungen auf, so wenden Sie IntronA nicht weiter an und informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder begeben Sie sich zur Notaufnahme Ihres nächstgelegenen Krankenhauses:

- Anschwellen von Händen, Füßen, Fußknöcheln, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, was Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen kann; Nesselsucht; Ohnmacht.
- Dies alles sind sehr schwerwiegende Nebenwirkungen. Treten diese bei Ihnen auf, so kann dies auf eine schwere allergische Reaktion auf IntronA zurückzuführen sein. Es kann sein, dass Sie umgehend ärztliche Hilfe oder die Einweisung in ein Krankenhaus benötigen. Diese sehr schwerwiegenden Nebenwirkungen treten sehr selten auf.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- Brustschmerzen oder anhaltender und schwerer Husten; unregelmäßiger oder beschleunigter Herzschlag; Kurzatmigkeit, Verwirrtheit, Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln oder Schmerz in den Händen und Füßen; Anfälle (Krämpfe); Schlaf-, Denk- und Konzentrationsstörungen, veränderter mentaler Zustand; Selbstmordgedanken, Selbstmordversuch, verändertes Verhalten oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Halluzinationen; schwere Magenschmerzen; schwarzer oder teerartiger Stuhl; Blut im Stuhl oder im Urin, schweres Nasenbluten; wachartige Blässe, hoher Blutzuckerspiegel, Fieber oder Schüttelfrost ein paar Wochen nach Behandlungsbeginn, Rückenschmerzen im unteren Bereich oder Schmerzen in der Seite, schwieriges Wasserlassen, Probleme an den Augen oder Seh- oder Hörstörungen, Hörverlust, schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung oder wunde Stellen der Haut oder der Schleimhaut.
- Dies kann auf schwere Nebenwirkungen hinweisen, die umgehend ärztlicher Hilfe bedürfen. Ihr Arzt wird Ihr Blut untersuchen, um sich zu vergewissern, dass die Zahl Ihrer weißen Blutzellen (Zellen für die Bekämpfung von Infektionen), Ihre roten Blutzellen (Zellen, die Eisen und Sauerstoff transportieren) und Ihre Blutplättchen (Blutgerinnungszellen) sowie andere Laborwerte einen

akzeptablen Wert haben. Es wurde eine mäßige und für gewöhnlich reversible Verminderung der drei Blutzellreihen – weiße Blutzellen, rote Blutzellen und Blutplättchen – beobachtet.

Zu Beginn der Behandlung verursacht IntronA gewöhnlich grippeähnliche Krankheitszeichen mit Fieber, Ermüdung, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schüttelfrost/Muskelsteifheit. Ihr Arzt kann Ihnen unter Umständen Paracetamol empfehlen, wenn diese Symptome auftreten.

Die nachfolgend aufgelisteten möglichen Nebenwirkungen sind entsprechend der Häufigkeit ihres Auftretens geordnet:

<b>Sehr häufig</b>	(betrifft mehr als 1 Anwender von 10)
<b>Häufig</b>	(betrifft 1 bis 10 Anwender von 100)
<b>Gelegentlich</b>	(betrifft 1 bis 10 Anwender von 1.000)
<b>Selten</b>	(betrifft 1 bis 10 Anwender von 10.000)
<b>Sehr selten</b>	(betrifft weniger als 1 Anwender von 10.000)
<b>Nicht bekannt</b>	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden berichtet:

*Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen:*

Schmerzen, Schwellung und Rötung oder Hautschäden an der Injektionsstelle, Haarausfall, Schwindel, Veränderungen des Appetits, Magen- oder Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Virusinfektion, Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit, Angstgefühl, Halsschmerzen und Schmerzen beim Schlucken, Müdigkeit, Schüttelfrost/Muskelsteifheit, Fieber, grippeähnliche Symptome, allgemeines Unwohlsein, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust, Erbrechen, Reizbarkeit, Schwächegefühl, Gefühlsschwankungen, Husten (manchmal schwerwiegend), Kurzatmigkeit, Jucken, Hauttrockenheit, Hautausschlag, plötzliche und schwere Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Skelett-/Muskelschmerzen, Veränderungen der Blut-Laborwerte einschließlich Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen. Einige Kinder zeigten eine Abnahme ihrer Wachstumsrate (Körpergröße und Körpergewicht).

*Häufig berichtete Nebenwirkungen:*

Durst, Austrocknung, Bluthochdruck, Migräne, geschwollene Drüsen, Hitzegefühl, Menstruationsstörungen, vermindertes Interesse am Sex, Vaginalprobleme, Schmerzen in der Brust, Hodenschmerzen, Schilddrüsenprobleme, Zahnfleischrötung, Mundtrockenheit, Rötung oder Entzündung im Bereich des Mundes oder der Zunge, Zahnschmerzen oder Zahnprobleme, Herpes simplex (Fieberbläschen), Geschmacksveränderungen, Magenverstimmung, Verdauungsstörungen (Sodbrennen), Verstopfung, Lebervergrößerung (Leberprobleme, manchmal schwerwiegend), lockerer Stuhlgang, Bettnässen bei Kindern, Entzündung der Nebenhöhlen, Bronchitis, Schmerzen am Auge, Probleme am Tränenkanal, Bindehautentzündung („Rötung am Auge“), körperliche Unruhe, Schläfrigkeit, Schlafwandeln, Verhaltensstörungen, Nervosität, verstopfte oder laufende Nase, Niesen, schnelles Atmen, Blässe, Hautrötung, Bluterguss, Haut- oder Nagelprobleme, Psoriasis (neu oder verschlimmert), vermehrtes Schwitzen, vermehrter Harndrang, leichtes Zittern, vermindertes Tastgefühl, Arthritis.

*Gelegentlich berichtete Nebenwirkungen:*

Bakterielle Infektion und Kribbeln.

*Selten berichtete Nebenwirkungen:*

Lungenentzündung.

*Sehr selten berichtete Nebenwirkungen:*

Niedriger Blutdruck, geschwollenes Gesicht, Diabetes, Krämpfe im Bein, Rückenschmerzen, Nierenprobleme, Schädigung an den Nerven, Zahnfleischbluten, aplastische Anämie (eine Erkrankung, die mit Verminderung sämtlicher Blutkörperchen einhergeht). Über Erythrozytenaplasie, eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert, wurde

berichtet. Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.

Sehr selten wurde über Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen der Gelenke, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist) berichtet. Sehr selten trat Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten. Fälle von Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle) wurden berichtet. Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome haben.

*Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit:*

Veränderungen am Zahnfleisch und den Zähnen, veränderter geistiger Zustand, Bewusstlosigkeit, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht (Quaddeln), Angioödem (Anschwellen der Hände, Füße, Knöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, welches zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen kann), Bronchokonstriktion (eine Verengung der Atemwege) und Anaphylaxie (eine schwere allergische Reaktion des ganzen Körpers).

Außerdem wurde bei der Anwendung von IntronA über das Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (eine entzündliche Autoimmunerkrankung, bei der Augen, Haut, Ohrmembranen, Hirn und Rückenmark betroffen sind) sowie über Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen, Manie (übertriebene oder unangemessene gehobene Stimmung), bipolare Störungen (Stimmungsstörungen mit abwechselnden Phasen von Traurigkeit und Erregung), Herzinsuffizienz, Perikarderguss (Flüssigkeitsansammlung zwischen dem Herzbeutel und dem Herzen selbst) und Lungenfibrose (Vernarbung an der Lunge) berichtet.

Pulmonale arterielle Hypertonie - eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Insbesondere kann dies bei Patienten mit Risikofaktoren, wie z. B. HIV-Infektion oder schweren Lebererkrankungen (Zirrhose), auftreten. Die Nebenwirkungen können zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung auftreten; in der Regel ist dies einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit IntronA der Fall.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist IntronA aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Verpackung nach „EXP/Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Nicht einfrieren.

Für Kurzreisen kann die Injektionslösung außerhalb des Kühlschranks bei bis zu 25 °C für einen Zeitraum bis zu 7 Tagen vor dem Gebrauch aufbewahrt werden. IntronA kann innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraumes jederzeit in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Wird das Arzneimittel innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraumes nicht angewendet, sollte es entsorgt werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Veränderungen im Aussehen von IntronA bemerken.

Nicht verwendete Injektions- und Infusionslösung muss nach Entnahme der Dosis entsorgt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was IntronA enthält

- Der Wirkstoff ist: rekombinantes Interferon alfa-2b. Jede Durchstechflasche enthält 10 Millionen I.E. in 1 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

### Wie IntronA aussieht und Inhalt der Packung

IntronA wird angeboten als Injektions- oder Infusionslösung.

Die klare und farblose Lösung ist in einer Durchstechflasche aus Glas abgefüllt.

IntronA ist in 4 verschiedenen Packungsgrößen erhältlich:

- Packungen mit 1 Durchstechflasche
- Packungen mit 1 Durchstechflasche, 1 Injektionsspritze (2 ml), 1 Injektionsnadel und 1 Reinigungstupfer
- Packungen mit 6 Durchstechflaschen, 6 Injektionsspritzen (je 2 ml), 6 Injektionsnadeln und 6 Reinigungstupfern
- Packungen mit 12 Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 2 ml), 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### Pharmazeutischer Unternehmer:

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

#### Hersteller:

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+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 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 4465700  
clic@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

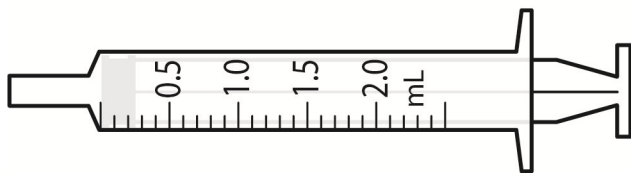
**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

## WIE SIE INTRONA SELBST INJIZIEREN

### *Spritze ohne aufgesetzte Nadel*



Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie IntronA selbst injizieren (sich selbst spritzen). Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt. Ihr Arzt oder sein/e Assistent/in wird Ihnen zeigen, wie Sie IntronA selbst injizieren. Versuchen Sie nicht, die Selbstinjektion durchzuführen, bevor Sie sich nicht sicher sind, die Vorgehensweise und die Erfordernisse der Selbstinjektion verstanden zu haben.

### Vorbereitung

Stellen Sie die notwendigen Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:

- Eine Durchstechflasche IntronA Injektionslösung;
- Eine Spritze (z. B. 2 ml);
- Eine Nadel für die subkutane Injektion (zum Beispiel 0,4 x 13 mm [27 Gauge 0,5 Inch]);
- Einen Reinigungstopfer.

Waschen Sie Ihre Hände gründlich.

### Abmessen der IntronA-Dosis

Entfernen Sie die Verschlusskappe von der Durchstechflasche. Reinigen Sie den Gummistopfen mit einem Reinigungstopfer an der Oberseite der Durchstechflasche, die die IntronA-Lösung enthält.

Nehmen Sie die Spritze aus der Verpackung. Berühren Sie dabei nicht das vordere Ende der Spritze. Nehmen Sie die Nadel und setzen Sie sie fest auf das vordere Ende der Spritze auf.

Entfernen Sie die Nadelschutzkappe, ohne die Nadel zu berühren und füllen Sie die Nadel mit Luft, indem Sie den Kolben bis zu der Stelle aufziehen, die der von Ihrem Arzt verschriebenen Dosis entspricht.

Halten Sie die IntronA-Durchstechflasche in einer aufrechten Position, ohne dabei die gereinigte Oberseite der Durchstechflasche mit Ihren Händen zu berühren.

Stechen Sie mit der Nadel in die Durchstechflasche, die die IntronA-Lösung enthält, und injizieren Sie Luft in die Durchstechflasche.

Drehen Sie mit einer Hand die Durchstechflasche und die Spritze um. Vergewissern Sie sich, dass sich die Nadelspitze in der IntronA-Lösung befindet. Ihre andere Hand ist somit frei, um den Kolben zu bewegen. Ziehen Sie den Kolben langsam heraus, um die korrekte, von Ihrem Arzt verschriebene Dosis in die Spritze aufzuziehen.

Ziehen Sie die Nadel aus der Durchstechflasche und kontrollieren Sie, ob sich Luftblasen in der Spritze befinden. Sollten Sie Blasen bemerken, so ziehen Sie den Kolben geringfügig zurück; klopfen Sie leicht an die Spritze, wobei die Nadel nach oben zeigt, bis die Blasen verschwinden. Schieben Sie den Kolben langsam bis zur richtigen Dosierung zurück. Setzen Sie die Nadelschutzkappe wieder auf und legen Sie die Spritze mit der Nadel auf eine flache Oberfläche.

Vergewissern Sie sich, dass die Lösung Raumtemperatur (bis zu 25 °C) hat. Ist die Lösung kalt, so wärmen Sie die Spritze zwischen Ihren Handflächen an. Kontrollieren Sie vor der Anwendung die Lösung: sie sollte klar und farblos sein. Wenden Sie sie nicht an, wenn Verfärbungen oder Partikel vorliegen. Jetzt können Sie die Injektion vornehmen.

### Injektion der Lösung

Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Die besten Injektionsstellen sind Gewebe mit einer Fettschicht zwischen Haut und Muskel: Oberschenkel, äußerer Oberarm (um diese Stelle zu verwenden, kann die Hilfe einer weiteren Person nötig sein), Bauch (außer Bauchnabel oder Gürtellinie). Sollten Sie außergewöhnlich schlank sein, so verwenden Sie nur den Oberschenkel oder den äußeren Oberarm

zur Injektion.

Wechseln Sie jedes Mal die Injektionsstelle.

Reinigen und desinfizieren Sie die Haut, wo die Injektion durchgeführt werden soll. Warten Sie, bis die Fläche trocken ist. Entfernen Sie die Nadelschutzkappe. Mit einer Hand bilden Sie eine Hautfalte. Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze wie einen Bleistift. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel zwischen  $45^\circ$  und  $90^\circ$  in die Hautfalte. Injizieren Sie die Lösung, indem Sie den Kolben langsam vollständig nach unten drücken.

Ziehen Sie die Nadel gerade aus der Haut heraus. Wenn nötig, drücken Sie mehrere Sekunden mit einem kleinen Verband oder einer sterilen Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht massieren. Blutet die Stelle, so decken Sie sie mit einem Pflaster ab.

Die Durchstechflasche und die Injektionsmaterialien zum Einmalgebrauch sind zu entsorgen.

Entsorgen Sie die Spritze und die Nadel sicher in einem geschlossenen Behälter.

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **IntronA 18 Millionen I.E./3 ml Injektions- oder Infusionslösung** Interferon alfa-2b

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist IntronA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IntronA beachten?
3. Wie ist IntronA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist IntronA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist IntronA und wofür wird es angewendet?**

IntronA (Interferon alfa-2b) modifiziert die Reaktionen des Immunsystems und hilft, Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen.

IntronA wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von bestimmten Störungen, die das Blut, das Knochenmark, die Lymphdrüsen oder die Haut betreffen und die sich im Körper ausbreiten können. Dazu gehören Haarzellenleukämie, chronische myeloische Leukämie, multiples Myelom, follikuläre Lymphome, Karzinoidtumor und malignes Melanom.

IntronA wird bei erwachsenen Patienten auch zur Behandlung von chronischer Hepatitis B oder C, die virale Lebererkrankungen sind, eingesetzt.

IntronA wird angewendet in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IntronA beachten?**

##### **IntronA darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Interferon oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- bei vorbestehenden schweren Herzerkrankungen.
- bei schweren Funktionsstörungen der Leber oder Nieren.
- bei fortgeschrittener dekompensierter (unkontrollierter) Lebererkrankung.
- wenn Sie Hepatitis haben und vor kurzem mit immunsuppressiven Arzneimitteln behandelt wurden (nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung).
- bei Krampfanfällen in der Vorgeschichte.
- bei Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte oder wenn Sie eine Organtransplantation

- hatten und Medikamente zur Unterdrückung des Immunsystems einnehmen (Ihr Immunsystem bewahrt Sie vor Infektionen).
- bei einer Schilddrüsenerkrankung, die nicht gut eingestellt ist.
  - wenn Sie mit Telbivudin behandelt werden (siehe Abschnitt "Anwendung von IntronA zusammen mit anderen Arzneimitteln").

Kinder und Jugendliche:

- wenn Sie schwerwiegende nervliche oder geistige Störungen hatten, wie z. B. schwere Depression oder Selbstmordgedanken.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie IntronA anwenden,

- wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).
- wenn Sie wegen einer psychischen Erkrankung behandelt werden oder in der Vergangenheit wegen eines Nervenleidens oder einer psychischen Störung, einschließlich Depression (wie z. B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit) oder Selbstmord- oder Mordgedanken behandelt worden sind (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen schweren psychiatrischen Erkrankungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt „IntronA darf nicht angewendet werden“).
- wenn Sie eine Zirrhose oder andere Leberprobleme haben (andere als Hepatitis B oder C).
- wenn Sie Psoriasis haben; sie kann sich während der IntronA-Behandlung verschlechtern.
- wenn Sie IntronA erhalten, können Sie vorübergehend ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie glauben, eine Infektion zu bekommen.
- wenn Sie grippeähnliche Symptome oder andere Infektionen der Atemorgane entwickeln, wie z. B. Fieber, Husten oder jegliche Atemschwierigkeiten, informieren Sie Ihren Arzt.
- wenn Sie ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse bemerken, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie Symptome einer schweren allergischen Reaktion während der Einnahme dieses Arzneimittels entwickeln (wie z. B. Schwierigkeiten beim Atmen, pfeifendes Geräusch beim Atmen oder Nesselsucht), ersuchen Sie sofort um ärztliche Hilfe.
- wenn Sie auch gegen HIV behandelt werden (siehe Abschnitt „Anwendung von IntronA zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Sie eine Organtransplantation entweder der Niere oder der Leber hatten, kann eine Interferon-Behandlung das Risiko einer Abstoßung erhöhen. Besprechen Sie das unbedingt mit Ihrem Arzt.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die IntronA und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von IntronA und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Sie sollten Ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies bei Ihnen auftritt, sollten Sie danach den Mund gründlich ausspülen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals einen Herzanfall oder ein Problem mit dem Herzen hatten; wenn Sie in der Vorgeschichte Unregelmäßigkeiten in der Atmung oder eine Lungenentzündung hatten, oder wenn Sie Probleme mit der Blutgerinnung, der Leber oder der Schilddrüse, Diabetes, Bluthochdruck oder niedrigem Blutdruck hatten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals wegen Depressionen oder anderer psychischer Störungen, Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuchen behandelt worden sind, oder aus der Vorgeschichte Substanzmissbrauch (z. B. Alkohol oder Drogen)

bekannt ist.

Vergessen Sie nicht, Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie das pflanzliche chinesische Arzneimittel Shosaikoto einnehmen.

### **Anwendung von IntronA zusammen mit anderen Arzneimitteln**

IntronA kann die Wirkung von Substanzen verstärken, die beruhigend auf das Nervensystem wirken, was möglicherweise zu Schläfrigkeit führen kann. Sprechen Sie daher mit Ihrem Arzt oder Apotheker über die Einnahme von alkoholischen Getränken, Schlaftabletten, Beruhigungsmitteln oder starken Schmerzmitteln.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Theophyllin oder Aminophyllin gegen Asthma anwenden sowie über alle weiteren Arzneimittel, die Sie derzeit anwenden oder vor kurzem angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, da die Dosierung einiger Arzneimittel unter Umständen angepasst werden muss, so lange Sie mit IntronA behandelt werden.

Patienten, die auch eine HIV-Infektion haben: Laktatazidose oder eine Verschlechterung der Leberfunktion sind Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer hochaktiven anti-retroviralen Therapie (HAART), einer HIV-Behandlung, stehen. Sofern Sie HAART erhalten, kann die zusätzliche Gabe von IntronA und Ribavirin das Risiko einer Laktatazidose und Leberinsuffizienz erhöhen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome hierzu überwachen (bitte lesen Sie auch die Ribavirin-Gebrauchsinformation). Darüber hinaus können Patienten, die mit einer IntronA und Ribavirin-Kombinationstherapie und Zidovudin behandelt werden, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln.

Sofern Sie Telbivudin mit einem pegylierten Interferon alfa-2a oder einem anderen injizierbaren Interferon-Arzneimittel einnehmen, ist das Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie (Taubheitsgefühl, Kribbeln und/oder Brennen in den Armen und/oder Beinen) erhöht. Diese Ereignisse können auch schwerwiegender sein. Deshalb dürfen Sie IntronA nicht anwenden, wenn Sie mit Telbivudin behandelt werden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

### **Anwendung von IntronA zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol**

Während der Behandlung mit IntronA wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. In Studien an trächtigen Tieren lösten Interferone manchmal Fehlgeburten aus. Die Auswirkungen auf die Schwangerschaft beim Menschen sind nicht bekannt.

Wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, müssen beide, männliche und weibliche Patienten, besondere Vorsichtsmaßnahmen beim Geschlechtsverkehr treffen, um eine mögliche Schwangerschaft auszuschließen, da Ribavirin für das ungeborene Kind sehr schädlich sein kann:

- Wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, muss Ihr Schwangerschaftstest vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie müssen während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- Wenn Sie als **Mann** Ribavirin anwenden, dann üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein Kondom zu benutzen. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit, dass Ribavirin in den Körper der Frau gelangt. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im

gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen. Sie müssen während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Deshalb dürfen Sie während der Behandlung mit IntronA kein Kind stillen. Während einer Kombinationstherapie mit Ribavirin beachten Sie den entsprechenden Abschnitt in der Gebrauchsinformation des Ribavirin enthaltenden Arzneimittels.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich nach Anwendung dieses Arzneimittels schläfrig, müde oder verwirrt fühlen.

**IntronA enthält** weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 3 ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist IntronA anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Arzt hat IntronA speziell für Sie und Ihren derzeitigen Krankheitszustand verordnet. Teilen Sie sich mit niemandem dieses Medikament.

Ihr Arzt hat die exakte Dosierung zur Anwendung von IntronA entsprechend Ihren individuellen Bedürfnissen ermittelt. Die Dosierung hängt von der jeweils zu behandelnden Krankheit ab.

Wenn Sie sich IntronA selbst spritzen, so vergewissern Sie sich bitte, dass die Dosis, die Ihnen verschrieben wurde, auch sicher in der Medikamentenpackung, die Sie erhalten, zur Verfügung steht. Dosierungen, die dreimal in der Woche verabreicht werden sollen, werden idealerweise jeden zweiten Tag gegeben.

Entsprechend der jeweiligen Erkrankung ist die übliche Anfangsdosis die folgende; die individuellen Dosierungen können jedoch voneinander abweichen und Ihr Arzt kann unter Umständen die Dosis entsprechend Ihren Bedürfnissen anpassen:

Chronische Hepatitis B: 5 bis 10 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Chronische Hepatitis C: *Erwachsene* - 3 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin oder allein. *Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche* - 3 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin (bitte beachten Sie auch die Gebrauchsinformation für Ribavirin).

Haarzellenleukämie: 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Chronische myeloische Leukämie: 4 - 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich subkutan (unter die Haut) injiziert.

Multiples Myelom: 3 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Follikuläres Lymphom: Zusätzlich zur Chemotherapie 5 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Karzinoidtumor: 5 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Malignes Melanom: Einleitende Therapie: 20 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich, 5-mal in der Woche, über einen Zeitraum von 4 Wochen intravenös verabreicht. Erhaltungstherapie: 10 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihnen eine unterschiedliche Dosis für IntronA allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln (z. B. Cytarabin, Ribavirin) verordnet. Wird Ihnen IntronA in Kombination mit anderen Arzneimitteln verschrieben, so beachten Sie auch die Gebrauchsinformationen der in Kombination angewendeten Arzneimittel. Ihr Arzt wird die exakte Dosis und das Dosierungsschema Ihren Bedürfnissen entsprechend festlegen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von IntronA zu stark oder zu schwach ist.

#### Subkutane Anwendung:

IntronA wird normalerweise subkutan angewendet. Dies bedeutet, dass IntronA mit einer kurzen Injektionsnadel in die unmittelbar unter der Haut gelegene Fettschicht injiziert wird. Wenn Sie die Injektion selbst vornehmen, wird Ihnen die Zubereitung und die subkutane Verabreichung der Injektion (unter die Haut) erklärt werden. Detaillierte Anweisungen zur subkutanen Anwendung finden Sie in dieser Gebrauchsinformation (siehe Abschnitt „WIE SIE INTRONA SELBST INJIZIEREN“ am Ende der Gebrauchsinformation).

#### Intravenöse Infusion:

Die Infusion ist unmittelbar vor Anwendung herzustellen. Für die Abmessung der erforderlichen Dosis kann irgendeine der Durchstechflaschen verwendet werden; die Endkonzentration des Interferons in der physiologischen Kochsalzlösung darf jedoch nicht kleiner als 0,3 Millionen I.E./ml sein. Die passende IntronA-Dosis wird der (den) Durchstechflasche(n) entnommen, zu 50 ml einer 9 mg/ml (0,9%ig) physiologischen Kochsalzlösung zur Injektion in einen PVC-Beutel oder eine Glasflasche zur intravenösen Anwendung hinzugefügt und über die Dauer von 20 Minuten verabreicht.

#### **Kein anderes Arzneimittel darf gleichzeitig mit IntronA infundiert werden.**

Die IntronA-Dosis wird an jedem dafür vorgesehenen Tag verabreicht. Entweder wird IntronA täglich (5- oder 7-mal in der Woche) oder dreimal in der Woche jeden zweiten Tag, z. B. am Montag, Mittwoch und Freitag angewendet. Interferone können ungewöhnliche Müdigkeit verursachen. Wenn Sie sich das Arzneimittel selbst injizieren oder einem Kind verabreichen, so tun Sie dies vor dem Schlafengehen.

Wenden Sie IntronA immer genau nach Anweisung des Arztes an. Erhöhen Sie nicht die empfohlene Dosierung und verabreichen Sie sich das Arzneimittel so lange, wie es verordnet wurde.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von IntronA angewendet haben, als Sie sollten**

Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker auf.

#### **Wenn Sie die Anwendung von IntronA vergessen haben**

Wenn Sie die Behandlung selbst vornehmen oder wenn Sie ein Kind betreuen, das IntronA in Kombination mit Ribavirin erhält, injizieren Sie die empfohlene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern, und setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort. Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Wenn bei Ihnen vorgesehen ist, dass Sie das Arzneimittel jeden Tag injizieren und Sie unabsichtlich eine komplette Tagesdosis vergessen haben, so setzen Sie die Dosierung am nächsten Tag wie gewohnt fort. Sprechen Sie bei Bedarf mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle der genannten Nebenwirkungen auftreten müssen, so können Sie doch ärztlichen Rat benötigen, wenn sie auftreten.

##### **Psyche und zentrales Nervensystem:**

Im Rahmen einer Behandlung mit IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin werden einige Patienten depressiv, in manchen Fällen traten bei Patienten Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen oder Selbstmordgedanken auf oder sie zeigten aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet). Einige Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Suchen Sie in jedem Fall ärztliche Nothilfe auf, wenn Sie bemerken, dass Sie depressiv werden oder Selbstmordgedanken haben oder Veränderungen in Ihrem Verhalten feststellen. Vielleicht hilft es Ihnen, Familienangehörige oder enge Freunde zu bitten, Sie bei der Erkennung von etwaigen Anzeichen einer Depression oder von Verhaltensänderungen zu unterstützen.

*Kinder und Jugendliche* neigen besonders dazu, während der Behandlung mit IntronA und Ribavirin Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie eine Notfallbehandlung in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat, sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

##### **Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche):**

Während der einjährigen Behandlung mit IntronA in Kombination mit Ribavirin wiesen manche Kinder und Jugendliche nicht die zu erwartende Körpergrößen- und Gewichtszunahme auf. Manche Kinder erreichten innerhalb von 10-12 Jahren nach Behandlungsende nicht ihre zu erwartende Körpergröße.

Treten einige der folgenden Nebenwirkungen auf, so wenden Sie IntronA nicht weiter an und informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder begeben Sie sich zur Notaufnahme Ihres nächstgelegenen Krankenhauses:

- Anschwellen von Händen, Füßen, Fußknöcheln, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, was Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen kann; Nesselsucht; Ohnmacht.
- Dies alles sind sehr schwerwiegende Nebenwirkungen. Treten diese bei Ihnen auf, so kann dies auf eine schwere allergische Reaktion auf IntronA zurückzuführen sein. Es kann sein, dass Sie umgehend ärztliche Hilfe oder die Einweisung in ein Krankenhaus benötigen. Diese sehr schwerwiegenden Nebenwirkungen treten sehr selten auf.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- Brustschmerzen oder anhaltender und schwerer Husten; unregelmäßiger oder beschleunigter Herzschlag; Kurzatmigkeit, Verwirrtheit, Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln oder Schmerz in den Händen und Füßen; Anfälle (Krämpfe); Schlaf-, Denk- und Konzentrationsstörungen, veränderter mentaler Zustand; Selbstmordgedanken, Selbstmordversuch, verändertes Verhalten oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Halluzinationen; schwere Magenschmerzen; schwarzer oder teerartiger Stuhl; Blut im Stuhl oder im Urin, schweres Nasenbluten; wachartige Blässe, hoher Blutzuckerspiegel, Fieber oder Schüttelfrost ein paar Wochen nach Behandlungsbeginn, Rückenschmerzen im unteren Bereich oder Schmerzen in der Seite, schwieriges Wasserlassen, Probleme an den Augen oder Seh- oder Hörstörungen, Hörverlust, schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung oder wunde Stellen der Haut oder der Schleimhaut.
- Dies kann auf schwere Nebenwirkungen hinweisen, die umgehend ärztlicher Hilfe bedürfen. Ihr Arzt wird Ihr Blut untersuchen, um sich zu vergewissern, dass die Zahl Ihrer weißen Blutzellen (Zellen für die Bekämpfung von Infektionen), Ihre roten Blutzellen (Zellen, die Eisen und Sauerstoff transportieren) und Ihre Blutplättchen (Blutgerinnungszellen) sowie andere Laborwerte einen

akzeptablen Wert haben. Es wurde eine mäßige und für gewöhnlich reversible Verminderung der drei Blutzellreihen – weiße Blutzellen, rote Blutzellen und Blutplättchen – beobachtet.

Zu Beginn der Behandlung verursacht IntronA gewöhnlich grippeähnliche Krankheitszeichen mit Fieber, Ermüdung, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schüttelfrost/Muskelsteifheit. Ihr Arzt kann Ihnen unter Umständen Paracetamol empfehlen, wenn diese Symptome auftreten.

Die nachfolgend aufgelisteten möglichen Nebenwirkungen sind entsprechend der Häufigkeit ihres Auftretens geordnet:

<b>Sehr häufig</b>	(betrifft mehr als 1 Anwender von 10)
<b>Häufig</b>	(betrifft 1 bis 10 Anwender von 100)
<b>Gelegentlich</b>	(betrifft 1 bis 10 Anwender von 1.000)
<b>Selten</b>	(betrifft 1 bis 10 Anwender von 10.000)
<b>Sehr selten</b>	(betrifft weniger als 1 Anwender von 10.000)
<b>Nicht bekannt</b>	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden berichtet:

*Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen:*

Schmerzen, Schwellung und Rötung oder Hautschäden an der Injektionsstelle, Haarausfall, Schwindel, Veränderungen des Appetits, Magen- oder Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Virusinfektion, Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit, Angstgefühl, Halsschmerzen und Schmerzen beim Schlucken, Müdigkeit, Schüttelfrost/Muskelsteifheit, Fieber, grippeähnliche Symptome, allgemeines Unwohlsein, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust, Erbrechen, Reizbarkeit, Schwächegefühl, Gefühlsschwankungen, Husten (manchmal schwerwiegend), Kurzatmigkeit, Jucken, Hauttrockenheit, Hautausschlag, plötzliche und schwere Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Skelett-/Muskelschmerzen, Veränderungen der Blut-Laborwerte einschließlich Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen. Einige Kinder zeigten eine Abnahme ihrer Wachstumsrate (Körpergröße und Körpergewicht).

*Häufig berichtete Nebenwirkungen:*

Durst, Austrocknung, Bluthochdruck, Migräne, geschwollene Drüsen, Hitzegefühl, Menstruationsstörungen, vermindertes Interesse am Sex, Vaginalprobleme, Schmerzen in der Brust, Hodenschmerzen, Schilddrüsenprobleme, Zahnfleischrötung, Mundtrockenheit, Rötung oder Entzündung im Bereich des Mundes oder der Zunge, Zahnschmerzen oder Zahnprobleme, Herpes simplex (Fieberbläschen), Geschmacksveränderungen, Magenverstimmung, Verdauungsstörungen (Sodbrennen), Verstopfung, Lebervergrößerung (Leberprobleme, manchmal schwerwiegend), lockerer Stuhlgang, Bettnässen bei Kindern, Entzündung der Nebenhöhlen, Bronchitis, Schmerzen am Auge, Probleme am Tränenkanal, Bindehautentzündung („Rötung am Auge“), körperliche Unruhe, Schläfrigkeit, Schlafwandeln, Verhaltensstörungen, Nervosität, verstopfte oder laufende Nase, Niesen, schnelles Atmen, Blässe, Hautrötung, Bluterguss, Haut- oder Nagelprobleme, Psoriasis (neu oder verschlimmert), vermehrtes Schwitzen, vermehrter Harndrang, leichtes Zittern, vermindertes Tastgefühl, Arthritis.

*Gelegentlich berichtete Nebenwirkungen:*

Bakterielle Infektion und Kribbeln.

*Selten berichtete Nebenwirkungen:*

Lungenentzündung.

*Sehr selten berichtete Nebenwirkungen:*

Niedriger Blutdruck, geschwollenes Gesicht, Diabetes, Krämpfe im Bein, Rückenschmerzen, Nierenprobleme, Schädigung an den Nerven, Zahnfleischbluten, aplastische Anämie (eine Erkrankung, die mit Verminderung sämtlicher Blutkörperchen einhergeht). Über Erythrozytenaplasie, eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert, wurde

berichtet. Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.

Sehr selten wurde über Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen der Gelenke, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist) berichtet. Sehr selten trat Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten. Fälle von Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle) wurden berichtet. Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome haben.

*Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit:*

Veränderungen am Zahnfleisch und den Zähnen, veränderter geistiger Zustand, Bewusstlosigkeit, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht (Quaddeln), Angioödem (Anschwellen der Hände, Füße, Knöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, welches zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen kann), Bronchokonstriktion (eine Verengung der Atemwege) und Anaphylaxie (eine schwere allergische Reaktion des ganzen Körpers).

Außerdem wurde bei der Anwendung von IntronA über das Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (eine entzündliche Autoimmunerkrankung, bei der Augen, Haut, Ohrmembranen, Hirn und Rückenmark betroffen sind) sowie über Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen, Manie (übertriebene oder unangemessene gehobene Stimmung), bipolare Störungen (Stimmungsstörungen mit abwechselnden Phasen von Traurigkeit und Erregung), Herzinsuffizienz, Perikarderguss (Flüssigkeitsansammlung zwischen dem Herzbeutel und dem Herzen selbst) und Lungenfibrose (Vernarbung an der Lunge) berichtet.

Pulmonale arterielle Hypertonie - eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Insbesondere kann dies bei Patienten mit Risikofaktoren, wie z. B. HIV-Infektion oder schweren Lebererkrankungen (Zirrhose), auftreten. Die Nebenwirkungen können zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung auftreten; in der Regel ist dies einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit IntronA der Fall.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist IntronA aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Verpackung nach „EXP/Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Nicht einfrieren.

Für Kurzreisen kann die Injektionslösung außerhalb des Kühlschranks bei bis zu 25 °C für einen Zeitraum bis zu 7 Tagen vor dem Gebrauch aufbewahrt werden. IntronA kann innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraumes jederzeit in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Wird das Arzneimittel innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraumes nicht angewendet, sollte es entsorgt werden.

Ist das Behältnis erst einmal geöffnet, so kann das Arzneimittel bis zu 28 Tage bei 2 °C–8 °C gelagert werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Veränderungen im Aussehen von IntronA bemerken.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was IntronA enthält

- Der Wirkstoff ist: rekombinantes Interferon alfa-2b. Jede Durchstechflasche enthält 18 Millionen I.E. in 3 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.
- 1 ml Lösung enthält 6 Millionen I.E. Interferon alfa-2b

### Wie IntronA aussieht und Inhalt der Packung

IntronA wird angeboten als Injektions- oder Infusionslösung.

Die klare und farblose Lösung ist in einer Durchstechflasche aus Glas abgefüllt.

IntronA ist in neun verschiedenen Packungsgrößen erhältlich:

- Packung mit 1 Durchstechflasche
- Packung mit 1 Durchstechflasche, 6 Injektionsspritzen (je 1 ml), 6 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfern
- Packung mit 1 Durchstechflasche, 6 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit aufgesetzter Nadel und Nadelsicherheitsverschluss und 12 Reinigungstupfern
- Packung mit 2 Durchstechflaschen
- Packung mit 2 Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 1 ml), 12 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfern
- Packung mit 2 Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit aufgesetzter Nadel und Nadelsicherheitsverschluss und 24 Reinigungstupfern
- Packung mit 12 Durchstechflaschen
- Packung mit 12 Durchstechflaschen, 72 Injektionsspritzen (je 1 ml), 72 Injektionsnadeln und 144 Reinigungstupfern
- Packung mit 12 Durchstechflaschen, 72 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit aufgesetzter Nadel und Nadelsicherheitsverschluss und 144 Reinigungstupfern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### Pharmazeutischer Unternehmer:

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

#### Hersteller:

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+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

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Тел.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Тел.: +45 44824000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Тел.: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Тел.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Тηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Тел.: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Тел.: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Тел.: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Тел.: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Сими: +354 535 7000

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Тел./Тел.: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Тел.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Тел.: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme BV  
Тел.: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Тел.: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Тел.: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Тел.: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Тел.: +351 21 4465700  
clie@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Тел.: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Тел.: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Тел.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

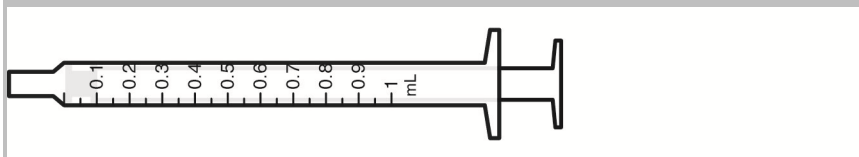
**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

## WIE SIE INTRONA SELBST INJIZIEREN

### *Spritze ohne eine aufgesetzte Nadel*



Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie IntronA selbst injizieren (sich selbst spritzen). Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt. Ihr Arzt oder sein/e Assistent/in wird Ihnen zeigen, wie Sie IntronA selbst injizieren. Versuchen Sie nicht, die Selbstinjektion durchzuführen, bevor Sie sich nicht sicher sind, die Vorgehensweise und die Erfordernisse der Selbstinjektion verstanden zu haben.

### Vorbereitung

Stellen Sie die notwendigen Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:

- Eine Durchstechflasche IntronA Injektionslösung;
- Eine Spritze (z. B. 1 ml);
- Eine Nadel für die subkutane Injektion (zum Beispiel 0,4 x 13 mm [27 Gauge 0,5 Inch]);
- Einen Reinigungstopfer.

Waschen Sie Ihre Hände gründlich.

### Abmessen der IntronA-Dosis

Entfernen Sie die Verschlusskappe von der Durchstechflasche. Handelt es sich um eine Mehrfachdosis-Durchstechflasche, so müssen Sie die Verschlusskappe nur bei der Entnahme der ersten Dosis entfernen. Reinigen Sie den Gummistopfen mit einem Reinigungstopfer an der Oberseite der Durchstechflasche, die die IntronA-Lösung enthält.

Nehmen Sie die Spritze aus der Verpackung. Berühren Sie dabei nicht das vordere Ende der Spritze.

Nehmen Sie die Nadel und setzen Sie sie fest auf das vordere Ende der Spritze auf.

Entfernen Sie die Nadelschutzkappe, ohne die Nadel zu berühren und füllen Sie die Nadel mit Luft, indem Sie den Kolben bis zu der Stelle aufziehen, die der von Ihrem Arzt verschriebenen Dosis entspricht.

Halten Sie die IntronA-Durchstechflasche in einer aufrechten Position, ohne dabei die gereinigte Oberseite der Durchstechflasche mit Ihren Händen zu berühren.

Stechen Sie mit der Nadel in die Durchstechflasche, die die IntronA-Lösung enthält, und injizieren Sie Luft in die Durchstechflasche.

Drehen Sie mit einer Hand die Durchstechflasche und die Spritze um. Vergewissern Sie sich, dass sich die Nadelspitze in der IntronA-Lösung befindet. Ihre andere Hand ist somit frei, um den Kolben zu bewegen. Ziehen Sie den Kolben langsam heraus, um die korrekte, von Ihrem Arzt verschriebene Dosis in die Spritze aufzuziehen.

Ziehen Sie die Nadel aus der Durchstechflasche und kontrollieren Sie, ob sich Luftblasen in der Spritze befinden. Sollten Sie Blasen bemerken, so ziehen Sie den Kolben geringfügig zurück; klopfen Sie leicht an die Spritze, wobei die Nadel nach oben zeigt, bis die Blasen verschwinden. Schieben Sie den Kolben langsam bis zur richtigen Dosierung zurück.

Volumen, das aufgezogen werden muss, um folgende Dosen zu erhalten:

Volumen (ml)	Entsprechende Dosis (Million I.E.), die mit einer IntronA 18 Millionen I.E./3 ml Injektions- oder Infusionslösung aufgezogen wird
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Setzen Sie die Nadelschutzkappe wieder auf und legen Sie die Spritze mit der Nadel auf eine flache Oberfläche.

Vergewissern Sie sich, dass die Lösung Raumtemperatur (bis zu 25 °C) hat. Ist die Lösung kalt, so wärmen Sie die Spritze zwischen Ihren Handflächen an. Kontrollieren Sie vor der Anwendung die Lösung: sie sollte klar und farblos sein. Wenden Sie sie nicht an, wenn Verfärbungen oder Partikel vorliegen. Jetzt können Sie die Injektion vornehmen.

#### Injektion der Lösung

Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Die besten Injektionsstellen sind Gewebe mit einer Fettschicht zwischen Haut und Muskel: Oberschenkel, äußerer Oberarm (um diese Stelle zu verwenden, kann die Hilfe einer weiteren Person nötig sein), Bauch (außer Bauchnabel oder Gürtellinie). Sollten Sie außergewöhnlich schlank sein, so verwenden Sie nur den Oberschenkel oder den äußeren Oberarm zur Injektion.

Wechseln Sie jedes Mal die Injektionsstelle.

Reinigen und desinfizieren Sie die Haut, wo die Injektion durchgeführt werden soll. Warten Sie, bis die Fläche trocken ist. Entfernen Sie die Nadelschutzkappe. Mit einer Hand bilden Sie eine Hautfalte. Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze wie einen Bleistift. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel zwischen 45° und 90° in die Hautfalte. Injizieren Sie die Lösung, indem Sie den Kolben langsam vollständig nach unten drücken. Ziehen Sie die Nadel gerade aus der Haut heraus. Wenn nötig, drücken Sie mehrere Sekunden mit einem kleinen Verband oder einer sterilen Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht massieren. Blutet die Stelle, so decken Sie sie mit einem Pflaster ab.

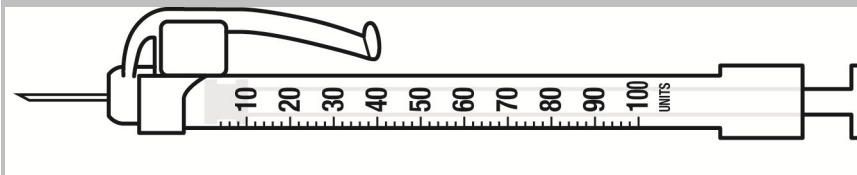
Die Durchstechflasche und die Injektionsmaterialien zum Einmalgebrauch sind zu entsorgen.

Entsorgen Sie die Spritze und die Nadel sicher in einem geschlossenen Behälter.

Achten Sie darauf, Mehrfachdosis-Durchstechflaschen wieder in den Kühlschrank zurückzustellen.

## WIE SIE INTRONA SELBST INJIZIEREN

*Spritze mit einer aufgesetzten Nadel und einem Nadelsicherheitsverschluss*



Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie IntronA selbst injizieren (sich selbst spritzen). Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt. Ihr Arzt oder sein/e Assistent/in wird Ihnen zeigen, wie Sie IntronA selbst injizieren. Versuchen Sie nicht, die Selbstinjektion durchzuführen, bevor Sie sich nicht sicher sind, die Vorgehensweise und die Erfordernisse der Selbstinjektion verstanden zu haben.

### Vorbereitung

Stellen Sie die notwendigen Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:

- Eine Durchstechflasche IntronA Injektionslösung;
- Eine Injektionspritze (1 ml) mit einer aufgesetzten Nadel und einem Nadelsicherheitsverschluss (BD SafetyGlide-Spritze);
- Einen Reinigungstupfer.

Waschen Sie Ihre Hände gründlich.

### Abmessen der IntronA-Dosis

Entfernen Sie die Verschlusskappe von der Durchstechflasche. Handelt es sich um eine Mehrfachdosis-Durchstechflasche, so müssen Sie die Verschlusskappe nur bei der Entnahme der ersten Dosis entfernen. Reinigen Sie den Gummistopfen mit einem Reinigungstupfer an der Oberseite der Durchstechflasche, die die IntronA-Lösung enthält.

Nehmen Sie die Spritze aus der Verpackung. Drehen Sie den Nadelsicherheitsverschluss, um die Anchrägung der Nadelspitze auszurichten oder die Skalierung lesen zu können.

Entfernen Sie die Nadelschutzkappe, ohne die Nadel zu berühren und füllen Sie die Nadel mit Luft, indem Sie den Kolben bis zu der Stelle aufziehen, die der von Ihrem Arzt verschriebenen Dosis entspricht.

Halten Sie die IntronA-Durchstechflasche in einer aufrechten Position, ohne dabei die gereinigte Oberseite der Durchstechflasche mit Ihren Händen zu berühren.

Stechen Sie mit der Nadel in die Durchstechflasche, die die IntronA-Lösung enthält, und injizieren Sie Luft in die Durchstechflasche.

Drehen Sie mit einer Hand die Durchstechflasche und die Spritze um. Vergewissern Sie sich, dass sich die Nadelspitze in der IntronA-Lösung befindet. Ihre andere Hand ist somit frei, um den Kolben zu bewegen. Ziehen Sie den Kolben langsam heraus, um die korrekte, von Ihrem Arzt verschriebene Dosis in die Spritze aufzuziehen (Abbildung A).

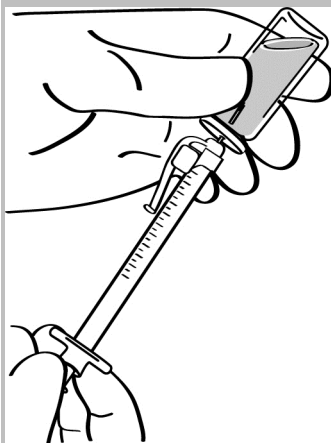


Abbildung A

Ziehen Sie die Nadel aus der Durchstechflasche und kontrollieren Sie, ob sich Luftblasen in der Spritze befinden. Sollten Sie Blasen bemerken, so ziehen Sie den Kolben geringfügig zurück; klopfen Sie leicht an die Spritze, wobei die Nadel nach oben zeigt, bis die Blasen verschwinden. Schieben Sie den Kolben langsam bis zur richtigen Dosierung zurück.

Volumen, das aufgezogen werden muss, um folgende Dosen zu erhalten:

Volumen (ml)	Entsprechende Dosis (Million I.E.), die mit einer IntronA 18 Millionen I.E./3 ml Injektions- oder Infusionslösung aufgezogen wird
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Setzen Sie die Nadelschutzkappe wieder auf und legen Sie die Spritze mit der Nadel auf eine flache Oberfläche.

Vergewissern Sie sich, dass die Lösung Raumtemperatur (bis zu 25 °C) hat. Ist die Lösung kalt, so wärmen Sie die Spritze zwischen Ihren Handflächen an. Kontrollieren Sie vor der Anwendung die Lösung: sie sollte klar und farblos sein. Wenden Sie sie nicht an, wenn Verfärbungen oder Partikel vorliegen. Jetzt können Sie die Injektion vornehmen.

#### Injektion der Lösung

Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Die besten Injektionsstellen sind Gewebe mit einer Fettschicht zwischen Haut und Muskel: Oberschenkel, äußerer Oberarm (um diese Stelle zu verwenden, kann die Hilfe einer weiteren Person nötig sein), Bauch (außer Bauchnabel oder Gürtellinie). Sollten Sie außergewöhnlich schlank sein, so verwenden Sie nur den Oberschenkel oder den äußeren Oberarm zur Injektion.

Wechseln Sie jedes Mal die Injektionsstelle.

Reinigen und desinfizieren Sie die Haut, wo die Injektion durchgeführt werden soll. Warten Sie, bis die Fläche trocken ist. Entfernen Sie die Nadelschutzkappe. Zur Vereinfachung für den Anwender kann der Nadelsicherheitsverschluss gedreht werden, um die Injektion zu erleichtern (Abbildung B).

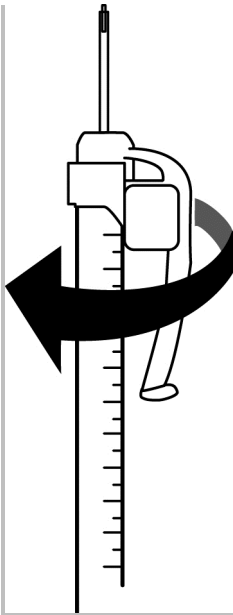


Abbildung B

Mit einer Hand bilden Sie eine Hautfalte. Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze wie einen Bleistift. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel zwischen  $45^\circ$  und  $90^\circ$  in die Hautfalte. Injizieren Sie die Lösung, indem Sie den Kolben langsam vollständig nach unten drücken (Abbildung C).

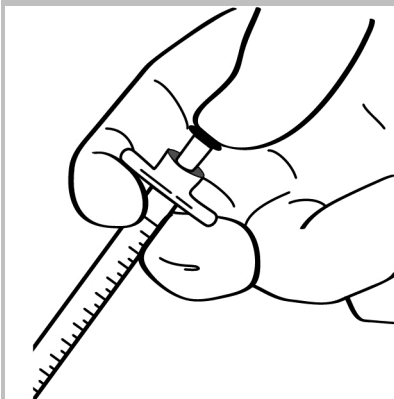


Abbildung C

Ziehen Sie die Nadel gerade aus der Haut heraus. Wenn nötig, drücken Sie mehrere Sekunden mit einem kleinen Verband oder einer sterilen Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht massieren. Blutet die Stelle, so decken Sie sie mit einem Pflaster ab.

Die Durchstechflasche und die Injektionsmaterialien zum Einmalgebrauch sind zu entsorgen. Aktivieren Sie den Schutzmechanismus der Spritze nach Entfernen aus der Injektionsstelle, indem Sie den Sicherheitsverschluss vollständig nach vorne drücken, bis der Sicherheitsverschluss vollständig hochgeschoben und die Nadelspitze bedeckt ist (Abbildung D). Überprüfen Sie visuell, ob der Sicherheitsverschluss vollständig nach vorne bewegt wurde und die Nadelspitze bedeckt ist. Ist eine Aktivierung nicht möglich, entsorgen Sie die Spritze umgehend in einem bewährten Sammelbehälter für spitze Instrumente.. Entsorgen Sie die Spritze mit der aufgesetzten Nadel sicher in einem geschlossenen Behälter.

Achten Sie darauf, Mehrfachdosis-Durchstechflaschen wieder in den Kühlschrank zurückzustellen.

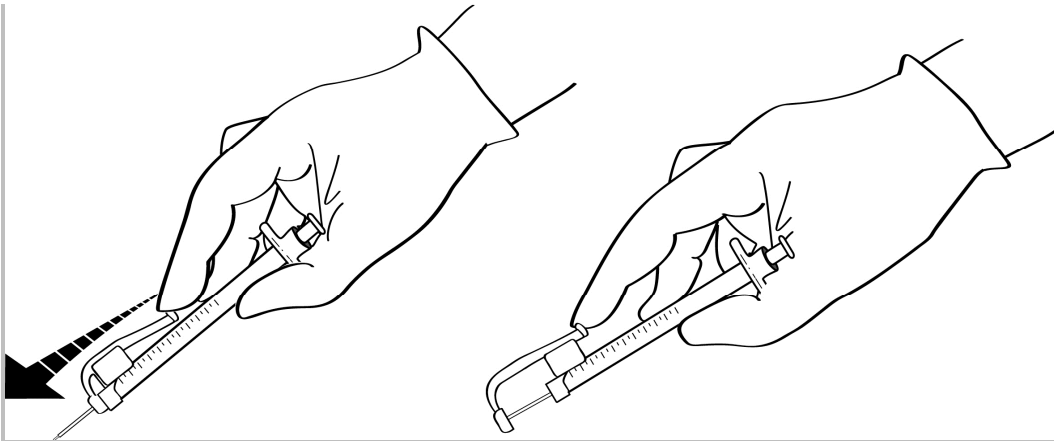


Abbildung D

Bevollmächtigter Vertreter:  
BD, Laagstraat 57, B-9140  
Temse, Belgien

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **IntronA 25 Millionen I.E./2,5 ml Injektions- oder Infusionslösung** Interferon alfa-2b

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist IntronA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IntronA beachten?
3. Wie ist IntronA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist IntronA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist IntronA und wofür wird es angewendet?**

IntronA (Interferon alfa-2b) modifiziert die Reaktionen des Immunsystems und hilft, Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen.

IntronA wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von bestimmten Störungen, die das Blut, das Knochenmark, die Lymphdrüsen oder die Haut betreffen und die sich im Körper ausbreiten können. Dazu gehören Haarzellenleukämie, chronische myeloische Leukämie, multiples Myelom, follikuläre Lymphome, Karzinoidtumor und malignes Melanom.

IntronA wird bei erwachsenen Patienten auch zur Behandlung von chronischer Hepatitis B oder C, die virale Lebererkrankungen sind, eingesetzt.

IntronA wird angewendet in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IntronA beachten?**

##### **IntronA darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Interferon oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- bei vorbestehenden schweren Herzerkrankungen.
- bei schweren Funktionsstörungen der Leber oder Nieren.
- bei fortgeschrittener dekompensierter (unkontrollierter) Lebererkrankung.
- wenn Sie Hepatitis haben und vor kurzem mit immunsuppressiven Arzneimitteln behandelt wurden (nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung).
- bei Krampfanfällen in der Vorgeschichte.
- bei Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte oder wenn Sie eine Organtransplantation

- hatten und Medikamente zur Unterdrückung des Immunsystems einnehmen (Ihr Immunsystem bewahrt Sie vor Infektionen).
- bei einer Schilddrüsenerkrankung, die nicht gut eingestellt ist.
- wenn Sie mit Telbivudin behandelt werden (siehe Abschnitt "Anwendung von IntronA zusammen mit anderen Arzneimitteln").

Kinder und Jugendliche:

- wenn Sie schwerwiegende nervliche oder geistige Störungen hatten, wie z. B. schwere Depression oder Selbstmordgedanken.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie IntronA anwenden,

- wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).
- wenn Sie wegen einer psychischen Erkrankung behandelt werden oder in der Vergangenheit wegen eines Nervenleidens oder einer psychischen Störung, einschließlich Depression (wie z. B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit) oder Selbstmord- oder Mordgedanken behandelt worden sind (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen schweren psychiatrischen Erkrankungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt „IntronA darf nicht angewendet werden“).
- wenn Sie eine Zirrhose oder andere Leberprobleme haben (andere als Hepatitis B oder C).
- wenn Sie Psoriasis haben; sie kann sich während der IntronA-Behandlung verschlechtern.
- wenn Sie IntronA erhalten, können Sie vorübergehend ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie glauben, eine Infektion zu bekommen.
- wenn Sie grippeähnliche Symptome oder andere Infektionen der Atemorgane entwickeln, wie z. B. Fieber, Husten oder jegliche Atemschwierigkeiten, informieren Sie Ihren Arzt.
- wenn Sie ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse bemerken, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie Symptome einer schweren allergischen Reaktion während der Einnahme dieses Arzneimittels entwickeln (wie z. B. Schwierigkeiten beim Atmen, pfeifendes Geräusch beim Atmen oder Nesselsucht), ersuchen Sie sofort um ärztliche Hilfe.
- wenn Sie auch gegen HIV behandelt werden (siehe Abschnitt „Anwendung von IntronA zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Sie eine Organtransplantation entweder der Niere oder der Leber hatten, kann eine Interferon-Behandlung das Risiko einer Abstoßung erhöhen. Besprechen Sie das unbedingt mit Ihrem Arzt.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die IntronA und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von IntronA und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Sie sollten Ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies bei Ihnen auftritt, sollten Sie danach den Mund gründlich ausspülen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals einen Herzanfall oder ein Problem mit dem Herzen hatten; wenn Sie in der Vorgeschichte Unregelmäßigkeiten in der Atmung oder eine Lungenentzündung hatten, oder wenn Sie Probleme mit der Blutgerinnung, der Leber oder der Schilddrüse, Diabetes, Bluthochdruck oder niedrigem Blutdruck hatten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals wegen Depressionen oder anderer psychischer Störungen, Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuchen behandelt worden sind, oder aus der Vorgeschichte Substanzmissbrauch (z. B. Alkohol oder Drogen)

bekannt ist.

Vergessen Sie nicht, Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie das pflanzliche chinesische Arzneimittel Shosaikoto einnehmen.

### **Anwendung von IntronA zusammen mit anderen Arzneimitteln**

IntronA kann die Wirkung von Substanzen verstärken, die beruhigend auf das Nervensystem wirken, was möglicherweise zu Schläfrigkeit führen kann. Sprechen Sie daher mit Ihrem Arzt oder Apotheker über die Einnahme von alkoholischen Getränken, Schlaftabletten, Beruhigungsmitteln oder starken Schmerzmitteln.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Theophyllin oder Aminophyllin gegen Asthma anwenden sowie über alle weiteren Arzneimittel, die Sie derzeit anwenden oder vor kurzem angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, da die Dosierung einiger Arzneimittel unter Umständen angepasst werden muss, so lange Sie mit IntronA behandelt werden.

Patienten, die auch eine HIV-Infektion haben: Laktatazidose oder eine Verschlechterung der Leberfunktion sind Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer hochaktiven anti-retroviralen Therapie (HAART), einer HIV-Behandlung, stehen. Sofern Sie HAART erhalten, kann die zusätzliche Gabe von IntronA und Ribavirin das Risiko einer Laktatazidose und Leberinsuffizienz erhöhen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome hierzu überwachen (bitte lesen Sie auch die Ribavirin-Gebrauchsinformation). Darüber hinaus können Patienten, die mit einer IntronA und Ribavirin-Kombinationstherapie und Zidovudin behandelt werden, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln.

Sofern Sie Telbivudin mit einem pegylierten Interferon alfa-2a oder einem anderen injizierbaren Interferon-Arzneimittel einnehmen, ist das Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie (Taubheitsgefühl, Kribbeln und/oder Brennen in den Armen und/oder Beinen) erhöht. Diese Ereignisse können auch schwerwiegender sein. Deshalb dürfen Sie IntronA nicht anwenden, wenn Sie mit Telbivudin behandelt werden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

### **Anwendung von IntronA zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol**

Während der Behandlung mit IntronA wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. In Studien an trächtigen Tieren lösten Interferone manchmal Fehlgeburten aus. Die Auswirkungen auf die Schwangerschaft beim Menschen sind nicht bekannt.

Wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, müssen beide, männliche und weibliche Patienten, besondere Vorsichtsmaßnahmen beim Geschlechtsverkehr treffen, um eine mögliche Schwangerschaft auszuschließen, da Ribavirin für das ungeborene Kind sehr schädlich sein kann:

- Wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, muss Ihr Schwangerschaftstest vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie müssen während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- Wenn Sie als **Mann** Ribavirin anwenden, dann üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein Kondom zu benutzen. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit, dass Ribavirin in den Körper der Frau gelangt. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im

gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen. Sie müssen während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Deshalb dürfen Sie während der Behandlung mit IntronA kein Kind stillen. Während einer Kombinationstherapie mit Ribavirin beachten Sie den entsprechenden Abschnitt in der Gebrauchsinformation des Ribavirin enthaltenden Arzneimittels.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich nach Anwendung dieses Arzneimittels schläfrig, müde oder verwirrt fühlen.

**IntronA enthält** weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 2,5 ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist IntronA anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Arzt hat IntronA speziell für Sie und Ihren derzeitigen Krankheitszustand verordnet. Teilen Sie sich mit niemandem dieses Medikament.

Ihr Arzt hat die exakte Dosierung zur Anwendung von IntronA entsprechend Ihren individuellen Bedürfnissen ermittelt. Die Dosierung hängt von der jeweils zu behandelnden Krankheit ab.

Wenn Sie sich IntronA selbst spritzen, so vergewissern Sie sich bitte, dass die Dosis, die Ihnen verschrieben wurde, auch sicher in der Medikamentenpackung, die Sie erhalten, zur Verfügung steht. Dosierungen, die dreimal in der Woche verabreicht werden sollen, werden idealerweise jeden zweiten Tag gegeben.

Entsprechend der jeweiligen Erkrankung ist die übliche Anfangsdosis die folgende; die individuellen Dosierungen können jedoch voneinander abweichen und Ihr Arzt kann unter Umständen die Dosis entsprechend Ihren Bedürfnissen anpassen:

Chronische Hepatitis B: 5 bis 10 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Chronische Hepatitis C: *Erwachsene* - 3 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin oder allein. *Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche* - 3 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin (bitte beachten Sie auch die Gebrauchsinformation für Ribavirin).

Haarzellenleukämie: 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Chronische myeloische Leukämie: 4 - 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich subkutan (unter die Haut) injiziert.

Multiples Myelom: 3 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Follikuläres Lymphom: Zusätzlich zur Chemotherapie 5 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Karzinoidtumor: 5 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Malignes Melanom: Einleitende Therapie: 20 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich, 5-mal in der Woche, über einen Zeitraum von 4 Wochen intravenös verabreicht. Erhaltungstherapie: 10 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihnen eine unterschiedliche Dosis für IntronA allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln (z. B. Cytarabin, Ribavirin) verordnet. Wird Ihnen IntronA in Kombination mit anderen Arzneimitteln verschrieben, so beachten Sie auch die Gebrauchsinformationen der in Kombination angewendeten Arzneimittel. Ihr Arzt wird die exakte Dosis und das Dosierungsschema Ihren Bedürfnissen entsprechend festlegen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von IntronA zu stark oder zu schwach ist.

**Subkutane Anwendung:**

IntronA wird normalerweise subkutan angewendet. Dies bedeutet, dass IntronA mit einer kurzen Injektionsnadel in die unmittelbar unter der Haut gelegene Fettschicht injiziert wird. Wenn Sie die Injektion selbst vornehmen, wird Ihnen die Zubereitung und die subkutane Verabreichung der Injektion (unter die Haut) erklärt werden. Detaillierte Anweisungen zur subkutanen Anwendung finden Sie in dieser Gebrauchsinformation (siehe Abschnitt „WIE SIE INTRONA SELBST INJIZIEREN“ am Ende der Gebrauchsinformation).

**Intravenöse Infusion:**

Die Infusion ist unmittelbar vor Anwendung herzustellen. Für die Abmessung der erforderlichen Dosis kann irgendeine der Durchstechflaschen verwendet werden; die Endkonzentration des Interferons in der physiologischen Kochsalzlösung darf jedoch nicht kleiner als 0,3 Millionen I.E./ml sein. Die passende IntronA-Dosis wird der (den) Durchstechflasche(n) entnommen, zu 50 ml einer 9 mg/ml (0,9%ig) physiologischen Kochsalzlösung zur Injektion in einen PVC-Beutel oder eine Glasflasche zur intravenösen Anwendung hinzugefügt und über die Dauer von 20 Minuten verabreicht.

**Kein anderes Arzneimittel darf gleichzeitig mit IntronA infundiert werden.**

Die IntronA-Dosis wird an jedem dafür vorgesehenen Tag verabreicht. Entweder wird IntronA täglich (5- oder 7-mal in der Woche) oder dreimal in der Woche jeden zweiten Tag, z. B. am Montag, Mittwoch und Freitag angewendet. Interferone können ungewöhnliche Müdigkeit verursachen. Wenn Sie sich das Arzneimittel selbst injizieren oder einem Kind verabreichen, so tun Sie dies vor dem Schlafengehen.

Wenden Sie IntronA immer genau nach Anweisung des Arztes an. Erhöhen Sie nicht die empfohlene Dosierung und verabreichen Sie sich das Arzneimittel so lange, wie es verordnet wurde.

**Wenn Sie eine größere Menge von IntronA angewendet haben, als Sie sollten**

Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker auf.

**Wenn Sie die Anwendung von IntronA vergessen haben**

Wenn Sie die Behandlung selbst vornehmen oder wenn Sie ein Kind betreuen, das IntronA in Kombination mit Ribavirin erhält, injizieren Sie die empfohlene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern, und setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort. Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Wenn bei Ihnen vorgesehen ist, dass Sie das Arzneimittel jeden Tag injizieren und Sie unabsichtlich eine komplette Tagesdosis vergessen haben, so setzen Sie die Dosierung am nächsten Tag wie gewohnt fort. Sprechen Sie bei Bedarf mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle der genannten Nebenwirkungen auftreten müssen, so können Sie doch ärztlichen Rat benötigen, wenn sie auftreten.

##### **Psyche und zentrales Nervensystem:**

Im Rahmen einer Behandlung mit IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin werden einige Patienten depressiv, in manchen Fällen traten bei Patienten Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen oder Selbstmordgedanken auf oder sie zeigten aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet). Einige Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Suchen Sie in jedem Fall ärztliche Nothilfe auf, wenn Sie bemerken, dass Sie depressiv werden oder Selbstmordgedanken haben oder Veränderungen in Ihrem Verhalten feststellen. Vielleicht hilft es Ihnen, Familienangehörige oder enge Freunde zu bitten, Sie bei der Erkennung von etwaigen Anzeichen einer Depression oder von Verhaltensänderungen zu unterstützen.

*Kinder und Jugendliche* neigen besonders dazu, während der Behandlung mit IntronA und Ribavirin Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie eine Notfallbehandlung in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat, sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

##### **Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche):**

Während der einjährigen Behandlung mit IntronA in Kombination mit Ribavirin wiesen manche Kinder und Jugendliche nicht die zu erwartende Körpergrößen- und Gewichtszunahme auf. Manche Kinder erreichten innerhalb von 10-12 Jahren nach Behandlungsende nicht ihre zu erwartende Körpergröße.

Treten einige der folgenden Nebenwirkungen auf, so wenden Sie IntronA nicht weiter an und informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder begeben Sie sich zur Notaufnahme Ihres nächstgelegenen Krankenhauses:

- Anschwellen von Händen, Füßen, Fußknöcheln, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, was Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen kann; Nesselsucht; Ohnmacht.
- Dies alles sind sehr schwerwiegende Nebenwirkungen. Treten diese bei Ihnen auf, so kann dies auf eine schwere allergische Reaktion auf IntronA zurückzuführen sein. Es kann sein, dass Sie umgehend ärztliche Hilfe oder die Einweisung in ein Krankenhaus benötigen. Diese sehr schwerwiegenden Nebenwirkungen treten sehr selten auf.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- Brustschmerzen oder anhaltender und schwerer Husten; unregelmäßiger oder beschleunigter Herzschlag; Kurzatmigkeit, Verwirrtheit, Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln oder Schmerz in den Händen und Füßen; Anfälle (Krämpfe); Schlaf-, Denk- und Konzentrationsstörungen, veränderter mentaler Zustand; Selbstmordgedanken, Selbstmordversuch, verändertes Verhalten oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Halluzinationen; schwere Magenschmerzen; schwarzer oder teerartiger Stuhl; Blut im Stuhl oder im Urin, schweres Nasenbluten; wachartige Blässe, hoher Blutzuckerspiegel, Fieber oder Schüttelfrost ein paar Wochen nach Behandlungsbeginn, Rückenschmerzen im unteren Bereich oder Schmerzen in der Seite, schwieriges Wasserlassen, Probleme an den Augen oder Seh- oder Hörstörungen, Hörverlust, schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung oder wunde Stellen der Haut oder der Schleimhaut.
- Dies kann auf schwere Nebenwirkungen hinweisen, die umgehend ärztlicher Hilfe bedürfen. Ihr Arzt wird Ihr Blut untersuchen, um sich zu vergewissern, dass die Zahl Ihrer weißen Blutzellen (Zellen für die Bekämpfung von Infektionen), Ihre roten Blutzellen (Zellen, die Eisen und Sauerstoff transportieren) und Ihre Blutplättchen (Blutgerinnungszellen) sowie andere Laborwerte einen

akzeptablen Wert haben. Es wurde eine mäßige und für gewöhnlich reversible Verminderung der drei Blutzellreihen – weiße Blutzellen, rote Blutzellen und Blutplättchen – beobachtet.

Zu Beginn der Behandlung verursacht IntronA gewöhnlich grippeähnliche Krankheitszeichen mit Fieber, Ermüdung, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schüttelfrost/Muskelsteifheit. Ihr Arzt kann Ihnen unter Umständen Paracetamol empfehlen, wenn diese Symptome auftreten.

Die nachfolgend aufgelisteten möglichen Nebenwirkungen sind entsprechend der Häufigkeit ihres Auftretens geordnet:

<b>Sehr häufig</b>	(betrifft mehr als 1 Anwender von 10)
<b>Häufig</b>	(betrifft 1 bis 10 Anwender von 100)
<b>Gelegentlich</b>	(betrifft 1 bis 10 Anwender von 1.000)
<b>Selten</b>	(betrifft 1 bis 10 Anwender von 10.000)
<b>Sehr selten</b>	(betrifft weniger als 1 Anwender von 10.000)
<b>Nicht bekannt</b>	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden berichtet:

*Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen:*

Schmerzen, Schwellung und Rötung oder Hautschäden an der Injektionsstelle, Haarausfall, Schwindel, Veränderungen des Appetits, Magen- oder Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Virusinfektion, Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit, Angstgefühl, Halsschmerzen und Schmerzen beim Schlucken, Müdigkeit, Schüttelfrost/Muskelsteifheit, Fieber, grippeähnliche Symptome, allgemeines Unwohlsein, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust, Erbrechen, Reizbarkeit, Schwächegefühl, Gefühlsschwankungen, Husten (manchmal schwerwiegend), Kurzatmigkeit, Jucken, Hauttrockenheit, Hautausschlag, plötzliche und schwere Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Skelett-/Muskelschmerzen, Veränderungen der Blut-Laborwerte einschließlich Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen. Einige Kinder zeigten eine Abnahme ihrer Wachstumsrate (Körpergröße und Körpergewicht).

*Häufig berichtete Nebenwirkungen:*

Durst, Austrocknung, Bluthochdruck, Migräne, geschwollene Drüsen, Hitzegefühl, Menstruationsstörungen, vermindertes Interesse am Sex, Vaginalprobleme, Schmerzen in der Brust, Hodenschmerzen, Schilddrüsenprobleme, Zahnfleischrötung, Mundtrockenheit, Rötung oder Entzündung im Bereich des Mundes oder der Zunge, Zahnschmerzen oder Zahnprobleme, Herpes simplex (Fieberbläschen), Geschmacksveränderungen, Magenverstimmung, Verdauungsstörungen (Sodbrennen), Verstopfung, Lebervergrößerung (Leberprobleme, manchmal schwerwiegend), lockerer Stuhlgang, Bettnässen bei Kindern, Entzündung der Nebenhöhlen, Bronchitis, Schmerzen am Auge, Probleme am Tränenkanal, Bindehautentzündung („Rötung am Auge“), körperliche Unruhe, Schläfrigkeit, Schlafwandeln, Verhaltensstörungen, Nervosität, verstopfte oder laufende Nase, Niesen, schnelles Atmen, Blässe, Hautrötung, Bluterguss, Haut- oder Nagelprobleme, Psoriasis (neu oder verschlimmert), vermehrtes Schwitzen, vermehrter Harndrang, leichtes Zittern, vermindertes Tastgefühl, Arthritis.

*Gelegentlich berichtete Nebenwirkungen:*

Bakterielle Infektion und Kribbeln.

*Selten berichtete Nebenwirkungen:*

Lungenentzündung.

*Sehr selten berichtete Nebenwirkungen:*

Niedriger Blutdruck, geschwollenes Gesicht, Diabetes, Krämpfe im Bein, Rückenschmerzen, Nierenprobleme, Schädigung an den Nerven, Zahnfleischbluten, aplastische Anämie (eine Erkrankung, die mit Verminderung sämtlicher Blutkörperchen einhergeht). Über Erythrozytenaplasie, eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert, wurde

berichtet. Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.

Sehr selten wurde über Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen der Gelenke, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist) berichtet. Sehr selten trat Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten. Fälle von Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle) wurden berichtet. Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome haben.

*Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit:*

Veränderungen am Zahnfleisch und den Zähnen, veränderter geistiger Zustand, Bewusstlosigkeit, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht (Quaddeln), Angioödem (Anschwellen der Hände, Füße, Knöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, welches zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen kann), Bronchokonstriktion (eine Verengung der Atemwege) und Anaphylaxie (eine schwere allergische Reaktion des ganzen Körpers).

Außerdem wurde bei der Anwendung von IntronA über das Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (eine entzündliche Autoimmunerkrankung, bei der Augen, Haut, Ohrmembranen, Hirn und Rückenmark betroffen sind) sowie über Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen, Manie (übertriebene oder unangemessene gehobene Stimmung), bipolare Störungen (Stimmungsstörungen mit abwechselnden Phasen von Traurigkeit und Erregung), Herzinsuffizienz, Perikarderguss (Flüssigkeitsansammlung zwischen dem Herzbeutel und dem Herzen selbst) und Lungenfibrose (Vernarbung an der Lunge) berichtet.

Pulmonale arterielle Hypertonie - eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Insbesondere kann dies bei Patienten mit Risikofaktoren, wie z. B. HIV-Infektion oder schweren Lebererkrankungen (Zirrhose), auftreten. Die Nebenwirkungen können zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung auftreten; in der Regel ist dies einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit IntronA der Fall.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist IntronA aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Verpackung nach „EXP/Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Nicht einfrieren.

Für Kurzreisen kann die Injektionslösung außerhalb des Kühlschranks bei bis zu 25 °C für einen Zeitraum bis zu 7 Tagen vor dem Gebrauch aufbewahrt werden. IntronA kann innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraumes jederzeit in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Wird das Arzneimittel innerhalb dieses 7-Tage-Zeitraumes nicht angewendet, sollte es entsorgt werden.

Ist das Behältnis erst einmal geöffnet, so kann das Arzneimittel bis zu 28 Tage bei 2 °C–8 °C gelagert werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Veränderungen im Aussehen von IntronA bemerken.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was IntronA enthält

- Der Wirkstoff ist: rekombinantes Interferon alfa-2b. Jede Durchstechflasche enthält 25 Millionen I.E. in 2,5 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.
- 1 ml Lösung enthält 10 Millionen I.E. Interferon alfa-2b

### Wie IntronA aussieht und Inhalt der Packung

IntronA wird angeboten als Injektions- oder Infusionslösung.

Die klare und farblose Lösung ist in einer Durchstechflasche aus Glas abgefüllt.

IntronA ist in zwölf verschiedenen Packungsgrößen erhältlich:

- Packung mit 1 Durchstechflasche
- Packung mit 1 Durchstechflasche, 6 Injektionsspritzen (je 1 ml), 6 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfern
- Packung mit 1 Durchstechflasche, 6 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit aufgesetzter Nadel und Nadelsicherheitsverschluss und 12 Reinigungstupfern
- Packung mit 1 Durchstechflasche, 6 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit aufgesetzter Nadel und 12 Reinigungstupfern
- Packung mit 2 Durchstechflaschen
- Packung mit 2 Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 1 ml), 12 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfern
- Packung mit 2 Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit aufgesetzter Nadel und Nadelsicherheitsverschluss und 24 Reinigungstupfern
- Packung mit 2 Durchstechflaschen, 12 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit aufgesetzter Nadel und 24 Reinigungstupfern
- Packung mit 12 Durchstechflaschen
- Packung mit 12 Durchstechflaschen, 72 Injektionsspritzen (je 1 ml), 72 Injektionsnadeln und 144 Reinigungstupfern
- Packung mit 12 Durchstechflaschen, 72 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit aufgesetzter Nadel und Nadelsicherheitsverschluss und 144 Reinigungstupfern
- Packung mit 12 Durchstechflaschen, 72 Injektionsspritzen (je 1 ml) mit aufgesetzter Nadel und 144 Reinigungstupfern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### Pharmazeutischer Unternehmer:

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

#### Hersteller:

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**Belgique/België/Belgien**  
MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpoc\_belux@merck.com

**България**  
Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**  
Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**  
MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**  
MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**  
Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**  
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
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

**Lietuva**  
UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**  
MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**  
MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**  
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**  
Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**  
MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**  
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**  
MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**  
Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 4465700  
clic@merck.com

**România**  
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**  
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

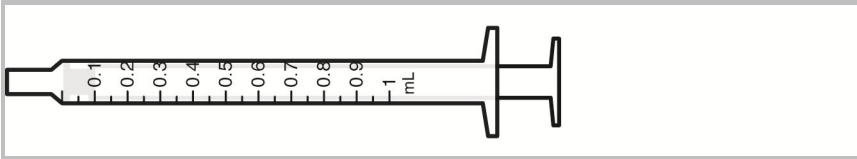
**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

## WIE SIE INTRONA SELBST INJIZIEREN

### Spritze ohne eine aufgesetzte Nadel



Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie IntronA selbst injizieren (sich selbst spritzen). Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt. Ihr Arzt oder sein/e Assistent/in wird Ihnen zeigen, wie Sie IntronA selbst injizieren. Versuchen Sie nicht, die Selbstinjektion durchzuführen, bevor Sie sich nicht sicher sind, die Vorgehensweise und die Erfordernisse der Selbstinjektion verstanden zu haben.

### Vorbereitung

Stellen Sie die notwendigen Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:

- Eine Durchstechflasche IntronA Injektionslösung;
- Eine Spritze (z. B. 1 ml);
- Eine Nadel für die subkutane Injektion (zum Beispiel 0,4 x 13 mm [27 Gauge 0,5 Inch]);
- Einen Reinigungstopfer.

Waschen Sie Ihre Hände gründlich.

### Abmessen der IntronA-Dosis

Entfernen Sie die Verschlusskappe von der Durchstechflasche. Handelt es sich um eine Mehrfachdosis-Durchstechflasche, so müssen Sie die Verschlusskappe nur bei der Entnahme der ersten Dosis entfernen. Reinigen Sie den Gummistopfen mit einem Reinigungstopfer an der Oberseite der Durchstechflasche, die die IntronA-Lösung enthält.

Nehmen Sie die Spritze aus der Verpackung. Berühren Sie dabei nicht das vordere Ende der Spritze.

Nehmen Sie die Nadel und setzen Sie sie fest auf das vordere Ende der Spritze auf.

Entfernen Sie die Nadelschutzkappe, ohne die Nadel zu berühren und füllen Sie die Nadel mit Luft, indem Sie den Kolben bis zu der Stelle aufziehen, die der von Ihrem Arzt verschriebenen Dosis entspricht.

Halten Sie die IntronA-Durchstechflasche in einer aufrechten Position, ohne dabei die gereinigte Oberseite der Durchstechflasche mit Ihren Händen zu berühren.

Stechen Sie mit der Nadel in die Durchstechflasche, die die IntronA-Lösung enthält, und injizieren Sie Luft in die Durchstechflasche.

Drehen Sie mit einer Hand die Durchstechflasche und die Spritze um. Vergewissern Sie sich, dass sich die Nadelspitze in der IntronA-Lösung befindet. Ihre andere Hand ist somit frei, um den Kolben zu bewegen. Ziehen Sie den Kolben langsam heraus, um die korrekte, von Ihrem Arzt verschriebene Dosis in die Spritze aufzuziehen.

Ziehen Sie die Nadel aus der Durchstechflasche und kontrollieren Sie, ob sich Luftblasen in der Spritze befinden. Sollten Sie Blasen bemerken, so ziehen Sie den Kolben geringfügig zurück; klopfen Sie leicht an die Spritze, wobei die Nadel nach oben zeigt, bis die Blasen verschwinden. Schieben Sie den Kolben langsam bis zur richtigen Dosierung zurück.

Volumen, das aufgezogen werden muss, um folgende Dosen zu erhalten:

Volumen (ml)	Entsprechende Dosis (Million I.E.), die mit einer IntronA 25 Millionen I.E./2,5 ml Injektions- oder Infusionslösung aufgezogen wird
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Setzen Sie die Nadelschutzkappe wieder auf und legen Sie die Spritze mit der Nadel auf eine flache Oberfläche.

Vergewissern Sie sich, dass die Lösung Raumtemperatur (bis zu 25 °C) hat. Ist die Lösung kalt, so wärmen Sie die Spritze zwischen Ihren Handflächen an. Kontrollieren Sie vor der Anwendung die Lösung: sie sollte klar und farblos sein. Wenden Sie sie nicht an, wenn Verfärbungen oder Partikel vorliegen. Jetzt können Sie die Injektion vornehmen.

#### Injektion der Lösung

Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Die besten Injektionsstellen sind Gewebe mit einer Fettschicht zwischen Haut und Muskel: Oberschenkel, äußerer Oberarm (um diese Stelle zu verwenden, kann die Hilfe einer weiteren Person nötig sein), Bauch (außer Bauchnabel oder Gürtellinie). Sollten Sie außergewöhnlich schlank sein, so verwenden Sie nur den Oberschenkel oder den äußeren Oberarm zur Injektion.

Wechseln Sie jedes Mal die Injektionsstelle.

Reinigen und desinfizieren Sie die Haut, wo die Injektion durchgeführt werden soll. Warten Sie, bis die Fläche trocken ist. Entfernen Sie die Nadelschutzkappe. Mit einer Hand bilden Sie eine Hautfalte. Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze wie einen Bleistift. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel zwischen 45° und 90° in die Hautfalte. Injizieren Sie die Lösung, indem Sie den Kolben langsam vollständig nach unten drücken.

Ziehen Sie die Nadel gerade aus der Haut heraus. Wenn nötig, drücken Sie mehrere Sekunden mit einem kleinen Verband oder einer sterilen Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht massieren. Blutet die Stelle, so decken Sie sie mit einem Pflaster ab.

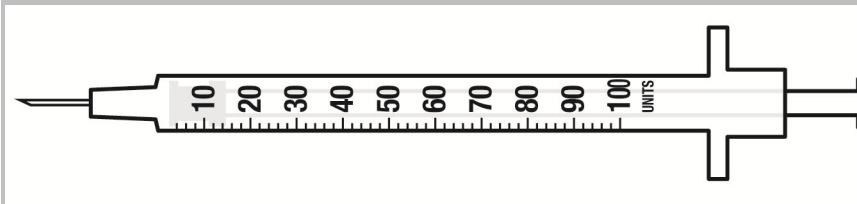
Die Durchstechflasche und die Injektionsmaterialien zum Einmalgebrauch sind zu entsorgen.

Entsorgen Sie die Spritze und die Nadel sicher in einem geschlossenen Behälter.

Achten Sie darauf, Mehrfachdosis-Durchstechflaschen wieder in den Kühlschrank zurückzustellen.

## WIE SIE INTRONA SELBST INJIZIEREN

### Spritze mit einer aufgesetzten Nadel



Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie IntronA selbst injizieren (sich selbst spritzen). Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt. Ihr Arzt oder sein/e Assistent/in wird Ihnen zeigen, wie Sie IntronA selbst injizieren. Versuchen Sie nicht, die Selbstinjektion durchzuführen, bevor Sie sich nicht sicher sind, die Vorgehensweise und die Erfordernisse der Selbstinjektion verstanden zu haben.

#### Vorbereitung

Stellen Sie die notwendigen Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:

- Eine Durchstechflasche IntronA Injektionslösung;
- Eine Spritze mit einer aufgesetzten Nadel zur subkutanen Injektion;
- Einen Reinigungstupfer.

Waschen Sie Ihre Hände gründlich.

#### Abmessen der IntronA-Dosis

Entfernen Sie die Verschlusskappe von der Durchstechflasche. Handelt es sich um eine Mehrfachdosis-Durchstechflasche, so müssen Sie die Verschlusskappe nur bei der Entnahme der ersten Dosis entfernen. Reinigen Sie den Gummistopfen mit einem Reinigungstupfer an der Oberseite der Durchstechflasche, die die IntronA-Lösung enthält.

Nehmen Sie die Spritze aus der Verpackung. Stellen Sie sicher, dass die Nadel mit der Nadelschutzkappe fest auf der Spritze aufsitzt, indem Sie, während Sie die Nadelschutzkappe drehen, diese herunterdrücken.

Entfernen Sie die Nadelschutzkappe, ohne die Nadel zu berühren und füllen Sie die Nadel mit Luft, indem Sie den Kolben bis zu der Stelle aufziehen, die der von Ihrem Arzt verschriebenen Dosis entspricht.

Halten Sie die IntronA-Durchstechflasche in einer aufrechten Position, ohne dabei die gereinigte Oberseite der Durchstechflasche mit Ihren Händen zu berühren.

Stechen Sie mit der Nadel in die Durchstechflasche, die die IntronA-Lösung enthält, und injizieren Sie Luft in die Durchstechflasche.

Drehen Sie mit einer Hand die Durchstechflasche und die Spritze um. Vergewissern Sie sich, dass sich die Nadelspitze in der IntronA-Lösung befindet. Ihre andere Hand ist somit frei, um den Kolben zu bewegen. Ziehen Sie den Kolben langsam heraus, um die korrekte, von Ihrem Arzt verschriebene Dosis in die Spritze aufzuziehen.

Ziehen Sie die Nadel aus der Durchstechflasche und kontrollieren Sie, ob sich Luftblasen in der Spritze befinden. Sollten Sie Blasen bemerken, so ziehen Sie den Kolben geringfügig zurück; klopfen Sie leicht an die Spritze, wobei die Nadel nach oben zeigt, bis die Blasen verschwinden. Schieben Sie den Kolben langsam bis zur richtigen Dosierung zurück.

Volumen, das aufgezogen werden muss, um folgende Dosen zu erhalten:

Volumen (ml)	Entsprechende Dosis (Million I.E.), die mit einer IntronA 25 Millionen I.E./2,5 ml Injektions- oder Infusionslösung aufgezogen wird
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Setzen Sie die Nadelschutzkappe wieder auf und legen Sie die Spritze mit der Nadel auf eine flache Oberfläche.

Vergewissern Sie sich, dass die Lösung Raumtemperatur (bis zu 25 °C) hat. Ist die Lösung kalt, so wärmen Sie die Spritze zwischen Ihren Handflächen an. Kontrollieren Sie vor der Anwendung die Lösung: sie sollte klar und farblos sein. Wenden Sie sie nicht an, wenn Verfärbungen oder Partikel vorliegen. Jetzt können Sie die Injektion vornehmen.

#### Injektion der Lösung

Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Die besten Injektionsstellen sind Gewebe mit einer Fettschicht zwischen Haut und Muskel: Oberschenkel, äußerer Oberarm (um diese Stelle zu verwenden, kann die Hilfe einer weiteren Person nötig sein), Bauch (außer Bauchnabel oder Gürtellinie). Sollten Sie außergewöhnlich schlank sein, so verwenden Sie nur den Oberschenkel oder den äußeren Oberarm zur Injektion.

Wechseln Sie jedes Mal die Injektionsstelle.

Reinigen und desinfizieren Sie die Haut, wo die Injektion durchgeführt werden soll. Warten Sie, bis die Fläche trocken ist. Entfernen Sie die Nadelschutzkappe. Mit einer Hand bilden Sie eine Hautfalte. Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze wie einen Bleistift. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel zwischen 45° und 90° in die Hautfalte. Injizieren Sie die Lösung, indem Sie den Kolben langsam vollständig nach unten drücken. Ziehen Sie die Nadel gerade aus der Haut heraus. Wenn nötig, drücken Sie mehrere Sekunden mit einem kleinen Verband oder einer sterilen Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht massieren. Blutet die Stelle, so decken Sie sie mit einem Pflaster ab.

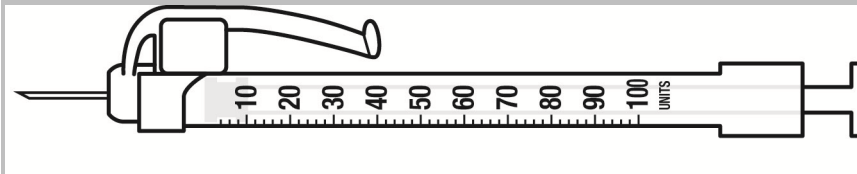
Die Durchstechflasche und die Injektionsmaterialien zum Einmalgebrauch sind zu entsorgen.

Entsorgen Sie die Spritze mit der aufgesetzten Nadel sicher in einem geschlossenen Behälter.

Achten Sie darauf, Mehrfachdosis-Durchstechflaschen wieder in den Kühlschrank zurückzustellen.

## WIE SIE INTRONA SELBST INJIZIEREN

Spritze mit einer aufgesetzten Nadel und einem Nadelsicherheitsverschluss



Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie IntronA selbst injizieren (sich selbst spritzen). Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt. Ihr Arzt oder sein/e Assistent/in wird Ihnen zeigen, wie Sie IntronA selbst injizieren. Versuchen Sie nicht, die Selbstinjektion durchzuführen, bevor Sie sich nicht sicher sind, die Vorgehensweise und die Erfordernisse der Selbstinjektion verstanden zu haben.

### Vorbereitung

Stellen Sie die notwendigen Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:

- Eine Durchstechflasche IntronA Injektionslösung;
- Eine Injektionspritze (1 ml) mit einer aufgesetzten Nadel und einem Nadelsicherheitsverschluss (BD SafetyGlide-Spritze);
- Einen Reinigungstupfer.

Waschen Sie Ihre Hände gründlich.

### Abmessen der IntronA-Dosis

Entfernen Sie die Verschlusskappe von der Durchstechflasche. Handelt es sich um eine Mehrfachdosis-Durchstechflasche, so müssen Sie die Verschlusskappe nur bei der Entnahme der ersten Dosis entfernen. Reinigen Sie den Gummistopfen mit einem Reinigungstupfer an der Oberseite der Durchstechflasche, die die IntronA-Lösung enthält.

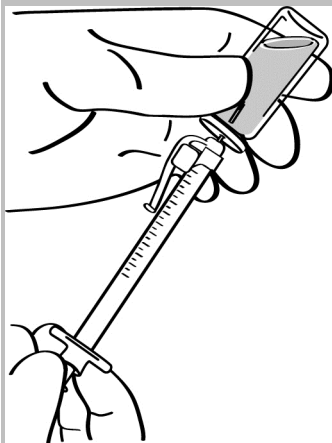
Nehmen Sie die Spritze aus der Verpackung. Drehen Sie den Nadelsicherheitsverschluss um die Anchrägung der Nadelspitze auszurichten oder die Skalierung lesen zu können.

Entfernen Sie die Nadelschutzkappe, ohne die Nadel zu berühren und füllen Sie die Nadel mit Luft, indem Sie den Kolben bis zu der Stelle aufziehen, die der von Ihrem Arzt verschriebenen Dosis entspricht.

Halten Sie die IntronA-Durchstechflasche in einer aufrechten Position, ohne dabei die gereinigte Oberseite der Durchstechflasche mit Ihren Händen zu berühren.

Stechen Sie mit der Nadel in die Durchstechflasche, die die IntronA-Lösung enthält, und injizieren Sie Luft in die Durchstechflasche.

Drehen Sie mit einer Hand die Durchstechflasche und die Spritze um. Vergewissern Sie sich, dass sich die Nadelspitze in der IntronA-Lösung befindet. Ihre andere Hand ist somit frei, um den Kolben zu bewegen. Ziehen Sie den Kolben langsam heraus, um die korrekte, von Ihrem Arzt verschriebene Dosis in die Spritze aufzuziehen (Abbildung A).



## Abbildung A

Ziehen Sie die Nadel aus der Durchstechflasche und kontrollieren Sie, ob sich Luftblasen in der Spritze befinden. Sollten Sie Blasen bemerken, so ziehen Sie den Kolben geringfügig zurück; klopfen Sie leicht an die Spritze, wobei die Nadel nach oben zeigt, bis die Blasen verschwinden. Schieben Sie den Kolben langsam bis zur richtigen Dosierung zurück.

Volumen, das aufgezogen werden muss, um folgende Dosen zu erhalten:

Volumen (ml)	Entsprechende Dosis (Million I.E.), die mit einer IntronA 25 Millionen I.E./2,5 ml Injektions- oder Infusionslösung aufgezogen wird
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Setzen Sie die Nadelschutzkappe wieder auf und legen Sie die Spritze mit der Nadel auf eine flache Oberfläche.

Vergewissern Sie sich, dass die Lösung Raumtemperatur (bis zu 25 °C) hat. Ist die Lösung kalt, so wärmen Sie die Spritze zwischen Ihren Handflächen an. Kontrollieren Sie vor der Anwendung die Lösung: sie sollte klar und farblos sein. Wenden Sie sie nicht an, wenn Verfärbungen oder Partikel vorliegen. Jetzt können Sie die Injektion vornehmen.

### Injektion der Lösung

Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Die besten Injektionsstellen sind Gewebe mit einer Fettschicht zwischen Haut und Muskel: Oberschenkel, äußerer Oberarm (um diese Stelle zu verwenden, kann die Hilfe einer weiteren Person nötig sein), Bauch (außer Bauchnabel oder Gürtellinie). Sollten Sie außergewöhnlich schlank sein, so verwenden Sie nur den Oberschenkel oder den äußeren Oberarm zur Injektion.

Wechseln Sie jedes Mal die Injektionsstelle.

Reinigen und desinfizieren Sie die Haut, wo die Injektion durchgeführt werden soll. Warten Sie, bis die Fläche trocken ist. Entfernen Sie die Nadelschutzkappe. Zur Vereinfachung für den Anwender kann der Nadelsicherheitsverschluss gedreht werden, um die Injektion zu erleichtern (Abbildung B).

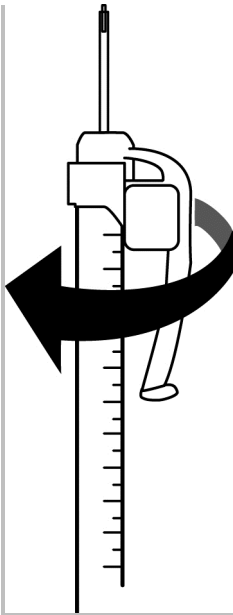


Abbildung B

Mit einer Hand bilden Sie eine Hautfalte. Mit der anderen Hand halten Sie die Spritze wie einen Bleistift. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel zwischen  $45^\circ$  und  $90^\circ$  in die Hautfalte. Injizieren Sie die Lösung, indem Sie den Kolben langsam vollständig nach unten drücken (Abbildung C).

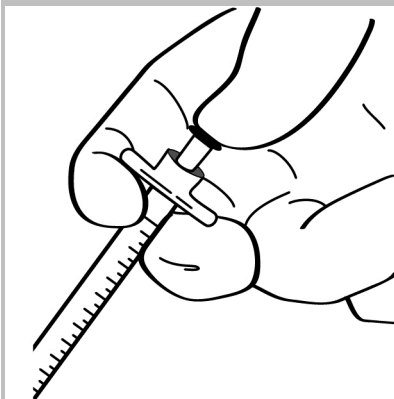
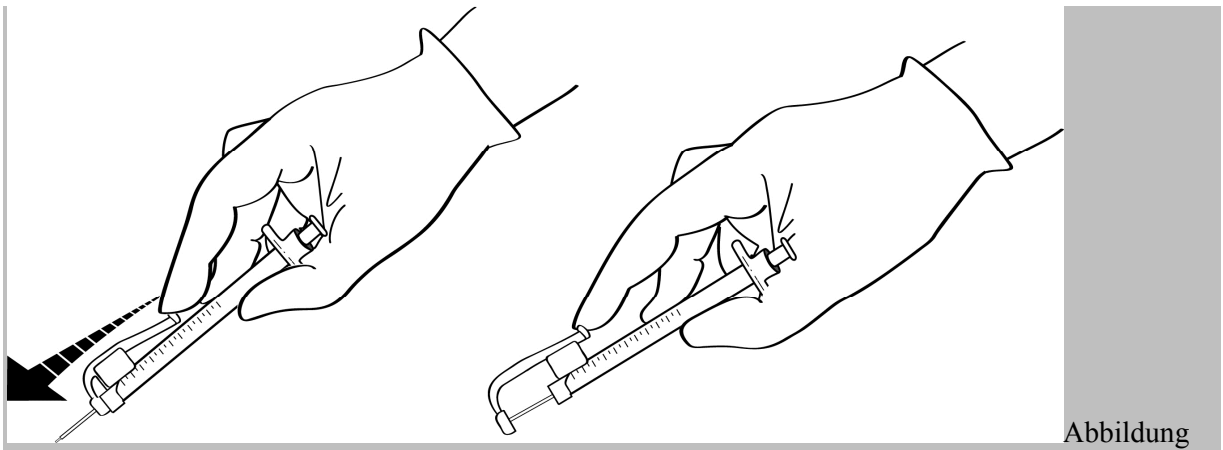


Abbildung C

Ziehen Sie die Nadel gerade aus der Haut heraus. Wenn nötig, drücken Sie mehrere Sekunden mit einem kleinen Verband oder einer sterilen Gaze auf die Injektionsstelle. Die Injektionsstelle nicht massieren. Blutet die Stelle, so decken Sie sie mit einem Pflaster ab.

Die Durchstechflasche und die Injektionsmaterialien zum Einmalgebrauch sind zu entsorgen. Aktivieren Sie den Schutzmechanismus der Spritze nach Entfernen aus der Injektionsstelle, indem Sie den Sicherheitsverschluss vollständig nach vorne drücken, bis der Sicherheitsverschluss vollständig hochgeschoben und die Nadelspitze bedeckt ist (Abbildung D). Überprüfen Sie visuell, ob der Sicherheitsverschluss vollständig nach vorne bewegt wurde und die Nadelspitze bedeckt ist. Ist eine Aktivierung nicht möglich, entsorgen Sie die Spritze umgehend in einem bewährten Sammelbehälter für spitze Instrumente. Entsorgen Sie die Spritze mit der aufgesetzten Nadel sicher in einem geschlossenen Behälter.

Achten Sie darauf, Mehrfachdosis-Durchstechflaschen wieder in den Kühlschrank zurückzustellen.



Abbildung

D

Bevollmächtigter Vertreter:  
BD, Laagstraat 57, B-9140  
Temse, Belgien

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **IntronA 18 Millionen I.E. Injektionslösung in einem Mehrfachdosierungs-Pen Interferon alfa-2b**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist IntronA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IntronA beachten?
3. Wie ist IntronA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist IntronA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist IntronA und wofür wird es angewendet?**

IntronA (Interferon alfa-2b) modifiziert die Reaktionen des Immunsystems und hilft, Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen.

IntronA wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von bestimmten Störungen, die das Blut, das Knochenmark, die Lymphdrüsen oder die Haut betreffen und die sich im Körper ausbreiten können. Dazu gehören Haarzellenleukämie, chronische myeloische Leukämie, multiples Myelom, follikuläre Lymphome, Karzinoidtumor und malignes Melanom.

IntronA wird bei erwachsenen Patienten auch zur Behandlung von chronischer Hepatitis B oder C, die virale Lebererkrankungen sind, eingesetzt.

IntronA wird angewendet in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IntronA beachten?**

##### **IntronA darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Interferon oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- bei vorbestehenden schweren Herzerkrankungen.
- bei schweren Funktionsstörungen der Leber oder Nieren.
- bei fortgeschrittener dekompensierter (unkontrollierter) Lebererkrankung.
- wenn Sie Hepatitis haben und vor kurzem mit immunsuppressiven Arzneimitteln behandelt wurden (nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung).
- bei Krampfanfällen in der Vorgeschichte.
- bei Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte oder wenn Sie eine Organtransplantation

- hatten und Medikamente zur Unterdrückung des Immunsystems einnehmen (Ihr Immunsystem bewahrt Sie vor Infektionen).
- bei einer Schilddrüsenerkrankung, die nicht gut eingestellt ist.
- wenn Sie mit Telbivudin behandelt werden (siehe Abschnitt "Anwendung von IntronA zusammen mit anderen Arzneimitteln").

Kinder und Jugendliche:

- wenn Sie schwerwiegende nervliche oder geistige Störungen hatten, wie z. B. schwere Depression oder Selbstmordgedanken.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie IntronA anwenden,

- wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).
- wenn Sie wegen einer psychischen Erkrankung behandelt werden oder in der Vergangenheit wegen eines Nervenleidens oder einer psychischen Störung, einschließlich Depression (wie z. B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit) oder Selbstmord- oder Mordgedanken behandelt worden sind (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen schweren psychiatrischen Erkrankungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt „IntronA darf nicht angewendet werden“).
- wenn Sie eine Zirrhose oder andere Leberprobleme haben (andere als Hepatitis B oder C).
- wenn Sie Psoriasis haben; sie kann sich während der IntronA-Behandlung verschlechtern.
- wenn Sie IntronA erhalten, können Sie vorübergehend ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie glauben, eine Infektion zu bekommen.
- wenn Sie grippeähnliche Symptome oder andere Infektionen der Atemorgane entwickeln, wie z. B. Fieber, Husten oder jegliche Atemschwierigkeiten, informieren Sie Ihren Arzt.
- wenn Sie ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse bemerken, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie Symptome einer schweren allergischen Reaktion während der Einnahme dieses Arzneimittels entwickeln (wie z. B. Schwierigkeiten beim Atmen, pfeifendes Geräusch beim Atmen oder Nesselsucht), ersuchen Sie sofort um ärztliche Hilfe.
- wenn Sie auch gegen HIV behandelt werden (siehe Abschnitt „Anwendung von IntronA zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Sie eine Organtransplantation entweder der Niere oder der Leber hatten, kann eine Interferon-Behandlung das Risiko einer Abstoßung erhöhen. Besprechen Sie das unbedingt mit Ihrem Arzt.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die IntronA und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von IntronA und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Sie sollten Ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies bei Ihnen auftritt, sollten Sie danach den Mund gründlich ausspülen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals einen Herzanfall oder ein Problem mit dem Herzen hatten; wenn Sie in der Vorgeschichte Unregelmäßigkeiten in der Atmung oder eine Lungenentzündung hatten, oder wenn Sie Probleme mit der Blutgerinnung, der Leber oder der Schilddrüse, Diabetes, Bluthochdruck oder niedrigem Blutdruck hatten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals wegen Depressionen oder anderer psychischer Störungen, Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuchen behandelt worden sind, oder aus der Vorgeschichte Substanzmissbrauch (z. B. Alkohol oder Drogen)

bekannt ist.

Vergessen Sie nicht, Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie das pflanzliche chinesische Arzneimittel Shosaikoto einnehmen.

### **Anwendung von IntronA zusammen mit anderen Arzneimitteln**

IntronA kann die Wirkung von Substanzen verstärken, die beruhigend auf das Nervensystem wirken, was möglicherweise zu Schläfrigkeit führen kann. Sprechen Sie daher mit Ihrem Arzt oder Apotheker über die Einnahme von alkoholischen Getränken, Schlaftabletten, Beruhigungsmitteln oder starken Schmerzmitteln.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Theophyllin oder Aminophyllin gegen Asthma anwenden sowie über alle weiteren Arzneimittel, die Sie derzeit anwenden oder vor kurzem angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, da die Dosierung einiger Arzneimittel unter Umständen angepasst werden muss, so lange Sie mit IntronA behandelt werden.

Patienten, die auch eine HIV-Infektion haben: Laktatazidose oder eine Verschlechterung der Leberfunktion sind Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer hochaktiven anti-retroviralen Therapie (HAART), einer HIV-Behandlung, stehen. Sofern Sie HAART erhalten, kann die zusätzliche Gabe von IntronA und Ribavirin das Risiko einer Laktatazidose und Leberinsuffizienz erhöhen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome hierzu überwachen (bitte lesen Sie auch die Ribavirin-Gebrauchsinformation). Darüber hinaus können Patienten, die mit einer IntronA und Ribavirin-Kombinationstherapie und Zidovudin behandelt werden, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln.

Sofern Sie Telbivudin mit einem pegylierten Interferon alfa-2a oder einem anderen injizierbaren Interferon-Arzneimittel einnehmen, ist das Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie (Taubheitsgefühl, Kribbeln und/oder Brennen in den Armen und/oder Beinen) erhöht. Diese Ereignisse können auch schwerwiegender sein. Deshalb dürfen Sie IntronA nicht anwenden, wenn Sie mit Telbivudin behandelt werden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

### **Anwendung von IntronA zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol**

Während der Behandlung mit IntronA wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. In Studien an trächtigen Tieren lösten Interferone manchmal Fehlgeburten aus. Die Auswirkungen auf die Schwangerschaft beim Menschen sind nicht bekannt.

Wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, müssen beide, männliche und weibliche Patienten, besondere Vorsichtsmaßnahmen beim Geschlechtsverkehr treffen, um eine mögliche Schwangerschaft auszuschließen, da Ribavirin für das ungeborene Kind sehr schädlich sein kann:

- Wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, muss Ihr Schwangerschaftstest vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie müssen während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- Wenn Sie als **Mann** Ribavirin anwenden, dann üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein Kondom zu benutzen. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit, dass Ribavirin in den Körper der Frau gelangt. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im

gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen. Sie müssen während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Deshalb dürfen Sie während der Behandlung mit IntronA kein Kind stillen. Während einer Kombinationstherapie mit Ribavirin beachten Sie den entsprechenden Abschnitt in der Gebrauchsinformation des Ribavirin enthaltenden Arzneimittels.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich nach Anwendung dieses Arzneimittels schläfrig, müde oder verwirrt fühlen.

**IntronA enthält** weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1,2 ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist IntronA anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Arzt hat IntronA speziell für Sie und Ihren derzeitigen Krankheitszustand verordnet. Teilen Sie sich mit niemandem dieses Medikament.

Ihr Arzt hat die exakte Dosierung zur Anwendung von IntronA entsprechend Ihren individuellen Bedürfnissen ermittelt. Die Dosierung hängt von der jeweils zu behandelnden Krankheit ab. Der Pen ist so konstruiert, dass der Inhalt von 18 Millionen I.E. in Dosen von 1,5 bis 6 Millionen I.E. entnommen werden kann. Dem Pen kann eine maximale Anzahl von 12 Dosen à 1,5 Millionen I.E. entnommen werden. Der Pen darf nicht länger als 4 Wochen nach der ersten Anwendung verwendet werden.

Wenn Sie sich IntronA selbst spritzen, so vergewissern Sie sich bitte, dass die Dosis, die Ihnen verschrieben wurde, auch sicher in der Medikamentenpackung, die Sie erhalten, zur Verfügung steht. Dosierungen, die dreimal in der Woche verabreicht werden sollen, werden idealerweise jeden zweiten Tag gegeben.

Entsprechend der jeweiligen Erkrankung ist die übliche Anfangsdosis die folgende; die individuellen Dosierungen können jedoch voneinander abweichen und Ihr Arzt kann unter Umständen die Dosis entsprechend Ihren Bedürfnissen anpassen:

Chronische Hepatitis B: 5 bis 10 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Chronische Hepatitis C: *Erwachsene* - 3 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin oder allein. *Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche* - 3 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin (bitte beachten Sie auch die Gebrauchsinformation für Ribavirin).

Haarzellenleukämie: 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Chronische myeloische Leukämie: 4 - 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich subkutan (unter die Haut) injiziert.

Multiples Myelom: 3 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Folikuläres Lymphom: Zusätzlich zur Chemotherapie 5 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Karzinoidtumor: 5 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Malignes Melanom: Einleitende Therapie: 20 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich, 5-mal in der Woche, über einen Zeitraum von 4 Wochen intravenös verabreicht. Erhaltungstherapie: 10 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihnen eine unterschiedliche Dosis für IntronA allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln (z. B. Cytarabin, Ribavirin) verordnet. Wird Ihnen IntronA in Kombination mit anderen Arzneimitteln verschrieben, so beachten Sie auch die Gebrauchsinformationen der in Kombination angewendeten Arzneimittel. Ihr Arzt wird die exakte Dosis und das Dosierungsschema Ihren Bedürfnissen entsprechend festlegen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von IntronA zu stark oder zu schwach ist.

Subkutane Anwendung:

IntronA wird normalerweise subkutan angewendet. Dies bedeutet, dass IntronA mit einer kurzen Injektionsnadel in die unmittelbar unter der Haut gelegene Fettschicht injiziert wird. Wenn Sie die Injektion selbst vornehmen, wird Ihnen die Zubereitung und die subkutane Verabreichung der Injektion (unter die Haut) erklärt werden. Detaillierte Anweisungen zur subkutanen Anwendung finden Sie in dieser Gebrauchsinformation (siehe Abschnitt „WIE SIE INTRONA SELBST INJIZIEREN“ am Ende der Gebrauchsinformation).

Die IntronA-Dosis wird an jedem dafür vorgesehenen Tag verabreicht. Entweder wird IntronA täglich (5- oder 7-mal in der Woche) oder dreimal in der Woche jeden zweiten Tag, z. B. am Montag, Mittwoch und Freitag angewendet. Interferone können ungewöhnliche Müdigkeit verursachen. Wenn Sie sich das Arzneimittel selbst injizieren oder einem Kind verabreichen, so tun Sie dies vor dem Schlafengehen.

Wenden Sie IntronA immer genau nach Anweisung des Arztes an. Erhöhen Sie nicht die empfohlene Dosierung und verabreichen Sie sich das Arzneimittel so lange, wie es verordnet wurde.

**Wenn Sie eine größere Menge von IntronA angewendet haben, als Sie sollten**

Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker auf.

**Wenn Sie die Anwendung von IntronA vergessen haben**

Wenn Sie die Behandlung selbst vornehmen oder wenn Sie ein Kind betreuen, das IntronA in Kombination mit Ribavirin erhält, injizieren Sie die empfohlene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern, und setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort. Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Wenn bei Ihnen vorgesehen ist, dass Sie das Arzneimittel jeden Tag injizieren und Sie unabsichtlich eine komplette Tagesdosis vergessen haben, so setzen Sie die Dosierung am nächsten Tag wie gewohnt fort. Sprechen Sie bei Bedarf mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle der genannten Nebenwirkungen auftreten müssen, so können Sie doch ärztlichen Rat benötigen, wenn sie auftreten.

**Psyche und zentrales Nervensystem:**

Im Rahmen einer Behandlung mit IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin werden einige Patienten depressiv, in manchen Fällen traten bei Patienten Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen oder Selbstmordgedanken auf oder sie zeigten aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet). Einige Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Suchen Sie in jedem Fall ärztliche Nothilfe auf, wenn Sie bemerken, dass Sie depressiv werden oder Selbstmordgedanken haben oder Veränderungen in Ihrem Verhalten feststellen. Vielleicht hilft es Ihnen, Familienangehörige oder enge Freunde zu bitten, Sie bei der Erkennung von etwaigen Anzeichen einer Depression oder von Verhaltensänderungen zu unterstützen.

*Kinder und Jugendliche* neigen besonders dazu, während der Behandlung mit IntronA und Ribavirin Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie eine Notfallbehandlung in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat, sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

**Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche):**

Während der einjährigen Behandlung mit IntronA in Kombination mit Ribavirin wiesen manche Kinder und Jugendliche nicht die zu erwartende Körpergrößen- und Gewichtszunahme auf. Manche Kinder erreichten innerhalb von 10-12 Jahren nach Behandlungsende nicht ihre zu erwartende Körpergröße.

Treten einige der folgenden Nebenwirkungen auf, so wenden Sie IntronA nicht weiter an und informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder begeben Sie sich zur Notaufnahme Ihres nächstgelegenen Krankenhauses:

- Anschwellen von Händen, Füßen, Fußknöcheln, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, was Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen kann; Nesselsucht; Ohnmacht.
- Dies alles sind sehr schwerwiegende Nebenwirkungen. Treten diese bei Ihnen auf, so kann dies auf eine schwere allergische Reaktion auf IntronA zurückzuführen sein. Es kann sein, dass Sie umgehend ärztliche Hilfe oder die Einweisung in ein Krankenhaus benötigen. Diese sehr schwerwiegenden Nebenwirkungen treten sehr selten auf.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- Brustschmerzen oder anhaltender und schwerer Husten; unregelmäßiger oder beschleunigter Herzschlag; Kurzatmigkeit, Verwirrtheit, Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln oder Schmerz in den Händen und Füßen; Anfälle (Krämpfe); Schlaf-, Denk- und Konzentrationsstörungen, veränderter mentaler Zustand; Selbstmordgedanken, Selbstmordversuch, verändertes Verhalten oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Halluzinationen; schwere Magenschmerzen; schwarzer oder teerartiger Stuhl; Blut im Stuhl oder im Urin, schweres Nasenbluten; wachsartige Blässe, hoher Blutzuckerspiegel, Fieber oder Schüttelfrost ein paar Wochen nach Behandlungsbeginn, Rückenschmerzen im unteren Bereich oder Schmerzen in der Seite, schwieriges Wasserlassen, Probleme an den Augen oder Seh- oder Hörstörungen, Hörverlust, schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung oder wunde Stellen der Haut oder der Schleimhaut.

Dies kann auf schwere Nebenwirkungen hinweisen, die umgehend ärztlicher Hilfe bedürfen. Ihr Arzt wird Ihr Blut untersuchen, um sich zu vergewissern, dass die Zahl Ihrer weißen Blutzellen (Zellen für die Bekämpfung von Infektionen), Ihre roten Blutzellen (Zellen, die Eisen und Sauerstoff transportieren) und Ihre Blutplättchen (Blutgerinnungszellen) sowie andere Laborwerte einen akzeptablen Wert haben. Es wurde eine mäßige und für gewöhnlich reversible Verminderung der drei Blutzellreihen – weiße Blutzellen, rote Blutzellen und Blutplättchen – beobachtet.

Zu Beginn der Behandlung verursacht IntronA gewöhnlich grippeähnliche Krankheitszeichen mit Fieber, Ermüdung, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schüttelfrost/Muskelsteifheit. Ihr Arzt kann Ihnen unter Umständen Paracetamol empfehlen, wenn diese Symptome auftreten.

Die nachfolgend aufgelisteten möglichen Nebenwirkungen sind entsprechend der Häufigkeit ihres Auftretens geordnet:

<b>Sehr häufig</b>	(betrifft mehr als 1 Anwender von 10)
<b>Häufig</b>	(betrifft 1 bis 10 Anwender von 100)
<b>Gelegentlich</b>	(betrifft 1 bis 10 Anwender von 1.000)
<b>Selten</b>	(betrifft 1 bis 10 Anwender von 10.000)
<b>Sehr selten</b>	(betrifft weniger als 1 Anwender von 10.000)
<b>Nicht bekannt</b>	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden berichtet:

*Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen:*

Schmerzen, Schwellung und Rötung oder Hautschäden an der Injektionsstelle, Haarausfall, Schwindel, Veränderungen des Appetits, Magen- oder Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Virusinfektion, Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit, Angstgefühl, Halsschmerzen und Schmerzen beim Schlucken, Müdigkeit, Schüttelfrost/Muskelsteifheit, Fieber, grippeähnliche Symptome, allgemeines Unwohlsein, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust, Erbrechen, Reizbarkeit, Schwächegefühl, Gefühlsschwankungen, Husten (manchmal schwerwiegend), Kurzatmigkeit, Jucken, Hauttrockenheit, Hautausschlag, plötzliche und schwere Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Skelett-/Muskelschmerzen, Veränderungen der Blut-Laborwerte einschließlich Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen. Einige Kinder zeigten eine Abnahme ihrer Wachstumsrate (Körpergröße und Körpergewicht).

*Häufig berichtete Nebenwirkungen:*

Durst, Austrocknung, Bluthochdruck, Migräne, geschwollene Drüsen, Hitzegefühl, Menstruationsstörungen, vermindertes Interesse am Sex, Vaginalprobleme, Schmerzen in der Brust, Hodenschmerzen, Schilddrüsenprobleme, Zahnfleischrötung, Mundtrockenheit, Rötung oder Entzündung im Bereich des Mundes oder der Zunge, Zahnschmerzen oder Zahnprobleme, Herpes simplex (Fieberbläschen), Geschmacksveränderungen, Magenverstimmung, Verdauungsstörungen (Sodbrennen), Verstopfung, Lebervergrößerung (Leberprobleme, manchmal schwerwiegend), lockerer Stuhlgang, Bettnässen bei Kindern, Entzündung der Nebenhöhlen, Bronchitis, Schmerzen am Auge, Probleme am Tränenkanal, Bindehautentzündung („Rötung am Auge“), körperliche Unruhe, Schläfrigkeit, Schlafwandeln, Verhaltensstörungen, Nervosität, verstopfte oder laufende Nase, Niesen, schnelles Atmen, Blässe, Hautrötung, Bluterguss, Haut- oder Nagelprobleme, Psoriasis (neu oder verschlimmert), vermehrtes Schwitzen, vermehrter Harndrang, leichtes Zittern, vermindertes Tastgefühl, Arthritis.

*Gelegentlich berichtete Nebenwirkungen:*

Bakterielle Infektion und Kribbeln.

*Selten berichtete Nebenwirkungen:*

Lungenentzündung.

*Sehr selten berichtete Nebenwirkungen:*

Niedriger Blutdruck, geschwollenes Gesicht, Diabetes, Krämpfe im Bein, Rückenschmerzen, Nierenprobleme, Schädigung an den Nerven, Zahnfleischbluten, aplastische Anämie (eine Erkrankung, die mit Verminderung sämtlicher Blutkörperchen einhergeht). Über Erythrozytenaplasie, eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert, wurde berichtet. Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.

Sehr selten wurde über Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen der Gelenke, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist) berichtet. Sehr selten trat Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten. Fälle von Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle) wurden berichtet. Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome haben.

#### *Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit:*

Veränderungen am Zahnfleisch und den Zähnen, veränderter geistiger Zustand, Bewusstlosigkeit, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht (Quaddeln), Angioödem (Anschwellen der Hände, Füße, Knöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, welches zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen kann), Bronchokonstriktion (eine Verengung der Atemwege) und Anaphylaxie (eine schwere allergische Reaktion des ganzen Körpers).

Außerdem wurde bei der Anwendung von IntronA über das Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (eine entzündliche Autoimmunerkrankung, bei der Augen, Haut, Ohrmembranen, Hirn und Rückenmark betroffen sind) sowie über Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen, Manie (übertriebene oder unangemessene gehobene Stimmung), bipolare Störungen (Stimmungsstörungen mit abwechselnden Phasen von Traurigkeit und Erregung), Herzinsuffizienz, Perikarderguss (Flüssigkeitsansammlung zwischen dem Herzbeutel und dem Herzen selbst) und Lungenfibrose (Vernarbung an der Lunge) berichtet.

Pulmonale arterielle Hypertonie - eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Insbesondere kann dies bei Patienten mit Risikofaktoren, wie z. B. HIV-Infektion oder schweren Lebererkrankungen (Zirrhose), auftreten. Die Nebenwirkungen können zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung auftreten; in der Regel ist dies einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit IntronA der Fall.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### **5. Wie ist IntronA aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Verpackung nach „EXP/Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Nicht einfrieren.

Jeder Pen ist für eine Anwendungsdauer von maximal 4 Wochen vorgesehen und muss anschließend weggeworfen werden. Im Falle, dass der Pen versehentlich nicht in den Kühlschrank zurückgelegt wurde, beträgt die maximal zulässige Gesamtdauer für eine Aufbewahrung bei 25 °C 48 Stunden (2 Tage) während der Anwendungsdauer von 4 Wochen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Veränderungen im Aussehen von IntronA bemerken.

Abhängig von Ihrer Dosis kann es zum Verbleib von Nadeln und Tupfern in der Packung kommen. Entsorgen Sie diese bitte angemessen und sicher.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was IntronA enthält

- Der Wirkstoff ist: rekombinantes Interferon alfa-2b. Jeder Pen enthält 18 Millionen I.E.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

### Wie IntronA aussieht und Inhalt der Packung

IntronA wird angeboten als Injektionslösung in einem Mehrfachdosierungs-Pen. Die klare und farblose Lösung ist in einer Patrone aus Glas abgefüllt.

IntronA ist in drei verschiedenen Packungsgrößen erhältlich:

- Packung mit 1 Pen, 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfern
- Packung mit 2 Pens, 24 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfern
- Packung mit 8 Pens, 96 Injektionsnadeln und 96 Reinigungstupfern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### Pharmazeutischer Unternehmer:

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

#### Hersteller:

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)  
dpc\_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  
dpc\_belux@merck.com

#### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpc\_czechslovak@merck.com

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

#### Danmark

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

#### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

#### Nederland

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 4465700  
clic@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

## WIE SIE INTRONA SELBST INJIZIEREN

Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie IntronA selbst injizieren (sich selbst spritzen). Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt. Ihr Arzt oder sein/e Assistent/in wird Ihnen zeigen, wie Sie IntronA selbst injizieren. Versuchen Sie nicht, die Selbstinjektion durchzuführen, bevor Sie sich nicht sicher sind, die Vorgehensweise und die Erfordernisse der Selbstinjektion verstanden zu haben.

### Vorbereitung

Stellen Sie die notwendigen Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:

- Einen IntronA Mehrfachdosierungs-Pen;
- Eine Nadel für die subkutane Injektion (in der Packung enthalten);
- Einen Reinigungstupfer (in der Packung enthalten).

Waschen Sie Ihre Hände gründlich. Verwenden Sie die in der Packung beige packten Injektionsnadeln nur für IntronA. Für jede Dosis ist eine neue Nadel zu verwenden. Vergewissern Sie sich, dass sich die Lösung bei Verabreichung auf Raumtemperatur (bis zu 25 °C) befindet.

Die Abbildungen A und B zeigen Ihnen die verschiedenen Teile des Pens und der Injektionsnadel. Die wichtigsten Teile sind:

- Die Druckknopfskala informiert Sie darüber, welche Dosis eingestellt ist.
- Der Farbkodierungsstreifen (braun) und der Druckknopf befinden sich am unteren Ende des Pens, wenn dieser mit der Kappe nach oben gehalten wird.
- Der Pen kann nur vollständig mit der Kappe verschlossen werden, wenn das Dreieck an der Kappenskala auf die Dosieranzeige am Schaft ausgerichtet ist.

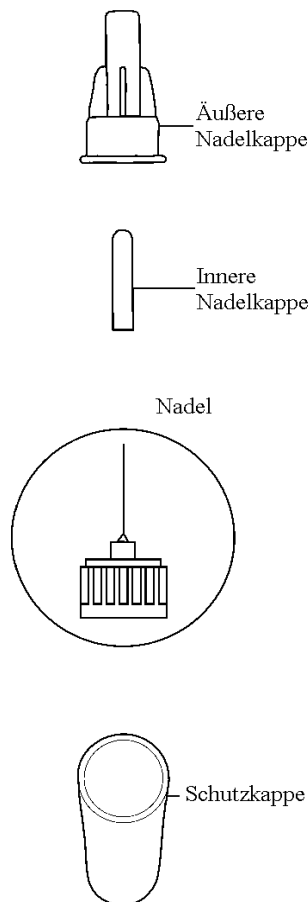
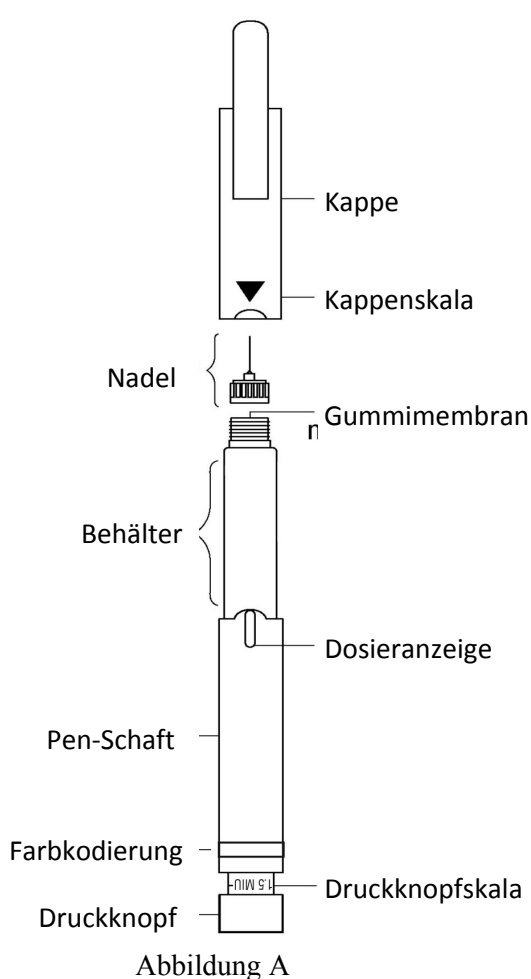


Abbildung B

### Abmessen der IntronA-Dosis

Der Pen sollte ungefähr 30 Minuten vor Anwendung aus dem Kühlschrank genommen werden, damit die Injektionslösung in dem Pen Raumtemperatur hat, wenn sie injiziert wird.

Wenn Sie zur Verabreichung der Injektion bereit sind, bereiten Sie Ihren Pen wie folgt vor:

Prüfen Sie vor der Anwendung, ob die IntronA-Injektionslösung klar und farblos aussieht. Hat sie kein klares homogenes Aussehen oder enthält sie irgendwelche Partikel, wenden Sie sie nicht an.

Ziehen Sie die Kappe vom Pen ab und desinfizieren Sie die Gummimembran (siehe Abbildung C) mit einem Reinigungstupfer.

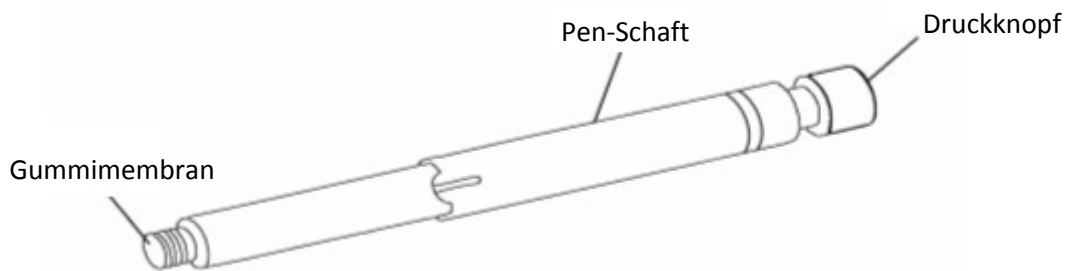


Abbildung C

Nehmen Sie die Schutzkappe von der Injektionsnadel ab. Beachten Sie, dass nach dem Abnehmen der Schutzkappe das hintere Ende der Injektionsnadel freiliegt (siehe Abbildung D).

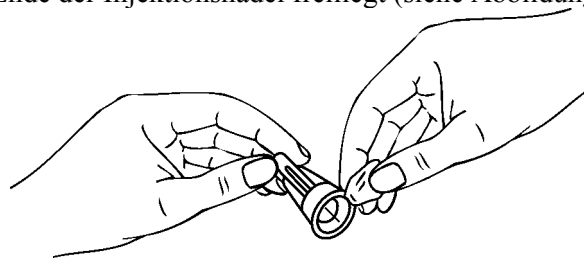


Abbildung D

Drücken Sie die Injektionsnadel vorsichtig auf den Pen, wie in Abbildung E dargestellt. (Achten Sie darauf, dass das hintere Ende der Injektionsnadel durch die vorher von Ihnen desinfizierte Gummimembran gestochen wird). Schrauben Sie nun die Injektionsnadel fest auf den Pen, indem Sie sie im Uhrzeigersinn drehen (siehe Abbildung F).

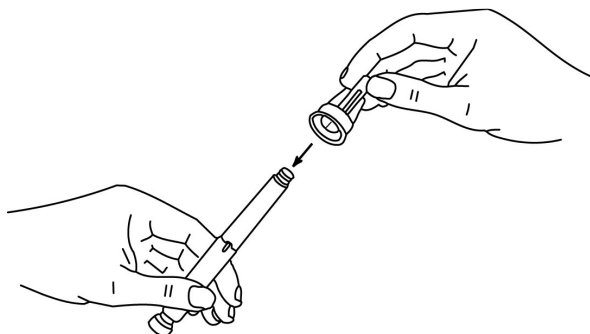


Abbildung E

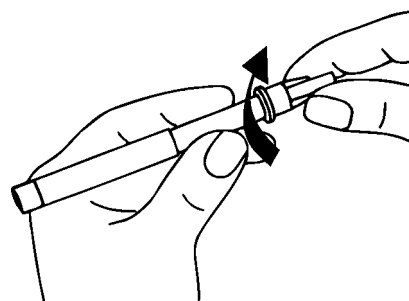


Abbildung F

Ziehen Sie zunächst die äußere Injektionsnadelkappe ab (Abbildung G). Dann ziehen Sie vorsichtig die innere Injektionsnadelkappe ab. Denken Sie daran, dass nun die Injektionsnadel freiliegt (Abbildung H). Bewahren Sie die äußere Injektionsnadelkappe für einen späteren Gebrauch auf.

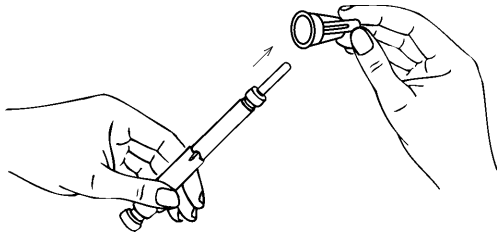


Abbildung G

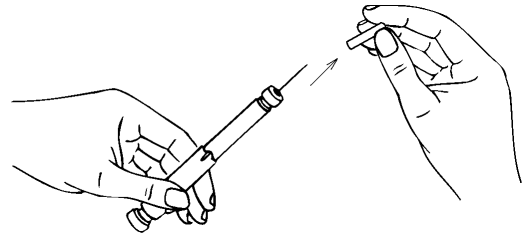


Abbildung H

Der Pen ist nun bereit für die Anwendung. Da sich während der Lagerung geringe Mengen Luft in der Injektionsnadel und im Behälter ansammeln können, müssen nun zunächst etwaige Luftbläschen entfernt werden. Diesen Vorgang bezeichnet man als Entlüften.

Halten Sie den Pen mit der Injektionsnadelspitze nach oben.

Klopfen Sie mit dem Finger so auf den Behälter, dass alle Luftbläschen in dem Behälter nach oben bis unter die Injektionsnadel steigen (Abbildung I).

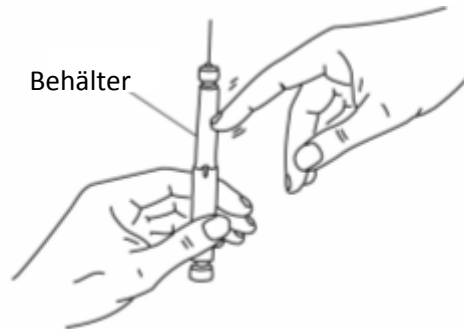


Abbildung I

Halten Sie den Pen am Schaft und drehen Sie den Behälter in die Richtung, die durch den Pfeil in Abbildung J angezeigt wird (im Uhrzeigersinn), bis Sie ein Klicken bemerken.

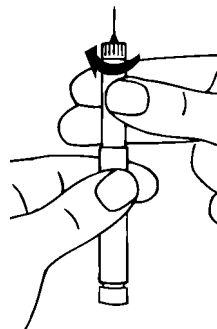


Abbildung J

Halten Sie den Pen weiter mit der Injektionsnadelspitze nach oben, drücken Sie den Druckknopf ganz hinein und beobachten Sie, ob ein Tropfen der Lösung an der Injektionsnadelspitze erscheint (siehe den Tropfen an der Injektionsnadelspitze unten in Abbildung K).

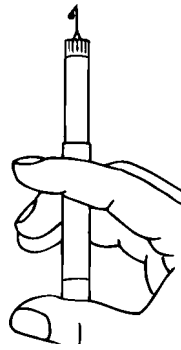


Abbildung K

Erscheint kein Tropfen, so verwenden Sie einen anderen Pen und bringen Sie den fehlerhaften Pen dorthin zurück, woher Sie ihn bezogen haben.

Beachte: Auch nach dem “Entlüften” kann einige Luft im Pen verbleiben. Dies kann jedoch vernachlässigt werden, da Sie die Luft aus der Injektionsnadel entfernt haben und die Dosis somit exakt sein wird.

Setzen Sie die Kappe des Pens wieder auf, wobei das Dreieck, wie in Abbildung L dargestellt, auf die Dosieranzeige ausgerichtet sein muss.

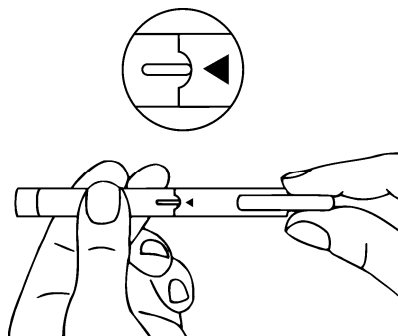


Abbildung L

Der Pen ist nun bereit zur Einstellung der Dosis. Zum Ausführen des nächsten Schrittes halten Sie den Pen in der Mitte des Schaftes. Dadurch ist der Druckknopf frei beweglich. Die korrekte Dosis kann nun eingestellt werden.

Um die erforderliche Dosis einzustellen, halten Sie den Pen waagrecht mit einer Hand am Schaft. Mit der anderen Hand drehen Sie die Kappe im Uhrzeigersinn, wie durch den Pfeil in Abbildung M dargestellt. Der Druckknopf bewegt sich heraus und zeigt die eingestellte Dosis an. Um die korrekte Dosis einzustellen, drehen Sie die Kappe so oft, wie im Folgenden beschrieben:

Anzahl der “Umdrehungen” und “Klicks”	Entsprechende Dosen (Millionen I.E.), die mit IntronA, Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen 18 Mio. I.E./Pen aufgezogen werden können
1 volle Umdrehung (5-maliges “Klicken”)	1,5
6-maliges “Klicken”	1,8
7-maliges “Klicken”	2,1

8-maliges "Klicken"	2,4
9-maliges "Klicken"	2,7
2 volle Umdrehungen (10-maliges "Klicken")	3
11-maliges "Klicken"	3,3
12-maliges "Klicken"	3,6
13-maliges "Klicken"	3,9
14-maliges "Klicken"	4,2
3 volle Umdrehungen (15-maliges "Klicken")	4,5
16-maliges "Klicken"	4,8
17-maliges "Klicken"	5,1
18-maliges "Klicken"	5,4
19-maliges "Klicken"	5,7
4 volle Umdrehungen (20-maliges "Klicken")*	6

\*4 volle Umdrehungen entsprechen der maximalen Dosis, die mit einer Injektion verabreicht werden kann. Der Pen ist so konstruiert, dass der Inhalt von 18 Millionen I.E. in Dosen von 1,5 bis 6 Millionen I.E. entnommen werden kann. Dem Pen kann eine maximale Anzahl von 12 Dosen à 1,5 Millionen I.E. entnommen werden. Der Pen darf nicht länger als 4 Wochen nach der ersten Anwendung verwendet werden.

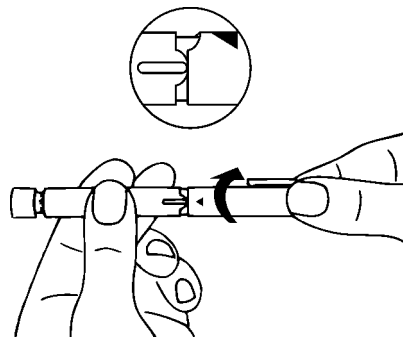


Abbildung M

Die Druckknopfskala zeigt Ihnen die eingestellte Dosis an (siehe Abbildung N unten). Für Dosierungen, die ganzen Umdrehungen entsprechen, sollte die Dosierungsanzeige mit der entsprechenden Markierung der Druckknopfskala übereinstimmen. Für Dosierungen, die mehrmaligem „Klicken“, aber keiner vollen Umdrehung entsprechen, sollte sich die Dosierungsanzeige zwischen zwei vollen Markierungen der Druckknopfskala befinden. Überprüfen Sie nun, ob Sie die korrekte Dosis eingestellt haben.

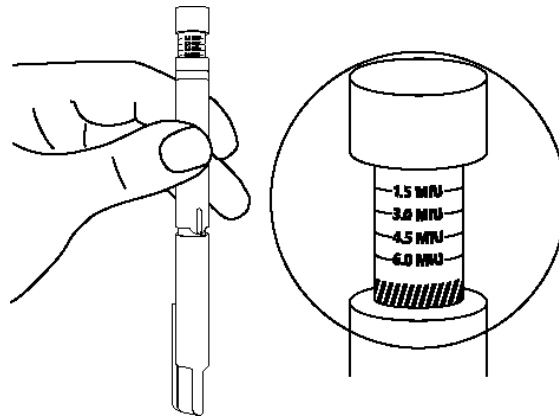


Abbildung N

Stellen Sie nach jeder vollen Umdrehung sicher, dass das Dreieck auf die Dosieranzeige ausgerichtet ist (siehe Abbildung O). Sollten Sie die falsche Dosis eingestellt haben, drehen Sie einfach die Kappe (gegen den Uhrzeigersinn) bis zum Anschlag zurück, bis sich der Druckknopf in der Ausgangsposition befindet, und beginnen Sie von neuem. Nach Einstellung der korrekten Dosis können Sie sich die Injektion verabreichen.

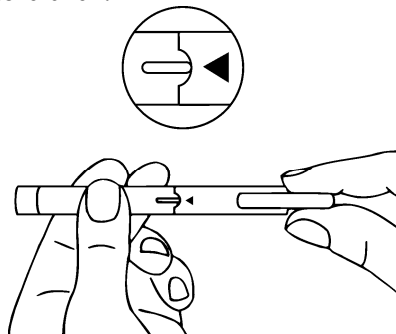


Abbildung O

### Injektion der Lösung

Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Die besten Injektionsstellen sind Gewebe mit einer Fettschicht zwischen Haut und Muskel: Oberschenkel, äußerer Oberarm (um diese Stelle zu verwenden, kann die Hilfe einer weiteren Person nötig sein), Bauch (außer Bauchnabel oder Gürtellinie). Sollten Sie außergewöhnlich schlank sein, so verwenden Sie nur den Oberschenkel oder den äußeren Oberarm zur Injektion.

Wechseln Sie jedes Mal die Injektionsstelle.

Reinigen und desinfizieren Sie die Haut, wo die Injektion durchgeführt werden soll. Warten Sie, bis die Fläche trocken ist.

Mit einer Hand bilden Sie eine Hautfalte. Mit der anderen Hand nehmen Sie den Pen und halten Sie ihn wie einen Bleistift. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel von annähernd 45° in die Hautfalte.

Dann drücken Sie den Druckknopf komplett hinein (siehe Abbildung P).

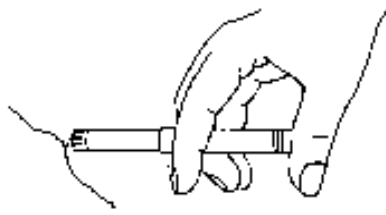


Abbildung P

Lassen Sie die Injektionsnadel einige Sekunden eingeführt, wobei Sie den Druckknopf gedrückt halten, damit die Lösung sich unter der Haut verteilen kann. Ziehen Sie die Injektionsnadel dann heraus.

Setzen Sie vorsichtig die äußere Injektionsnadelkappe wieder auf (siehe Abbildung Q).

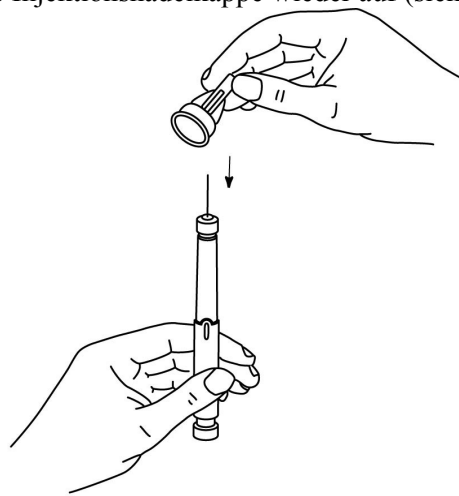


Abbildung Q

Schrauben Sie die Injektionsnadeleinheit gegen den Uhrzeigersinn ab, wie in Abbildung R gezeigt. Nehmen Sie sie dann vorsichtig vom Pen ab und entsorgen Sie die mit der Kappe gesicherte Injektionsnadel (siehe Abbildung S).

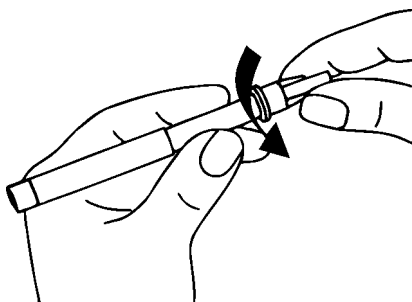


Abbildung R

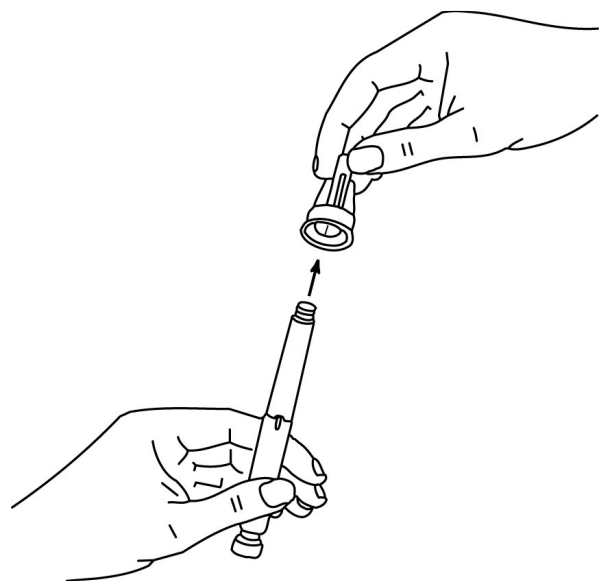


Abbildung S

Setzen Sie die Kappe des Pens auf, wobei das Dreieck wieder auf die Dosieranzeige ausgerichtet sein muss, wie in Abbildung T gezeigt. Legen Sie dann den Pen wieder in den Kühlschrank zurück.

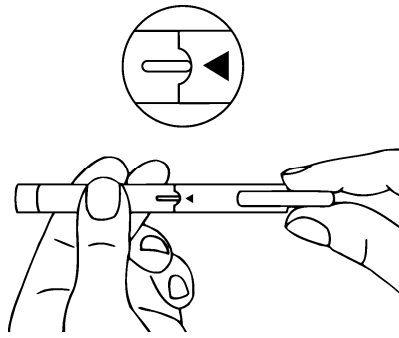


Abbildung T

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **IntronA 30 Millionen I.E. Injektionslösung in einem Mehrfachdosierungs-Pen Interferon alfa-2b**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist IntronA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IntronA beachten?
3. Wie ist IntronA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist IntronA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist IntronA und wofür wird es angewendet?**

IntronA (Interferon alfa-2b) modifiziert die Reaktionen des Immunsystems und hilft, Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen.

IntronA wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von bestimmten Störungen, die das Blut, das Knochenmark, die Lymphdrüsen oder die Haut betreffen und die sich im Körper ausbreiten können. Dazu gehören Haarzellenleukämie, chronische myeloische Leukämie, multiples Myelom, follikuläre Lymphome, Karzinoidtumor und malignes Melanom.

IntronA wird bei erwachsenen Patienten auch zur Behandlung von chronischer Hepatitis B oder C, die virale Lebererkrankungen sind, eingesetzt.

IntronA wird angewendet in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IntronA beachten?**

##### **IntronA darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Interferon oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- bei vorbestehenden schweren Herzerkrankungen.
- bei schweren Funktionsstörungen der Leber oder Nieren.
- bei fortgeschrittener dekompensierter (unkontrollierter) Lebererkrankung.
- wenn Sie Hepatitis haben und vor kurzem mit immunsuppressiven Arzneimitteln behandelt wurden (nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung).
- bei Krampfanfällen in der Vorgeschichte.
- bei Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte oder wenn Sie eine Organtransplantation

- hatten und Medikamente zur Unterdrückung des Immunsystems einnehmen (Ihr Immunsystem bewahrt Sie vor Infektionen).
- bei einer Schilddrüsenerkrankung, die nicht gut eingestellt ist.
- wenn Sie mit Telbivudin behandelt werden (siehe Abschnitt "Anwendung von IntronA zusammen mit anderen Arzneimitteln").

Kinder und Jugendliche:

- wenn Sie schwerwiegende nervliche oder geistige Störungen hatten, wie z. B. schwere Depression oder Selbstmordgedanken.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie IntronA anwenden,

- wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).
- wenn Sie wegen einer psychischen Erkrankung behandelt werden oder in der Vergangenheit wegen eines Nervenleidens oder einer psychischen Störung, einschließlich Depression (wie z. B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit) oder Selbstmord- oder Mordgedanken behandelt worden sind (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen schweren psychiatrischen Erkrankungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt „IntronA darf nicht angewendet werden“).
- wenn Sie eine Zirrhose oder andere Leberprobleme haben (andere als Hepatitis B oder C).
- wenn Sie Psoriasis haben; sie kann sich während der IntronA-Behandlung verschlechtern.
- wenn Sie IntronA erhalten, können Sie vorübergehend ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie glauben, eine Infektion zu bekommen.
- wenn Sie grippeähnliche Symptome oder andere Infektionen der Atemorgane entwickeln, wie z. B. Fieber, Husten oder jegliche Atemschwierigkeiten, informieren Sie Ihren Arzt.
- wenn Sie ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse bemerken, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie Symptome einer schweren allergischen Reaktion während der Einnahme dieses Arzneimittels entwickeln (wie z. B. Schwierigkeiten beim Atmen, pfeifendes Geräusch beim Atmen oder Nesselsucht), ersuchen Sie sofort um ärztliche Hilfe.
- wenn Sie auch gegen HIV behandelt werden (siehe Abschnitt „Anwendung von IntronA zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Sie eine Organtransplantation entweder der Niere oder der Leber hatten, kann eine Interferon-Behandlung das Risiko einer Abstoßung erhöhen. Besprechen Sie das unbedingt mit Ihrem Arzt.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die IntronA und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von IntronA und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Sie sollten Ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies bei Ihnen auftritt, sollten Sie danach den Mund gründlich ausspülen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals einen Herzanfall oder ein Problem mit dem Herzen hatten; wenn Sie in der Vorgeschichte Unregelmäßigkeiten in der Atmung oder eine Lungenentzündung hatten, oder wenn Sie Probleme mit der Blutgerinnung, der Leber oder der Schilddrüse, Diabetes, Bluthochdruck oder niedrigem Blutdruck hatten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals wegen Depressionen oder anderer psychischer Störungen, Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuchen behandelt worden sind, oder aus der Vorgeschichte Substanzmissbrauch (z. B. Alkohol oder Drogen)

bekannt ist.

Vergessen Sie nicht, Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie das pflanzliche chinesische Arzneimittel Shosaikoto einnehmen.

### **Anwendung von IntronA zusammen mit anderen Arzneimitteln**

IntronA kann die Wirkung von Substanzen verstärken, die beruhigend auf das Nervensystem wirken, was möglicherweise zu Schläfrigkeit führen kann. Sprechen Sie daher mit Ihrem Arzt oder Apotheker über die Einnahme von alkoholischen Getränken, Schlaftabletten, Beruhigungsmitteln oder starken Schmerzmitteln.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Theophyllin oder Aminophyllin gegen Asthma anwenden sowie über alle weiteren Arzneimittel, die Sie derzeit anwenden oder vor kurzem angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, da die Dosierung einiger Arzneimittel unter Umständen angepasst werden muss, so lange Sie mit IntronA behandelt werden.

Patienten, die auch eine HIV-Infektion haben: Laktatazidose oder eine Verschlechterung der Leberfunktion sind Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer hochaktiven anti-retroviralen Therapie (HAART), einer HIV-Behandlung, stehen. Sofern Sie HAART erhalten, kann die zusätzliche Gabe von IntronA und Ribavirin das Risiko einer Laktatazidose und Leberinsuffizienz erhöhen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome hierzu überwachen (bitte lesen Sie auch die Ribavirin-Gebrauchsinformation). Darüber hinaus können Patienten, die mit einer IntronA und Ribavirin-Kombinationstherapie und Zidovudin behandelt werden, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln.

Sofern Sie Telbivudin mit einem pegylierten Interferon alfa-2a oder einem anderen injizierbaren Interferon-Arzneimittel einnehmen, ist das Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie (Taubheitsgefühl, Kribbeln und/oder Brennen in den Armen und/oder Beinen) erhöht. Diese Ereignisse können auch schwerwiegender sein. Deshalb dürfen Sie IntronA nicht anwenden, wenn Sie mit Telbivudin behandelt werden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

### **Anwendung von IntronA zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol**

Während der Behandlung mit IntronA wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. In Studien an trächtigen Tieren lösten Interferone manchmal Fehlgeburten aus. Die Auswirkungen auf die Schwangerschaft beim Menschen sind nicht bekannt.

Wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, müssen beide, männliche und weibliche Patienten, besondere Vorsichtsmaßnahmen beim Geschlechtsverkehr treffen, um eine mögliche Schwangerschaft auszuschließen, da Ribavirin für das ungeborene Kind sehr schädlich sein kann:

- Wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, muss Ihr Schwangerschaftstest vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie müssen während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- Wenn Sie als **Mann** Ribavirin anwenden, dann üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein Kondom zu benutzen. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit, dass Ribavirin in den Körper der Frau gelangt. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im

gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen. Sie müssen während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Deshalb dürfen Sie während der Behandlung mit IntronA kein Kind stillen. Während einer Kombinationstherapie mit Ribavirin beachten Sie den entsprechenden Abschnitt in der Gebrauchsinformation des Ribavirin enthaltenden Arzneimittels.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich nach Anwendung dieses Arzneimittels schläfrig, müde oder verwirrt fühlen.

**IntronA enthält** weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1,2 ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist IntronA anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Arzt hat IntronA speziell für Sie und Ihren derzeitigen Krankheitszustand verordnet. Teilen Sie sich mit niemandem dieses Medikament.

Ihr Arzt hat die exakte Dosierung zur Anwendung von IntronA entsprechend Ihren individuellen Bedürfnissen ermittelt. Die Dosierung hängt von der jeweils zu behandelnden Krankheit ab. Der Pen ist so konstruiert, dass der Inhalt von 30 Millionen I.E. in Dosen von 2,5 bis 10 Millionen I.E. entnommen werden kann. Dem Pen kann eine maximale Anzahl von 12 Dosen à 2,5 Millionen I.E. entnommen werden. Der Pen darf nicht länger als 4 Wochen nach der ersten Anwendung verwendet werden.

Wenn Sie sich IntronA selbst spritzen, so vergewissern Sie sich bitte, dass die Dosis, die Ihnen verschrieben wurde, auch sicher in der Medikamentenpackung, die Sie erhalten, zur Verfügung steht. Dosierungen, die dreimal in der Woche verabreicht werden sollen, werden idealerweise jeden zweiten Tag gegeben.

Entsprechend der jeweiligen Erkrankung ist die übliche Anfangsdosis die folgende; die individuellen Dosierungen können jedoch voneinander abweichen und Ihr Arzt kann unter Umständen die Dosis entsprechend Ihren Bedürfnissen anpassen:

Chronische Hepatitis B: 5 bis 10 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Chronische Hepatitis C: *Erwachsene* - 3 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin oder allein. *Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche* - 3 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin (bitte beachten Sie auch die Gebrauchsinformation für Ribavirin).

Haarzellenleukämie: 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Chronische myeloische Leukämie: 4 - 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich subkutan (unter die Haut) injiziert.

Multiples Myelom: 3 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Folikuläres Lymphom: Zusätzlich zur Chemotherapie 5 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Karzinoidtumor: 5 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Malignes Melanom: Einleitende Therapie: 20 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich, 5-mal in der Woche, über einen Zeitraum von 4 Wochen intravenös verabreicht. Erhaltungstherapie: 10 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihnen eine unterschiedliche Dosis für IntronA allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln (z. B. Cytarabin, Ribavirin) verordnet. Wird Ihnen IntronA in Kombination mit anderen Arzneimitteln verschrieben, so beachten Sie auch die Gebrauchsinformationen der in Kombination angewendeten Arzneimittel. Ihr Arzt wird die exakte Dosis und das Dosierungsschema Ihren Bedürfnissen entsprechend festlegen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von IntronA zu stark oder zu schwach ist.

Subkutane Anwendung:

IntronA wird normalerweise subkutan angewendet. Dies bedeutet, dass IntronA mit einer kurzen Injektionsnadel in die unmittelbar unter der Haut gelegene Fettschicht injiziert wird. Wenn Sie die Injektion selbst vornehmen, wird Ihnen die Zubereitung und die subkutane Verabreichung der Injektion (unter die Haut) erklärt werden. Detaillierte Anweisungen zur subkutanen Anwendung finden Sie in dieser Gebrauchsinformation (siehe Abschnitt „WIE SIE INTRONA SELBST INJIZIEREN“ am Ende der Gebrauchsinformation).

Die IntronA-Dosis wird an jedem dafür vorgesehenen Tag verabreicht. Entweder wird IntronA täglich (5- oder 7-mal in der Woche) oder dreimal in der Woche jeden zweiten Tag, z. B. am Montag, Mittwoch und Freitag angewendet. Interferone können ungewöhnliche Müdigkeit verursachen. Wenn Sie sich das Arzneimittel selbst injizieren oder einem Kind verabreichen, so tun Sie dies vor dem Schlafengehen.

Wenden Sie IntronA immer genau nach Anweisung des Arztes an. Erhöhen Sie nicht die empfohlene Dosierung und verabreichen Sie sich das Arzneimittel so lange, wie es verordnet wurde.

**Wenn Sie eine größere Menge von IntronA angewendet haben, als Sie sollten**

Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker auf.

**Wenn Sie die Anwendung von IntronA vergessen haben**

Wenn Sie die Behandlung selbst vornehmen oder wenn Sie ein Kind betreuen, das IntronA in Kombination mit Ribavirin erhält, injizieren Sie die empfohlene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern, und setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort. Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Wenn bei Ihnen vorgesehen ist, dass Sie das Arzneimittel jeden Tag injizieren und Sie unabsichtlich eine komplette Tagesdosis vergessen haben, so setzen Sie die Dosierung am nächsten Tag wie gewohnt fort. Sprechen Sie bei Bedarf mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle der genannten Nebenwirkungen auftreten müssen, so können Sie doch ärztlichen Rat benötigen, wenn sie auftreten.

**Psyche und zentrales Nervensystem:**

Im Rahmen einer Behandlung mit IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin werden einige Patienten depressiv, in manchen Fällen traten bei Patienten Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen oder Selbstmordgedanken auf oder sie zeigten aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet). Einige Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Suchen Sie in jedem Fall ärztliche Nothilfe auf, wenn Sie bemerken, dass Sie depressiv werden oder Selbstmordgedanken haben oder Veränderungen in Ihrem Verhalten feststellen. Vielleicht hilft es Ihnen, Familienangehörige oder enge Freunde zu bitten, Sie bei der Erkennung von etwaigen Anzeichen einer Depression oder von Verhaltensänderungen zu unterstützen.

*Kinder und Jugendliche* neigen besonders dazu, während der Behandlung mit IntronA und Ribavirin Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie eine Notfallbehandlung in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat, sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

**Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche):**

Während der einjährigen Behandlung mit IntronA in Kombination mit Ribavirin wiesen manche Kinder und Jugendliche nicht die zu erwartende Körpergrößen- und Gewichtszunahme auf. Manche Kinder erreichten innerhalb von 10-12 Jahren nach Behandlungsende nicht ihre zu erwartende Körpergröße.

Treten einige der folgenden Nebenwirkungen auf, so wenden Sie IntronA nicht weiter an und informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder begeben Sie sich zur Notaufnahme Ihres nächstgelegenen Krankenhauses:

- Anschwellen von Händen, Füßen, Fußknöcheln, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, was Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen kann; Nesselsucht; Ohnmacht.
- Dies alles sind sehr schwerwiegende Nebenwirkungen. Treten diese bei Ihnen auf, so kann dies auf eine schwere allergische Reaktion auf IntronA zurückzuführen sein. Es kann sein, dass Sie umgehend ärztliche Hilfe oder die Einweisung in ein Krankenhaus benötigen. Diese sehr schwerwiegenden Nebenwirkungen treten sehr selten auf.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- Brustschmerzen oder anhaltender und schwerer Husten; unregelmäßiger oder beschleunigter Herzschlag; Kurzatmigkeit, Verwirrtheit, Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln oder Schmerz in den Händen und Füßen; Anfälle (Krämpfe); Schlaf-, Denk- und Konzentrationsstörungen, veränderter mentaler Zustand; Selbstmordgedanken, Selbstmordversuch, verändertes Verhalten oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Halluzinationen; schwere Magenschmerzen; schwarzer oder teerartiger Stuhl; Blut im Stuhl oder im Urin, schweres Nasenbluten; wachsartige Blässe, hoher Blutzuckerspiegel, Fieber oder Schüttelfrost ein paar Wochen nach Behandlungsbeginn, Rückenschmerzen im unteren Bereich oder Schmerzen in der Seite, schwieriges Wasserlassen, Probleme an den Augen oder Seh- oder Hörstörungen, Hörverlust, schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung oder wunde Stellen der Haut oder der Schleimhaut.

Dies kann auf schwere Nebenwirkungen hinweisen, die umgehend ärztlicher Hilfe bedürfen. Ihr Arzt wird Ihr Blut untersuchen, um sich zu vergewissern, dass die Zahl Ihrer weißen Blutzellen (Zellen für die Bekämpfung von Infektionen), Ihre roten Blutzellen (Zellen, die Eisen und Sauerstoff transportieren) und Ihre Blutplättchen (Blutgerinnungszellen) sowie andere Laborwerte einen akzeptablen Wert haben. Es wurde eine mäßige und für gewöhnlich reversible Verminderung der drei Blutzellreihen – weiße Blutzellen, rote Blutzellen und Blutplättchen – beobachtet.

Zu Beginn der Behandlung verursacht IntronA gewöhnlich grippeähnliche Krankheitszeichen mit Fieber, Ermüdung, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schüttelfrost/Muskelsteifheit. Ihr Arzt kann Ihnen unter Umständen Paracetamol empfehlen, wenn diese Symptome auftreten.

Die nachfolgend aufgelisteten möglichen Nebenwirkungen sind entsprechend der Häufigkeit ihres Auftretens geordnet:

<b>Sehr häufig</b>	(betrifft mehr als 1 Anwender von 10)
<b>Häufig</b>	(betrifft 1 bis 10 Anwender von 100)
<b>Gelegentlich</b>	(betrifft 1 bis 10 Anwender von 1.000)
<b>Selten</b>	(betrifft 1 bis 10 Anwender von 10.000)
<b>Sehr selten</b>	(betrifft weniger als 1 Anwender von 10.000)
<b>Nicht bekannt</b>	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden berichtet:

*Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen:*

Schmerzen, Schwellung und Rötung oder Hautschäden an der Injektionsstelle, Haarausfall, Schwindel, Veränderungen des Appetits, Magen- oder Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Virusinfektion, Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit, Angstgefühl, Halsschmerzen und Schmerzen beim Schlucken, Müdigkeit, Schüttelfrost/Muskelsteifheit, Fieber, grippeähnliche Symptome, allgemeines Unwohlsein, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust, Erbrechen, Reizbarkeit, Schwächegefühl, Gefühlsschwankungen, Husten (manchmal schwerwiegend), Kurzatmigkeit, Jucken, Hauttrockenheit, Hautausschlag, plötzliche und schwere Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Skelett-/Muskelschmerzen, Veränderungen der Blut-Laborwerte einschließlich Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen. Einige Kinder zeigten eine Abnahme ihrer Wachstumsrate (Körpergröße und Körpergewicht).

*Häufig berichtete Nebenwirkungen:*

Durst, Austrocknung, Bluthochdruck, Migräne, geschwollene Drüsen, Hitzegefühl, Menstruationsstörungen, vermindertes Interesse am Sex, Vaginalprobleme, Schmerzen in der Brust, Hodenschmerzen, Schilddrüsenprobleme, Zahnfleischrötung, Mundtrockenheit, Rötung oder Entzündung im Bereich des Mundes oder der Zunge, Zahnschmerzen oder Zahnprobleme, Herpes simplex (Fieberbläschen), Geschmacksveränderungen, Magenverstimmung, Verdauungsstörungen (Sodbrennen), Verstopfung, Lebervergrößerung (Leberprobleme, manchmal schwerwiegend), lockerer Stuhlgang, Bettnässen bei Kindern, Entzündung der Nebenhöhlen, Bronchitis, Schmerzen am Auge, Probleme am Tränenkanal, Bindehautentzündung („Rötung am Auge“), körperliche Unruhe, Schläfrigkeit, Schlafwandeln, Verhaltensstörungen, Nervosität, verstopfte oder laufende Nase, Niesen, schnelles Atmen, Blässe, Hautrötung, Bluterguss, Haut- oder Nagelprobleme, Psoriasis (neu oder verschlimmert), vermehrtes Schwitzen, vermehrter Harndrang, leichtes Zittern, vermindertes Tastgefühl, Arthritis.

*Gelegentlich berichtete Nebenwirkungen:*

Bakterielle Infektion und Kribbeln.

*Selten berichtete Nebenwirkungen:*

Lungenentzündung.

*Sehr selten berichtete Nebenwirkungen:*

Niedriger Blutdruck, geschwollenes Gesicht, Diabetes, Krämpfe im Bein, Rückenschmerzen, Nierenprobleme, Schädigung an den Nerven, Zahnfleischbluten, aplastische Anämie (eine Erkrankung, die mit Verminderung sämtlicher Blutkörperchen einhergeht). Über Erythrozytenaplasie, eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert, wurde berichtet. Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.

Sehr selten wurde über Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen der Gelenke, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist) berichtet. Sehr selten trat Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten. Fälle von Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle) wurden berichtet. Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome haben.

#### *Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit:*

Veränderungen am Zahnfleisch und den Zähnen, veränderter geistiger Zustand, Bewusstlosigkeit, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht (Quaddeln), Angioödem (Anschwellen der Hände, Füße, Knöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, welches zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen kann), Bronchokonstriktion (eine Verengung der Atemwege) und Anaphylaxie (eine schwere allergische Reaktion des ganzen Körpers).

Außerdem wurde bei der Anwendung von IntronA über das Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (eine entzündliche Autoimmunerkrankung, bei der Augen, Haut, Ohrmembranen, Hirn und Rückenmark betroffen sind) sowie über Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen, Manie (übertriebene oder unangemessene gehobene Stimmung), bipolare Störungen (Stimmungsstörungen mit abwechselnden Phasen von Traurigkeit und Erregung), Herzinsuffizienz, Perikarderguss (Flüssigkeitsansammlung zwischen dem Herzbeutel und dem Herzen selbst) und Lungenfibrose (Vernarbung an der Lunge) berichtet.

Pulmonale arterielle Hypertonie - eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Insbesondere kann dies bei Patienten mit Risikofaktoren, wie z. B. HIV-Infektion oder schweren Lebererkrankungen (Zirrhose), auftreten. Die Nebenwirkungen können zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung auftreten; in der Regel ist dies einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit IntronA der Fall.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### **5. Wie ist IntronA aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Verpackung nach „EXP/Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Nicht einfrieren.

Jeder Pen ist für eine Anwendungsdauer von maximal 4 Wochen vorgesehen und muss anschließend weggeworfen werden. Im Falle, dass der Pen versehentlich nicht in den Kühlschrank zurückgelegt wurde, beträgt die maximal zulässige Gesamtdauer für eine Aufbewahrung bei 25 °C 48 Stunden (2 Tage) während der Anwendungsdauer von 4 Wochen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Veränderungen im Aussehen von IntronA bemerken.

Abhängig von Ihrer Dosis kann es zum Verbleib von Nadeln und Tupfern in der Packung kommen. Entsorgen Sie diese bitte angemessen und sicher.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was IntronA enthält

- Der Wirkstoff ist: rekombinantes Interferon alfa-2b. Jeder Pen enthält 30 Millionen I.E.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

### Wie IntronA aussieht und Inhalt der Packung

IntronA wird angeboten als Injektionslösung in einem Mehrfachdosierungs-Pen. Die klare und farblose Lösung ist in einer Patrone aus Glas abgefüllt.

IntronA ist in drei verschiedenen Packungsgrößen erhältlich:

- Packung mit 1 Pen, 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfern
- Packung mit 2 Pens, 24 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfern
- Packung mit 8 Pens, 96 Injektionsnadeln und 96 Reinigungstupfern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### Pharmazeutischer Unternehmer:

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

#### Hersteller:

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+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 53 00  
hungary\_msd@merck.com

#### Danmark

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

#### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

#### Nederland

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 4465700  
clic@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

## WIE SIE INTRONA SELBST INJIZIEREN

Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie IntronA selbst injizieren (sich selbst spritzen). Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt. Ihr Arzt oder sein/e Assistent/in wird Ihnen zeigen, wie Sie IntronA selbst injizieren. Versuchen Sie nicht, die Selbstinjektion durchzuführen, bevor Sie sich nicht sicher sind, die Vorgehensweise und die Erfordernisse der Selbstinjektion verstanden zu haben.

### Vorbereitung

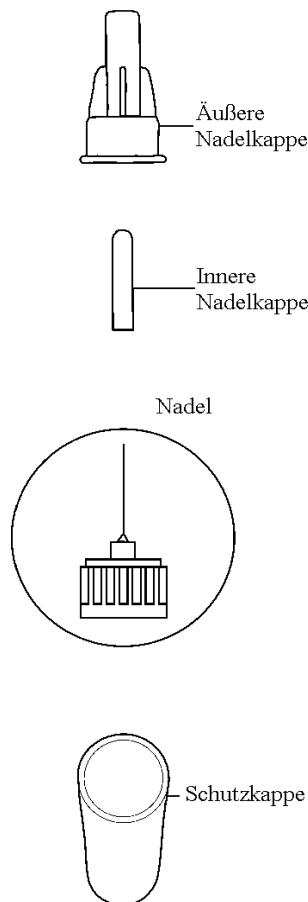
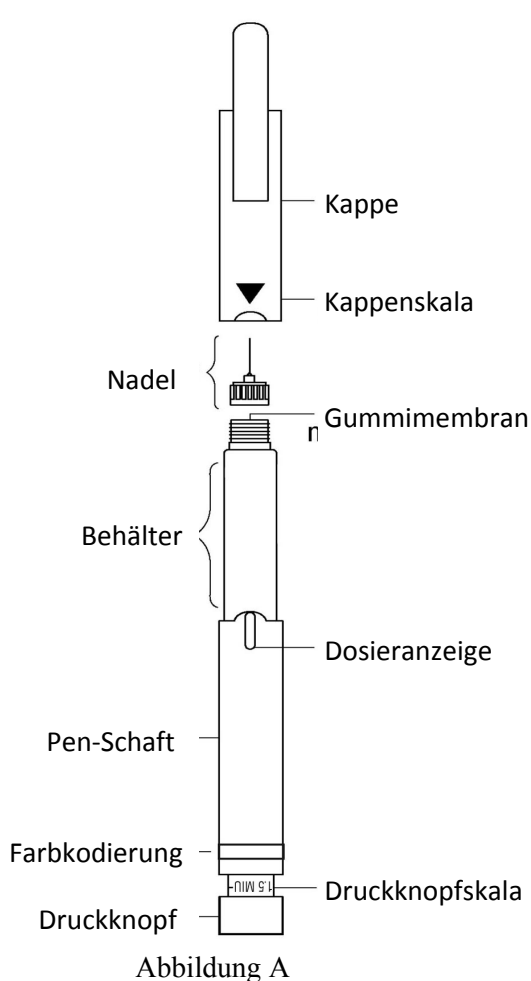
Stellen Sie die notwendigen Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:

- Einen IntronA Mehrfachdosierungs-Pen;
- Eine Nadel für die subkutane Injektion (in der Packung enthalten);
- Einen Reinigungstupfer (in der Packung enthalten).

Waschen Sie Ihre Hände gründlich. Verwenden Sie die in der Packung beige packten Injektionsnadeln nur für IntronA. Für jede Dosis ist eine neue Nadel zu verwenden. Vergewissern Sie sich, dass sich die Lösung bei Verabreichung auf Raumtemperatur (bis zu 25 °C) befindet.

Die Abbildungen A und B zeigen Ihnen die verschiedenen Teile des Pens und der Injektionsnadel. Die wichtigsten Teile sind:

- Die Druckknopfskala informiert Sie darüber, welche Dosis eingestellt ist.
- Der Farbkodierungsstreifen (blau) und der Druckknopf befinden sich am unteren Ende des Pens, wenn dieser mit der Kappe nach oben gehalten wird.
- Der Pen kann nur vollständig mit der Kappe verschlossen werden, wenn das Dreieck an der Kappenskala auf die Dosieranzeige am Schaft ausgerichtet ist.



### Abmessen der IntronA-Dosis

Der Pen sollte ungefähr 30 Minuten vor Anwendung aus dem Kühlschrank genommen werden, damit die Injektionslösung in dem Pen Raumtemperatur hat, wenn sie injiziert wird.

Wenn Sie zur Verabreichung der Injektion bereit sind, bereiten Sie Ihren Pen wie folgt vor:

Prüfen Sie vor der Anwendung, ob die IntronA-Injektionslösung klar und farblos aussieht. Hat sie kein klares homogenes Aussehen oder enthält sie irgendwelche Partikel, wenden Sie sie nicht an.

Ziehen Sie die Kappe vom Pen ab und desinfizieren Sie die Gummimembran (siehe Abbildung C) mit einem Reinigungstupfer.

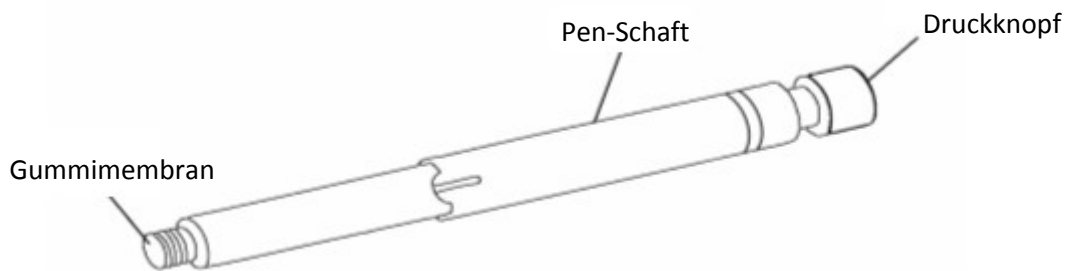


Abbildung C

Nehmen Sie die Schutzkappe von der Injektionsnadel ab. Beachten Sie, dass nach dem Abnehmen der Schutzkappe das hintere Ende der Injektionsnadel freiliegt (siehe Abbildung D).

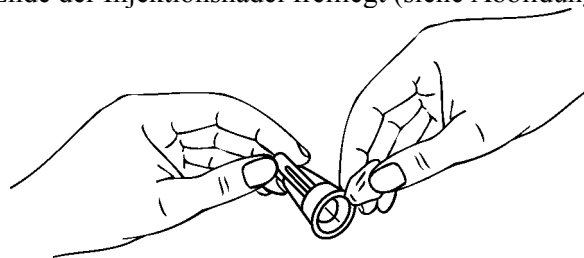


Abbildung D

Drücken Sie die Injektionsnadel vorsichtig auf den Pen, wie in Abbildung E dargestellt. (Achten Sie darauf, dass das hintere Ende der Injektionsnadel durch die vorher von Ihnen desinfizierte Gummimembran gestochen wird). Schrauben Sie nun die Injektionsnadel fest auf den Pen, indem Sie sie im Uhrzeigersinn drehen (siehe Abbildung F).

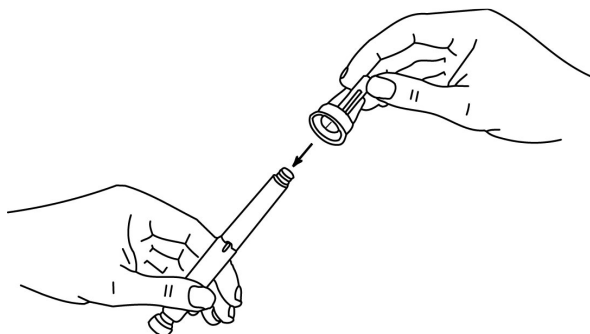


Abbildung E

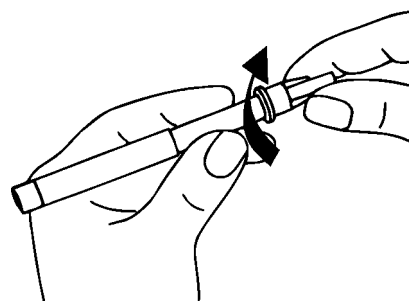


Abbildung F

Ziehen Sie zunächst die äußere Injektionsnadelkappe ab (Abbildung G). Dann ziehen Sie vorsichtig die innere Injektionsnadelkappe ab. Denken Sie daran, dass nun die Injektionsnadel freiliegt (Abbildung H). Bewahren Sie die äußere Injektionsnadelkappe für einen späteren Gebrauch auf.

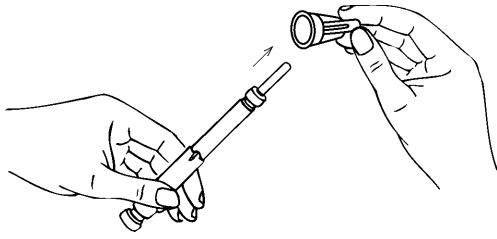


Abbildung G

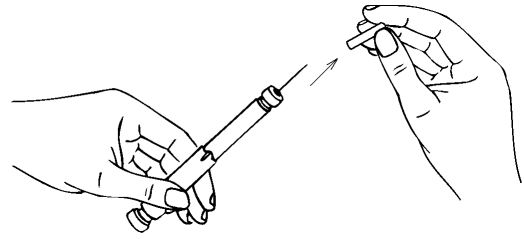


Abbildung H

Der Pen ist nun bereit für die Anwendung. Da sich während der Lagerung geringe Mengen Luft in der Injektionsnadel und im Behälter ansammeln können, müssen nun zunächst etwaige Luftbläschen entfernt werden. Diesen Vorgang bezeichnet man als Entlüften.

Halten Sie den Pen mit der Injektionsnadelspitze nach oben.

Klopfen Sie mit dem Finger so auf den Behälter, dass alle Luftbläschen in dem Behälter nach oben bis unter die Injektionsnadel steigen (Abbildung I).

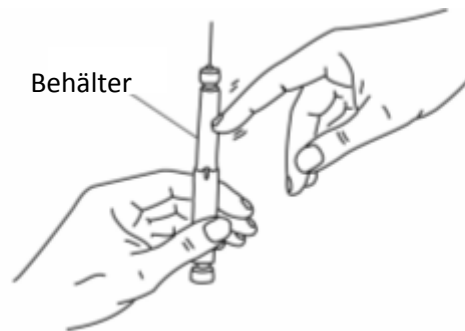


Abbildung I

Halten Sie den Pen am Schaft und drehen Sie den Behälter in die Richtung, die durch den Pfeil in Abbildung J angezeigt wird (im Uhrzeigersinn), bis Sie ein Klicken bemerken.

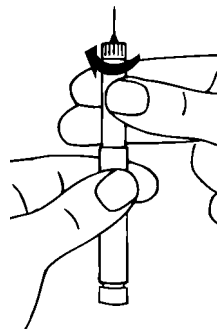


Abbildung J

Halten Sie den Pen weiter mit der Injektionsnadelspitze nach oben, drücken Sie den Druckknopf ganz hinein und beobachten Sie, ob ein Tropfen der Lösung an der Injektionsnadelspitze erscheint (siehe den Tropfen an der Injektionsnadelspitze unten in Abbildung K).

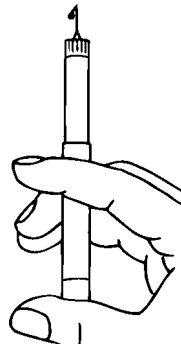


Abbildung K

Erscheint kein Tropfen, so verwenden Sie einen anderen Pen und bringen Sie den fehlerhaften Pen dorthin zurück, woher Sie ihn bezogen haben.

Beachte: Auch nach dem “Entlüften” kann einige Luft im Pen verbleiben. Dies kann jedoch vernachlässigt werden, da Sie die Luft aus der Injektionsnadel entfernt haben und die Dosis somit exakt sein wird.

Setzen Sie die Kappe des Pens wieder auf, wobei das Dreieck, wie in Abbildung L dargestellt, auf die Dosieranzeige ausgerichtet sein muss.

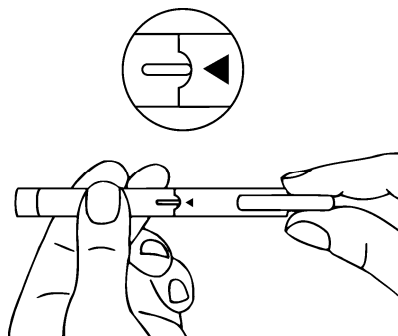


Abbildung L

Der Pen ist nun bereit zur Einstellung der Dosis. Zum Ausführen des nächsten Schrittes halten Sie den Pen in der Mitte des Schaftes. Dadurch ist der Druckknopf frei beweglich. Die korrekte Dosis kann nun eingestellt werden.

Um die erforderliche Dosis einzustellen, halten Sie den Pen waagrecht mit einer Hand am Schaft. Mit der anderen Hand drehen Sie die Kappe im Uhrzeigersinn, wie durch den Pfeil in Abbildung M dargestellt. Der Druckknopf bewegt sich heraus und zeigt die eingestellte Dosis an. Um die korrekte Dosis einzustellen, drehen Sie die Kappe so oft, wie im Folgenden beschrieben:

Anzahl der “Umdrehungen” und “Klicks”	Entsprechende Dosen (Millionen I.E.), die mit IntronA, Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen 30 Mio. I.E./Pen aufgezogen werden können
1 volle Umdrehung (5-maliges “Klicken”)	2,5
6-maliges “Klicken”	3
7-maliges “Klicken”	3,5

8-maliges "Klicken"	4
9-maliges "Klicken"	4,5
2 volle Umdrehungen (10-maliges "Klicken")	5
11-maliges "Klicken"	5,5
12-maliges "Klicken"	6
13-maliges "Klicken"	6,5
14-maliges "Klicken"	7
3 volle Umdrehungen (15-maliges "Klicken")	7,5
16-maliges "Klicken"	8
17-maliges "Klicken"	8,5
18-maliges "Klicken"	9
19-maliges "Klicken"	9,5
4 volle Umdrehungen (20-maliges "Klicken")*	10

\*4 volle Umdrehungen entsprechen der maximalen Dosis, die mit einer Injektion verabreicht werden kann. Der Pen ist so konstruiert, dass der Inhalt von 30 Millionen I.E. in Dosen von 2,5 bis 10 Millionen I.E. entnommen werden kann. Dem Pen kann eine maximale Anzahl von 12 Dosen à 2,5 Millionen I.E. entnommen werden. Der Pen darf nicht länger als 4 Wochen nach der ersten Anwendung verwendet werden.

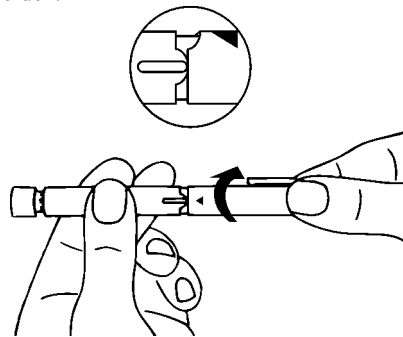


Abbildung M

Die Druckknopfskala zeigt Ihnen die eingestellte Dosis an (siehe Abbildung N unten). Für Dosierungen, die ganzen Umdrehungen entsprechen, sollte die Dosierungsanzeige mit der entsprechenden Markierung der Druckknopfskala übereinstimmen. Für Dosierungen, die mehrmaligem „Klicken“, aber keiner vollen Umdrehung entsprechen, sollte sich die Dosierungsanzeige zwischen zwei vollen Markierungen der Druckknopfskala befinden. Überprüfen Sie nun, ob Sie die korrekte Dosis eingestellt haben.

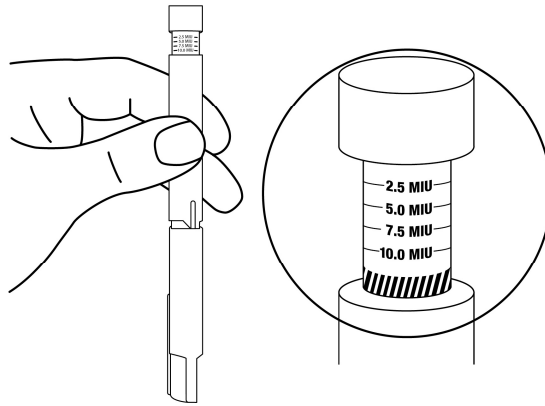


Abbildung N

Stellen Sie nach jeder vollen Umdrehung sicher, dass das Dreieck auf die Dosieranzeige ausgerichtet ist (siehe Abbildung O). Sollten Sie die falsche Dosis eingestellt haben, drehen Sie einfach die Kappe (gegen den Uhrzeigersinn) bis zum Anschlag zurück, bis sich der Druckknopf in der Ausgangsposition befindet, und beginnen Sie von neuem. Nach Einstellung der korrekten Dosis können Sie sich die Injektion verabreichen.

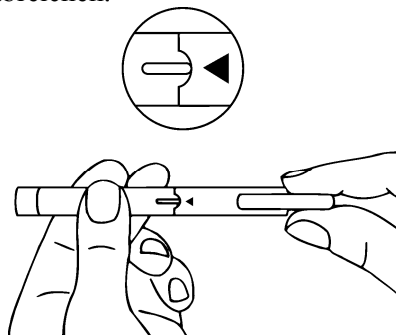


Abbildung O

### Injektion der Lösung

Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Die besten Injektionsstellen sind Gewebe mit einer Fettschicht zwischen Haut und Muskel: Oberschenkel, äußerer Oberarm (um diese Stelle zu verwenden, kann die Hilfe einer weiteren Person nötig sein), Bauch (außer Bauchnabel oder Gürtellinie). Sollten Sie außergewöhnlich schlank sein, so verwenden Sie nur den Oberschenkel oder den äußeren Oberarm zur Injektion.

Wechseln Sie jedes Mal die Injektionsstelle.

Reinigen und desinfizieren Sie die Haut, wo die Injektion durchgeführt werden soll. Warten Sie, bis die Fläche trocken ist.

Mit einer Hand bilden Sie eine Hautfalte. Mit der anderen Hand nehmen Sie den Pen und halten Sie ihn wie einen Bleistift. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel von annähernd 45° in die Hautfalte.

Dann drücken Sie den Druckknopf komplett hinein (siehe Abbildung P).

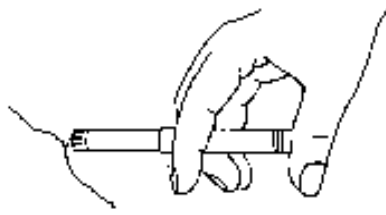


Abbildung P

Lassen Sie die Injektionsnadel einige Sekunden eingeführt, wobei Sie den Druckknopf gedrückt halten, damit die Lösung sich unter der Haut verteilen kann. Ziehen Sie die Injektionsnadel dann heraus.

Setzen Sie vorsichtig die äußere Injektionsnadelkappe wieder auf (siehe Abbildung Q).

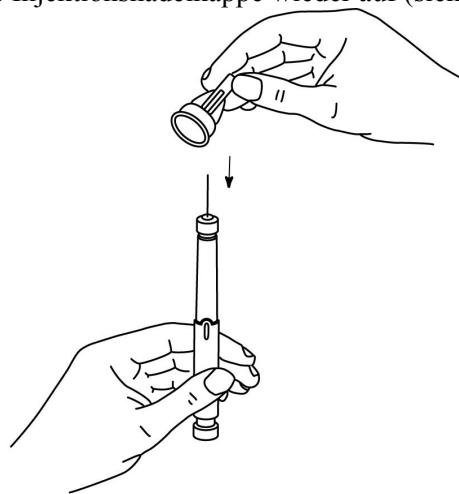


Abbildung Q

Schrauben Sie die Injektionsnadeleinheit gegen den Uhrzeigersinn ab, wie in Abbildung R gezeigt. Nehmen Sie sie dann vorsichtig vom Pen ab und entsorgen Sie die mit der Kappe gesicherte Injektionsnadel (siehe Abbildung S).

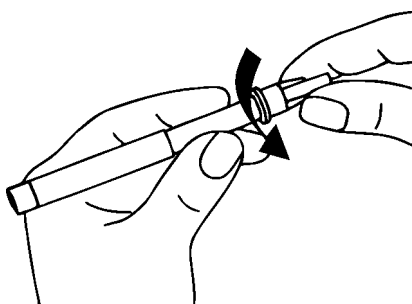


Abbildung R

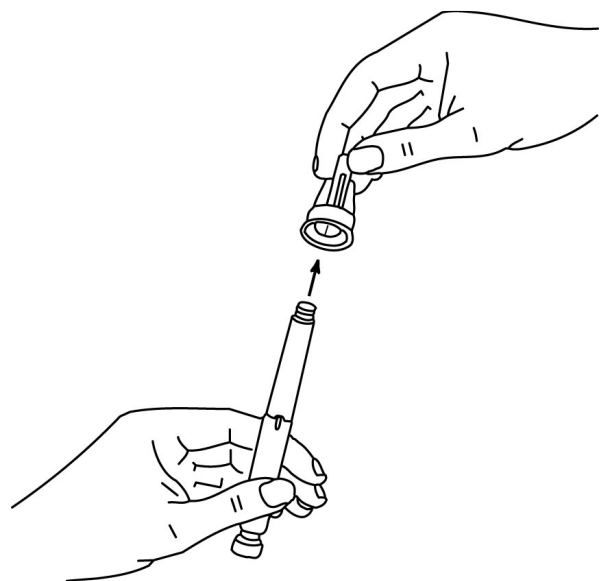


Abbildung S

Setzen Sie die Kappe des Pens auf, wobei das Dreieck wieder auf die Dosieranzeige ausgerichtet sein muss, wie in Abbildung T gezeigt. Legen Sie dann den Pen wieder in den Kühlschrank zurück.

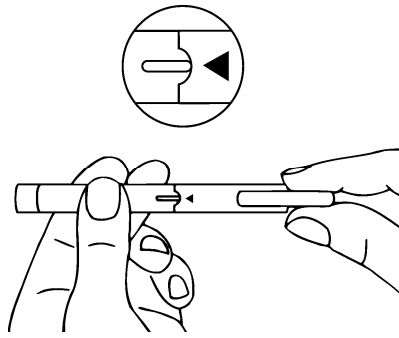


Abbildung T

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **IntronA 60 Millionen I.E. Injektionslösung in einem Mehrfachdosierungs-Pen Interferon alfa-2b**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist IntronA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IntronA beachten?
3. Wie ist IntronA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist IntronA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist IntronA und wofür wird es angewendet?**

IntronA (Interferon alfa-2b) modifiziert die Reaktionen des Immunsystems und hilft, Infektionen und schwere Krankheiten zu bekämpfen.

IntronA wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von bestimmten Störungen, die das Blut, das Knochenmark, die Lymphdrüsen oder die Haut betreffen und die sich im Körper ausbreiten können. Dazu gehören Haarzellenleukämie, chronische myeloische Leukämie, multiples Myelom, follikuläre Lymphome, Karzinoidtumor und malignes Melanom.

IntronA wird bei erwachsenen Patienten auch zur Behandlung von chronischer Hepatitis B oder C, die virale Lebererkrankungen sind, eingesetzt.

IntronA wird angewendet in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendlichen mit nicht vorbehandelter chronischer Hepatitis C.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von IntronA beachten?**

##### **IntronA darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Interferon oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- bei vorbestehenden schweren Herzerkrankungen.
- bei schweren Funktionsstörungen der Leber oder Nieren.
- bei fortgeschrittener dekompensierter (unkontrollierter) Lebererkrankung.
- wenn Sie Hepatitis haben und vor kurzem mit immunsuppressiven Arzneimitteln behandelt wurden (nicht kontraindiziert ist eine kurzzeitige Steroidvorbehandlung).
- bei Krampfanfällen in der Vorgeschichte.
- bei Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte oder wenn Sie eine Organtransplantation

- hatten und Medikamente zur Unterdrückung des Immunsystems einnehmen (Ihr Immunsystem bewahrt Sie vor Infektionen).
- bei einer Schilddrüsenerkrankung, die nicht gut eingestellt ist.
- wenn Sie mit Telbivudin behandelt werden (siehe Abschnitt "Anwendung von IntronA zusammen mit anderen Arzneimitteln").

Kinder und Jugendliche:

- wenn Sie schwerwiegende nervliche oder geistige Störungen hatten, wie z. B. schwere Depression oder Selbstmordgedanken.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie IntronA anwenden,

- wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden (siehe Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“).
- wenn Sie wegen einer psychischen Erkrankung behandelt werden oder in der Vergangenheit wegen eines Nervenleidens oder einer psychischen Störung, einschließlich Depression (wie z. B. Traurigkeitsgefühl, Niedergeschlagenheit) oder Selbstmord- oder Mordgedanken behandelt worden sind (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Die Anwendung von Interferon alfa-2b bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte aufgetretenen schweren psychiatrischen Erkrankungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt „IntronA darf nicht angewendet werden“).
- wenn Sie eine Zirrhose oder andere Leberprobleme haben (andere als Hepatitis B oder C).
- wenn Sie Psoriasis haben; sie kann sich während der IntronA-Behandlung verschlechtern.
- wenn Sie IntronA erhalten, können Sie vorübergehend ein erhöhtes Infektionsrisiko haben. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie glauben, eine Infektion zu bekommen.
- wenn Sie grippeähnliche Symptome oder andere Infektionen der Atemorgane entwickeln, wie z. B. Fieber, Husten oder jegliche Atemschwierigkeiten, informieren Sie Ihren Arzt.
- wenn Sie ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse bemerken, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie Symptome einer schweren allergischen Reaktion während der Einnahme dieses Arzneimittels entwickeln (wie z. B. Schwierigkeiten beim Atmen, pfeifendes Geräusch beim Atmen oder Nesselsucht), ersuchen Sie sofort um ärztliche Hilfe.
- wenn Sie auch gegen HIV behandelt werden (siehe Abschnitt „Anwendung von IntronA zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Sie eine Organtransplantation entweder der Niere oder der Leber hatten, kann eine Interferon-Behandlung das Risiko einer Abstoßung erhöhen. Besprechen Sie das unbedingt mit Ihrem Arzt.

Zahn- und Zahnfleischerkrankungen, die zum Verlust der Zähne führen können, sind bei Patienten berichtet worden, die IntronA und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von IntronA und Ribavirin ein trockener Mund einen schädigenden Effekt auf die Zähne und die Mundschleimhaut haben. Sie sollten Ihre Zähne zweimal täglich gründlich putzen und regelmäßige zahnärztliche Untersuchungen durchführen lassen. Zusätzlich können einige Patienten an Erbrechen leiden. Wenn dies bei Ihnen auftritt, sollten Sie danach den Mund gründlich ausspülen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals einen Herzanfall oder ein Problem mit dem Herzen hatten; wenn Sie in der Vorgeschichte Unregelmäßigkeiten in der Atmung oder eine Lungenentzündung hatten, oder wenn Sie Probleme mit der Blutgerinnung, der Leber oder der Schilddrüse, Diabetes, Bluthochdruck oder niedrigem Blutdruck hatten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie jemals wegen Depressionen oder anderer psychischer Störungen, Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuchen behandelt worden sind, oder aus der Vorgeschichte Substanzmissbrauch (z. B. Alkohol oder Drogen)

bekannt ist.

Vergessen Sie nicht, Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie das pflanzliche chinesische Arzneimittel Shosaikoto einnehmen.

### **Anwendung von IntronA zusammen mit anderen Arzneimitteln**

IntronA kann die Wirkung von Substanzen verstärken, die beruhigend auf das Nervensystem wirken, was möglicherweise zu Schläfrigkeit führen kann. Sprechen Sie daher mit Ihrem Arzt oder Apotheker über die Einnahme von alkoholischen Getränken, Schlaftabletten, Beruhigungsmitteln oder starken Schmerzmitteln.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Theophyllin oder Aminophyllin gegen Asthma anwenden sowie über alle weiteren Arzneimittel, die Sie derzeit anwenden oder vor kurzem angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, da die Dosierung einiger Arzneimittel unter Umständen angepasst werden muss, so lange Sie mit IntronA behandelt werden.

Patienten, die auch eine HIV-Infektion haben: Laktatazidose oder eine Verschlechterung der Leberfunktion sind Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer hochaktiven anti-retroviralen Therapie (HAART), einer HIV-Behandlung, stehen. Sofern Sie HAART erhalten, kann die zusätzliche Gabe von IntronA und Ribavirin das Risiko einer Laktatazidose und Leberinsuffizienz erhöhen. Ihr Arzt wird Sie auf Anzeichen und Symptome hierzu überwachen (bitte lesen Sie auch die Ribavirin-Gebrauchsinformation). Darüber hinaus können Patienten, die mit einer IntronA und Ribavirin-Kombinationstherapie und Zidovudin behandelt werden, möglicherweise ein erhöhtes Risiko haben, eine Anämie (niedrige Anzahl roter Blutkörperchen) zu entwickeln.

Sofern Sie Telbivudin mit einem pegylierten Interferon alfa-2a oder einem anderen injizierbaren Interferon-Arzneimittel einnehmen, ist das Risiko für die Entwicklung einer peripheren Neuropathie (Taubheitsgefühl, Kribbeln und/oder Brennen in den Armen und/oder Beinen) erhöht. Diese Ereignisse können auch schwerwiegender sein. Deshalb dürfen Sie IntronA nicht anwenden, wenn Sie mit Telbivudin behandelt werden.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

### **Anwendung von IntronA zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol**

Während der Behandlung mit IntronA wird Ihr Arzt Ihnen unter Umständen raten, besonders viel Flüssigkeit zu sich zu nehmen, um einen Blutdruckabfall zu vermeiden.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. In Studien an trächtigen Tieren lösten Interferone manchmal Fehlgeburten aus. Die Auswirkungen auf die Schwangerschaft beim Menschen sind nicht bekannt.

Wenn IntronA in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, müssen beide, männliche und weibliche Patienten, besondere Vorsichtsmaßnahmen beim Geschlechtsverkehr treffen, um eine mögliche Schwangerschaft auszuschließen, da Ribavirin für das ungeborene Kind sehr schädlich sein kann:

- Wenn Sie ein **Mädchen** oder eine **Frau** im gebärfähigen Alter sind, muss Ihr Schwangerschaftstest vor der Behandlung, jeden Monat während der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung negativ sein. Sie müssen während der Zeit der Behandlung und für 4 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.
- Wenn Sie als **Mann** Ribavirin anwenden, dann üben Sie keinen Geschlechtsverkehr mit einer schwangeren Frau aus, ohne ein Kondom zu benutzen. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit, dass Ribavirin in den Körper der Frau gelangt. Wenn Ihre Partnerin nicht schwanger, aber im

gebärfähigen Alter ist, muss sie während der Behandlung jeden Monat und nach Beendigung der Behandlung für weitere 7 Monate einen Schwangerschaftstest durchführen lassen. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen. Sie müssen während der Zeit der Behandlung und für 7 Monate nach Beendigung der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Sie sollten dies mit Ihrem Arzt besprechen.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Deshalb dürfen Sie während der Behandlung mit IntronA kein Kind stillen. Während einer Kombinationstherapie mit Ribavirin beachten Sie den entsprechenden Abschnitt in der Gebrauchsinformation des Ribavirin enthaltenden Arzneimittels.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie sich nach Anwendung dieses Arzneimittels schläfrig, müde oder verwirrt fühlen.

**IntronA enthält** weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 1,2 ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist IntronA anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Arzt hat IntronA speziell für Sie und Ihren derzeitigen Krankheitszustand verordnet. Teilen Sie sich mit niemandem dieses Medikament.

Ihr Arzt hat die exakte Dosierung zur Anwendung von IntronA entsprechend Ihren individuellen Bedürfnissen ermittelt. Die Dosierung hängt von der jeweils zu behandelnden Krankheit ab. Der Pen ist so konstruiert, dass der Inhalt von 60 Millionen I.E. in Dosen von 5 bis 20 Millionen I.E. entnommen werden kann. Dem Pen kann eine maximale Anzahl von 12 Dosen à 5 Millionen I.E. entnommen werden. Der Pen darf nicht länger als 4 Wochen nach der ersten Anwendung verwendet werden.

Wenn Sie sich IntronA selbst spritzen, so vergewissern Sie sich bitte, dass die Dosis, die Ihnen verschrieben wurde, auch sicher in der Medikamentenpackung, die Sie erhalten, zur Verfügung steht. Dosierungen, die dreimal in der Woche verabreicht werden sollen, werden idealerweise jeden zweiten Tag gegeben.

Entsprechend der jeweiligen Erkrankung ist die übliche Anfangsdosis die folgende; die individuellen Dosierungen können jedoch voneinander abweichen und Ihr Arzt kann unter Umständen die Dosis entsprechend Ihren Bedürfnissen anpassen:

Chronische Hepatitis B: 5 bis 10 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Chronische Hepatitis C: *Erwachsene* - 3 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin oder allein. *Kinder im Alter von 3 Jahren oder älter und Jugendliche* - 3 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert in Kombination mit Ribavirin (bitte beachten Sie auch die Gebrauchsinformation für Ribavirin).

Haarzellenleukämie: 2 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Chronische myeloische Leukämie: 4 - 5 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich subkutan (unter die Haut) injiziert.

Multiplres Myelom: 3 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Folikuläres Lymphom: Zusätzlich zur Chemotherapie 5 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Karzinoidtumor: 5 Millionen I.E. 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Malignes Melanom: Einleitende Therapie: 20 Millionen I.E./m<sup>2</sup> täglich, 5-mal in der Woche, über einen Zeitraum von 4 Wochen intravenös verabreicht. Erhaltungstherapie: 10 Millionen I.E./m<sup>2</sup> 3-mal in der Woche (jeden zweiten Tag) subkutan (unter die Haut) injiziert.

Es kann sein, dass Ihr Arzt Ihnen eine unterschiedliche Dosis für IntronA allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln (z. B. Cytarabin, Ribavirin) verordnet. Wird Ihnen IntronA in Kombination mit anderen Arzneimitteln verschrieben, so beachten Sie auch die Gebrauchsinformationen der in Kombination angewendeten Arzneimittel. Ihr Arzt wird die exakte Dosis und das Dosierungsschema Ihren Bedürfnissen entsprechend festlegen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von IntronA zu stark oder zu schwach ist.

Subkutane Anwendung:

IntronA wird normalerweise subkutan angewendet. Dies bedeutet, dass IntronA mit einer kurzen Injektionsnadel in die unmittelbar unter der Haut gelegene Fettschicht injiziert wird. Wenn Sie die Injektion selbst vornehmen, wird Ihnen die Zubereitung und die subkutane Verabreichung der Injektion (unter die Haut) erklärt werden. Detaillierte Anweisungen zur subkutanen Anwendung finden Sie in dieser Gebrauchsinformation (siehe Abschnitt „WIE SIE INTRONA SELBST INJIZIEREN“ am Ende der Gebrauchsinformation).

Die IntronA-Dosis wird an jedem dafür vorgesehenen Tag verabreicht. Entweder wird IntronA täglich (5- oder 7-mal in der Woche) oder dreimal in der Woche jeden zweiten Tag, z. B. am Montag, Mittwoch und Freitag angewendet. Interferone können ungewöhnliche Müdigkeit verursachen. Wenn Sie sich das Arzneimittel selbst injizieren oder einem Kind verabreichen, so tun Sie dies vor dem Schlafengehen.

Wenden Sie IntronA immer genau nach Anweisung des Arztes an. Erhöhen Sie nicht die empfohlene Dosierung und verabreichen Sie sich das Arzneimittel so lange, wie es verordnet wurde.

**Wenn Sie eine größere Menge von IntronA angewendet haben, als Sie sollten**

Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker auf.

**Wenn Sie die Anwendung von IntronA vergessen haben**

Wenn Sie die Behandlung selbst vornehmen oder wenn Sie ein Kind betreuen, das IntronA in Kombination mit Ribavirin erhält, injizieren Sie die empfohlene Dosis, sobald Sie sich daran erinnern, und setzen Sie die Behandlung wie gewohnt fort. Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Wenn bei Ihnen vorgesehen ist, dass Sie das Arzneimittel jeden Tag injizieren und Sie unabsichtlich eine komplette Tagesdosis vergessen haben, so setzen Sie die Dosierung am nächsten Tag wie gewohnt fort. Sprechen Sie bei Bedarf mit Ihrem Arzt oder Apotheker.

**4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Obwohl nicht alle der genannten Nebenwirkungen auftreten müssen, so können Sie doch ärztlichen Rat benötigen, wenn sie auftreten.

**Psyche und zentrales Nervensystem:**

Im Rahmen einer Behandlung mit IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin werden einige Patienten depressiv, in manchen Fällen traten bei Patienten Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen oder Selbstmordgedanken auf oder sie zeigten aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet). Einige Patienten haben tatsächlich Selbstmord begangen. Suchen Sie in jedem Fall ärztliche Nothilfe auf, wenn Sie bemerken, dass Sie depressiv werden oder Selbstmordgedanken haben oder Veränderungen in Ihrem Verhalten feststellen. Vielleicht hilft es Ihnen, Familienangehörige oder enge Freunde zu bitten, Sie bei der Erkennung von etwaigen Anzeichen einer Depression oder von Verhaltensänderungen zu unterstützen.

*Kinder und Jugendliche* neigen besonders dazu, während der Behandlung mit IntronA und Ribavirin Depressionen zu entwickeln. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf oder nehmen Sie eine Notfallbehandlung in Anspruch, wenn das Kind irgendwelche ungewöhnlichen Verhaltensmuster zeigt, sich niedergeschlagen fühlt oder das Gefühl hat, sich selbst oder anderen Schaden zufügen zu wollen.

**Wachstum und Entwicklung (Kinder und Jugendliche):**

Während der einjährigen Behandlung mit IntronA in Kombination mit Ribavirin wiesen manche Kinder und Jugendliche nicht die zu erwartende Körpergrößen- und Gewichtszunahme auf. Manche Kinder erreichten innerhalb von 10-12 Jahren nach Behandlungsende nicht ihre zu erwartende Körpergröße.

Treten einige der folgenden Nebenwirkungen auf, so wenden Sie IntronA nicht weiter an und informieren Sie umgehend Ihren Arzt oder begeben Sie sich zur Notaufnahme Ihres nächstgelegenen Krankenhauses:

- Anschwellen von Händen, Füßen, Fußknöcheln, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, was Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen verursachen kann; Nesselsucht; Ohnmacht.
- Dies alles sind sehr schwerwiegende Nebenwirkungen. Treten diese bei Ihnen auf, so kann dies auf eine schwere allergische Reaktion auf IntronA zurückzuführen sein. Es kann sein, dass Sie umgehend ärztliche Hilfe oder die Einweisung in ein Krankenhaus benötigen. Diese sehr schwerwiegenden Nebenwirkungen treten sehr selten auf.

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

- Brustschmerzen oder anhaltender und schwerer Husten; unregelmäßiger oder beschleunigter Herzschlag; Kurzatmigkeit, Verwirrtheit, Schwierigkeiten aufmerksam zu bleiben, Taubheitsgefühl oder Kribbeln oder Schmerz in den Händen und Füßen; Anfälle (Krämpfe); Schlaf-, Denk- und Konzentrationsstörungen, veränderter mentaler Zustand; Selbstmordgedanken, Selbstmordversuch, verändertes Verhalten oder aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Halluzinationen; schwere Magenschmerzen; schwarzer oder teerartiger Stuhl; Blut im Stuhl oder im Urin, schweres Nasenbluten; wachsartige Blässe, hoher Blutzuckerspiegel, Fieber oder Schüttelfrost ein paar Wochen nach Behandlungsbeginn, Rückenschmerzen im unteren Bereich oder Schmerzen in der Seite, schwieriges Wasserlassen, Probleme an den Augen oder Seh- oder Hörstörungen, Hörverlust, schwerwiegende oder schmerzhafte Rötung oder wunde Stellen der Haut oder der Schleimhaut.

Dies kann auf schwere Nebenwirkungen hinweisen, die umgehend ärztlicher Hilfe bedürfen. Ihr Arzt wird Ihr Blut untersuchen, um sich zu vergewissern, dass die Zahl Ihrer weißen Blutzellen (Zellen für die Bekämpfung von Infektionen), Ihre roten Blutzellen (Zellen, die Eisen und Sauerstoff transportieren) und Ihre Blutplättchen (Blutgerinnungszellen) sowie andere Laborwerte einen akzeptablen Wert haben. Es wurde eine mäßige und für gewöhnlich reversible Verminderung der drei Blutzellreihen – weiße Blutzellen, rote Blutzellen und Blutplättchen – beobachtet.

Zu Beginn der Behandlung verursacht IntronA gewöhnlich grippeähnliche Krankheitszeichen mit Fieber, Ermüdung, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schüttelfrost/Muskelsteifheit. Ihr Arzt kann Ihnen unter Umständen Paracetamol empfehlen, wenn diese Symptome auftreten.

Die nachfolgend aufgelisteten möglichen Nebenwirkungen sind entsprechend der Häufigkeit ihres Auftretens geordnet:

<b>Sehr häufig</b>	(betrifft mehr als 1 Anwender von 10)
<b>Häufig</b>	(betrifft 1 bis 10 Anwender von 100)
<b>Gelegentlich</b>	(betrifft 1 bis 10 Anwender von 1.000)
<b>Selten</b>	(betrifft 1 bis 10 Anwender von 10.000)
<b>Sehr selten</b>	(betrifft weniger als 1 Anwender von 10.000)
<b>Nicht bekannt</b>	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden berichtet:

*Sehr häufig berichtete Nebenwirkungen:*

Schmerzen, Schwellung und Rötung oder Hautschäden an der Injektionsstelle, Haarausfall, Schwindel, Veränderungen des Appetits, Magen- oder Bauchschmerzen, Durchfall, Übelkeit, Virusinfektion, Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit, Angstgefühl, Halsschmerzen und Schmerzen beim Schlucken, Müdigkeit, Schüttelfrost/Muskelsteifheit, Fieber, grippeähnliche Symptome, allgemeines Unwohlsein, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust, Erbrechen, Reizbarkeit, Schwächegefühl, Gefühlsschwankungen, Husten (manchmal schwerwiegend), Kurzatmigkeit, Jucken, Hauttrockenheit, Hautausschlag, plötzliche und schwere Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Skelett-/Muskelschmerzen, Veränderungen der Blut-Laborwerte einschließlich Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen. Einige Kinder zeigten eine Abnahme ihrer Wachstumsrate (Körpergröße und Körpergewicht).

*Häufig berichtete Nebenwirkungen:*

Durst, Austrocknung, Bluthochdruck, Migräne, geschwollene Drüsen, Hitzegefühl, Menstruationsstörungen, vermindertes Interesse am Sex, Vaginalprobleme, Schmerzen in der Brust, Hodenschmerzen, Schilddrüsenprobleme, Zahnfleischrötung, Mundtrockenheit, Rötung oder Entzündung im Bereich des Mundes oder der Zunge, Zahnschmerzen oder Zahnprobleme, Herpes simplex (Fieberbläschen), Geschmacksveränderungen, Magenverstimmung, Verdauungsstörungen (Sodbrennen), Verstopfung, Lebervergrößerung (Leberprobleme, manchmal schwerwiegend), lockerer Stuhlgang, Bettnässen bei Kindern, Entzündung der Nebenhöhlen, Bronchitis, Schmerzen am Auge, Probleme am Tränenkanal, Bindehautentzündung („Rötung am Auge“), körperliche Unruhe, Schläfrigkeit, Schlafwandeln, Verhaltensstörungen, Nervosität, verstopfte oder laufende Nase, Niesen, schnelles Atmen, Blässe, Hautrötung, Bluterguss, Haut- oder Nagelprobleme, Psoriasis (neu oder verschlimmert), vermehrtes Schwitzen, vermehrter Harndrang, leichtes Zittern, vermindertes Tastgefühl, Arthritis.

*Gelegentlich berichtete Nebenwirkungen:*

Bakterielle Infektion und Kribbeln.

*Selten berichtete Nebenwirkungen:*

Lungenentzündung.

*Sehr selten berichtete Nebenwirkungen:*

Niedriger Blutdruck, geschwollenes Gesicht, Diabetes, Krämpfe im Bein, Rückenschmerzen, Nierenprobleme, Schädigung an den Nerven, Zahnfleischbluten, aplastische Anämie (eine Erkrankung, die mit Verminderung sämtlicher Blutkörperchen einhergeht). Über Erythrozytenaplasie, eine Erkrankung, bei der der Körper gar keine oder vermindert rote Blutkörperchen produziert, wurde berichtet. Dies verursacht eine schwere Anämie, zu deren Symptomen ungewöhnliche Müdigkeit und Energielosigkeit gehören.

Sehr selten wurde über Sarkoidose (Erkrankung, die durch anhaltendes Fieber, Gewichtsverlust, Schmerzen und Anschwellen der Gelenke, Hautläsionen und geschwollene Drüsen charakterisiert ist) berichtet. Sehr selten trat Bewusstlosigkeit auf, hauptsächlich bei mit hohen Dosen behandelten älteren Patienten. Fälle von Schlaganfall (zerebrovaskuläre Vorfälle) wurden berichtet. Kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome haben.

#### *Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit:*

Veränderungen am Zahnfleisch und den Zähnen, veränderter geistiger Zustand, Bewusstlosigkeit, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Nesselsucht (Quaddeln), Angioödem (Anschwellen der Hände, Füße, Knöchel, Gesicht, Lippen, Mund oder Rachen, welches zu Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen führen kann), Bronchokonstriktion (eine Verengung der Atemwege) und Anaphylaxie (eine schwere allergische Reaktion des ganzen Körpers).

Außerdem wurde bei der Anwendung von IntronA über das Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom (eine entzündliche Autoimmunerkrankung, bei der Augen, Haut, Ohrmembranen, Hirn und Rückenmark betroffen sind) sowie über Gedanken, das Leben anderer zu bedrohen, Manie (übertriebene oder unangemessene gehobene Stimmung), bipolare Störungen (Stimmungsstörungen mit abwechselnden Phasen von Traurigkeit und Erregung), Herzinsuffizienz, Perikarderguss (Flüssigkeitsansammlung zwischen dem Herzbeutel und dem Herzen selbst) und Lungenfibrose (Vernarbung an der Lunge) berichtet.

Pulmonale arterielle Hypertonie - eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Insbesondere kann dies bei Patienten mit Risikofaktoren, wie z. B. HIV-Infektion oder schweren Lebererkrankungen (Zirrhose), auftreten. Die Nebenwirkungen können zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung auftreten; in der Regel ist dies einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit IntronA der Fall.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### **5. Wie ist IntronA aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Verpackung nach „EXP/Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Nicht einfrieren.

Jeder Pen ist für eine Anwendungsdauer von maximal 4 Wochen vorgesehen und muss anschließend weggeworfen werden. Im Falle, dass der Pen versehentlich nicht in den Kühlschrank zurückgelegt wurde, beträgt die maximal zulässige Gesamtdauer für eine Aufbewahrung bei 25 °C 48 Stunden (2 Tage) während der Anwendungsdauer von 4 Wochen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Veränderungen im Aussehen von IntronA bemerken.

Abhängig von Ihrer Dosis kann es zum Verbleib von Nadeln und Tupfern in der Packung kommen. Entsorgen Sie diese bitte angemessen und sicher.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was IntronA enthält

- Der Wirkstoff ist: rekombinantes Interferon alfa-2b. Jeder Pen enthält 60 Millionen I.E.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Metacresol (Ph.Eur.), Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

### Wie IntronA aussieht und Inhalt der Packung

IntronA wird angeboten als Injektionslösung in einem Mehrfachdosierungs-Pen. Die klare und farblose Lösung ist in einer Patrone aus Glas abgefüllt.

IntronA ist in drei verschiedenen Packungsgrößen erhältlich:

- Packung mit 1 Pen, 12 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfern
- Packung mit 2 Pens, 24 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfern
- Packung mit 8 Pens, 96 Injektionsnadeln und 96 Reinigungstupfern

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### Pharmazeutischer Unternehmer:

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Vereinigtes Königreich

#### Hersteller:

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL  
Tél/Tel: 0800 38 693 (+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 53 00  
hungary\_msd@merck.com

#### Danmark

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

#### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

#### Nederland

Merck Sharp & Dohme BV  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 4465700  
clic@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Tel: +44 (0) 1992 467272  
medicalinformationuk@merck.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

## WIE SIE INTRONA SELBST INJIZIEREN

Die folgenden Anweisungen erklären Ihnen, wie Sie IntronA selbst injizieren (sich selbst spritzen). Bitte lesen Sie die Anweisungen sorgfältig durch und befolgen Sie sie Schritt für Schritt. Ihr Arzt oder sein/e Assistent/in wird Ihnen zeigen, wie Sie IntronA selbst injizieren. Versuchen Sie nicht, die Selbstinjektion durchzuführen, bevor Sie sich nicht sicher sind, die Vorgehensweise und die Erfordernisse der Selbstinjektion verstanden zu haben.

### Vorbereitung

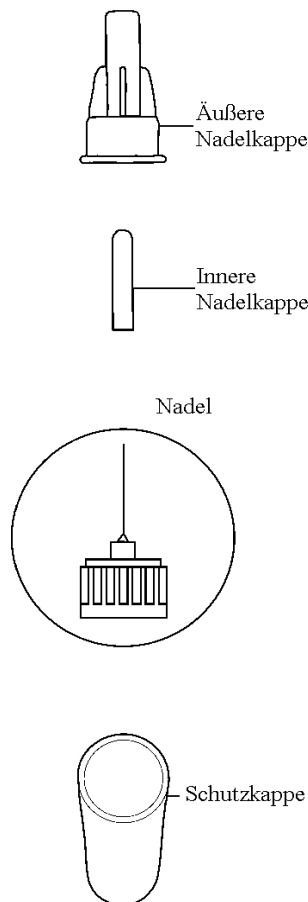
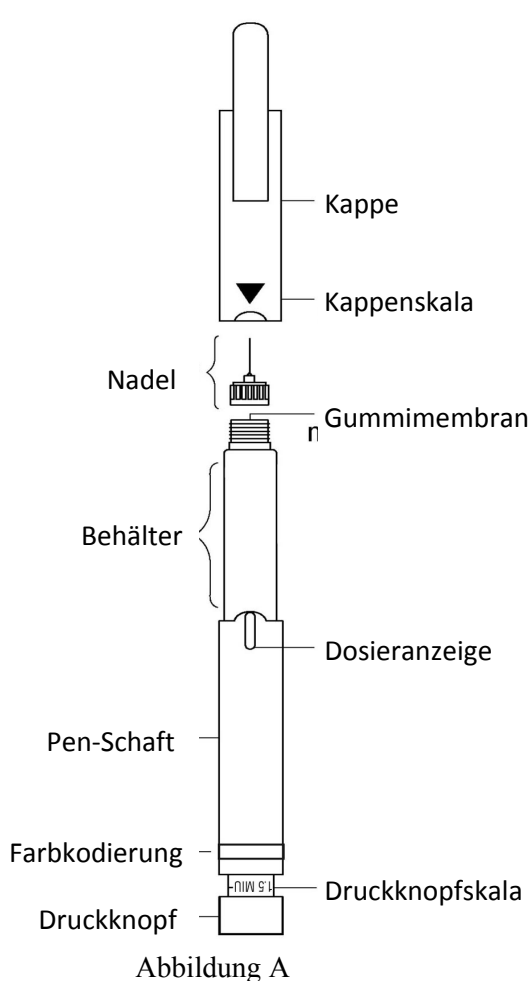
Stellen Sie die notwendigen Gegenstände bereit, bevor Sie beginnen:

- Einen IntronA Mehrfachdosierungs-Pen;
- Eine Nadel für die subkutane Injektion (in der Packung enthalten);
- Einen Reinigungstupfer (in der Packung enthalten).

Waschen Sie Ihre Hände gründlich. Verwenden Sie die in der Packung beige packten Injektionsnadeln nur für IntronA. Für jede Dosis ist eine neue Nadel zu verwenden. Vergewissern Sie sich, dass sich die Lösung bei Verabreichung auf Raumtemperatur (bis zu 25 °C) befindet.

Die Abbildungen A und B zeigen Ihnen die verschiedenen Teile des Pens und der Injektionsnadel. Die wichtigsten Teile sind:

- Die Druckknopfskala informiert Sie darüber, welche Dosis eingestellt ist.
- Der Farbkodierungsstreifen (pink) und der Druckknopf befinden sich am unteren Ende des Pens, wenn dieser mit der Kappe nach oben gehalten wird.
- Der Pen kann nur vollständig mit der Kappe verschlossen werden, wenn das Dreieck an der Kappenskala auf die Dosieranzeige am Schaft ausgerichtet ist.



### Abmessen der IntronA-Dosis

Der Pen sollte ungefähr 30 Minuten vor Anwendung aus dem Kühlschrank genommen werden, damit die Injektionslösung in dem Pen Raumtemperatur hat, wenn sie injiziert wird.

Wenn Sie zur Verabreichung der Injektion bereit sind, bereiten Sie Ihren Pen wie folgt vor:

Prüfen Sie vor der Anwendung, ob die IntronA-Injektionslösung klar und farblos aussieht. Hat sie kein klares homogenes Aussehen oder enthält sie irgendwelche Partikel, wenden Sie sie nicht an.

Ziehen Sie die Kappe vom Pen ab und desinfizieren Sie die Gummimembran (siehe Abbildung C) mit einem Reinigungstupfer.

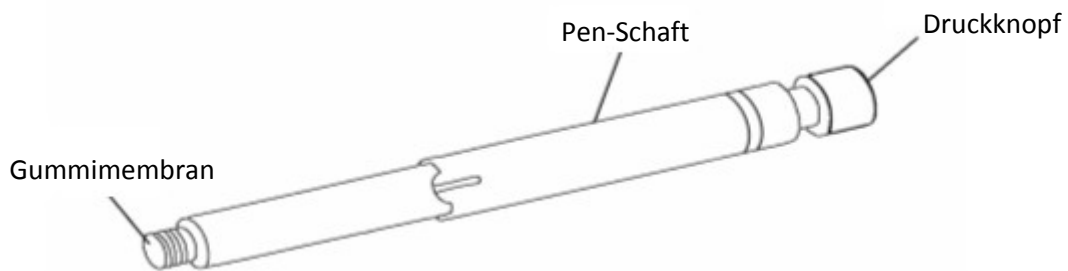


Abbildung C

Nehmen Sie die Schutzkappe von der Injektionsnadel ab. Beachten Sie, dass nach dem Abnehmen der Schutzkappe das hintere Ende der Injektionsnadel freiliegt (siehe Abbildung D).

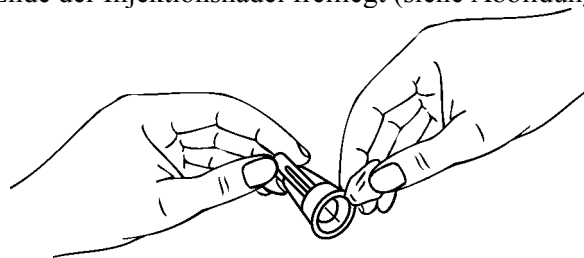


Abbildung D

Drücken Sie die Injektionsnadel vorsichtig auf den Pen, wie in Abbildung E dargestellt. (Achten Sie darauf, dass das hintere Ende der Injektionsnadel durch die vorher von Ihnen desinfizierte Gummimembran gestochen wird). Schrauben Sie nun die Injektionsnadel fest auf den Pen, indem Sie sie im Uhrzeigersinn drehen (siehe Abbildung F).

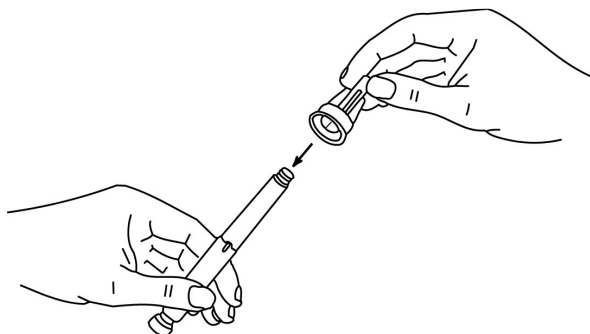


Abbildung E

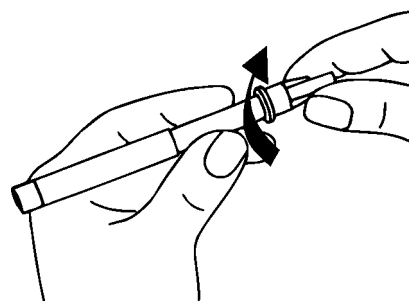


Abbildung F

Ziehen Sie zunächst die äußere Injektionsnadelkappe ab (Abbildung G). Dann ziehen Sie vorsichtig die innere Injektionsnadelkappe ab. Denken Sie daran, dass nun die Injektionsnadel freiliegt (Abbildung H). Bewahren Sie die äußere Injektionsnadelkappe für einen späteren Gebrauch auf.

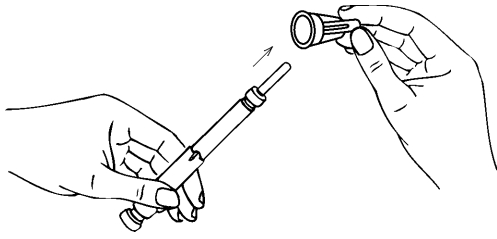


Abbildung G

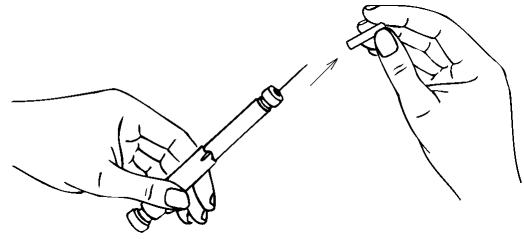


Abbildung H

Der Pen ist nun bereit für die Anwendung. Da sich während der Lagerung geringe Mengen Luft in der Injektionsnadel und im Behälter ansammeln können, müssen nun zunächst etwaige Luftbläschen entfernt werden. Diesen Vorgang bezeichnet man als Entlüften.

Halten Sie den Pen mit der Injektionsnadelspitze nach oben.

Klopfen Sie mit dem Finger so auf den Behälter, dass alle Luftbläschen in dem Behälter nach oben bis unter die Injektionsnadel steigen (Abbildung I).

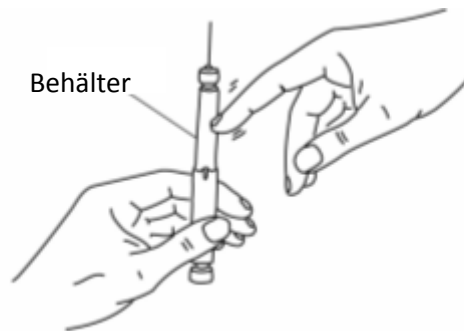


Abbildung I

Halten Sie den Pen am Schaft und drehen Sie den Behälter in die Richtung, die durch den Pfeil in Abbildung J angezeigt wird (im Uhrzeigersinn), bis Sie ein Klicken bemerken.

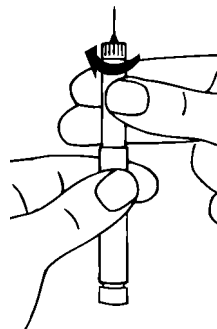


Abbildung J

Halten Sie den Pen weiter mit der Injektionsnadelspitze nach oben, drücken Sie den Druckknopf ganz hinein und beobachten Sie, ob ein Tropfen der Lösung an der Injektionsnadelspitze erscheint (siehe den Tropfen an der Injektionsnadelspitze unten in Abbildung K).

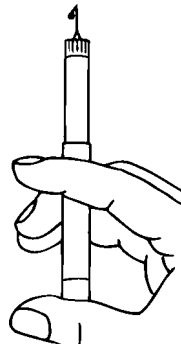


Abbildung K

Erscheint kein Tropfen, so verwenden Sie einen anderen Pen und bringen Sie den fehlerhaften Pen dorthin zurück, woher Sie ihn bezogen haben.

Beachte: Auch nach dem “Entlüften” kann einige Luft im Pen verbleiben. Dies kann jedoch vernachlässigt werden, da Sie die Luft aus der Injektionsnadel entfernt haben und die Dosis somit exakt sein wird.

Setzen Sie die Kappe des Pens wieder auf, wobei das Dreieck, wie in Abbildung L dargestellt, auf die Dosieranzeige ausgerichtet sein muss.

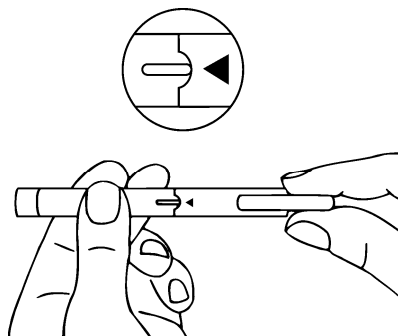


Abbildung L

Der Pen ist nun bereit zur Einstellung der Dosis. Zum Ausführen des nächsten Schrittes halten Sie den Pen in der Mitte des Schaftes. Dadurch ist der Druckknopf frei beweglich. Die korrekte Dosis kann nun eingestellt werden.

Um die erforderliche Dosis einzustellen, halten Sie den Pen waagrecht mit einer Hand am Schaft. Mit der anderen Hand drehen Sie die Kappe im Uhrzeigersinn, wie durch den Pfeil in Abbildung M dargestellt. Der Druckknopf bewegt sich heraus und zeigt die eingestellte Dosis an. Um die korrekte Dosis einzustellen, drehen Sie die Kappe so oft, wie im Folgenden beschrieben:

Anzahl der “Umdrehungen” und “Klicks”	Entsprechende Dosen (Millionen I.E.), die mit IntronA, Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen 60 Mio. I.E./Pen aufgezogen werden können
1 volle Umdrehung (5-maliges “Klicken”)	5
6-maliges “Klicken”	6
7-maliges “Klicken”	7

8-maliges „Klicken“	8
9-maliges „Klicken“	9
2 volle Umdrehungen (10-maliges „Klicken“)	10
11-maliges „Klicken“	11
12-maliges „Klicken“	12
13-maliges „Klicken“	13
14-maliges „Klicken“	14
3 volle Umdrehungen (15-maliges „Klicken“)	15
16-maliges „Klicken“	16
17-maliges „Klicken“	17
18-maliges „Klicken“	18
19-maliges „Klicken“	19
4 volle Umdrehungen (20-maliges „Klicken“*)	20

\*4 volle Umdrehungen entsprechen der maximalen Dosis, die mit einer Injektion verabreicht werden kann. Der Pen ist so konstruiert, dass der Inhalt von 60 Millionen I.E. in Dosen von 5 bis 20 Millionen I.E. entnommen werden kann. Dem Pen kann eine maximale Anzahl von 12 Dosen à 5 Millionen I.E. entnommen werden. Der Pen darf nicht länger als 4 Wochen nach der ersten Anwendung verwendet werden.

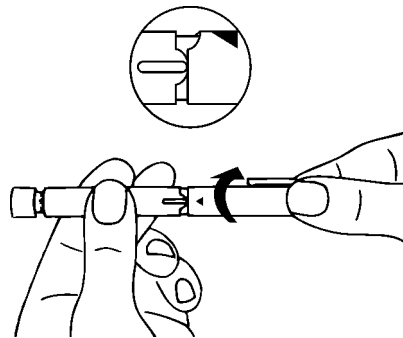


Abbildung M

Die Druckknopfskala zeigt Ihnen die eingestellte Dosis an (siehe Abbildung N unten). Für Dosierungen, die ganzen Umdrehungen entsprechen, sollte die Dosierungsanzeige mit der entsprechenden Markierung der Druckknopfskala übereinstimmen. Für Dosierungen, die mehrmaligem „Klicken“, aber keiner vollen Umdrehung entsprechen, sollte sich die Dosierungsanzeige zwischen zwei vollen Markierungen der Druckknopfskala befinden. Überprüfen Sie nun, ob Sie die korrekte Dosis eingestellt haben.

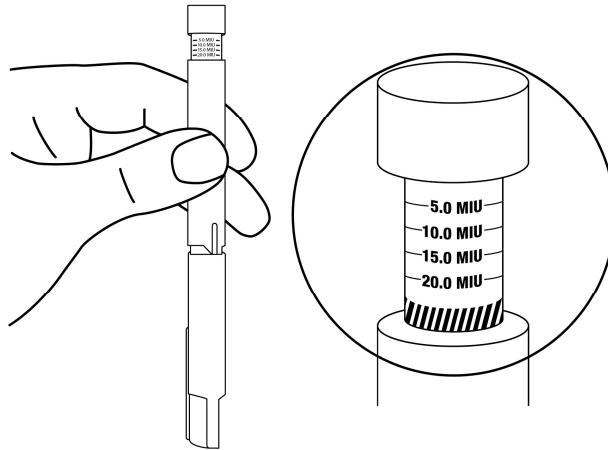


Abbildung N

Stellen Sie nach jeder vollen Umdrehung sicher, dass das Dreieck auf die Dosieranzeige ausgerichtet ist (siehe Abbildung O). Sollten Sie die falsche Dosis eingestellt haben, drehen Sie einfach die Kappe (gegen den Uhrzeigersinn) bis zum Anschlag zurück, bis sich der Druckknopf in der Ausgangsposition befindet, und beginnen Sie von neuem. Nach Einstellung der korrekten Dosis können Sie sich die Injektion verabreichen.

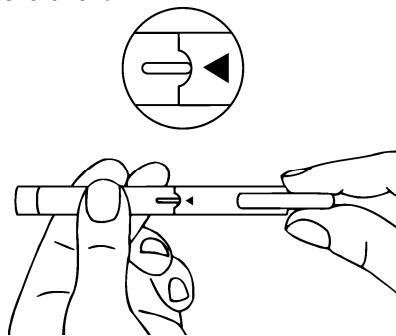


Abbildung O

### Injektion der Lösung

Wählen Sie die Injektionsstelle aus. Die besten Injektionsstellen sind Gewebe mit einer Fettschicht zwischen Haut und Muskel: Oberschenkel, äußerer Oberarm (um diese Stelle zu verwenden, kann die Hilfe einer weiteren Person nötig sein), Bauch (außer Bauchnabel oder Gürtellinie). Sollten Sie außergewöhnlich schlank sein, so verwenden Sie nur den Oberschenkel oder den äußeren Oberarm zur Injektion.

Wechseln Sie jedes Mal die Injektionsstelle.

Reinigen und desinfizieren Sie die Haut, wo die Injektion durchgeführt werden soll. Warten Sie, bis die Fläche trocken ist.

Mit einer Hand bilden Sie eine Hautfalte. Mit der anderen Hand nehmen Sie den Pen und halten Sie ihn wie einen Bleistift. Stechen Sie die Nadel in einem Winkel von annähernd 45° in die Hautfalte.

Dann drücken Sie den Druckknopf komplett hinein (siehe Abbildung P).

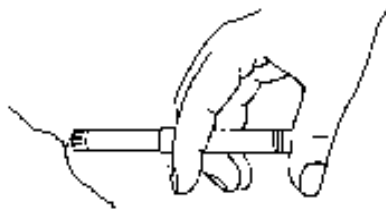


Abbildung P

Lassen Sie die Injektionsnadel einige Sekunden eingeführt, wobei Sie den Druckknopf gedrückt halten, damit die Lösung sich unter der Haut verteilen kann. Ziehen Sie die Injektionsnadel dann heraus.

Setzen Sie vorsichtig die äußere Injektionsnadelkappe wieder auf (siehe Abbildung Q).

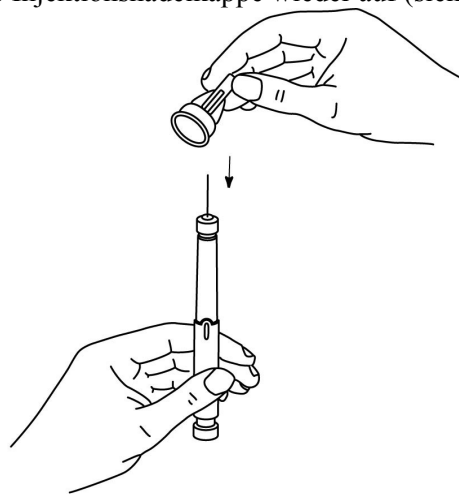


Abbildung Q

Schrauben Sie die Injektionsnadeleinheit gegen den Uhrzeigersinn ab, wie in Abbildung R gezeigt. Nehmen Sie sie dann vorsichtig vom Pen ab und entsorgen Sie die mit der Kappe gesicherte Injektionsnadel (siehe Abbildung S).

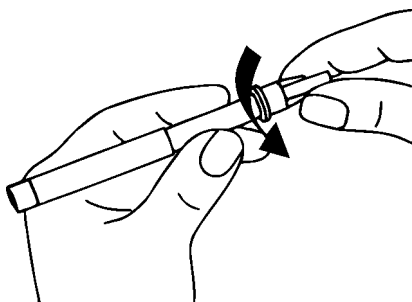


Abbildung R

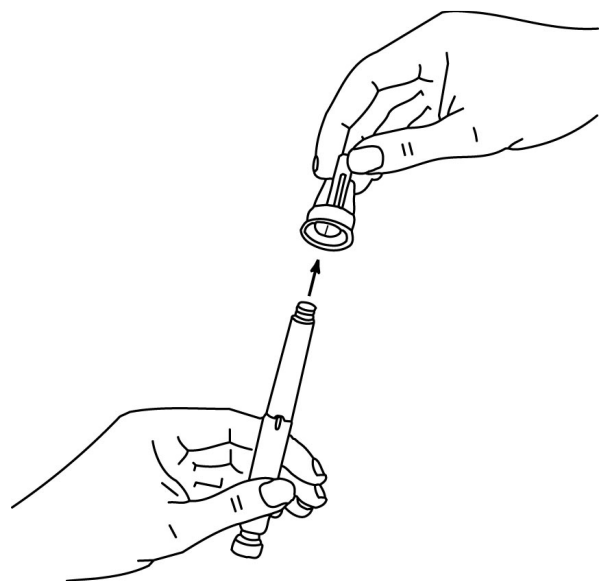


Abbildung S

Setzen Sie die Kappe des Pens auf, wobei das Dreieck wieder auf die Dosieranzeige ausgerichtet sein muss, wie in Abbildung T gezeigt. Legen Sie dann den Pen wieder in den Kühlschrank zurück.

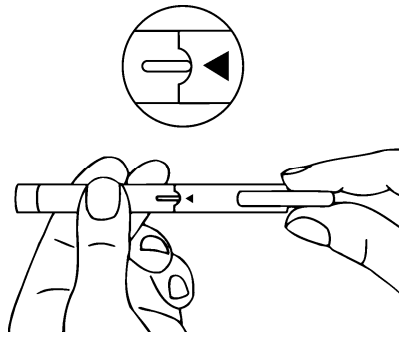


Abbildung T