

## KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

INTRON-A PEN 60 MIU  
Enjektabl çözelti içeren çok dozlu enjeksiyon kalemi

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Mililitrede

#### Etkin madde:

Interferon alfa-2b..... 50 MIU

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum fosfat dibazik anhidr.....1.8 mg

Sodyum fosfat monobazik monohidrat.....1.3 mg

Disodyum edetat.....0.1 mg

Sodyum klorür.....7.5 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjektabl çözelti içeren çok dozlu enjeksiyon kalemi  
Berrak ve renksiz çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

#### Sistemik uygulama

#### 1. Kronik Hepatit B

INTRON-A PEN tedavisine başlanmadan önce, kronik hepatit varlığını ve karaciğer hasarının boyutlarını belirlemek için karaciğer biyopsisi yapılması önerilmektedir.

#### Kronik Hepatit C

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

Kronik hepatit tanısını koymak için karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.

Hepatit C'nin optimal tedavisinin, INTRON-A PEN ve ribavirin kombinasyonu uygulaması olduğu düşünülmektedir. Ribavirin'e karşı bir intolerans veya kontrendikasyon mevcutsa, INTRON-A PEN tek başına kullanılmalıdır. **INTRON-A PEN ile ribavirin kombine kullanıldığında, ürün doz kılavuzları, uyarılar, önlemler ve kontrendikasyonlar konusunda, lütfen ribavirin ürün bilgilerine de başvurunuz.**

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

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

INTRON-A tedavisine bu konuda deneyimli bir uzman hekim tarafından başlanmalıdır.

Parenteral ilaçlar, uygulanmadan önce partikül ve renk değişimi açısından kontrol edilmelidir.

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

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

#### 1. Kronik Hepatit B

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

**Pediyatrik (1 ile 17 yaş arası)** – Önerilen doz, toplam 16 ile 24 hafta süreli tedavi için subkutan yolla uygulanan, ilk hafta haftada 3 kez (gün aşırı) 3 milyon IU/m<sup>2</sup> ve bunu takiben haftada 3 kez 6 milyon IU/m<sup>2</sup> (maksimum haftada 3 kez 10 milyon IU) şeklindedir.

Klinik Çalışmalarda lökosit, granülosit ve trombosit sayısında azalma olan hastalar için, aşağıdaki yönergeleri izleyerek doz ayarlaması yapılmıştır.

<b>INTRON-A PEN</b>	<b>Lökosit sayısı</b>	<b>Granülosit sayısı</b>	<b>Trombosit sayısı</b>
<b>dozu</b>			
%50 doz azaltımı	<1500/mm <sup>3</sup> (erişkinler ve çocuklar)	<750/mm <sup>3</sup> (erişkinler) <1000/mm <sup>3</sup> (çocuklar)	<50,000/mm <sup>3</sup> (erişkinler) <100,000/mm <sup>3</sup> (çocuklar)
İlacın kesilmesi	<1200/mm <sup>3</sup> (erişkinler ve çocuklar)	<500/mm <sup>3</sup> (erişkinler) <750/mm <sup>3</sup> (çocuklar)	<30,000/mm <sup>3</sup> (erişkinler) <70,000/mm <sup>3</sup> (çocuklar)

Lökosit, granülosit ve/veya trombosit sayıları normal ya da başlangıç değerlerine döndükleri zaman INTRON-A PEN başlangıç dozunun %100'ü yeniden verilebilir.

INTRON-A PEN enjeksiyonunun en düşük etkili dozu haftada üç kez, subkutan uygulanan 3 milyon IU'dir. INTRON-A PEN enjeksiyon tedavisine en iyi yanıt, düşük bazal HBV-DNA (örneğin, <100 pg/ml) düzeyine sahip hastalarda elde edilir ve tedaviye yanıt verenlerin büyük çoğunluğu, bir ay içinde HBV-DNA oranlarında %50 azalma göstereceklerdir. Yüksek risk altındaki hastalarda (HBV-DNA >100 pg/ml) veya tedaviye bir ay içinde yanıt vermeyen hastalarda, haftada 3 kez 5 milyon IU'den günde 5 milyon üniteye dek varan dozlar denenebilir. Dozaj, hastanın ilaca karşı toleransına göre ayarlanabilir. Yanıt alınması durumunda, ciddi bir intolerans gelişmedikçe, seçilen rejime dört ay kadar devam edilmelidir. (Azalmış granülosit ve platelet sayıları için yukarıdaki kılavuzlara bakınız.).

### **Kronik Hepatit C**

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

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

**Ribavirin ile kombinasyon tedavisi:** INTRON-A PEN ribavirin ile birlikte kronik hepatit C'li hastalarda kullanılacak ise onaylı ribavirin ürün prospektüsündeki doz önerileri, uyarılar/önlemler ve kontrendikasyonlar dikkate alınmalıdır. INTRON-A PEN ribavirin ile kombinasyon şeklinde uygulandığında, böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalar ve/veya 50 yaşın üzerinde olanlar, anemi gelişimi açısından daha dikkatli izlenmelidir.

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

3. **Tüylü Hücreli Lösemi** - INTRON-A PEN enjeksiyonunun önerilen dozu, haftada üç kez (gün aşırı) subkutan yolla uygulanan 2 milyon IU/m<sup>2</sup>'dir. Hastanın ilaca toleransına göre doz ayarlanabilir.

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

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

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

4. **Kronik Miyeloid Lösemi (KML)**

**Monoterapi** – INTRON-A PEN enjeksiyonunun önerilen dozu, subkutan yoldan uygulanan günlük 4 ile 5 milyon IU/ m<sup>2</sup>'dir. Lökosit sayısının kontrolünü sürdürebilmek için 0.5 milyon IU/m<sup>2</sup> ile 10 milyon IU/m<sup>2</sup> arasında değişen dozlara gereksinim duyulabilmektedir. Lökosit sayısı bir kez kontrol altına alındığında, hematolojik remisyonu sürdürebilmek için tolere edilen maksimum doz (4 ile 10 milyon IU/m<sup>2</sup>/gün) uygulanmalıdır. En azından kısmi bir hematolojik remisyona ya da klinik açıdan anlamlı sitoredüksiyon sağlanamazsa 8 ile 12 haftalık tedaviden sonra INTRON-A PEN kesilmelidir

**Sitarabin (Ara-C) ile kombinasyon tedavisi:** INTRON-A PEN ve sitarabin kombine olarak kullanıldığında tedaviye subkutan olarak günde 5 milyon IU/m<sup>2</sup> INTRON-A PEN dozu ile başlanır. İki hafta sonra subkutan olarak uygulanan günlük 20 mg/m<sup>2</sup> sitarabin dozu her ay için birbirini takiben 10 gün boyunca verilir (günlük maksimum doz 40 mg). 8-12 hafta sonra en azından kısmi hematolojik iyileşme ya da klinik olarak anlamlı sitoredüksiyon elde edilmemişse tedavi kesilir.

Çalışmalarda hastalığın kronik fazında bulunan hastalarda INTRON-A PEN tedavisine yanıt olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Tedaviye, tanı konduktan sonra olabildiğince erken başlanmalı ve tam bir hematolojik yanıt elde edilene kadar ya da en az 18 ay süreyle tedavi sürdürülmelidir. Yanıt veren hastalar genellikle tedavinin ilk iki ya da üç ayı içinde hematolojik yanıt göstermektedirler. Bu hastalar lökosit sayısı 3.0 ile 4.0x10<sup>9</sup>/L olarak tanımlanan tam hematolojik yanıt elde edilinceye kadar tedavi edilmelidir. Tam hematolojik yanıt veren tüm hastalar sitogenetik yanıt elde etmek için tedaviyi sürdürmelidir; bazı hastalarda bu yanıt iki yıllık tedaviden önce gözlenmeyebilir.

Tanı sırasında lökosit sayısı  $50 \times 10^9/L$ 'den yüksek olan hastalar için hekim tedaviye standart dozda hidroksiüre ile başlayıp daha sonra lökosit sayısı  $50 \times 10^9/L$ 'den daha düşük bir düzeye indiğinde bunu INTRON-A PEN ile değiştirme seçeneğini de kullanabilir.

Yeni tanı konmuş Ph-pozitif kronik faz KML'li hastalar da INTRON-A PEN ve hidroksiüre kombinasyonu ile tedavi edilmişlerdir. INTRON-A PEN tedavisine, subkutan yolla uygulanan günlük 6 milyon ile 10 milyon IU arasında değişen dozlarda başlanmıştır; başlangıçtaki lökosit sayısı  $> 10 \times 10^9/L$  ise tedaviye günde iki kez 1.0 ile 1.5 g'lık dozlarda hidroksiüre eklenmiş ve lökosit sayısı  $10 \times 10^9/L$ 'nin altına düşüncüye kadar bu tedaviye devam edilmiştir. Bunun ardından hidroksiüre kesilmiş ve nötrofilleri (bandlı hücreler ve segmentli polimorfonükleer hücreler) 1.0 ile  $5.0 \times 10^9/L$  arasında ve trombositleri  $> 75 \times 10^9/L$  düzeyinde tutmak için INTRON-A PEN dozu azaltılmış ya da artırılmıştır.

## 5. Multipl Miyelom

**İdame tedavisi** – İndüksiyon kemoterapisini takiben plato fazında olan hastalarda, INTRON-A PEN haftada 3 kez 3 ile 5 milyon IU/m<sup>2</sup> dozunda, monoterapi olarak, subkutan yoldan uygulanabilir.

**Nüksü takiben ya da refrakter hastalıkta tedavi** – Kemoterapiyi takiben nüks gösteren ya da kemoterapiye refrakter hastalığı olan hastalarda haftada 3 kez 3 ile 5 milyon IU/m<sup>2</sup> dozunda INTRON-A PEN, monoterapi şeklinde uygulanabilir.

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

7. **AIDS İle İlişkili Kaposi Sarkomu** – Optimal doz henüz bilinmemektedir. Subkutan yolla uygulanan haftada 3 ile 5 kez 30 milyon IU/m<sup>2</sup> dozunun etkinliği gösterilmiştir. Daha düşük dozlar da (örn. 10 ile 12 milyon IU/m<sup>2</sup>/gün) etkinlik kaybı olmaksızın kullanılmıştır.

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

**Zidovudin (AZT) İle Birlikte Uygulama** – Klinik çalışmalarda, Kaposi sarkomu olan AIDS'li hastalar, AZT ile birlikte INTRON-A PEN almışlardır. Hastaların çoğunda, aşağıdaki rejim iyi tolere edilmiştir: günde 5 ile 10 milyon IU/m<sup>2</sup> dozunda INTRON-A PEN; her dört saatte bir 100 mg AZT. Başlıca doz kısıtlayıcı toksisite nötropenidir.

INTRON-A PEN dozu günde 3 ile 5 milyon IU/m<sup>2</sup> şeklinde başlatılabilir. İki ile 4 haftalık tedaviden sonra hastanın toleransına bağlı olarak INTRON-A PEN dozu günde 5 milyon IU/m<sup>2</sup>den günde 10 milyon IU/m<sup>2</sup>ye, AZT dozu ise her dört saatte bir 200 mg'a çıkarılabilir.

Hasta yanıtı ve ilaca gösterilen toleransa göre doz bireyselleştirilmelidir.

## 8. Renal Hücreli Karsinom

**Monoterapi olarak** – Optimal doz ve şema henüz belirlenmemiştir. INTRON-A PEN, haftada üç kez, haftada beş gün ya da günlük olarak 3 ile 30 milyon IU/m<sup>2</sup> arasında değişen dozlarda subkutan yolla uygulanmıştır. En yüksek yanıt oranları, INTRON-A PEN haftada üç kez 3 ile 10 milyon IU/m<sup>2</sup> dozlarda subkutan yoldan uygulandığında elde edilmiştir.

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

## 9. Metastatik Karsinoid Tümörler (Pankreatik Endokrin Tümörler) –

Malig karsinoid tümürlü hastalarda özellikle otoantikörler mevcutsa INTRON-A PEN tedavisi sırasında otoimmün hastalık gelişebilir. Bu nedenle hastalar tedavi sırasında otoimmünite belirtileri ve semptom açısından izlenmelidir.

## 10. Malign Melanom – İndüksiyon tedavisi olarak, INTRON-A tedavisi intravenöz yoldan dört hafta süreyle haftada beş gün 20 milyon IU/m<sup>2</sup>/gün dozunda başlatılarak 48 hafta süreyle haftada 3 kez (gün aşırı) subkutan yoldan uygulanan 10 milyon IU/m<sup>2</sup> dozunda sürdürülmektedir.

Eğer INTRON-A PEN ile tedavi sırasında ciddi istenmeyen reaksiyonlar gelişirse ve özellikle granüositler 500/ mm<sup>3</sup>ün altına düşerse ya da ALT/AST normal üst sınırın 5 kat üstüne çıkarsa, istenmeyen reaksiyon ortadan kalkıncaya değin tedavi geçici olarak durdurulmalıdır. INTRON-A PEN tedavisine, önceki dozun %50'si oranında tekrar başlanmalıdır. Doz ayarlandıktan sonra da intolerans sürerse ya da granüositler 250/mm<sup>3</sup>ün altına düşerse veya ALT/AST normal üst sınırın 10 katından daha fazla yükselirse INTRON-A PEN tedavisi kesilmelidir.

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

### Uygulama şekli

INTRON-A PEN subkutan enjeksiyonla uygulanmalıdır.

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

#### Böbrek/ Karaciğer yetmezliği

Doz ayarlaması gerekmemektedir.

#### Geriatrik popülasyon

Doz ayarlaması gerekmemektedir.

#### Pediyatrik popülasyon

Kronik hepatit B'li bir yaşında ya da daha büyük çocuklarda 10 milyon IU/m<sup>2</sup>ye kadar olan dozun güvenli olduğu gösterilmiştir.

### 4.3 Kontrendikasyonlar

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

#### Çocuklar ve ergenler:

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

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

### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

**Psikiyatrik ve Santral Sinir Sistemi (SSS):** INTRON-A PEN tedavisi sırasında ve esasen 6 aylık takip döneminde olmak üzere tedavi kesildikten sonra bile bazı hastalarda özellikle depresyon, intihar düşüncesi ve intihar girişimi gibi şiddetli SSS etkileri gözlemlenmiştir. Ribavirinle kombinasyon şeklindeki INTRON-A PEN ile tedavi edilen çocuklar ve ergenler arasında bu tedavi sırasında ve tedavi sonrasındaki 6-aylık izleme döneminde intihar düşünceleri ve girişimleri erişkinlerdekinden daha fazla bildirilmiştir (%2.4'e karşılık %1). Erişkin hastalarda olduğu gibi çocuk ve ergen hastalarda da depresyon, emosyonel labilite ve somnolans gibi psikiyatrik advers olaylar görülmüştür. Alfa interferonlar ile agresif davranış (öldürme düşüncesi gibi bazen diğer kişilere yönelen), bipolar bozukluklar, mani, konfüzyon ve mental durum değişiklikleri gibi başka SSS belirtileri gözlenmiştir. Hastalar psikiyatrik bozukluk belirtileri ve semptomları açısından yakından izlenmelidir. Eğer bu gibi semptomlar görülürse bu istenmeyen etkilerin potansiyel ciddiliği reçeteleyen doktor tarafından akılda tutulmalı ve uygun tedavi yönetimi göz önüne alınmalıdır. Eğer psikiyatrik semptomlar inatçı hale gelir veya kötüleşirse ya da intihar eğilimi veya diğer kişilere karşı saldırgan davranışlar ortaya çıkarsa, INTRON-A PEN tedavisinin kesilmesi ve hastanın uygun bir psikiyatrik tedavi ile takip edilmesi önerilir.

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

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

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

*Madde kullanımı/istismarı görülen hastalar:*

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

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

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

*Çocuklarda vaka bazında fayda/risk değerlendirmesi*

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

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

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

*Aşırı duyarlılık reaksiyonları*

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



### Koagülasyon belirteçlerinin uzaması ve karaciğer anormallikleri dahil advers olaylar

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

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

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

### Hipotansiyon

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

### Yeterli hidrasyon ihtiyacı

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

### Ateş

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

### Düşünlüğe neden olan tıbbi sorunları bulundiren hastalar

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

### Akciğer sorunları

İnterferon alfa tedavisi alan hastalarda nadiren, ölümcül de olabilen pulmoner infiltratlar, pnömonit ve pnömoni gözlenmiştir. Etiyoloji tanımlanmamıştır. Bu semptomlar, interferon alfa ile bir Çin bitkisel ilacı olan shosaikoto bir arada uygulandığında daha sık görülmektedir. Ateş, öksürük, dispne ya da diğer solunum semptomları gelişen her hastada göğüs röntgeni çekilmelidir. Göğüs röntgeninde pulmoner infiltratlar görülürse ya da pulmoner fonksiyon bozukluğuna dair kanıtlar varsa, hasta yakından izlenmeli ve eğer uygunsa interferon alfa tedavisi kesilmelidir. Bu durum interferon alfa ile tedavi edilen kronik hepatit C hastalarında daha sık olmakla birlikte, interferon alfa ile tedavi edilen onkolojik hastalıkları olan bireylerde de bildirilmiştir. İnterferon alfa uygulamasının hemen kesilmesi ve kortikosteroidlerle tedavinin, pulmoner yan etkilerin gerilemesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

### Gözdeki advers olaylar

İnterferon alfa ile tedaviden sonra nadiren, retinal kanamalar, atılmış pamuk görünümlü lekeler, seröz retina dekolmanı ve retinal arter veya ven obstrüksiyonu gibi oküler istenmeyen olaylar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Tüm hastalara başlangıçta bir göz muayenesi yapılmalıdır. INTRON-A PEN tedavisi sırasında görme keskinliği ya da görme alanlarında değişikliklerden şikayet eden veya başka oftalmolojik semptomlar bildiren hastalara hemen bir tam göz muayenesi yapılmalıdır. Özellikle diabetes mellitus

veya hipertansiyon gibi retinopati ile ilişkili olabilecek bozuklukları olan hastalarda INTRON-A PEN tedavisi sırasında periyodik göz muayeneleri yapılmalıdır. Oftalmolojik bozukluk gelişen ya da bozukluğu kötüleşen hastalarda INTRON-A PEN tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

#### Obtundasyon, koma ve ensefalopati

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

#### Daha önceden kardiyak anormallikleri olan hastalar

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

#### Hipertrigliseridemi

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

#### Psöriasis ve sarkoidoz hastaları

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

#### Böbrek ve karaciğer graft reddi

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

#### Oto-antikorlar ve otoimmün bozukluklar

Alfa interferonlar ile tedavi sırasında otoantikorların ve otoimmün bozuklukların geliştiği bildirilmiştir. Otoimmün bozukluk gelişimine yatkınlığı olan hastalar daha yüksek risk altında olabilirler. Otoimmün bozukluk ile uyumlu belirti ve semptomları olan hastalar dikkatle değerlendirilmeli ve interferon tedavisine devam edilmesinin yarar/risk oranı tekrar değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 Kronik hepatit C, Monoterapi (tiroid anormallikleri) ve 4.8).

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

#### Birlikte kemoterapi uygulanması:

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

#### Kronik hepatit B:

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

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

#### Kronik hepatit C:

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

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

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

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

Monoterapi: INTRON-A PEN ile tedavi edilen, erişkin kronik hepatit C hastalarında seyrek olarak hipotiroidizm ya da hipertiroidizm şeklinde tiroid anormallikleri gelişmiştir. INTRON-A PEN tedavisi kullanılan klinik çalışmalarda genel olarak hastaların %2.8'inde tiroid anormallikleri gelişmiştir. Bu anormallikler, tiroid disfonksiyonuna yönelik klasik tedaviyle kontrol altında tutulmuştur. INTRON-A PEN'in tiroid durumunu hangi mekanizmayla değişikliğe uğrattığı bilinmemektedir. Kronik hepatit C hastalarında INTRON-A PEN tedavisine başlanmadan önce, serumdaki TSH (tiroid stimulan hormon) düzeyleri değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme sırasında ortaya çıkarılan herhangi bir tiroid anormallığında klasik tedaviler uygulanmalıdır. TSH düzeyleri ilaç tedavisiyle normal sınırlar içerisinde tutulabiliyorsa, INTRON-A PEN tedavisine başlanabilir. INTRON-A PEN tedavisi sırasında olası tiroid disfonksiyonuyla bağdaşan belirtiler gelişen hastalarda, TSH düzeyleri ölçülmelidir. Tiroid disfonksiyonu varlığında, TSH düzeyleri ilaçlarla normal sınırlar içerisinde tutulabiliyorsa, INTRON-A PEN tedavisine başlanabilir. INTRON-A PEN tedavisinin kesilmesi, tedavi sırasında gelişen tiroid disfonksiyonunu ortadan kaldırmamıştır (ayrıca bkz. Çocuklar ve ergenler, Tiroid fonksiyonunun izlenmesi).

#### *Çocuklar ve ergenler için spesifik tiroid fonksiyonunun izlenmesi*

İnterferon alfa-2b ve ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilen çocukların yaklaşık %12'sinde TSH düzeylerinin yükseldiği, %4'ünde ise geçici olarak normalin alt sınırının altına indiği görülmüştür. INTRON-A PEN tedavisine başlanmadan önce TSH düzeyleri değerlendirilmeli ve bu testlerde tiroid fonksiyonunda görülen herhangi bir anormallik klasik ilaçlarla tedavi edilmelidir. Tiroid fonksiyonu bu tedaviyle normal sınırlar arasında tutulabiliyorsa, INTRON-A PEN tedavisi başlatılabilir. İnterferon alfa-2b ve ribavirin kombinasyonu ile tedavi sırasında tiroid disfonksiyonu gözlenmiştir. Tiroid anormallikleri saptanırsa, hastanın tiroid durumu klinik yönden uygun şekilde değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. INTRON-A PEN tedavisinin kesilmesi tedavi sırasında gelişen tiroid bozukluğunun düzelmesini sağlamaz. Çocuklar ve ergenler her 3 ayda bir, tiroid disfonksiyonuna ait kanıtlar yönünden (örneğin TSH düzeylerinin ölçülmesiyle) izlenmelidir.

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

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

#### *Dental ve periodontal bozukluklar*

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

### **Laboratuvar Testleri**

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

Hepatit B veya C tedavisi sırasında, önerilen test takvimi 1, 2, 4, 8, 12, 16. haftalar ve daha sonra tedavi boyunca iki ayda bir şeklindedir. INTRON-A PEN tedavisi sırasında ALT yükselirse (başlangıcın  $\geq 2$  katı), karaciğer yetmezliğine ilişkin belirti ve semptomlar gözlenmediği sürece INTRON-A PEN tedavisine devam edilebilir. ALT yükselmesi sırasında protrombin zamanı, ALT, alkali fosfataz, albümin ve bilirübin düzeylerini içeren karaciğer fonksiyon testleri iki haftalık aralıklarla yapılmalıdır.

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

### **Fertilite Üzerine Etkisi**

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

### **Intron A PEN'in içeriğindeki bazı yardımcı maddeleri ile ilgili önemli bilgiler**

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

## **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Narkotikler, hipnotikler ya da sedatifler INTRON-A PEN ile birlikte dikkatle uygulanmalıdır.

INTRON-A PEN ve diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler henüz tam anlamıyla değerlendirilmemiştir. INTRON-A PEN'i diğer potansiyel miyelosupresif ajanlarla birlikte uygularken dikkatli davranılmalıdır.

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

INTRON-A PEN dahil interferon alfa ile tedavi edilen hastalarda seyrek olarak; bazen ölümle sonuçlanabilen akciğer infiltrasyonları, pnömonit ve pnömoni gözlenmiştir. Etiyoloji, belirlenmiş değildir. Bu belirtiler bitkisel bir Çin ilacı olan shosaikoto'nun interferon alfa ile birlikte kullanılması sırasında daha sık bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

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

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

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

#### 4.6. Gebelik ve laktasyon

##### **Çocuk Doğurma Potansiyeli Bulunan Kadınlar/Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)**

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

INTRON A PEN fertil erkeklerde dikkatli kullanılmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

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

##### *Ribavirin ile kombine tedavi:*

INTRON-A PEN'in ribavirin ile birlikte kullanımında gebelik kategorisi X'dir. Gebe kadınlarda ribavirin tedavisi kontrendikedir.

Gebelik döneminde uygulandığında ribavirin ciddi doğumsal kusurlara yol açar. INTRON A PEN'i ribavirin ile kombine tedavi şeklinde alan kadın hastalarda veya erkek hastaların eşlerinde, hamilelikten kaçınmak için gereken tüm önlemler alınmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince ve tedavi kesildikten sonra 4 ay boyunca, etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır. Erkek hastalar ve onların eşleri tedavi süresince ve tedavi sonlandırıldıktan sonra 7 ay boyunca, etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır (Bakınız ribavirin Kısa Ürün Bilgileri).

##### **Laktasyon dönemi**

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

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

#### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

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

Ateş, yorgunluk, baş ağrısı ve miyalji; çok çeşitli endikasyonlarda ve tüylü hücreli lösemide haftada 6 MIU/m<sup>2</sup>'den melanoma hastalarında haftada 100 MIU/m<sup>2</sup>'ye kadar değişebilen çok çeşitli dozların kullanıldığı klinik çalışmalarda en fazla bildirilen istenmeyen etkiler olmuştur. Ateş ve yorgunluk çoğu zaman tedavinin kesilmesi ya da bırakılmasından sonraki 72 saat içinde ortadan kalkmıştır.

#### Erişkinler

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

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

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



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

\*Bu olaylar yalnızca INTRON-A PEN monoterapisi sırasında sık görülmüştür

<sup>§</sup>bkz. Bölüm 4.4

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

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

Özellikle aritmi olmak üzere kardiyovasküler advers olaylar çoğunlukla önceden var olan kardiyovasküler hastalık ve önceki kardiyotoksik ajanlarla tedavi ile ilişkili gibi görünmektedir (bkz. Bölüm 4.4). İnterferon alfa tedavisine devam edilmemesiyle düzelebilen

kardiyomiyopati, daha önceki kalp hastalığına ait kanıtları olmayan hastalarda seyrek bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

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

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

### Çocuk ve ergen popülasyonu

#### *Kronik Hepatit C-ribavirin ile kombinasyon*

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

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

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

**Tablo 2** INTRON-A PEN ve ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilen çocuk ve ergenlerde yapılan klinik çalışmalarda çok yaygın ve yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar

<b>Sistem Organ Sınıfı</b>	<b>Advers Reaksiyonlar</b>
<b>Enfeksiyon ve enfestasyonlar</b> Çok yaygın: Yaygın:	Viral enfeksiyon, farenjit Mantar enfeksiyonu, bakteriyel enfeksiyon, akciğer enfeksiyonu, otitis media, diş absesi, herpes simpleks, idrar yolu enfeksiyonu, vajinit, gastroenterit
<b>İyi huylu, kötü huylu ve belirtilmemiş neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)</b> Yaygın:	Neoplazma (spesifik olarak belirtilmemiş)
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b> Çok yaygın: Yaygın:	Anemi, nötropeni Trombositopeni, lenfadenopati
<b>Endokrin hastalıklar</b> Çok yaygın: Yaygın:	Hipotiroidizm <sup>§</sup> , Hipertiroidizm <sup>§</sup> , virilizm
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b> Çok yaygın: Yaygın:	İştahsızlık Hipertrigliseridemi <sup>§</sup> , hiperürisemi, iştah artışı
<b>Psikiyatrik hastalıklar<sup>§</sup></b> Çok yaygın: Yaygın:	Depresyon, emosyonel labilite, uykusuzluk İntihar düşünceleri, saldırgan reaksiyon, konfüzyon, davranış bozukluğu, ajitasyon, somnambulizm, anksiyete, asabiyet, uyku bozukluğu, anormal düşler görmek, apati
<b>Sinir sistemi hastalıkları<sup>§</sup></b> Çok yaygın: Yaygın:	Baş ağrısı, baş dönmesi Hiperkinezi, tremor, disfoni, parestezi, hipoestezi, hiperestezi, konsantrasyon bozukluğu, somnolans
<b>Göz hastalıkları</b> Yaygın:	Konjunktivit, göz ağrısı, anormal görme, gözyaşı bezi bozukluğu
<b>Vasküler hastalıklar</b> Yaygın:	Sıcak basması, renk solması
<b>Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıklar</b> Yaygın:	Dispne, takipne, burun kanaması, öksürük, burun tıkanıklığı, nazal irritasyon, rinore, hapşırma
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b> Çok yaygın: Yaygın:	İshal, bulantı, kusma, karın ağrısı Ağızda ülserasyon, ülseratif stomatit, sağ üst kadran ağrısı, dispepsi, glossit, gastroözofageal reflü, rektal bozukluk, gastrointestinal bozukluk, kabızlık, gevşek dışkı, diş ağrısı, diş bozukluğu
<b>Hepato-bilier hastalıklar</b> Yaygın:	Karaciğer fonksiyon anormalliği
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b> Çok yaygın: Yaygın:	Alopesi, deri döküntüsü Fotosensitivite reaksiyonu, makülopapüler döküntü, egzama, akne, deri bozukluğu, tırnak bozukluğu, deride renk değişikliği, kaşıntı, deride kuruma, eritem, berelenme, terleme artışı

<b>Kas, iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları</b> Çok yaygın:	Eklem ağrıları, kas ağrıları, kas-iskelet ağrısı
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b> Yaygın:	Enürez, miksiyon bozukluğu, idrar tutamama
<b>Ürogenital sistem ve meme hastalıkları</b> Yaygın:	Kadınlarda: amenore, menoraji, menstruasyon bozukluğu, vajinal bozukluk Erkeklerde: testis ağrısı
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b> Çok yaygın:	Enjeksiyon yerinde iltihaplanma, enjeksiyon yerinde reaksiyon, bitkinlik rigor, ateş <sup>§</sup> , gribe-benzer belirtiler <sup>§</sup> , kırıklık, irritabilite
<b>Tetkik sonuçları</b> Çok yaygın:	Göğüs ağrısı, asteni, ödem, enjeksiyon yerinde ağrı
<b>Yaralanma ve zehirlenme</b> Yaygın:	Büyüme hızının azalması (kilonun ve/veya boyun, yaşa göre düşük olması) <sup>§</sup> Deri laserasyonu

<sup>§</sup> bkz. Bölüm 4.4.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Hiçbir doz aşımı durumunun akut klinik tablolara yol açtığı bildirilmemiştir. Ancak farmakolojik aktiviteye sahip herhangi bir bileşikte olduğu gibi, doz aşımı durumunda hastanın yaşamsal bulgularının sık izlenmesi ve hastanın gözlemlenmesi gerekir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik Özellikler**

Farmakoterapötik grup: İnterferon alfa-2b  
ATC Kodu: L03A B05

INTRON-A, rekombinant DNA teknikleriyle üretilen yüksek düzeyde saflaştırılmış steril, stabil bir interferon alfa-2b formülasyonudur. Rekombinant interferon alfa-2b yaklaşık 19,300 dalton molekül ağırlığına sahip, suda çözünen bir proteindir. Rekombinant interferon alfa-2b, insan lökositlerinden alınmış bir interferon alfa-2b geninin gen mühendisliği yoluyla yerleştirildiği hibrid plazmidi içeren bir *E.coli* klonundan elde edilmektedir.

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

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

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

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

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

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

#### Kronik hepatit B

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

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

### Erişkin hastalardaki kronik hepatit C

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

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

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

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

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

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

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

I INTRON-A PEN (haftada 3 defa 3 MIU)

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

#### *HCV/HIV Ko-enfekte hastalar*

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

**Tablo 4** INTRON-A PEN + ribavirin veya pegile interferon alfa-2b + ribavirin kombinasyonu ile tedavi edilen, aynı zamanda HIV ile de enfekte kronik hepatit C hastalarında genotipe göre elde edilen KVV oranları

	Çalışma 1 <sup>1</sup>			Çalışma 2 <sup>2</sup>		
	pegile interferon alfa-2b (haftada 1.5 mikrogram /kg) + ribavirin (günde 800 mg)	INTRON-A PEN (haftada 3 defa 3 MIU) + ribavirin (günde 800 mg)	p değeri <sup>a</sup>	pegile interferon alfa-2b (haftada 100 veya 150 <sup>c</sup> mikrogram) + ribavirin (günde 800-1,200 mg) <sup>d</sup>	INTRON-A PEN (haftada 3 defa 3 MIU) + ribavirin (günde 800-1,200 mg) <sup>d</sup>	p değeri <sup>b</sup>
Tüm genotipler	%27 (56/205)	%20 (41/205)	0.047	%44 (23/52)	%21 (9/43)	0.017
Genotip 1, 4	%17 (21/125)	%6 (8/129)	0.006	%38 (12/32)	%7 (2/27)	0.007
Genotip 2, 3	%44 (35/80)	%43 (33/76)	0.88	%53 (10/19)	%47 (7/15)	0.730

MIU = milyon uluslararası ünite.

a: Cochran-Mantel Haenszel ki-kare testi ile elde edilen p değeri

b: ki-kare testi ile elde edilen p değeri.

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

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

<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.

### Nüks Gelişen Hastalar

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

### Uzun Dönemdeki Etkililik Verileri

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



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

#### Cocuk ve ergen popülasyonda kronik hepatit C

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

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

Sonuçlar **Tablo 5**'te özetlenmektedir.

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

\*Hasta sayısı (yüzdesi)

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

#### Uzun dönemli etkililik verileri – Çocuklar ve adolesanlar

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetik Özellikler

### Genel Özellikler

#### Emilim:

INTRON-A'nın farmakokinetiği sağlıklı gönüllülerde 5 MIU /m<sup>2</sup> ve 10 milyon IU tekli dozların subkutan yolla, 5 MIU /m<sup>2</sup> dozun intramusküler yolla ve 30 dakika süren intravenöz infüzyonla uygulanmasından sonra incelenmiştir. İntramusküler ve subkutan enjeksiyonlardan sonra ortalama serum konsantrasyonları benzer bulunmuştur. C<sub>maks</sub>'a düşük dozdan 3 ile 12 saat sonra ve yüksek dozdan 6 ile 8 saat sonra ulaşılmıştır.

#### Biyotransformasyon ve Eliminasyon:

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

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

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

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

#### Seminal sıvıya geçiş

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

#### Çocuk ve ergen popülasyonu:

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

**Tablo 7.** Kronik hepatit C'li çocuklara ve ergenlere verilen INTRON-A PEN'in ve ribavirin kapsüllerinin çoklu-doza ortalama (%CV) farmakokinetik parametreleri

Parametre	Ribavirin İki doza bölünmüş olarak günde 15 mg/kg (n = 17)	INTRON-A PEN Haftada üç defa 3 MIU/m <sup>2</sup> (n = 54)
T <sub>maks</sub> (saat)	1.9 (83)	5.9 (36)
C <sub>maks</sub> (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
EAA*	29,774 (26)	622 (48)
Belirgin Klerens l/saat/kg	0.27 (27)	Yapılmadı

\*Ribavirin için EAA<sub>12</sub> (ng.saat/ml); INTRON-A için EAA<sub>0-24</sub> (IU.saat/ml)

### 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

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

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

#### INTRON-A PEN + Ribavirin

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

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER:

### 6.1 Yardımcı maddelerin listesi

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

### 6.2 Geçimsizlikler

INTRON-A PEN başka hiç bir ilaçla karıştırılmamalıdır.

### 6.3 Raf ömrü

15 ay

### 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

2 ile 8 °C de saklanmak koşuluyla her kullanım günü 4 saat süreyle 25°C ye kadar sıcaklıkta bozulmadan saklanabilir, ancak toplam süre 48 saati aşmamalıdır.

2°C – 8°C arasında 27 gün süreyle saklanan ürünün, kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilitesinde değişme olmadığı bildirilmiştir.

Kullanıma hazır ürünün, 2°C – 8°C arasında 27 gün süreyle saklanmasında, mikrobiyolojik açıdan herhangi bir sakınca yoktur. Kullanım sırasındaki diğer saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır.

### 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda 1.2 ml çok dozlu kartuş içinde 60 MIU (1.5 ml) interferon alfa-2b içeren kalem enjektör ve 6 adet ‘Novofine’ iğne ile 6 adet alkollü mendil.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Bazı endikasyonlar için tüm doz formları ve dozlar uygun değildir. Lütfen uygun doz formunu ve dozu seçtiğinizden emin olunuz.

Çok-dozlu kalem içerisindeki INTRON-A enjeksiyon solüsyonu, bir enjeksiyon iğnesinin kaleme takılması ve reçetelenen dozun ayarlanmasından sonra deri altına enjekte edilir.

Kalem uygulamadan yaklaşık 30 dakika önce buzdolabından çıkarılmalı ve çözeltinin oda sıcaklığına ulaşması beklenmelidir (en fazla 25°C).

Ürünün detaylı kullanma talimatları Kullanma Talimatında verilmektedir (bkz. **HASTANIN INTRON-A’YI KENDİSİNE ENJEKTE ETMESİ İÇİN TALİMATLAR**).

Her kalem maksimum dört haftalık bir süre içinde kullanılmalı ve daha sonra atılmalıdır. Her doz için yeni bir iğne kullanılmalıdır. Kullanılan her iğne emniyetli bir şekilde atılmalı ve kalem tekrar buzdolabına koyulmalıdır. Kalemin tekrar buzdolabına koyulmasında yaşanacak arızı gecikmeleri telafi etmek için dört haftalık süre içerisinde 25°C’ye maksimum toplam 48 saat (2 gün) maruz kalma izin verilebilir.

Ölçülebilir en küçük dozların uygulanması amacıyla INTRON-A PEN'in kullanımı için yeterli sayıda iğne ve pamuk verilmektedir. Hastaya, kalemnden alınan son dozdan sonra kalan fazladan iğneleri ve pamukları uygun ve emniyetli şekilde atmasını söyleyiniz.

Tüm parenteral tıbbi ürünlerde olduğu gibi, uygulamadan önce INTRON-A PEN çözeltisi partiküllü madde ve renk değişikliği yönünden gözle incelenmelidir. Çözelti berrak ve renksiz olmalıdır.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

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

**8. RUHSAT NUMARASI : 112/20**

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 04.04.2002  
Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**