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 Leberdekompensation 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 Leberdekompensation 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-translokations-positiver, 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+-Leukämie-Zellen im Knochenmark, während ein schwaches Ansprechen definiert ist durch ≥34%, jedoch <90% Ph+-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.

Multiples 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: Tumorgröße über 7 cm (”bulky disease”), Beteiligung von 3 oder mehr Lymphknoten (jeder >3 cm), Allgemeinsymptome (Gewichtsverlust >10%, Pyrexie >38° 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 – 10 Millionen I.E. dreimal in der Woche (jeden 2. Tag) über einen Zeitraum von 4 – 6 Monaten und wird subkutan injiziert.

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

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

Für alle Patienten: Falls sich nach 3 – 4monatiger 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. 3mal 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^2 wird subkutan 3mal in der Woche (jeden 2. Tag) verabreicht in Kombination mit Ribavirin Kapseln oder Lösung zum Einnehmen welches 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 12monatige 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 6monatiger 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 – 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^2, die 3mal 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 6 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 – 5 Millionen I.E./m^2, die täglich subkutan injiziert wird. Einige Patienten profitierten davon, wenn sie IntronA 5 Millionen I.E./m^2 täglich subkutan zusammen mit Cytarabin (Ara-C) 20 mg/m^2 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^2 täglich) zur Erhaltung der hämatologischen Remission zu verabreichen.

Die IntronA-Behandlung muss nach 8 – 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^2 subkutan 3mal in der Woche (jeden 2. Tag).

Follikuläre Lymphome

Zusätzlich zur Chemotherapie kann Interferon alfa-2b mit einer Dosis von 5 Millionen I.E. 3mal 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.) 3mal 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 solange 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^2 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 20minütige Infusion verabreicht (siehe Abschnitt 6.6). Für die Erhaltungstherapie ist die empfohlene Dosis 10 Millionen I.E./m^2 3mal 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^3 oder ein Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferase-Anstieg (ALT (GPT)/AST (GOT)-Anstieg) über das 5fache des Normalwertes, ist die Behandlung solange 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/mm3 oder steigen die ALT (GPT)/AST (GOT)-Werte über das 10fache des Normalwertes, so 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 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 Suizidgedanken, 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.

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.

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 Gehörsystem, 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 Schilddrüsenfuntkion 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 Thyreoideastimulierendes 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-Coinfektion:

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. Coinfizierte 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 Intron A und Ribavirin als Kombinationstherapie erhielten. Zusätzlich könnte während einer langfristigen Behandlung mit der Kombination von Intron A 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 re-

gelmäßige 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, solange 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 Imformationen über bestimmte sonstige Bestandteile von IntronA
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 3ml, 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 Intron A 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 müs-

sen 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^2/Woche bei Haarzellenleukämie bis zu 100 Mio I.E./m^2/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 (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <1/1000); sehr selten (<1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) geordnet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1 Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Anwendung von IntronA allein oder in Kombination mit Ribavirin berichtet wurden

Organsysteme	***Nebenwirkungen***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Sehr häufig: Häufig: Gelegentlich: Selten:	Pharyngitis*, virale Infektionen* Bronchitis, Sinusitis, Herpes simplex (Resistenz), Rhinitis Bakterielle Infektion Pneumonie§, Sepsis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Sehr häufig: Häufig: Sehr selten: Nicht bekannt**:**	Leukopenie Thrombozytopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie Aplastische Anämie Erythrozytenaplasie, idiopathische thrombozytopenische Purpura, thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
Erkrankungen des Immunsystems§ Sehr selten: Nicht bekannt:	Sarkoidose, Verschlimmerung einer Sarkoidose Systemischer Lupus erythematodes, Vaskulitis, rheumatoide Arthritis (neu oder verschlimmert), Vogt-Koyanagi-Harada-

	Syndrom, akute Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Urtikaria, Angioödemen, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie§
Endokrine Erkrankungen Häufig: Sehr selten:	 Hypothyreose§, Hyperthyreose§ Diabetes, Verschlechterung eines bestehenden Diabetes
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Sehr häufig: Häufig: Sehr selten:	 Anorexie Hypokalzämie, Dehydratation, Hyperurikämie, Durst Hyperglykämie, Hypertriglyzeridämie§, verstärkter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen§ Sehr häufig: Häufig: Selten: Sehr selten: Nicht bekannt:	 Depression, Schlaflosigkeit, Angst, Gefühlsschwankungen*, körperliche Unruhe, Nervosität Verwirrtheit, Schlafstörungen, verminderte Libido Suizidgedanken Suizid, Suizidversuche, aggressives Verhalten (manchmal gegen andere Personen gerichtet), Psychose einschließlich Halluzinationen Mordgedanken, Veränderung des geistigen Zustandes§, Manie, bipolare Störungen
Erkrankungen des Nervensystems§ Sehr häufig: Häufig: Gelegentlich: Sehr selten: Nicht bekannt:	 Schwindel, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Mundtrockenheit Tremor, Parästhesie, Hypästhesie, Migräne, Hitzegefühl, Somnolenz, Geschmacksveränderungen Periphere Neuropathie Zerebrovaskuläre Hämorrhagie, zerebrovaskuläre Ischämie, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörung, Enzephalopathie Mononeuropathien, Koma§
Augenerkrankungen Sehr häufig: Häufig: Selten: Nicht bekannt:	 Verschwommenes Sehen Konjunktivitis, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen, Schmerzen am Auge Netzhautblutungen§, Retinopathie (einschließlich Makula- Ödem), Verschluss einer Netzhautarterie oder -vene§, Optikusneuritis, Papillen-Ödem, Verlust der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes, Cotton-Wool-Herde§ Seröse Netzhautablösung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths Häufig: Sehr selten:	 Schwindel, Tinnitus Hörverlust, Hörstörung
Herzerkrankungen Häufig: Selten: Sehr selten: Nicht bekannt:	 Palpitation, Tachykardie Kardiomyopathie Myokardinfarkt, kardiale Ischämie Herzinsuffizienz, Perikarderguss, Arrhythmien
Gefäßerkrankungen Häufig: Sehr selten:	 Bluthochdruck Periphere Ischämie, Hypotonie§
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Sehr häufig: Häufig: Sehr selten:	 Dyspnoe*, Husten* Epistaxis, respiratorische Störungen, verstopfte Nase, Rhinorrhö, Reizhusten Lungeninfiltrate§, Pneumonitis§
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig: Häufig: Sehr selten:	 Übelkeit/Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhö, Stomatitis, Dyspepsie Ulzerative Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Glossitis, Gingivitis, Verstopfung, lockerer Stuhlgang

Nicht bekannt:	Pankreatitis, Colitis ischaemica, Colitis ulcerosa, Zahnfleischbluten Zahnfleischveränderungen (nicht näher beschrieben), Zahnveränderungen (nicht näher beschrieben)§
Leber- und Gallenerkrankungen Häufig: Sehr selten:	 Hepatomegalie Hepatotoxizität (auch mit letalem Ausgang)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Sehr häufig: Häufig: Sehr selten:	 Alopezie, Pruritus*, Hauttrockenheit*, Hautausschlag*, vermehrtes Schwitzen Psoriasis (neu oder verschlimmert)§, makulopapulöser Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, Ekzem, Erythem, Hautveränderungen Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Sehr häufig: Häufig: Sehr selten:	 Myalgie, Arthralgie, Muskel-/Skelettschmerzen Arthritis Rhabdomyolyse, Myositis, Beinkrämpfe, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Häufig: Sehr selten:	 Gehäufte Blasenentleerung Nierenversagen, Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse Häufig:	 Amenorrhö, Schmerzen in der Brustdrüse, Dysmenorrhö, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Sehr häufig: Häufig: Sehr selten:	 Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderungen an der Injektionsstelle*, Erschöpfung, Muskelsteifheit, Pyrexie§, grippeartige Symptome§, Asthenie, Reizbarkeit, Schmerzen im Brustkorb, Unwohlsein Schmerzen an der Injektionsstelle Nekrose an der Injektionsstelle, Gesichtsödem
Untersuchungen Sehr häufig:	 Gewichtsabnahme

* Diese Nebenwirkungen traten nur unter IntronA Monotherapie als häufig auf

§ Siehe Abschnitt 4.4

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).

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 Körpergewichtsperzentile (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 (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2 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	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig: Häufig:	Virale Infektionen, Pharyngitis Pilzinfektion, bakterielle Infektion, pulmonale Infektion, Otitis media, Zahnabszess, Herpes simplex, Harnwegsinfektion, Vaginitis, Gastroenteritis
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Häufig:	Neoplasma (nicht näher beschrieben)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig: Häufig:	Anämie, Neutropenie Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Endokrine Erkrankungen	
Sehr häufig: Häufig:	Hypothyreose§ Hyperthyreose§, Virilismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig: Häufig:	Anorexie Hypertriglyzeridämie§, Hyperurikämie, gesteigerter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen§	
Sehr häufig:	Depression, emotionale Labilität, Schlaflosigkeit

Häufig:	Suizidgedanken, aggressives Verhalten, Verwirrtheit, Verhaltensstörungen, körperliche Unruhe, Schlafwandeln, Angst, Nervosität, Schlafstörungen, ungewöhnliche Träume, Apathie
Erkrankungen des Nervensystems§	
Sehr häufig: Häufig:	Kopfschmerzen, Schwindel Hyperkinesie, Tremor, Dysphonie, Parästhesie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Konzentrationsstörungen, Somnolenz
Augenerkrankungen	
Häufig:	Konjunktivitis, Augenschmerzen, Sehstörungen, Störungen an den Tränendrüsen
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hitzewallung, Blässe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Dyspnoe, Tachypnoe, Epistaxis, Husten, verstopfte Nase, Reizung der Nasenschleimhaut, Rhinorrhoe, Niesen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig: Häufig:	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen Mundulzera, ulzerative Stomatitis, Stomatitis, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Dyspepsie, Glossitis, gastroösophagealer Reflux, rektale Beschwerden, gastrointestinale Störungen, Verstopfung, lockerer Stuhlgang, Zahnschmerzen, Zahnstörungen
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Abnormale Leberfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig: Häufig:	Alopezie, Ausschlag Photosensitivitätsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, Ekzem, Akne, Veränderungen der Haut, Nagelveränderungen, Hautverfärbung, Pruritus, Hauttrockenheit, Erythem, Bluterguss, vermehrtes Schwitzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Arthralgie, Myalgie, Muskel/Skelettschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Bettnässen, Miktionsstörungen, Harninkontinenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig:	Bei Mädchen: Amenorrhö, Menorrhagie, Menstruationsstörungen, Vaginalstörungen Bei Jungen: Hodenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig: Häufig:	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderung an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Muskelsteifheit, Pyrexie§, grippeartige Symptome§, Unwohlsein, Reizbarkeit Schmerzen im Brustkorb, Asthenie, Ödeme, Schmerzen an der Injektionsstelle
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Verminderte Wachstumsrate (nicht altersgerechte Körpergrößen- und/oder Gewichtszunahme)§
Verletzung und Vergiftung	
Häufig:	Hautwunden

§ 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: L03AB05.

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 x 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 – 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-Molekülarten 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 Speziesspezifität hinweist. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziesspezifität 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 den-noch 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 – 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^2 3mal 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. Darüberhinaus 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 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 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 ≥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).

Tabelle 3: Virologisches Langzeitansprechen mit IntronA + Ribavirin (1 Jahr Behandlung) abhängig vom Genotyp und Viruslast

HCV Genotyp	***I*** ***N=503*** ***C95-132/ I95-143***	***I/R*** ***N=505*** ***C95-132/ I95-143***	***I/R*** ***N=505*** ***V/I98-580***
Alle Genotypen	***16%***	***41%***	***47%***
Genotyp 1	9%	29%	33%
Genotyp 1 ≤2 Millionen Kopien/ml	25%	33%	45%
Genotyp 1 >2 Millionen Kopien/ml	3%	27%	29%
Genotyp 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 Mio I.E. 3mal in der Woche)
I/R IntronA (3 Mio I.E. 3mal 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 (8001.200 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 6monatigen Nachbeobachtungszeit therapiert wurden.

Tabelle 4	***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***					
	Studie 1[1]			***Studie 2[2]***		
	pegyliertes Interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ Woche) + Ribavirin (800 mg)	IntronA (3 Mio I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800 mg)	p-Wert[a]	pegyliertes Interferon alfa-2b (100 oder 150[c] µg/Woche) + Ribavirin (800- 1.200 mg)[d]	IntronA (3 Mio I.E. 3x/Woche) + Ribavirin (800- 1.200 mg)[d]	p-Wert[b]
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.

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

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

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 10fache (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^2 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.

Tabelle 5 Virologisches Langzeitansprechen bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen

	IntronA 3 Mio I.E./m^2 3mal in der Woche + Ribavirin 15 mg/kg/Tag
Gesamtes Ansprechen[a] (n=118)	54 (46%)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36%)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

* Anzahl (%) der Patienten

[a] Definiert als HCV-RNA unterhalb der Nachweisgrenze unter Verwendung eines zu Forschungs-

zwecken 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^2 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.

Tabelle 6: Rate des virologischen Langzeitansprechens (n[a,b] [%]) bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen, sortiert nach Genotyp und Therapiedauer – Alle Patienten n=107

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

a: Als Responder galten Patienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA 24 Wochen nach Behandlungsende. Untere Nachweisgrenze: 125 IE/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 IE/ml) lag die geplante Behandlungsdauer bei 24 Wochen. Für Patienten mit dem Genotyp 3 und einer hohen Viruslast (≥600.000 IE/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^2 und 10 Millionen I.E. als Einmaldosis subkutan, 5 Millionen I.E./m^2 intramuskulär bzw. als 30minütige intravenöse Infusion verabreicht bekamen. Die nach subkutaner und intramuskulärer Verabreichung gemessenen mittleren Interferonkonzentrationen im Serum waren ähnlich. C_{max} trat 3 – 12 Stunden nach Gabe der niedrigeren Dosis auf und 6 – 8 Stunden nach Gabe der höheren Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit der Interferon Injektionen betrug etwa 2 – 3 Stunden bzw. 6 – 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 2 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 (Dosisnormalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

Tabelle 7. Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für IntronA und Ribavirin Kapseln bei Verabreichung an Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis C

Parameter	***Ribavirin*** 15 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen (n = 17)	***IntronA*** 3 Mio I.E./m^2 3mal in der Woche (n = 54)
T_{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Scheinbare Clearance l/h/kg	0,27 (27)	nicht durchgeführt

*AUC_{12} (ng.h/ml) für Ribavirin; AUC_{0-24} (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 systematische 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 Toxizitätstudien 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 10^6 I.E./kg/Tag über 3 Monate verursachte bei Cynomolgus-Affen keine merkliche Toxizität. Toxizität wurde bei Affen gezeigt, die 100 x 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 kei-ne 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 180fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m^2 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 180fachen der empfohlenen intramuskulären oder subkutanen Dosis von 2 Millionen I.E./m^2 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_2O
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 – 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.) in einer Mehrfachdosis-Durchstechflasche (Typ I Glas) mit einem Stopfen (Halobutyl-Gummi) in einer flip-off Bördelkappe (Aluminium) mit einer Kappe (Polypropylen).
Packungen mit 1, 2 oder 12 Durchstechflaschen.
Oder
3 ml Lösung (entsprechend 18 Mio I.E.) in einer Mehrfachdosis-Durchstechflasche (Typ I Glas) mit einem Stopfen (Halobutyl-Gummi) in einer Flip-off Bördelkappe (Aluminium) mit einer Kappe (Polypropylen). Bei dieser Packungsgröße sind auch 6 Injektionsspritzen, 6 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer enthalten.
Packungen mit 1, 2 oder 12 Durchstechflaschen.
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. Zulassungsnummer

EU/1/99/127/023-026, 041-042

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

9. März 2000 / 9. März 2010

10. Stand der Information

März 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.