



## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IntronA 30 miljoen IE oplossing voor injectie in multi-dosis pen

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén pen bevat 30 miljoen IE recombinant interferon-alfa-2b geproduceerd in *E. coli* door recombinant DNA-technologie, in 1,2 ml oplossing.

Eén ml bevat 25 miljoen IE interferon-alfa-2b.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.  
Heldere en kleurloze oplossing.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

##### Chronische hepatitis B

Behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis B geassocieerd met aangetoonde hepatitis B virale replicatie (aanwezigheid van DNA van hepatitis B virus (HBV-DNA) en hepatitis B antigeen (HBeAg)), een verhoogde alanine-aminotransferase (ALAT)-spiegel en een histologisch aangetoonde actieve leverinflammatie en/of -fibrose.

##### Chronische hepatitis C

Alvorens behandeling met IntronA te starten, zou aandacht gegeven moeten worden aan de resultaten van klinische studies waarin IntronA wordt vergeleken met gepegyleerd interferon (zie rubriek 5.1).

##### *Volwassen patiënten*

IntronA is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis C die verhoogde transaminasen hebben zonder leverdecompensatie en die positief zijn voor hepatitis C virus RNA (HCV-RNA) (zie rubriek 4.4).

Voor deze indicatie wordt IntronA het beste gebruikt in combinatie met ribavirine.

##### *Kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten*

IntronA, in combinatie met ribavirine, is geïndiceerd voor de behandeling van niet eerder behandelde kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten met chronische hepatitis C, zonder leverdecompensatie, die positief zijn voor HCV-RNA.

Wanneer de beslissing wordt genomen om de behandeling niet uit te stellen tot volwassenheid is bereikt, is het belangrijk in overweging te nemen dat de combinatietherapie een remming van de groei kan induceren die bij een aantal van de patiënten resulteerde in een uiteindelijke kortere lengte op volwassen leeftijd.

De beslissing om met de behandeling te starten dient genomen te worden na geval per geval bekeken te hebben (zie rubriek 4.4).

### Haarcelleukemie

Behandeling van patiënten met haarcelleukemie.

### Chronische myeloïde leukemie

#### *Monotherapie*

Behandeling van volwassen patiënten met positieve chronische myeloïde leukemie met Philadelphia-chromosoom of een bcr/abl-translocatie.

Klinische ervaring geeft aan dat een hematologische en cytogenetische major/minor respons mogelijk is bij de meerderheid van de behandelde patiënten. Een major cytogenetische respons wordt bepaald door < 34 % Ph+ leukemische cellen in het beenmerg terwijl een minor respons  $\geq$  34 % is, maar < 90 % Ph+ cellen in het beenmerg.

#### *Combinatietherapie*

Er is aangetoond dat de combinatie van interferon-alfa-2b met cytarabine (Ara-C), toegediend gedurende de eerste 12 maanden behandeling, de incidentie van major cytogenetische respons significant verhoogt en de totale overleving na drie jaar significant verhoogt in vergelijking met interferon-alfa-2b als monotherapie.

### Multipel myeloom

Als onderhoudstherapie bij patiënten waarbij een objectieve remissie is bereikt (meer dan 50 % vermindering van het myelomacelwit) na een initiële inductiechemotherapie.

Recent klinisch onderzoek geeft aan dat een onderhoudstherapie met interferon-alfa-2b de plateaufase verlengt; een effect op de totale overleving is echter niet onomstotelijk bewezen.

### Folliculair lymfoom

Als adjuvanstherapie bij een geschikte combinatie-inductiechemotherapie zoals een CHOP- of gelijkaardige kuur bij de behandeling van folliculair lymfoom met een hoge tumorlast. Men spreekt van een hoge tumorlast als ten minste één van de volgende factoren aanwezig is: omvangrijke tumormassa (> 7 cm), betrokkenheid van drie of meer lymfeklieren (elk > 3 cm), systemische symptomen (gewichtsverlies > 10 %, pyrexie > 38 °C gedurende meer dan 8 dagen of nachtelijk zweten), splenomegalie tot voorbij de navel, obstructie van belangrijke organen of compressiesyndroom, orbitale of epidurale betrokkenheid, sereuze effusie of leukemie.

### Carcinoïdtumoren

Behandeling van carcinoïdtumoren met lymfeklieren of levermetastasen en met 'carcinoïdsyndroom'.

### Maligne melanoom

Als adjuvanstherapie bij patiënten die na chirurgie vrij van ziekte zijn maar die een hoog risico op systemische recidieven hebben, bijvoorbeeld patiënten met primaire of terugkerende (klinische of pathologische) betrokkenheid van lymfeklieren.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling mag alleen gestart worden door een arts met ervaring in de behandeling van de ziekte.

Multi-dosis verpakkingen zijn alleen voor individueel gebruik.

De pen is ontworpen om een inhoud van 30 miljoen IE te leveren in doses variërend van 2,5 tot 10 miljoen IE. De pen zal een maximale hoeveelheid van 12 doses van 2,5 miljoen IE leveren over een periode van niet meer dan 4 weken.



Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Geschikte doseringsvorm en sterkte moeten gekozen worden.

Indien bijwerkingen optreden gedurende de behandeling met IntronA voor om het even welke indicatie, pas de dosering aan of onderbreek de behandeling tijdelijk tot deze bijwerkingen verminderen. In geval van hardnekkige of terugkerende intolerantie na adequate dosisaanpassing, of indien de ziekte verergert, zet de behandeling met IntronA stop. Bij een onderhoudsbehandeling met subcutane toediening kan de arts beslissen of de patiënt zich zelf de dosis toedient.

#### Chronische hepatitis B

De aanbevolen dosis ligt tussen 5 tot 10 miljoen IE, subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag) gedurende 4 tot 6 maanden.

De toegediende dosis moet gereduceerd worden met 50 % als hematologische afwijkingen optreden (witte bloedcellen  $< 1.500/\text{mm}^3$ , granulocyten  $< 1000/\text{mm}^3$ , trombocyten  $< 100.000/\text{mm}^3$ ). De behandeling moet stopgezet worden in geval van ernstige leukopenie ( $< 1200/\text{mm}^3$ ), ernstige neutropenie ( $< 750/\text{mm}^3$ ) of ernstige trombocytopenie ( $< 70.000/\text{mm}^3$ ).

Zet de behandeling met IntronA stop indien geen verbetering wordt waargenomen wat betreft HBV-DNA in het serum na drie tot vier maanden behandeling (met de maximaal getolereerde dosis). Dit geldt voor alle patiënten.

#### Chronische hepatitis C

##### *Volwassenen*

Een dosis van 3 miljoen IE IntronA wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan aan volwassen patiënten toegediend, als monotherapie of in combinatie met ribavirine.

##### *Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten*

Een dosis van 3 miljoen IE/m<sup>2</sup> IntronA wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan toegediend, in combinatie met ribavirine capsules of drank elke dag samen met voedsel oraal toegediend in twee afzonderlijke doses ('s ochtends en 's avonds).

(Zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine capsules voor de dosis van ribavirine-capsules en de richtlijnen voor de dosisaanpassing voor de combinatietherapie. Voor pediatrische patiënten die  $< 47$  kg wegen of geen capsules kunnen slikken, zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine drank.).

##### *Recidiverende patiënten (volwassenen)*

IntronA wordt toegediend in combinatie met ribavirine. Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 6 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met IntronA in combinatie met ribavirine gedurende 6 maanden.

##### *Niet eerder behandelde patiënten (volwassenen)*

De werkzaamheid van IntronA wordt verbeterd in combinatie met ribavirine. IntronA alleen moet toegediend worden voornamelijk in geval van intolerantie of contra-indicatie voor ribavirine.

##### *- IntronA in combinatie met ribavirine*

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 12 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met IntronA in combinatie met ribavirine gedurende tenminste 6 maanden.

De behandeling moet voortgezet worden gedurende een volgende periode van 6 maanden (d.w.z. een totaal van 12 maanden) bij patiënten die na 6 maanden een negatieve HCV-RNA hebben vertoond, en

met een viraal genotype 1 (bepaald met een monster vóór de start van de behandeling) en met een hoge virale belasting vóór de start van de behandeling.

Men moet met andere negatieve prognostische factoren (leeftijd > 40 jaar, mannelijk geslacht, septale fibrose) rekening houden, wanneer men beslist de behandeling tot 12 maanden voort te zetten.

Tijdens klinische onderzoeken vertoonden patiënten die geen virologische respons hadden na 6 maanden behandeling (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet) geen aanhoudende virologische respons (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet zes maanden na het einde van de behandeling).

- IntronA alleen

De optimale duur van behandeling met IntronA alleen is nog niet volledig vastgesteld, maar een therapie van 12 tot 18 maanden wordt geadviseerd.

Het wordt aanbevolen dat patiënten gedurende tenminste 3 tot 4 maanden met IntronA alleen behandeld worden, waarna de HCV-RNA-status bepaald moet worden. De behandeling moet voortgezet worden bij patiënten die een negatieve HCV-RNA vertonen.

*Niet eerder behandelde patiënten (kinderen en adolescenten)*

De werkzaamheid en veiligheid van IntronA in combinatie met ribavirine werd bestudeerd bij kinderen en adolescenten die niet eerder behandeld werden voor chronische hepatitis C.

Duur van de behandeling bij kinderen en adolescenten

- Genotype 1: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt één jaar. Het is zeer onwaarschijnlijk dat patiënten die geen virologische respons vertonen na 12 weken behandeling, een blijvende virologische respons zullen ontwikkelen (negatieve voorspelbare waarde 96 %). Het wordt daarom aangeraden om bij kinderen en adolescenten die combinatietherapie met IntronA/ribavirine krijgen de behandeling stop te zetten als hun HCV-RNA in week 12 een daling vertoont van  $< 2 \log_{10}$  ten opzichte van de situatie voorafgaand aan de behandeling, of als bij hen in week 24 van de behandeling HCV-RNA kan worden waargenomen.
- Genotype 2/3: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt 24 weken.

#### Haarcelleukemie

De aanbevolen dosis bedraagt 2 miljoen IE/m<sup>2</sup> subcutaan toegediend driemaal per week (om de andere dag) voor patiënten met of zonder splenectomie. Voor de meeste patiënten met haarcelleukemie treedt de normalisatie van één of meer hematologische parameters op binnen één tot twee maanden behandeling met IntronA. De verbetering van alle drie hematologische parameters (granulocyten, bloedplaatjes en hemoglobineconcentratie) kan zes maanden of meer vergen. Deze therapie dient te worden voortgezet, tenzij de ziekte snel verergert of ernstige intolerantieverschijnselen optreden.

#### Chronische myeloïde leukemie

De aanbevolen dosis IntronA bedraagt 4 tot 5 miljoen IE/m<sup>2</sup>, dagelijks subcutaan toegediend. Sommige patiënten vertoonden een verbetering met 5 miljoen IE/m<sup>2</sup> IntronA dagelijks subcutaan toegediend in combinatie met cytarabine (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> dagelijks subcutaan toegediend gedurende 10 dagen per maand (tot een maximale dagelijkse dosis van 40 mg). Dien de maximaal getolereerde dosis IntronA (4 tot 5 miljoen IE/m<sup>2</sup> per dag) toe om de hematologische remissie te behouden, wanneer het aantal witte bloedcellen onder controle is.

De behandeling met IntronA moet worden stopgezet na 8 tot 12 weken behandeling indien niet ten minste een gedeeltelijke hematologische remissie of een klinisch relevante cytoreductie wordt bereikt.

#### Multipel myeloom

*Onderhoudsbehandeling*

Bij patiënten die na een initiële inductiechemotherapie in de plateaufase zijn (meer dan 50 % reductie van het myelomaeiwit) kan een dosis interferon-alfa-2b van 3 miljoen IE/m<sup>2</sup> driemaal per week (om de andere dag) als monotherapie subcutaan toegediend worden.

#### Folliculair lymfoom

De dosis van interferon-alfa-2b, als adjuvanstherapie bij chemotherapie, bedraagt 5 miljoen IE, subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag) voor een periode van 18 maanden. CHOP- of gelijkaardige kuur wordt geadviseerd, maar klinische ervaring is slechts beschikbaar met CHVP (combinatie van cyclofosfamide, doxorubicine, teniposide en prednisolon).

#### Carcinoïdtumor

De gebruikelijke dosis bedraagt 5 miljoen IE (3 tot 9 miljoen IE), subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag). Bij patiënten met een gevorderde aandoening kan een dagelijkse dosis van 5 miljoen IE vereist zijn. De behandeling moet tijdens en na een chirurgische ingreep tijdelijk stopgezet worden. De behandeling kan worden voortgezet zolang de patiënt reageert op de behandeling met interferon-alfa-2b.

#### Maligne melanoom

Als inductiebehandeling wordt een dosis van 20 miljoen IE/m<sup>2</sup> interferon-alfa-2b per dag gedurende 4 weken, 5 dagen per week intraveneus toegediend; de berekende dosis interferon-alfa-2b wordt aan natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie toegevoegd en toegediend als een infuus over een periode van 20 minuten (zie rubriek 6.6). Als onderhoudsbehandeling bedraagt de aanbevolen dosis 10 miljoen IE/m<sup>2</sup> gedurende 48 weken, drie dagen per week (om de andere dag) subcutaan toegediend.

Als zich tijdens de behandeling met interferon-alfa-2b ernstige bijwerkingen voordoen, vooral als het aantal granulocyten daalt tot < 500/mm<sup>3</sup> of als de verhouding alanine aminotransferase/aspartaat aminotransferase (ALAT/ASAT) stijgt tot > 5 x de bovengrens van de normale waarde, zet de behandeling tijdelijk stop tot de bijwerking verdwijnt. De behandeling met interferon-alfa-2b moet hervat worden met 50 % van de voorgaande dosis. Als de intolerantie na aanpassing van de dosis blijft bestaan of als het aantal granulocyten daalt tot < 250/mm<sup>3</sup> of als de verhouding ALAT/ASAT stijgt tot > 10 x de bovengrens van de normale waarde, zet de behandeling met interferon-alfa-2b stop.

Alhoewel de optimale (minimale) dosering voor een volledig klinisch voordeel niet bekend is, moeten de patiënten behandeld worden met de aanbevolen dosis, met verlaging van de dosis in verband met toxiciteit zoals beschreven.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Een voorgeschiedenis van reeds bestaande ernstige hartaandoeningen, bijvoorbeeld een niet-gecontroleerde congestieve hartinsufficiëntie, recent myocardinfarct, ernstige ritmestoornissen.
- Ernstige stoornis van de nier- of leverfunctie, met inbegrip van stoornissen veroorzaakt door metastasen.
- Epilepsie en/of aangetaste functie van het centraal zenuwstelsel (CZS) (zie rubriek 4.4).
- Chronische hepatitis met gedecompenseerde levercirrose.
- Chronische hepatitis bij patiënten die recentelijk behandeld werden of onder behandeling zijn met immunosuppressiva, met uitzondering van korte termijn 'corticosteroid withdrawal'.
- Auto-immune hepatitis; of voorgeschiedenis van auto-immuunziekten; personen die een transplantaat onder immunosuppressie kregen.
- Reeds bestaande schildklierziekte, tenzij deze aandoening onder controle kan worden gehouden met een conventionele behandeling.
- Combinatie van IntronA met telbivudine.

*Kinderen en adolescenten*

- Bestaan of voorgeschiedenis van een ernstige psychiatrische stoornis, met name ernstige depressie, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

*Combinatietherapie met ribavirine*

Zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als IntronA in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

**4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik****Psychiatrische effecten en centraal zenuwstelsel (CZS)**

Ernstige effecten op het CZS, in het bijzonder depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging werden waargenomen bij sommige patiënten tijdens een behandeling met IntronA, en zelfs na stopzetting van de behandeling voornamelijk tijdens de follow-upperiode van 6 maanden. Bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met IntronA in combinatie met ribavirine werden zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid). Andere effecten op het CZS waaronder agressief gedrag (soms gericht op anderen, zoals moordzuchtige ideeën), bipolaire stoornissen, manie, verwardheid en veranderingen van de mentale toestand werden waargenomen met alfa-interferonen. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op tekenen of symptomen van psychiatrische stoornissen. Indien dergelijke symptomen optreden, moet de voorschrijvende arts de potentiële ernst van deze bijwerkingen voor ogen houden en moet de noodzaak voor een geschikte therapeutische behandeling overwogen worden. Indien de psychiatrische symptomen aanhouden of verergeren, of indien zelfmoord- of moordgedachten worden vastgesteld, wordt aanbevolen de behandeling met IntronA stop te zetten en de patiënt te volgen, met psychiatrische interventie zoals aangewezen.

*Patiënten met bestaande of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen:*

Als een behandeling met interferon-alfa-2b noodzakelijk wordt geacht bij volwassen patiënten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen, mag deze pas worden ingesteld nadat een geschikte geïndividualiseerde diagnostische en therapeutische aanpak van de psychiatrische stoornis werd verzekerd.

Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

*Patiënten met verslavingsproblematiek:*

Met HCV geïnfecteerde patiënten bij wie ook verslavingsproblematiek speelt (alcohol, cannabis enz.), hebben een hoger risico op psychiatrische stoornissen of verergering van bestaande psychiatrische stoornissen als ze worden behandeld met alfa-interferon. Als behandeling met alfa-interferon bij deze patiënten nodig wordt geacht, moet de aanwezigheid van psychiatrische comorbiditeiten en de kans op mogelijk ander misbruik van stoffen zorgvuldig worden beoordeeld en afdoende worden behandeld voordat de therapie wordt ingesteld. Waar nodig moet een interdisciplinaire aanpak met een deskundige uit de geestelijke gezondheidszorg of verslavingsspecialist worden overwogen om de patiënt te beoordelen, behandelen en volgen. Patiënten moeten tijdens en zelfs na stopzetting van de behandeling zorgvuldig worden gecontroleerd. Vroegtijdige interventie bij terugkeer of ontwikkeling van psychiatrische stoornissen en verslaving wordt aanbevolen.

**Kinderen en adolescenten: Groei en ontwikkeling (chronische hepatitis C)**

Gedurende de combinatietherapie met interferon (standaard en gepegyleerd)/ribavirine, welke tot 48 weken kan duren bij patiënten in de leeftijd van 3 tot 17 jaar, kwamen gewichtsverlies en groeiremming vaak voor (zie rubrieken 4.8 en 5.1). De langeretermijngegevens bij kinderen behandeld met de combinatietherapie met standaard interferon/ribavirine wijzen ook op een substantiële remming van de groei (> 15 percentiel daling in lengte percentiel vergeleken met de uitgangswaarde) bij 21 %

van de kinderen (n=20), ondanks dat de behandeling meer dan 5 jaar geleden beëindigd is. Voor 14 van deze kinderen was de uiteindelijke lengte op volwassen leeftijd beschikbaar en hieruit bleek dat bij 12 van hen 10 tot 12 jaar na beëindiging van de behandeling nog steeds sprake was van een lengtevermindering van > 15 procentiel.

#### *Geval per geval voordeel/risico beoordeling bij kinderen*

Het verwachte voordeel van de behandeling moet zorgvuldig worden afgewogen tegen de bevindingen uit klinische studies over de veiligheid voor kinderen en adolescenten (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

- Het is belangrijk in overweging te nemen dat de combinatietherapie een remming van de groei kan induceren die bij een aantal van de patiënten resulteerde in een uiteindelijke kortere lengte op volwassen leeftijd.
- Het risico dient afgewogen te worden tegen de eigenschappen van de aandoening van het kind, zoals bewijs van progressie van de ziekte (in het bijzonder fibrose), comorbiditeit welke de progressie van de ziekte negatief kan beïnvloeden (zoals hiv co-infectie), alsook prognostische factoren voor de respons (HCV genotype en virale belasting).

Waar mogelijk dient het kind behandeld te worden na de puberale groeispuurt om het risico op remming van de groei te verminderen. Er zijn geen gegevens over de langetermijneffecten op de seksuele rijping.

#### *Overgevoeligheidsreacties*

Acute overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxis) op interferon-alfa-2b werden zelden vastgesteld tijdens de behandeling met IntronA. Indien zich een dergelijke reactie voordoet, onderbreek de behandeling en start onmiddellijk een aangepaste therapie. Bij voorbijgaande rash is stopzetting van de behandeling niet noodzakelijk.

#### *Bijwerkingen zoals verlenging van de coagulatieparameters en leverabnormaliteiten*

Bij matige tot ernstige bijwerkingen kan een aanpassing van de dosering noodzakelijk zijn en in sommige gevallen moet de behandeling met IntronA worden beëindigd. IntronA verhoogt het risico op leverdecompensatie en overlijden bij patiënten met cirrose.

Zet de behandeling met IntronA stop bij patiënten met chronische hepatitis waarvan de parameters duiden op een verlenging van de coagulatie, wat kan wijzen op leverdecompensatie.

Elke patiënt die gedurende een behandeling met IntronA een afwijking van de leverfunctie vertoont, moet nauwlettend gevolgd worden en de behandeling moet worden stopgezet indien de tekenen en symptomen verergeren.

Bij cirrotische patiënten dienen leverenzymen en leverfunctie nauwlettend gecontroleerd te worden.

#### *Hypotensie*

Hypotensie kan tijdens de behandeling met IntronA of tot twee dagen na de therapie voorkomen. Een ondersteunende behandeling kan noodzakelijk zijn.

#### *Noodzaak tot hydratatie*

Voldoende vloeistof moet worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met IntronA daar bij enkele patiënten hypotensie, gerelateerd aan vochtdepletie, is waargenomen. Vochttoediening kan dus noodzakelijk zijn.

#### *Pyrexie*

Aangezien pyrexie geassocieerd kan zijn met de griepachtige verschijnselen die vaak worden vastgesteld gedurende een behandeling met interferon, moeten andere oorzaken van aanhoudende pyrexie uitgesloten worden.

#### *Patiënten met een verzwakte medische conditie*

IntronA moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verzwakte medische conditie, zoals bij een voorgeschiedenis van longaandoening (bijv. chronische obstructieve longaandoening) of

diabetes mellitus, neigend naar ketoacidose. Voorzichtigheid moet ook betracht worden bij patiënten met stollingsstoornissen (bijv. tromboflebitis, longembolie) of ernstige myelosuppressie.

#### *Longziekten*

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met IntronA. De etiologie is niet bekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.5). Bij elke patiënt die pyrexie, hoest, dyspneu of andere respiratoire symptomen vertoont, moet een röntgenfoto van de thorax gemaakt worden. Indien op deze röntgenfoto van de thorax longinfiltratie zichtbaar is of er een bewijs van longfunctiefalen is, moet de patiënt nauwlettend gevolgd worden. Indien nodig, zet de behandeling met interferon-alfa stop. Alhoewel dit vooral werd gemeld bij met interferon-alfa behandelde patiënten met chronische hepatitis C, werden deze bijwerkingen ook gemeld bij patiënten met kanker behandeld met interferon-alfa. Onmiddellijke stopzetting van de toediening van interferon-alfa en behandeling met corticosteroïden lijken bij te dragen tot het verdwijnen van de pulmonale bijwerkingen.

#### *Oculaire bijwerkingen*

Oculaire bijwerkingen (zie rubriek 4.8), inclusief retinale bloedingen, wattenachtige vlekken op de retina, sereuze ablatio retinae en obstructie van de retinale arterie of ader werden in zeldzame gevallen gerapporteerd na behandeling met alfa-interferonen. Alle patiënten zouden een basisoogonderzoek moeten ondergaan. Elke patiënt die klachten heeft over wijzigingen in gezichtsscherpte of gezichtsveld of andere oftalmologische symptomen tijdens de behandeling met IntronA, moet onmiddellijk een volledig oogonderzoek ondergaan. Periodieke oogonderzoeken tijdens de behandeling met IntronA worden in het bijzonder aanbevolen bij patiënten met afwijkingen die geassocieerd kunnen worden met retinopathie zoals diabetes mellitus of hypertensie. Het is aangeraden de behandeling met IntronA te stoppen bij patiënten die nieuwe of steeds erger wordende oftalmologische stoornissen ontwikkelen.

#### *Bewustzijnsdaling, coma en encefalopathie*

Bij hogere doses zijn ernstige bewustzijnsdaling en coma, waaronder gevallen van encefalopathie, vastgesteld bij enkele patiënten, meestal bejaarden. Alhoewel deze effecten meestal reversibel zijn, nam een volledig herstel bij sommige patiënten tot drie weken in beslag. Zeer zelden traden convulsies op na behandeling met hoge doses IntronA.

#### *Patiënten met reeds bestaande hartafwijkingen*

Volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van congestieve hartinsufficiëntie, myocardinfarct en/of voorgaande of bestaande ritmestoornissen, die met IntronA behandeld worden, moeten nauwlettend gevolgd worden. Het wordt aanbevolen dat patiënten met een reeds bestaande hartafwijking en/of diegenen die in een gevorderd stadium van kanker zijn, routinematig een ECG ondergaan, zowel vóór als tijdens de behandeling. Hartritmestoornissen (vooral supraventriculair) reageren gewoonlijk op conventionele therapie, maar het kan noodzakelijk zijn de behandeling met IntronA te stoppen. Er zijn geen gegevens bij kinderen of adolescenten met een voorgeschiedenis van hartziekte.

#### *Hypertriglyceridemie*

Hypertriglyceridemie en verergering van hypertriglyceridemie, soms ernstig, is waargenomen. Het wordt daarom aangeraden de lipidenconcentraties te controleren.

#### *Patiënten met psoriasis en sarcoïdose*

Aangezien gemeld is dat interferon-alfa reeds bestaande psoriasis-aandoeningen en sarcoïdose verergerde, wordt het gebruik van IntronA bij patiënten met psoriasis of sarcoïdose alleen aangeraden als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

#### *Afstoting van nier- en levertransplantaten*



Preliminare gegevens wijzen erop dat er mogelijk een verband is tussen een behandeling met interferon-alfa en een verhoogde afstoting van niertransplantaten. Afstoting van levertransplantaten werd eveneens gemeld.

#### *Auto-antilichamen en auto-immuunziekten*

De ontwikkeling van auto-antilichamen en auto-immuunziekten werd gemeld tijdens behandeling met alfa-interferonen. Patiënten met aanleg voor het ontwikkelen van auto-immuunziekten kunnen een verhoogd risico lopen. Patiënten met tekenen of symptomen die geassocieerd worden met auto-immuunziekten moeten nauwlettend worden geëvalueerd, en de voordeel-risicoverhouding voor het voortzetten van de behandeling met interferon moet opnieuw worden beoordeeld (zie ook rubriek 4.4 Chronische hepatitis C, monotherapie (schildklierafwijkingen) en rubriek 4.8).

Gevallen van het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) zijn gemeld bij patiënten met chronische hepatitis C die werden behandeld met interferon. Dit syndroom is een granulomateuze inflammatoire ziekte die de ogen, het gehoorsysteem, het hersenvlies en de huid aantast. Als het VKH-syndroom wordt vermoed, moet antivirale therapie worden gestopt en corticosteroidtherapie worden besproken (zie rubriek 4.8).

#### Gelijktijdige chemotherapie

Toediening van IntronA in combinatie met andere chemotherapeutische stoffen (bijv. Ara-C, cyclofosfamide, doxorubicine, teniposide) kan tot een verhoogde kans op toxiciteit (duur en ernst) leiden. Dit kan levensbedreigend of fataal zijn ten gevolge van de behandeling met het gelijktijdig toegediende geneesmiddel. De meest voorkomende potentieel levensbedreigende of fatale bijwerkingen zijn mucositis, diarree, neutropenie, nierinsufficiëntie en verstoring van het elektrolytenevenwicht. Wegens de verhoogde kans op toxiciteit is een zorgvuldige aanpassing van de dosering noodzakelijk voor IntronA en ook voor de gelijktijdig toegediende chemotherapeutica (zie rubriek 4.5). Als IntronA wordt gebruikt met hydroxycarbamide, kan de frequentie en ernst van cutane vasculitis toenemen.

#### Chronische hepatitis C

##### *Combinatietherapie met ribavirine*

Zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als IntronA in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Alle patiënten uit de chronische-hepatitis-C-studies ondergingen een leverbiopsie vooraleer ze in de studie geïnccludeerd werden, maar in bepaalde gevallen (bijv. patiënten met genotype 2 en 3) is behandeling zonder histologische bevestiging mogelijk. Recente behandelingsrichtlijnen moeten geraadpleegd worden om na te gaan of leverbiopsie noodzakelijk is vóór het begin van de behandeling.

##### *Monotherapie*

Zelden ontwikkelden volwassen patiënten behandeld met IntronA voor chronische hepatitis C schildklierafwijkingen, hetzij hyper- of hypothyroïdie. In klinische onderzoeken waarbij de behandeling met IntronA werd toegepast, ontwikkelde 2,8 % van de patiënten schildklierafwijkingen. De afwijkingen konden onder controle worden gehouden door een conventionele behandeling van schildklierdisfunctie. Het mechanisme waarmee IntronA de functie van de schildklier wijzigt is niet bekend. Bepaal de serumspiegels van het Thyroïd Stimulerend Hormoon (TSH) vóór de behandeling van chronische hepatitis C met IntronA. Elke schildklierafwijking die op dat moment gevonden wordt, moet behandeld worden met een conventionele behandeling. De behandeling met IntronA kan gestart worden indien de TSH-spiegels binnen normale waarden gehouden kunnen worden met medicatie. Controleer de TSH-spiegels indien de patiënt gedurende de behandeling met IntronA symptomen ontwikkelt die wijzen op een mogelijke schildklierdisfunctie. In geval van een schildklierdisfunctie kan de behandeling met IntronA worden voortgezet indien de TSH-spiegels met medicatie binnen normale waarden kunnen worden gehouden. Stopzetting van de behandeling met IntronA heeft geen reversibel effect op de schildklierdisfunctie die tijdens de behandeling optreedt (zie ook Bijkomende monitoring van de schildklier specifiek voor kinderen en adolescenten).

#### *Bijkomende monitoring van de schildklier specifiek voor kinderen en adolescenten*

Ongeveer 12 % van de kinderen die met interferon-alfa-2b en ribavirine behandeld werd, ontwikkelde een verhoging van thyroïd stimulerend hormoon (TSH). Nog eens ongeveer 4 % vertoonde een voorbijgaande daling beneden de onderste grens van de normale waarde. Vooraleer met een behandeling met IntronA te starten, moeten de TSH-waarden geëvalueerd worden, en ingeval een schildklierstoornis wordt vastgesteld, moet deze met een conventionele therapie behandeld worden. Een behandeling met IntronA mag opgestart worden indien de TSH-waarden door medicatie binnen de normale waarden kunnen behouden worden. Schildklierdisfunctie werd waargenomen tijdens de behandeling met interferon-alfa-2b en ribavirine. Indien schildklierstoornissen worden gedetecteerd, dient de schildklierstatus van de patiënt geëvalueerd en behandeld te worden zoals klinisch is aangewezen. Kinderen en adolescenten moeten om de 3 maanden gecontroleerd worden op tekenen van schildklierdisfunctie (bijv. TSH).

#### *HCV/hiv Co-infectie*

Patiënten die gelijktijdig besmet zijn met HCV/hiv en een hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART) krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen om lactaacidose te ontwikkelen. Voorzichtigheid is geboden indien IntronA en ribavirine aan de HAART worden toegevoegd (zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine). Patiënten die de combinatietherapie met IntronA en ribavirine samen met zidovudine krijgen, zouden een verhoogd risico kunnen lopen om anemie te ontwikkelen. Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, en een gevorderde cirrose hebben, en HAART krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen op leverdecompensatie en de dood. Toevoeging van alfa-interferonen alleen of in combinatie met ribavirine kan het risico bij deze doelgroep verhogen.

#### *Dentale en periodontale stoornissen*

Dentale en periodontale stoornissen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met IntronA en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van IntronA en ribavirine. Patiënten moeten hun tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig een tandonderzoek laten doen. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als deze reactie optreedt, moeten ze worden geadviseerd hun mond nadien grondig te spoelen.

#### Laboratoriumbepalingen

Standaard hematologiebepalingen en bloedchemie (volledige en differentiële bloedbeeldbepaling, bloedplaatjestelling, elektrolyten, leverenzymen, eiwitspectrum, serumbilirubine en serumcreatinine) moeten bij alle patiënten uitgevoerd worden vóór en tijdens een systemische behandeling met IntronA.

Bij de behandeling van hepatitis B of C is het aanbevolen testschema: week 1, 2, 4, 8, 12 en 16 en vervolgens om de maand gedurende de behandeling. Indien ALAT (SGPT) toeneemt tot 2 maal, of tot meer dan 2 maal de beginwaarde tijdens de behandeling met IntronA, mag de behandeling worden voortgezet tenzij tekenen en symptomen van leverfalen worden waargenomen. Tijdens deze verhoging van de ALAT-spiegel (SGPT) moeten om de 2 weken de volgende leverfunctietesten uitgevoerd worden: ALAT (SGPT), protrombintijd, alkalische fosfatasen, albumine en bilirubine.

Bij patiënten behandeld voor een maligne melanoom moeten de leverfunctie en het aantal witte bloedcellen (WBC) evenals hun differentiatie tijdens de inductiefase van de behandeling wekelijks worden gevolgd en maandelijks tijdens de onderhoudsfase van de behandeling.

#### Effect op de vruchtbaarheid

Interferon kan de vruchtbaarheid verminderen (zie rubriek 4.6 en 5.3).

#### Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van IntronA

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 1,2 ml, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Bij gelijktijdig gebruik van narcotica, hypnotica of sedativa en IntronA moet de grootste voorzichtigheid in acht worden genomen.

Interacties van IntronA met andere geneesmiddelen zijn niet volledig onderzocht. Voorzichtigheid is geboden wanneer IntronA wordt toegediend in combinatie met andere mogelijk myelosuppressieve middelen.

Interferonen kunnen het oxidatieve metaboliseringsproces beïnvloeden. Men moet hiermee rekening houden bij een gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die volgens deze weg worden gemetaboliseerd zoals de xanthinederivaten theofylline of aminofylline. Bij gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten moeten de serumspiegels van theofylline worden gevolgd en de dosering indien nodig worden aangepast.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met IntronA. De etiologie is niet bekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.4).

Toediening van IntronA in combinatie met andere chemotherapeutische stoffen (bijv. Ara-C, cyclofosfamide, doxorubicine, teniposide) kan aanleiding geven tot een verhoogd risico op toxiciteit (ernst en duur) (zie rubriek 4.4).

Zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als IntronA in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Een klinisch onderzoek naar de combinatie van telbivudine, 600 mg/dag, met gepegyleerd interferon-alfa-2a, 180 microgram eenmaal per week subcutaan, wijst uit dat deze combinatie gepaard gaat met een verhoogd risico op het ontwikkelen van perifere neuropathie. Het mechanisme achter deze voorvallen is niet bekend (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5 van de Samenvatting van de productkenmerken van telbivudine). Daarnaast zijn de veiligheid en werkzaamheid van telbivudine in combinatie met interferonen voor de behandeling van chronische hepatitis B niet aangetoond. Daarom is de combinatie van IntronA met telbivudine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van interferon-alfa-2b bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. IntronA mag alleen gebruikt worden gedurende de zwangerschap indien het potentiële gunstige effect opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

##### *Combinatietherapie met ribavirine*

Therapie met ribavirine is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of de bestanddelen van dit geneesmiddel in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege het risico op bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding onderbroken worden voordat de behandeling gestart wordt.

#### Vruchtbare vrouwen/anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vruchtbare vrouwen moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling. Verminderde oestradiol- en progesteronconcentraties in het serum werden gemeld bij vrouwen behandeld met humaan leukocyteninterferon.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van IntronA bij vruchtbare mannen.

#### *Combinatietherapie met ribavirine*

Ribavirine veroorzaakt ernstige geboortefwijkingen indien toegediend tijdens de zwangerschap. Men moet uiterst voorzichtig zijn zwangerschap te voorkomen bij vrouwelijke patiënten of partners van mannelijke patiënten die IntronA in combinatie met ribavirine gebruiken. Vruchtbare vrouwen moeten een effectief anticonceptiemiddel gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de vier maanden na het einde van de behandeling. Mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners moeten een effectief anticonceptiemiddel gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de zeven maanden na het einde van de behandeling (zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Patiënten moeten geïnformeerd worden dat zij vermoeidheid, slaperigheid of verwardheid kunnen ontwikkelen gedurende de behandeling met IntronA, en daarom wordt het aangeraden dat zij geen voertuigen besturen of machines bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor bijwerkingen die met ribavirine geassocieerd zijn als IntronA in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Tijdens klinische onderzoeken met een uitgebreide reeks indicaties en een groot aantal doses (van 6 MIE/m<sup>2</sup>/week bij haarcelleukemie tot 100 MIE/m<sup>2</sup>/week bij melanoom) waren de frequentst gerapporteerde bijwerkingen pyrexie, vermoeidheid, hoofdpijn en myalgie. Pyrexie en vermoeidheid bleken vaak reversibel te zijn binnen 72 uur na de onderbreking of de stopzetting van de behandeling.

#### Volwassenen

Tijdens klinische onderzoeken in de patiëntenpopulatie met hepatitis C werden patiënten behandeld gedurende één jaar met IntronA alleen of in combinatie met ribavirine. Alle patiënten in deze onderzoeken kregen 3 MIE IntronA driemaal per week. **Tabel 1** geeft de frequentie van melding van (aan de behandeling gerelateerde) bijwerkingen door patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken met niet eerder behandelde patiënten die gedurende 1 jaar werden behandeld. De ernst was in het algemeen licht tot matig. De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 1** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies en na het in de handel brengen. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1** Bijwerkingen die werden gemeld tijdens klinische onderzoeken of na het in de handel brengen van IntronA alleen of in combinatie met ribavirine

<b>Systeem/orgaanklassen</b>	<b>Bijwerkingen</b>
------------------------------	---------------------

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b> Zeer vaak: Vaak: Soms: Zelden:	Faryngitis*, virale infectie* Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (resistentie), rinitis Bacteriële infectie Pneumonie <sup>§</sup> , sepsis
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b> Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Leukopenie Trombocytopenie, lymfadenopathie, lymfopenie Aplastische anemie <i>Pure red cell aplasia</i> , idiopathische trombocytopenische purpura, trombotische trombocytopenische purpura
<b>Immuunsysteemaandoeningen<sup>§</sup></b> Zeer zelden: Niet bekend:	Sarcoïdose, verergering van sarcoïdose Systemische lupus erythematosus, vasculitis, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada, acute overgevoeligheidsreacties met inbegrip van urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie <sup>§</sup>
<b>Endocriene aandoeningen</b> Vaak: Zeer zelden:	Hypothyroïdie <sup>§</sup> , hyperthyroïdie <sup>§</sup> Diabetes, verergerde diabetes
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b> Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Anorexie Hypocalciëmie, dehydratie, hyperurikemie, dorst Hyperglykemie, hypertriglyceridemie <sup>§</sup> , verhoogde eetlust
<b>Psychische aandoeningen<sup>§</sup></b> Zeer vaak:  Vaak: Zelden: Zeer zelden:  Niet bekend:	Depressie, insomnia, angst, emotionele labiliteit*, agitatie, zenuwachtigheid Verwardheid, slaapstoornis, verminderd libido Zelfmoordgedachten Zelfmoord, poging tot zelfmoord, agressief gedrag (soms gericht op anderen), psychose met inbegrip van hallucinaties Moordzuchtige ideeën, verandering van de psychische toestand <sup>§</sup> , manie, bipolaire stoornissen
<b>Zenuwstelselaandoeningen<sup>§</sup></b> Zeer vaak:  Vaak:  Soms: Zeer zelden:  Niet bekend:	Duizeligheid, hoofdpijn, verminderde concentratie, droge mond Tremor, paresthesie, hypo-esthesie, migraine, flush, somnolentie, smaakverandering Perifere neuropathie Cerebrovasculaire hemorrhagie, cerebrovasculaire ischemie, convulsies, verminderd bewustzijn, encefalopathie Mononeuropathieën, coma <sup>§</sup>
<b>Oogaandoeningen</b> Zeer vaak: Vaak:  Zelden:  Niet bekend:	Wazig zien Conjunctivitis, abnormaal zicht, traanklierafwijking, pijn in het oog Retinale bloedingen <sup>§</sup> , retinopathieën (met inbegrip van maculair oedeem), obstructie van de retinale arterie of ader <sup>§</sup> , neuritis optica, papiloedeem, verlies van gezichtsscherpte of gezichtsveld, wattenachtige vlekken op de retina <sup>§</sup> Sereuze ablatio retinae

<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b> Vaak: Zeer zelden:	Vertigo, tinnitus Gehoorverlies, gehoorstoornis
<b>Hartaandoeningen</b> Vaak: Zelden: Zeer zelden: Niet bekend:	Palpaties, tachycardie Cardiomyopathie Myocardinfarct, cardiale ischemie Congestief hartfalen, pericardiale effusie, aritmie
<b>Bloedvataandoeningen</b> Vaak: Zeer zelden:	Hypertensie Perifere ischemie, hypotensie <sup>§</sup>
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b> Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Dyspneu*, hoesten* Epistaxis, ademhalingsstoornis, nasale congestie, rinorroe, droge hoest Longinfiltraten <sup>§</sup> , pneumonitis <sup>§</sup> Longfibrose, pulmonale arteriële hypertensie <sup>#</sup>
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b> Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden: Niet bekend:	Nausea/braken, abdominale pijn, diarree, stomatitis, dyspepsie Ulceratieve stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, glossitis, gingivitis, constipatie, dunne stoelgang Pancreatitis, ischemische colitis, ulceratieve colitis, bloedend tandvlees Periodontale aandoening NOS, tandaandoening NOS <sup>§</sup>
<b>Lever- en galaandoeningen</b> Vaak: Zeer zelden:	Hepatomegalie Hepatotoxiciteit (soms met dodelijke afloop)
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b> Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Alopecie, pruritus*, droge huid*, rash*, toegenomen transpiratie Psoriasis (nieuw of verergerd) <sup>§</sup> , maculo-papuleuze rash, erythemateuze rash, eczeem, erytheem, huidaandoening Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, multiform erytheem
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b> Zeer vaak: Vaak: Zeer zelden:	Myalgie, artralgie, pijn van het skeletspierstelsel Artritis Rabdomyolyse, myositis, beenkrampen, rugpijn
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b> Vaak: Zeer zelden:	Frequent urineren Nierfalen, nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b> Vaak:	Amenorroe, pijnlijke borsten, dysmenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening

<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b> Zeer vaak:  Vaak: Zeer zelden:	Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats*, vermoeidheid, rigor, pyrexie <sup>§</sup> , griepachtige symptomen <sup>§</sup> , asthenie, prikkelbaarheid, pijn op de borst, malaise Pijn op de injectieplaats Necrose op de injectieplaats, faciaal oedeem
<b>Onderzoeken</b> Zeer vaak:	Gewichtsverlies

\*Deze bijwerkingen kwamen slechts vaak voor met IntronA alleen

<sup>§</sup>Zie rubriek 4.4

<sup>#</sup>Klasse-aanduiding voor interferonproducten, zie onder 'Pulmonale arteriële hypertensie'.

Deze bijwerkingen werden eveneens gerapporteerd wanneer IntronA alleen werd gebruikt.

De bijwerkingen die waargenomen werden met hepatitis C zijn representatief voor de bijwerkingen die werden gerapporteerd wanneer IntronA toegediend wordt voor andere indicaties, met soms een verwachte dosis-gerelateerde toename van de incidentie. In een onderzoek waar hoge doses IntronA als ondersteunende behandeling werden toegediend aan patiënten met melanoom was de incidentie van vermoeidheid, pyrexie, myalgie, neutropenie/anemie, anorexie, nausea en braken, diarree, rillingen, griepachtige symptomen, depressie, alopecie, smaakverandering en duizeligheid bijvoorbeeld groter dan in de onderzoeken met hepatitis-C-patiënten. De ernst nam ook toe bij de behandeling met hoge doses (WHO-graad 3 en 4, bij 66 % en 14 % van de patiënten respectievelijk), in vergelijking met de lichte tot matige ernst die gewoonlijk geassocieerd wordt met lagere doses. Bijwerkingen werden in het algemeen onder controle gehouden door aanpassing van de dosis.

Cardiovasculaire bijwerkingen, in het bijzonder aritmie, bleken vooral verband te houden met bestaande cardiovasculaire ziekten en voorafgaande cardiotoxische therapie (zie rubriek 4.4). Cardiomyopathie, die reversibel kan zijn na stopzetting van interferon-alfa, werd zelden gemeld bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hartziekten (zie rubriek 4.4).

Met interferon-alfa bevattende producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld, met name bij patiënten met risicofactoren voor PAH (zoals portale hypertensie, hiv-infectie, cirrose). De voorvallen werden op verscheidene tijdstippen gemeld, doorgaans enkele maanden na aanvang van de behandeling met interferon-alfa.

Tijdens de behandeling met alfa-interferonen werd een grote verscheidenheid aan auto-immuunziekten en immuungemedieerde stoornissen gemeld, waaronder schildklierstoornissen, systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), idiopathische en trombotische trombocytopenische purpura, vasculitis, neuropathieën met inbegrip van mononeuropathieën (zie ook rubriek 4.4).

De klinisch significante laboratoriumafwijkingen, die het frequentst zijn bij doses hoger dan 10 miljoen IE per dag, omvatten een verminderd aantal granulocyten en leukocyten; een vermindering van het hemoglobinegehalte en bloedplaatjestelling; een verhoogde concentratie van alkalische fosfatase, LDH, serumcreatinine en serumureumstikstof. Milde en meestal reversibele pancytopenie is gemeld. Bij enkele personen zonder hepatitis en ook bij enkele patiënten met chronische hepatitis B gecombineerd met klaring van virale DNAp werd een verhoogde serumconcentratie van ALAT/ASAT (SGPT/ SGOT) vastgesteld.

### Kinderen en adolescentie patiënten

#### *Chronische hepatitis C – Combinatietherapie met ribavirine*

In klinische onderzoeken met 118 kinderen en adolescenten in de leeftijd van 3 tot 16 jaar heeft 6 % de behandeling beëindigd omwille van bijwerkingen. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij de beperkte populatie van kinderen en adolescenten dezelfde als die werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatrie patiënten een specifieke bezorgdheid is over de groeivermindering aangezien een daling in lengte percentiel (gemiddelde percentiele daling van 9 percentiel) en gewicht percentiel (gemiddelde percentiele daling van 13 percentiel) werd waargenomen tijdens de behandeling. Binnen de 5 jaar follow-upperiode na behandeling, lag de gemiddelde lengte van de kinderen op het 44<sup>e</sup> percentiel welke onder de mediaan van de normatieve populatie ligt en lager is dan de gemiddelde basislijnhoogte (48<sup>e</sup> percentiel). Twintig (21 %) van de 97 kinderen had een percentiele daling van > 15 in lengte percentiel van wie 10 van de 20 kinderen een percentiele daling van > 30 hadden in hun lengte percentiel vanaf de start van de behandeling tot het eind van de lange termijn follow-up (tot 5 jaar). Voor 14 van deze kinderen was de uiteindelijke lengte op volwassen leeftijd beschikbaar en hieruit bleek dat bij 12 van hen 10 tot 12 jaar na beëindiging van de behandeling nog steeds sprake was van een lengtevermindering van > 15 percentiel. Gedurende combinatietherapie tot 48 weken met IntronA en ribavirine werd een remming van de groei waargenomen die bij een aantal van de patiënten resulteerde in een uiteindelijke kortere lengte op volwassen leeftijd. In het bijzonder, de afname in gemiddelde lengte percentiel van de baseline tot het einde van de lange termijn follow-up was het meest prominent in kinderen van prepuberale leeftijd (zie rubriek 4.4).

Zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging werden bovendien vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid) (zie rubriek 4.4). Afwijkingen op de injectieplaats, pyrexie, anorexie, braken en emotionele labiliteit kwamen daarenboven vaker voor bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassen patiënten. Dosisaanpassingen waren vereist bij 30 % van de patiënten, het vaakst in geval van anemie en neutropenie.

De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 2** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens de twee klinische multicenterstudies bij kinderen en adolescenten. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

<b>Tabel 2</b> Bijwerkingen die zeer vaak en vaak werden gemeld tijdens klinische onderzoeken bij kinderen en adolescenten behandeld met IntronA in combinatie met ribavirine	
<b>Systeem/orgaanklassen</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b> Zeer vaak: Vaak:	Virale infectie, faryngitis Schimmelinfectie, bacteriële infectie, longinfectie, otitis media, tandabces, herpes simplex, urineweginfectie, vaginitis, gastro-enteritis
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b> Vaak:	Neoplasma (niet-gespecificeerd)



<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b> Zeer vaak: Vaak:	Anemie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopathie
<b>Endocriene aandoeningen</b> Zeer vaak: Vaak:	Hypothyroïdie <sup>§</sup> Hyperthyroïdie <sup>§</sup> , virilisatie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b> Zeer vaak: Vaak:	Anorexie Hypertriglyceridemie <sup>§</sup> , hyperurikemie, verhoogde eetlust
<b>Psychische stoornissen<sup>§</sup></b> Zeer vaak: Vaak:	Depressie, emotionele labiliteit, insomnia Zelfmoordgedachten, agressief gedrag, verwardheid, gedragsstoornis, agitatie, slaapwandelen, angst, zenuwachtigheid, slaapstoornis, abnormaal dromen, apathie
<b>Zenuwstelselaandoeningen<sup>§</sup></b> Zeer vaak: Vaak:	Hoofdpijn, duizeligheid Hyperkinesie, tremor, dysfonie, paresthesie, hypo-esthesie, hyperesthesie, verstoorde concentratie, somnolentie
<b>Oogaandoeningen</b> Vaak:	Conjunctivitis, pijn in het oog, abnormaal zicht, traanklierafwijking
<b>Bloedvataandoeningen</b> Vaak:	Flush, bleekheid
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b> Vaak:	Dyspneu, tachypneu, epistaxis, hoesten, nasale congestie, nasale irritatie, rinorroe, niezen
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b> Zeer vaak: Vaak:	Diarree, braken, nausea, abdominale pijn Zweertjes in de mond, ulceratieve stomatitis, stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, dyspepsie, glossitis, gastro-oesofageale reflux, rectale aandoening, gastro-intestinale aandoening, constipatie, dunne stoelgang, tandpijn, tandaandoening
<b>Lever- en galaandoeningen</b> Vaak:	Abnormale leverfunctie
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b> Zeer vaak: Vaak:	Alopecia, rash Fotosensibiliteitsreactie, maculo-papuleuze rash, eczeem, acne, huidaandoening, nagelaandoening, huidverkleuring, pruritus, droge huid, erytheem, blauwe plekken, toegenomen transpiratie
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b> Zeer vaak:	Artralgie, myalgie, pijn van het skeletspierstelsel
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b> Vaak:	Enurese, mictiestoornis, urine-incontinentie
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b> Vaak:	<u>Vrouwelijk</u> : amenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening <u>Mannelijk</u> : pijn aan de teelballen

<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b> Zeer vaak:  Vaak:	Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, vermoeidheid, rigor, pyrexie <sup>§</sup> , griepachtige symptomen <sup>§</sup> , malaise, prikkelbaarheid Pijn op de borst, asthenie, oedeem, pijn op de injectieplaats
<b>Onderzoeken</b> Zeer vaak:	Daling in groeisnelheid (lage lengte en/of laag gewicht voor de leeftijd) <sup>§</sup>
<b>Letsels en intoxicaties</b> Vaak:	Gescheurde huid

<sup>§</sup>Zie rubriek 4.4

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd die tot acute klinische manifestaties heeft geleid. Echter, zoals gebruikelijk bij elke farmacologisch werkzame stof, wordt het aanbevolen een symptomatische behandeling in te stellen met frequente controle van de vitale tekenen en nauwlettende observatie van de patiënt.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: interferon-alfa-2b, ATC-code: L03A B05

IntronA is een steriel, stabiel preparaat van hoog gezuiverd interferon-alfa-2b dat bereid wordt door recombinant-DNA-technieken. Recombinant interferon-alfa-2b is een wateroplosbaar eiwit met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 19.300 dalton. Het wordt verkregen uit een kloon van *E. coli* dat een genetisch geproduceerd plasmide bevat, gekruist met een interferon-alfa-2b-gen van menselijke leukocyten.

De activiteit van IntronA wordt uitgedrukt in IE, 1 mg recombinant interferon-alfa-2b-proteïne stemt overeen met  $2,6 \times 10^8$  IE. De Internationale Eenheden worden bepaald door vergelijking van de activiteit van recombinant interferon-alfa-2b met de activiteit van een internationaal referentiepreparaat van humaan leukocyteninterferon, vastgelegd door de Wereldgezondheidsorganisatie.

Interferonen zijn een familie van kleine eiwitmoleculen met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 15.000 tot 21.000 dalton. Ze worden geproduceerd en afgescheiden door cellen, als reactie op virale infecties of diverse synthetische en biologische inductoren. Momenteel worden drie belangrijke klassen geïdentificeerd: alfa, bèta en gamma. Deze drie categorieën zijn zelf niet homogeen en kunnen diverse moleculaire varianten van interferon omvatten. Er zijn meer dan 14 genetisch verschillende soorten van humane alfa-interferonen bekend. IntronA werd als recombinant interferon-alfa-2b geclassificeerd.

Interferonen oefenen hun cellulaire activiteiten uit door binding met specifieke receptoren op de celmembraan. Humane interferonreceptoren geïsoleerd uit humane lymfoblastoïde (Daudi-) cellen,

blijken zeer asymmetrische eiwitten te zijn. Ze zijn selectief voor humane interferonen, maar niet voor interferonen van muizen, wat op soortspecificiteit wijst. Onderzoeken met andere interferonen hebben soortspecificiteit aangetoond. Echter, sommige apensoorten, zoals resusapen, zijn gevoelig voor farmacodynamische stimulatie na blootstelling aan humane type-1-interferonen.

Uit de resultaten van diverse onderzoeken blijkt dat interferon eenmaal gebonden aan het celmembraan, een complexe reeks intracellulaire reacties op gang brengt, waaronder de inductie van bepaalde enzymen. Men neemt aan dat dit proces, althans gedeeltelijk, aan de basis ligt van diverse cellulaire reacties op interferon, waaronder inhibitie van virusreproductie in met een virus geïnfecteerde cellen, onderdrukking van celproliferatie en een aantal immunomodulerende activiteiten, zoals verhoging van de fagocytose door macrofagen en toename van de specifieke cytotoxiciteit van lymfocyten voor targetcellen. Sommige of al deze activiteiten kunnen bijdragen tot de therapeutische effecten van interferon.

Uit onderzoeken waarbij zowel dierlijke en menselijke celculturen alsook menselijke tumorxenotransplantaties bij dieren werden gebruikt, blijkt dat recombinant interferon-alfa-2b proliferatie tegengaat. *In vitro* blijkt het een aanzienlijke immunomodulerende werking te hebben.

Recombinant interferon-alfa-2b inhibeert de virusreproductie zowel *in vitro* als *in vivo*. Hoewel de exacte antivirale werking niet bekend is, blijkt interferon-alfa-2b het metabolisme van de gastcel te wijzigen. Daardoor wordt virusreproductie gehinderd. Indien reproductie toch voorkomt, kunnen de nieuwe virusdeeltjes de cel niet verlaten.

#### Chronische hepatitis B

Actuele klinische ervaring met patiënten die interferon-alfa-2b gedurende 4 tot 6 maanden gebruiken, toont aan dat de behandeling klaring van het HBV-DNA in het serum tot resultaat kan hebben. Een verbetering in de leverhistologie werd waargenomen. Bij volwassen patiënten met verlies van HBeAg en HBV-DNA werd een aanzienlijke daling in het ziektecijfer en het sterfecijfer vastgesteld.

Interferon-alfa-2b (6 MIE/m<sup>2</sup> driemaal per week gedurende 6 maanden) werd toegediend aan kinderen met actieve chronische hepatitis B. Vanwege een methodologisch probleem kon de werkzaamheid niet aangetoond worden. Bovendien groeiden kinderen behandeld met interferon-alfa-2b minder snel en werden er enkele gevallen van depressie vastgesteld.

#### Chronische hepatitis C bij volwassen patiënten

Bij volwassen patiënten die interferon in combinatie met ribavirine kregen, bedroeg de verkregen aanhoudende-responsratio 47 %. Een betere werkzaamheid werd aangetoond met de combinatie van gepegyleerd interferon en ribavirine (een aanhoudende-responsratio van 61 % werd bereikt in een studie uitgevoerd bij niet eerder behandelde patiënten met een dosis ribavirine van > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

IntronA alleen of in combinatie met ribavirine werd onderzocht in 4 gerandomiseerde Fase III klinische onderzoeken bij 2.552 patiënten met chronische hepatitis C die niet eerder met interferon behandeld werden. De onderzoeken vergeleken de werkzaamheid van IntronA wanneer het alleen gebruikt werd of in combinatie met ribavirine. De werkzaamheid werd gedefinieerd als aanhoudende virologische respons, 6 maanden na het einde van de behandeling. Patiënten, geselecteerd voor deze onderzoeken, hadden chronische hepatitis C, vastgesteld door een positieve HCV-RNA-polymerasekettingreactietest (PCR) (> 100 kopieën/ml), een leverbiopsie consistent met een histologische diagnose van chronische hepatitis met geen andere oorzaak van de chronische hepatitis, en een abnormale ALAT-spiegel in het serum.

Een dosis van 3 MIE IntronA werd driemaal per week alleen of in combinatie met ribavirine toegediend. De meerderheid van de patiënten in deze klinische onderzoeken werd één jaar behandeld. Alle patiënten werden nog 6 maanden na het einde van de behandeling gevolgd om de aanhoudende virologische respons te bepalen. **Tabel 3** geeft (uit twee onderzoeken) de ratio's voor de aanhoudende

virologische respons van behandelingsgroepen die één jaar behandeld werden met IntronA alleen of in combinatie met ribavirine weer.

Gelijktijdige toediening van IntronA en ribavirine verdubbelde minstens de werkzaamheid van IntronA voor de behandeling van chronische hepatitis C bij niet eerder behandelde patiënten. Het HCV-genotype en de uitgangswaarde van de virusbelasting zijn prognostische factoren waarvan bekend is dat ze de responsratio's beïnvloeden. De verhoogde responsratio voor de combinatie van IntronA + ribavirine, in vergelijking met IntronA alleen, houdt aan in alle subgroepen. Het relatieve voordeel van de combinatietherapie met IntronA + ribavirine is bijzonder significant in de subgroep van patiënten die het moeilijkst te behandelen is (genotype 1 en hoge virusbelasting) (**Tabel 3**).

De responsratio's in deze onderzoeken verhoogden in geval van therapietrouw. Ongeacht het genotype hadden de patiënten die IntronA in combinatie met ribavirine kregen en  $\geq 80\%$  van hun behandeling kregen een hogere aanhoudende respons 6 maanden na 1 jaar behandeling dan degenen die  $< 80\%$  van hun behandeling kregen (56 % versus 32 % in onderzoek C/I98-580).

<b>Tabel 3</b> Ratio's voor de aanhoudende virologische respons met IntronA + ribavirine (één jaar behandeling) volgens genotype en virale belasting			
<b>HCV-genotype</b>	<b>I N=503 C95-132/I95-143</b>	<b>I/R N=505 C95-132/I95-143</b>	<b>I/R N=505 C/I98-580</b>
<b>Alle genotypes</b>	<b>16 %</b>	<b>41 %</b>	<b>47 %</b>
<b>Genotype 1</b>	9 %	29 %	33 %
Genotype 1 $\leq 2$ miljoen kopieën/ml	25 %	33 %	45 %
Genotype 1 $> 2$ miljoen kopieën/ml	3 %	27 %	29 %
<b>Genotype 2/3</b>	<b>31 %</b>	<b>65 %</b>	<b>79 %</b>

I IntronA (3 MIE driemaal per week)

I/R IntronA (3 MIE driemaal per week) + ribavirine (1000/1200 mg/dag)

#### *Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn*

Er zijn twee onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die gelijktijdig met hiv en HCV besmet zijn. In totaal, in beide onderzoeken, vertoonden patiënten die IntronA plus ribavirine kregen minder vaak respons dan patiënten die gepegyleerd interferon-alfa-2b met ribavirine kregen. De respons op de behandeling in beide onderzoeken wordt weergegeven in **Tabel 4**. Onderzoek 1 (RIBAVIC; P01017) was een gerandomiseerd, multicenteronderzoek waarin 412 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met hiv besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{week}$ ) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg of een groep die IntronA (3 MIE TIW) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg gedurende 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden. Onderzoek 2 (P02080) was een gerandomiseerd, single-centeronderzoek waarin 95 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met hiv besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of

150 µg/week op basis van gewicht) plus ribavirine (800-1200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg of een groep die IntronA (3 MIE TIW) plus ribavirine (800-1200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg. De behandelingsduur bedroeg 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden, behalve voor patiënten die besmet waren met genotype 2 of 3 en een virale belasting < 800.000 IE/ml (Amplicor) die behandeld werden gedurende 24 weken met een follow-upperiode van 6 maanden.

**Tabel 4** Aanhoudende virologische respons op basis van genotype na IntronA in combinatie met ribavirine versus gepegyleerd interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn

	Onderzoek 1 <sup>1</sup>			Onderzoek 2 <sup>2</sup>		
	gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week) + ribavirine (800 mg)	IntronA (3 MIE TIW) + ribavirine (800 mg)	p-waarde <sup>a</sup>	gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 <sup>c</sup> µg/week) + ribavirine (800-1200 mg) <sup>d</sup>	IntronA (3 MIE TIW) + ribavirine (800-1200 mg) <sup>d</sup>	p-waarde <sup>b</sup>
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIE = miljoen internationale eenheden; TIW = driemaal per week.

a: p-waarde op basis van de Cochran-Mantel Haenszel chi-kwadraat test.

b: p-waarde op basis van de chi-kwadraat test.

c: patiënten < 75 kg kregen 100 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b en patiënten ≥ 75 kg kregen 150 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b.

d: ribavirinedosering was 800 mg voor patiënten < 60 kg, 1000 mg voor patiënten 60-75 kg en 1200 mg voor patiënten > 75 kg.

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

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

### Recidiverende patiënten

Een totaal van 345 patiënten die een recidief doormaakten met interferon-alfa, werden in twee klinische onderzoeken behandeld met IntronA alleen of in combinatie met ribavirine. De toevoeging van ribavirine aan IntronA vertienvoudigde bij deze patiënten de werkzaamheid van IntronA alleen voor de behandeling van chronische hepatitis C (48,6 % versus 4,7 %). De verhoogde werkzaamheid omvatte verlies van HCV in het serum (< 100 kopieën/ml door PCR), verbetering van de hepatische inflammatie en normalisatie van de ALAT-spiegel en bleef aanhouden bij de bepaling 6 maanden na het einde van de behandeling.

### Gegevens over werkzaamheid op lange termijn

In een brede studie werden 1.071 patiënten betrokken na behandeling tijdens een voorafgaande studie met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b of niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b/ribavirine om de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons te evalueren en de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten te beoordelen. 462 patiënten voltooiden ten minste 5 jaar langetermijn follow-up en slechts 12 aanhoudende responders van de 492 recidiveerden tijdens deze studie.

De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar voor alle patiënten is 97 % met een 95 % betrouwbaarheidsinterval van [95 %, 99 %].

SVR na behandeling van chronische HCV met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder ribavirine) resulteerde in langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en

klinische 'genezing' van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

#### Chronische hepatitis C bij kinderen en adolescenten

Drie klinische studies zijn uitgevoerd bij kinderen en adolescenten; twee met niet-gepegyleerd interferon en ribavirine en een met gepegyleerd interferon en ribavirine. Patiënten die IntronA in combinatie met ribavirine kregen vertoonden minder vaak respons dan patiënten die gepegyleerd interferon-alfa-2b met ribavirine kregen.

Kinderen en adolescenten tussen 3 en 16 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en detecteerbaar HCV-RNA (geëvalueerd door een centraal laboratorium dat gebruik maakte van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test) werden betrokken in twee multicenterstudies en kregen 3 MIE/m<sup>2</sup> IntronA driemaal per week toegediend in combinatie met 15 mg/kg ribavirine per dag gedurende 1 jaar, gevolgd door een follow-upperiode van zes maanden na behandeling. In totaal waren 118 patiënten betrokken: 57 % mannen, 80 % blanken, en 78 % van het genotype 1, 64 % ≤ 12 jaar. De betrokken populatie bestond hoofdzakelijk uit kinderen met milde tot matige hepatitis C. In de twee multicenterstudies waren de aanhoudende virologische responsratio's bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen. Bij gebrek aan gegevens in deze twee multicenterstudies over kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de verhouding voordeel/risico van de combinatie ribavirine en interferon-alfa-2b bij deze populatie zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8).

Studieresultaten worden samengevat in **Tabel 5**.

<b>Tabel 5</b>	<b>Aanhoudende virologische respons in niet eerder behandelde kinderen en adolescenten</b>
	<b>3 MIE/m<sup>2</sup> IntronA driemaal per week + ribavirine 15 mg/kg/dag</b>
Totale Respons <sup>a</sup> (n=118)	54 (46 %)*
Genotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

\*Aantal (%) patiënten

a. Gedefinieerd als HCV-RNA lager dan de detectielimiet door middel van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test op het einde van de behandeling en tijdens de follow-upperiode

#### *Gegevens over werkzaamheid op lange termijn*

In een 5 jaar lange termijn, observationele, follow-up studie, werden 97 pediatrie chronische hepatitis C patiënten geïncludeerd, die behandeld waren in de multicenterstudies met niet-gepegyleerde interferon.

Zeventig procent (68/97) van de opgenomen patiënten voltooide deze studie van wie 75 % (42/56) aanhoudende responders waren. Het doel van de studie was het jaarlijks evalueren van de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons (SVR) en het beoordelen van de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten van patiënten die aanhoudende responders waren 24 weken na de behandeling van de 48 weken durende interferon alfa-2b en ribavirine behandeling. Alle op één van de pediatrie patiënten na bleven aanhoudend virologische responders gedurende lange termijn follow-up na vervollediging van behandeling met interferon alfa-2b plus ribavirine. De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar voor pediatrie patiënten behandeld met interferon alfa-2b en ribavirine is 98 % [95 % BI: 95 %, 100 %]. Daarnaast behield

98 % (51/52) met normale ALAT-spiegels bij follow-up week 24, normale ALAT-spiegels bij hun laatste bezoek.

SVR na behandeling van chronische HCV met niet-gepegyleerd interferon alfa-2b met ribavirine resulteerde in een langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische genezing van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

*Resultaten van de klinische studie uitgevoerd met gepegyleerd interferon-alfa-2b en ribavirine*

In een multicenterstudie werden kinderen en adolescenten tussen 3 en 17 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en waarneembaar HCV-RNA behandeld met 60 µg/m<sup>2</sup> peginterferon-alfa-2b plus 15 mg/kg/dag ribavirine eenmaal per week, gedurende 24 of 48 weken, afhankelijk van hun HCV-genotype en virale belasting bij de uitgangssituatie. Alle patiënten werden gedurende de 24 weken na afloop van de behandeling gevolgd. In totaal werden er 107 patiënten behandeld en van hen was 52 % van het vrouwelijk geslacht, 89 % was blank, 67 % had HCV-genotype 1 en 63 % was < 12 jaar oud. De populatie bestond voornamelijk uit kinderen met lichte tot matige hepatitis C. Bij gebrek aan gegevens bij kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de voordeel/risico verhouding van de combinatie peginterferon-alfa-2b met ribavirine zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubriek 4.4 van de samenvattingen van de productkenmerken van peginterferon-alfa-2b en ribavirine). De studieresultaten worden samengevat in **Tabel 6**.

<b>Tabel 6</b> Aanhoudende virologische respons (n <sup>a,b</sup> (%)): niet eerder behandelde kinderen en adolescenten, naar genotype en behandelingsduur – Alle proefpersonen		
	n = 107	
	24 weken	48 weken
Alle genotypen	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotype 1	-	38/72 (53 %)
Genotype 2	14/15 (93 %)	-
Genotype 3 <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotype 4	-	4/5 (80 %)

a: De respons op de behandeling werd gedefinieerd als het niet kunnen waarnemen van HCV-RNA 24 weken na beëindiging van de behandeling, onderste detectielimiet = 125 IE/ml.

b: n = aantal responders/aantal proefpersonen met het betreffende genotype en de betreffende toegewezen behandelingsduur.

c: Patiënten met genotype 3 en een lage virale belasting (< 600.000 IE/ml) werden gedurende 24 weken behandeld, terwijl patiënten met genotype 3 en een hoge virale belasting (≥ 600.000 IE/ml) gedurende 48 weken werden behandeld.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van IntronA werd bestudeerd bij gezonde vrijwilligers, na toediening van een enkelvoudige dosis van 5 miljoen IE/m<sup>2</sup> en 10 miljoen IE subcutaan, 5 miljoen IE/m<sup>2</sup> intramusculair en intraveneus als infuus over een periode van 30 minuten. De gemiddelde serumconcentratie van interferon was vergelijkbaar na subcutane en intramusculaire injectie. C<sub>max</sub> werd 3 tot 12 uur na de laagste dosis vastgesteld en 6 tot 8 uur na de hoogste dosis. De eliminatiehalfwaardetijden van interferoninjecties bedroegen ongeveer twee tot drie uur respectievelijk zes tot zeven uur. 16 uur en 24 uur na injectie respectievelijk, lagen de serumconcentraties beneden de detectiegrens. De biologische beschikbaarheid bedroeg meer dan 100 % zowel na subcutane als intramusculaire toediening.

Na intraveneuze toediening bereikte de serumconcentratie van interferon een maximum (135 tot 273 IE/ml) aan het einde van het infuus. Daarna verminderde de concentratie iets sneller dan bij

subcutane of intramusculaire toediening van het geneesmiddel en daalde vier uur na het infuus tot onder de detectiegrens. De eliminatiehalfwaardetijd bedroeg ongeveer 2 uur.

De urinespiegels van interferon bleven bij elk van de drie toedieningswegen onder de detectiegrens.

Interferonneutraliserende factoren werden onderzocht aan de hand van serummonsters van patiënten die IntronA kregen toegediend in klinische onderzoeken uitgevoerd door Schering-Plough.

Interferonneutraliserende factoren zijn antilichamen die de antivirale activiteit van interferon neutraliseren. De klinische incidentie van neutraliserende factoren bij systemisch behandelde kanker- en chronische hepatitispatiënten bedroeg respectievelijk 2,9 en 6,2 %. De detecteerbare titers waren in nagenoeg alle gevallen laag en konden niet consequent worden toegeschreven aan een verminderde respons of andere auto-immuunverschijnselen. Bij patiënten met hepatitis werd geen verlies van activiteit vastgesteld, waarschijnlijk vanwege de lage concentraties.

#### *Kinderen en adolescenten*

De farmacokinetische eigenschappen na herhaalde dosering voor IntronA injectie en ribavirine capsules bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C tussen 5 en 16 jaar worden samengevat in **Tabel 7**. De farmacokinetische eigenschappen voor IntronA en ribavirine (dosis-genormaliseerd) zijn bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen.

<b>Parameter</b>	<b>Ribavirine</b> 15 mg/kg/dag in 2 afzonderlijke doses (n = 17)	<b>IntronA</b> 3 MIE/m <sup>2</sup> driemaal per week (n = 54)
T <sub>max</sub> (uur)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Schijnbare klaring l/uur/kg	0,27 (27)	Niet uitgevoerd

\*AUC<sub>12</sub> [oppervlakte onder de curve] (ng.uur/ml) voor ribavirine; AUC<sub>0-24</sub> (IE.uur/ml) voor IntronA

#### *Opname in de zaadvloeistof*

Onderzocht is in hoeverre ribavirine in de zaadvloeistof wordt opgenomen. De concentratie van ribavirine in de zaadvloeistof is ongeveer tweemaal hoger dan in het serum. Er is echter een schatting gemaakt van de systemische blootstelling aan ribavirine van een vrouwelijke partner na geslachtsgemeenschap met een behandelde patiënt en deze blijft uiterst beperkt in vergelijking met de therapeutische plasmaconcentratie van ribavirine.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Hoewel algemeen aangenomen wordt dat interferon soortspecifiek is, werden toxicologische onderzoeken uitgevoerd bij dieren. Injecties van menselijk recombinant interferon-alfa-2b gedurende maximaal drie maanden brachten geen toxische eigenschappen bij muizen, ratten en konijnen aan het licht. Cynomolgusapen die dagelijks een dosis van 20 x 10<sup>6</sup> IE/kg/dag toegediend kregen gedurende 3 maanden, vertoonden geen opvallende toxiciteit. Toxiciteit werd aangetoond bij apen die 100 x 10<sup>6</sup> IE/kg/dag gedurende 3 maanden toegediend kregen.

Er werden afwijkingen in de menstruatiecyclus vastgesteld bij gebruik van interferon in onderzoeken met niet-humane primaten (zie rubriek 4.4).

De resultaten van reproductieonderzoeken bij dieren geven aan dat recombinant interferon-alfa-2b geen teratogeen effect heeft bij ratten of konijnen. Er werd ook geen ongunstig effect op de zwangerschap, de



ontwikkeling van de foetus of het voortplantingsvermogen van de nakomelingen van behandelde ratten vastgesteld. Interferon-alfa-2b vertoonde vruchtafdrijvende effecten in *Macaca mulatta* (resusapen) met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m<sup>2</sup>. Abortus werd in alle dosisgroepen waargenomen (7,5 miljoen, 15 miljoen en 30 miljoen IE/kg), en was statistisch significant versus controle in groepen met matige en hoge dosis (overeenkomend met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m<sup>2</sup>). Van hoge doses van de andere vormen van interferon-alfa en -beta is het echter bekend dat ze dosisafhankelijke anovulatoire en vruchtafdrijvende effecten hebben bij resusapen.

Mutageniteitsonderzoeken met interferon-alfa-2b brachten geen bijwerkingen aan het licht.

#### IntronA plus ribavirine

Er werden geen studies uitgevoerd bij jonge dieren om de effecten van de behandeling met interferon-alfa-2b op de groei, de ontwikkeling, de seksuele ontwikkeling en het gedrag te onderzoeken. Pre-klinische juveniele toxiciteitsgegevens laten een kleine, dosis gerelateerde vermindering zien in totale groei van neonatale ratten die ribavirine toegediend kregen (zie rubriek 5.3 van de Samenvatting van de productkenmerken van Rebetol als IntronA in combinatie met ribavirine moet worden toegediend).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Watervrij dinatriumfosfaat  
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat  
Dinatriumedetaat  
Natriumchloride  
Metacresol  
Polysorbaat 80  
Water voor injecties q.s.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

15 maanden.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik werd aangetoond gedurende 27 dagen bij 2 °C - 8 °C.

Microbiologisch gezien, eenmaal geopend, moet het product bewaard worden voor maximum 27 dagen bij 2 °C - 8 °C. Andere tijdsduur en omstandigheden zijn voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**



1,2 ml oplossing (overeenkomend met 30 MIE) in een pen die bestaat uit een patroon (type I glas). De patroon is aan de ene zijde afgesloten met een dopje (aluminium) met een folie (bromobutylrubber) en aan de andere zijde met een zuiger (bromobutylrubber).

De verpakking bevat ook 12 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes.

Verpakkingsgrootten van 1, 2 of 8.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

IntronA oplossing voor injectie in multi-dosis pen wordt subcutaan geïnjecteerd na bevestiging van een injectienaald en het draaien van de voorgeschreven dosis.

Haal de pen ongeveer 30 minuten vóór toediening uit de koelkast om de injecteerbare oplossing op kamertemperatuur te laten komen (niet meer dan 25 °C).

Gedetailleerde instructies voor subcutaan gebruik van het product worden bij de bijsluiter geleverd (zie 'Hoe IntronA zelf toe te dienen').

Elke pen is bedoeld voor een maximale gebruikperiode van vier weken en moet dan worden weggegooid. Een nieuwe injectienaald moet worden gebruikt voor iedere dosis. Na ieder gebruik moet de injectienaald veilig worden weggegooid en de pen moet onmiddellijk worden teruggeplaatst in de koelkast. Een maximum van 48 uur (twee dagen) blootstelling aan 25 °C wordt toegestaan gedurende de periode van vier weken om toevallige vertragingen bij het terugleggen van de pen in de koelkast te dekken.

Er worden voldoende naalden en reinigingsdoekjes meegeleverd om de IntronA pen te kunnen gebruiken om de kleinste meetbare doses toe te dienen. Leg de patiënt uit dat alle naalden en reinigingsdoekjes die overblijven nadat de laatste dosis in de pen is toegediend op geschikte wijze en veilig moeten worden weggegooid.

Zoals alle parenterale geneesmiddelen moet IntronA, oplossing voor injectie, vóór de toediening visueel geïnspecteerd worden op de aanwezigheid van partikels en verkleuring. De oplossing moet helder en kleurloos zijn.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
Verenigd Koninkrijk

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/127/034  
EU/1/99/127/035  
EU/1/99/127/036

## **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**



Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 maart 2000

Datum van laatste verlenging: 9 maart 2010

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

25 juni 2015

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).