

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

IntronA 3 millioner IE/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas med injektionsvæske/infusionsvæske, opløsning indeholder 3 millioner IE rekombinant interferon alfa-2b, produceret i *E. coli* ved rekombinant DNA-teknologi, i 0,5 ml opløsning.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske-/infusionsvæske, opløsning.
Klar og farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kronisk hepatitis B

Behandling af voksne patienter med kronisk hepatitis B forbundet med tegn på hepatitis B virusreplikation (tilstedeværelse af DNA fra hepatitis B-virus (HBV-DNA) og hepatitis B-antigen (HBeAg), forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) og histologisk påvist aktiv leverinflammation og/eller fibrose.

Kronisk hepatitis C

Før behandling med IntronA påbegyndes, bør resultaterne fra de kliniske studier, som sammenligner IntronA med pegyleret interferon, tages i betragtning (se pkt. 5.1).

Voksne patienter

IntronA er beregnet til behandling af voksne patienter med kronisk hepatitis C, som har forhøjede transaminaser uden leverdekompensation, og som er positive for hepatitis C virus-RNA (HCV-RNA) (se pkt. 4.4).

Den bedste måde at anvende IntronA ved denne indikation er i kombination med ribavirin.

Børn i alderen 3 år eller ældre samt unge

IntronA er – i kombination med ribavirin – indikeret til behandling af børn i alderen 3 år eller ældre samt unge, som lider af tidligere ubehandlet kronisk hepatitis C uden leverdekompensation, og som er positive for HCV-RNA.

Ved beslutning om ikke at udsætte behandlingen til barnet er voksent, er det vigtigt at betænke, at kombinationsbehandlingen forårsagede væksthæmning, som medførte reduceret sluthøjde hos nogle patienter.

Beslutningen om at behandle bør tages individuelt fra patient til patient (se pkt. 4.4).

Hårcelleleukæmi

Behandling af patienter med hårcelleleukæmi.

Kronisk myeloid leukæmi

Monoterapi

Behandling af voksne patienter med Philadelphia kromosom eller bcr/abl translokationspositiv kronisk myeloid leukæmi.

Klinisk erfaring indikerer, at et hæmatologisk og cytogenetisk større/mindre respons er opnåeligt hos størstedelen af behandlede patienter. Et større cytogenetisk respons er defineret som $< 34\%$ Ph⁺ leukæmiske celler i knoglemarven, mens et mindre respons er $\geq 34\%$, men $< 90\%$ Ph⁺ celler i marven.

Kombinationsbehandling

Kombinationen af interferon alfa-2b og cytarabin (Ara-C) givet under de første 12 måneders behandling har vist signifikant at øge hyppigheden af større cytogenetisk respons og signifikant at forlænge den samlede overlevelse efter 3 år sammenlignet med interferon alfa-2b givet alene.

Myelomatose

Som vedligeholdelsesbehandling hos patienter, som har opnået objektiv remission (mere end 50 % reduktion i myeloid protein) efter initial induktionskemoterapi.

Nuværende kliniske erfaringer indikerer, at vedligeholdelsesbehandling med interferon alfa-2b forlænger plateaufasen. Imidlertid er virkning på den samlede overlevelse ikke afgørende bevist.

Follikulært lymfom

Behandling af follikulær lymfom med stor tumorbyrde i kombination med passende induktionskemoterapi, såsom CHOP-lignende regimer. Stor tumorbyrde er defineret som at have mindst et af følgende kriterier: Stor tumorbyrde (> 7 cm), involvering af mindst tre nodale områder (hver > 3 cm), systemiske symptomer (vægttab $> 10\%$, feber $> 38^{\circ}\text{C}$ i mere end 8 dage, eller natlige svedeture), splenomegali til under navlen, obstruktion af større organ eller kompressionssyndrom, orbital eller epidural involvering, serøs eksudation eller leukæmi.

Karcinoid tumor

Behandling af carcinoide tumorer med lymfesvulst eller levermetastaser og med "carcinoid syndrom".

Malignt melanom

Supplerende behandling hos patienter, som er sygdomsfri efter operation, men har høj risiko for tilbagefald, for eksempel patienter med primær eller recidiverende (klinisk eller patologisk) lymfeknudepåvirkning.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres af en læge med erfaring i behandling af sygdommen.

Ikke alle formuleringer og styrker er hensigtsmæssige for visse indikationer. Hensigtsmæssig formulering og styrke skal vælges.

Hvis der opstår bivirkninger under behandling med IntronA uanset indikation skal dosis justeres eller behandlingen afbrydes midlertidigt, indtil bivirkningerne aftager. Hvis der opstår vedvarende eller tilbagevendende intolerance til trods for tilstrækkelig dosisjustering, eller hvis sygdommen progredierer, skal behandling med IntronA afbrydes. Ved subkutan dosering i forbindelse med vedligeholdelsesbehandling kan lægen beslutte, om patienten selv kan injicere dosis.

Kronisk hepatitis B

Den anbefalede dosering er fra 5 til 10 millioner IE, givet subkutant tre gange om ugen (hver anden dag) i en periode på 4-6 måneder.

Den givne dosis skal reduceres med 50 % i tilfælde af forekomst af hæmatologiske lidelser (hvide blodlegemer $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocytter $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocytter $< 100.000/\text{mm}^3$). Behandlingen skal seponeres i tilfælde af svær leukopeni ($< 1.200/\text{mm}^3$), svær neutropeni ($< 750/\text{mm}^3$) eller svær trombocytopeni ($< 70.000/\text{mm}^3$).

For alle patienter gælder, at hvis der ikke ses nogen forbedring i serum HBV-DNA efter 3 til 4 måneders behandling (ved den højeste tolererede dosis), skal IntronA-behandlingen afbrydes.

Kronisk hepatitis C

Voksne

IntronA indgives subkutan i en dosis på 3 millioner IE tre gange om ugen (hver anden dag) til voksne patienter, både anvendt som monoterapi og i kombination med ribavirin.

Børn i alderen 3 år eller derover og unge

IntronA 3 millioner IE/m² indgives subkutan 3 gange om ugen (hver anden dag) i kombination med ribavirin kapsler eller oral opløsning indgivet oralt fordelt på to daglige doser til et måltid (morgen og aften).

(Se produktresumé for ribavirinkapsler med henblik på dosering af ribavirinkapsler og retningslinjerne for dosisjustering ved kombinationsbehandling. For pædiatriske patienter, der vejer < 47 kg eller ikke kan synke kapsler, se produktresumé for ribavirin oral opløsning.)

Relaps patienter (voksne)

IntronA anvendes i kombination med ribavirin. På baggrund af resultater fra kliniske undersøgelser, i hvilke data er til rådighed for 6 måneders behandling, anbefales det, at patienter behandles med IntronA i kombination med ribavirin i 6 måneder.

Naive patienter (voksne)

Virkningen af IntronA er øget ved indgift i kombination med ribavirin. IntronA bør hovedsageligt gives alene i tilfælde af intolerance eller kontraindikation for ribavirin.

- IntronA i kombination med ribavirin

På baggrund af resultater fra kliniske undersøgelser, i hvilke data er til rådighed for 12 måneders behandling, anbefales det, at patienter behandles med IntronA i kombination med ribavirin i mindst 6 måneder.

Behandling bør fortsættes i yderligere en 6-måneders periode (det vil sige i alt 12 måneder) hos patienter, der udviser negativ HCV-RNA ved 6 måneder, og ved viral genotype 1 (bestemt ved en prøve før behandling) og høj virusmængde før behandling.

Andre negative prognostiske faktorer (alder > 40 år, hankøn, bridging fibrose) bør tages i betragtning ved fortsat behandling til 12 måneder.

I kliniske undersøgelser blev patienter, som ikke udviste virologisk respons efter 6 måneders behandling (HCV-RNA under nedre detektionsgrænse), ikke vedvarende virologiske respondere (HCV-RNA under nedre detektionsgrænse 6 måneder efter ophørt behandling).

- IntronA alene

Den optimale behandlingsvarighed med IntronA alene er endnu ikke fuldstændig fastsat, men en behandling på mellem 12 og 18 måneder anbefales.

Det anbefales, at patienter behandles med IntronA alene i mindst 3 til 4 måneder, hvorefter HCV-RNA status bør bestemmes. Behandling bør fortsættes hos patienter, der udviser negativ HCV-RNA.

Naive patienter (børn og unge)

IntronAs sikkerhed og virkning i kombination med ribavirin er blevet undersøgt hos børn og unge, der ikke tidligere har været behandlet for kronisk hepatitis C.

Varighed af behandling for børn og unge

- Genotype 1: Den anbefalede behandlingsvarighed er et år. Patienter, der ikke opnår virologisk respons efter 12 uger, har meget lille sandsynlighed for at blive vedvarende virologiske respondenter (negativ prædiktiv værdi 96 %). Det anbefales derfor, at behandlingen af børn og unge patienter, der får IntronA/ribavirin-kombination, afbrydes, hvis deres uge 12 HCV-RNA

falder $< 2 \log_{10}$ i forhold til før behandlingen, eller hvis de har detekterbar HCV-RNA i behandlingsuge 24.

- Genotype 2/3: Den anbefalede behandlingsvarighed er 24 uger.

Hårcelleleukæmi

Den anbefalede dosering er 2 millioner IE/m² givet subkutant tre gange om ugen (hver anden dag) for både splenektomerede og ikke splenektomerede patienter. For de fleste patienter med hårcelleleukæmi kan ses normalisering af en eller flere hæmatologiske variable inden for en til to måneders IntronA-behandling. Forbedring i alle tre hæmatologiske variable (granulocytal, trombocytal og hæmoglobinniveau) kan kræve seks måneder eller mere. Denne dosering fastholdes, med mindre sygdommen progredierer hurtigt, eller hvis der opstår alvorlig intolerance.

Kronisk myeloid leukæmi

Den anbefalede dosering af IntronA er 4 til 5 millioner IE/m² givet dagligt subkutant. Nogle patienter har vist at have gavn af IntronA 5 millioner IE/m² indgivet dagligt subkutant i forbindelse med cytarabin (Ara-C) 20 mg/m² indgivet dagligt subkutant i 10 dage per måned (op til en maksimal daglig dosis på 40 mg). Når leucocytaltallet er under kontrol, bør den maksimalt tolererede dosis IntronA (4 til 5 millioner IE/m² daglig) indgives for at vedligeholde den hæmatologiske remission.

IntronA-behandling bør afbrydes efter 8 til 12 ugers behandling, hvis ikke mindst en partiel hæmatologisk remission eller en klinisk betydningsfuld cytoreduktion er opnået.

Myelomatose

Vedligeholdelsesbehandling

Hos patienter, som er i plateaufase (mere end 50 % reduktion af myelom-protein) efter initial induktionskemoterapi, kan interferon alfa-2b gives som monoterapi, subkutant i en dosering på 3 millioner IE/m² tre gange om ugen (hver anden dag).

Follikulært lymfom

Supplerende til kemoterapi kan interferon alfa-2b gives subkutant i en dosis på 5 millioner IE tre gange ugentlig (hver anden dag) i en periode på 18 måneder. CHOP-lignende regimer anbefales, men klinisk erfaring findes kun med CHVP (kombination af cyclophosphamid, doxorubicin, teniposid og prednisolon).

Carcinoid tumor

Den sædvanlige dosis er 5 millioner IE (3 til 9 millioner IE) givet subkutant tre gange om ugen (hver anden dag). Patienter med fremskreden sygdom kan have behov for en daglig dosis på 5 millioner IE. Behandlingen bør afbrydes midlertidigt under og efter kirurgi. Behandlingen bør fortsætte, så længe patienten responderer på interferon alfa-2b behandling.

Malignt melanom

Som induktionsterapi gives interferon alfa-2b intravenøst i en dosis på 20 millioner IE/m² dagligt i fem dage om ugen i en fire ugers periode; den beregnede interferon alfa-2b dosis sættes til natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning og gives som en 20 minutters infusion (se pkt. 6.6). Som vedligeholdelsesbehandling er den anbefalede dosis 10 millioner IE/m² indgivet subkutant tre gange om ugen (hver anden dag) i 48 uger.

Hvis der udvikles alvorlige bivirkninger under interferon alfa-2b behandlingen, især hvis granulocytaltallet falder til $< 500/\text{mm}^3$ eller alaninaminotransferase/aspartataminotransferase (ALAT/ASAT) stiger til > 5 gange den øvre normalgrænse, skal behandlingen midlertidigt afbrydes, indtil bivirkningen aftager. Interferon alfa-2b behandlingen bør genstartes med 50 % af den tidligere dosis. Hvis intolerance vedvarer efter dosisjustering, eller hvis granulocytaltallet falder til $< 250/\text{mm}^3$ eller ALAT/ASAT stiger til > 10 gange den øvre normalgrænse, skal interferon alfa-2b behandling afbrydes.

Skønt den optimale (minimale) dosis for opnåelse af den fulde kliniske virkning er ukendt, skal patienterne behandles med de anbefalede doser, dog med dosisreduktion ved toxicitet som angivet.

IntronA kan indgives ved brug af enten glas- eller plastik-éngangsinjektionssprøjter.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Anamnese med alvorlig tidligere hjertesygdom, såsom ukontrolleret hjerteinsufficiens, nylig myokardieinfarkt, svære arytmi-lidelser.
- Alvorlig nyre- eller leverlidelse, inklusive lidelser forårsaget af metastaser.
- Epilepsi og/eller kompromitteret centralnervesystem (CNS) funktion (se pkt. 4.4).
- Kronisk hepatitis med dekompenaseret levercirrose.
- Kronisk hepatitis hos patienter, som bliver eller for nylig er blevet behandlet med immunsuppressive stoffer, bortset fra nedtrapning af korttids-kortikosteroid.
- Autoimmun hepatitis eller tidligere autoimmun sygdom. Immunsupprimerede transplantationsrecipienter.
- Tidligere thyroideasygdom, medmindre den er velkontrolleret med konventionel behandling.
- IntronA i kombination med telbivudin.

Børn og unge

- Nuværende eller tidligere alvorlig psykiatrisk lidelse, især alvorlig depression, selvmordstanker eller selvmordsforsøg.

Kombinationsbehandling med ribavirin

Se tillige ribavirin-produktresumé, hvis IntronA skal indgives i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatitis C.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Psykiatriske sygdomme og sygdomme i centralnervesystemet (CNS)

Alvorlige CNS-påvirkninger, særlig depression, selvmordstanker og selvmordsforsøg er set hos nogle patienter under IntronA-behandling, og selv efter behandlingsophør især under 6-måneders opfølgningsperioden. Blandt børn og unge behandlet med IntronA i kombination med ribavirin blev selvmordstanker eller -forsøg rapporteret oftere end hos voksne patienter (2,4 % mod 1 %) under behandling og under den 6-måneders opfølgning efter behandling. Som hos voksne patienter oplevede børn og unge andre psykiatriske bivirkninger (såsom depression, emotionel labilitet og døsigthed). Andre CNS påvirkninger inklusive aggressiv opførsel (sometider rettet mod andre såsom drabstanker), bipolare lidelser, mani, forvirring og ændret mental tilstand, er blevet set med alfa interferoner. Patienter bør følges nøje for eventuelle tegn eller symptomer på psykiatriske lidelser. Hvis sådanne symptomer forekommer, skal den foreskrivende læge være opmærksom på den potentielle alvor af disse bivirkninger, og behovet for passende terapeutisk håndtering bør overvejes. Hvis psykiatriske symptomer vedvarer eller forværres, eller selvmords- eller drabstanker identificeres, anbefales det, at behandling med IntronA afbrydes, og patienten følges med passende psykiatrisk intervention

Patienter med aktuelle eller tidligere alvorlige psykiatriske lidelser:

Hvis behandling med interferon alfa-2b vurderes nødvendig hos voksne patienter med eksisterende eller tidligere alvorlige psykiatriske lidelser, bør denne kun initieres efter en passende individualiseret diagnosticering og terapeutisk håndtering af den psykiatriske lidelse er blevet sikret.

- Brug af interferon alfa-2b hos børn og unge med aktuelle eller tidligere alvorlige psykiatriske lidelser er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Patienter med misbrug:

HCV-inficerede patienter, der samtidig er misbrugere (af alkohol, cannabis osv.) har en øget risiko for udvikling af psykiske lidelser eller forværring af allerede eksisterende psykiske lidelser under behandling med interferon alfa. Hvis behandling med interferon alfa vurderes nødvendig hos disse patienter, skal tilstedeværelsen af samtidig psykisk sygdom og potentialet for andet misbrug vurderes

omhyggeligt og håndteres i tilstrækkelig grad, før behandling startes. Om nødvendigt bør en interdisciplinær tilgang, der involverer en psykiatrisk behandler eller misbrugsspecialist overvejes, for at evaluere, behandle og følge patienten. Patienten bør overvåges nøje under behandlingen, og også efter behandlingen er ophørt. Tidlig intervention over for tilbagevendende psykiske lidelser og misbrug eller udvikling heraf anbefales.

Børn og unge: Vækst og udvikling (kronisk hepatitis C)

Under behandlingsforløbet med interferon (standard og pegyleret)/ribavirin i kombinationsbehandling, der varede op til 48 uger hos patienter i alderen 3 til 17 år, var vægttab og væksthæmning almindeligt (se pkt. 4.8 og 5.1). Tilgængelige langtidsdata hos børn i kombinationsbehandling med standard-interferon/ribavirin indikerer også betragtelig højdereduktion (> 15 percentilreduktion i højdepercentilen i sammenligning med *baseline*) hos 21 % af børnene (n=20), til trods for at børnene ikke har været behandlet i mere end 5 år. Sluthøjden var tilgængelig for 14 af disse børn og viste, at 12 fortsat udviste manglende højdevækst > 15 percentiler 10-12 år efter afsluttet behandling.

Case by case fordel/risiko-vurdering hos børn:

Den forventede fordel ved behandling skal nøje vægtes mod de sikkerhedsresultater observeret hos børn og unge i de kliniske forsøg (se pkt. 4.8 og 5.1).

- Det er vigtigt at overveje, at kombinationsbehandlingen inducerede væksthæmning, som medførte reduceret sluthøjde hos nogle patienter.
- Denne risiko skal vægtes mod sygdomskaraktistika hos barnet, såsom tegn på sygdomsudvikling (især fibrose), co-morbiditet der kan have en negativ virkning på sygdomsudviklingen (såsom hiv co-infektion) såvel som prognostiske faktorer på respons (HCV-genotype og virusbelastning).

Hvis det er muligt, bør barnet behandles efter pubertetens vækstspurt for at reducere risikoen for væksthæmning. Der er ingen langtidsdata af virkningen på kønsmodning.

Overfølsomhedsreaktioner

Akutte overfølsomhedsreaktioner (såsom urticaria, angioødem, bronkokonstriktion, anafylaksi) over for interferon alfa-2b har sjældent været observeret under IntronA-behandling. Hvis en sådan reaktion opstår, skal behandlingen afbrydes og nødvendig medicinsk behandling påbegyndes. Forbigående udslæt nødvendiggør ikke afbrydelse af behandlingen.

Bivirkninger, herunder forlængelse af koagulationsmarkører og leverabnormaliteter

Moderate til alvorlige bivirkninger kan nødvendiggøre justering af patientens dosering eller i nogle tilfælde afbrydelse af IntronA-behandling. IntronA øger risikoen for leverdekomensation og død hos patienter med cirrose.

Behandling med IntronA bør afbrydes hos patienter med kronisk hepatitis, som udvikler forlængelse af koagulationsmarkører, der kan være tegn på leverinsufficiens.

Enhver patient, der viser unormal leverfunktion under IntronA-behandlingen, skal følges tæt og behandlingen skal afbrydes, hvis der er tegn og symptomer på forværring.

Leverenzymmer og leverfunktion skal monitoreres tæt hos patienter med cirrose.

Hypotension

Hypotension kan opstå under eller op til to dage efter IntronA-behandling og kan kræve understøttende behandling.

Behovet for tilstrækkelig hydrering

Tilstrækkelig hydreringstilstand skal opretholdes hos patienter, der gennemgår IntronA-behandling, idet hypotension på grund af væskemangel er set hos nogle patienter. Væsketilskud kan blive nødvendig.

Feber

Da feber kan ses sammen med de influenzalignende reaktioner, der sædvanligvis rapporteres under interferonbehandling, bør andre årsager til vedvarende feber udelukkes.

Patienter med invaliderende medicinske tilstande

IntronA skal anvendes med forsigtighed hos patienter med invaliderende sygdom, som for eksempel patienter med tidligere lungesygdom (såsom kronisk obstruktiv lungesygdom) eller diabetes mellitus med tendens til ketoacidosis. Varsomhed skal ligeledes iagttages hos patienter med koagulationsforstyrrelser (såsom thrombophlebitis, lungeemboli) eller alvorlig myelosuppression.

Pulmonale forhold

Lungeinfiltrat, pneumonitis og pneumonia, undertiden resulterende i dødsfald, er sjældent blevet observeret hos interferon-alfa behandlede patienter, inklusive de, som er behandlet med IntronA. Ætiologien er ikke fastlagt. Disse symptomer er blevet rapporteret oftere, når shosaikoto, en kinesisk urtemedicin, gives samtidig med interferon-alfa (se pkt. 4.5). Enhver patient, som udvikler feber, hoste, kortåndethed eller andre åndedrætssymptomer, bør have taget røntgen af thorax. Hvis røntgen af thorax viser lungeinfiltrat eller der er tegn på lungefunktionsnedsættelse, skal patienten følges nøje, og hvis det skønnes nødvendigt, skal interferon-alfa behandlingen afbrydes. Mens dette er rapporteret oftere hos patienter med kronisk hepatitis C behandlet med interferon-alfa, er det også rapporteret hos patienter med onkologiske sygdomme behandlet med interferon-alfa. Hurtig afbrydelse af interferon-alfa indgift og behandling med kortikosteroider synes at være forbundet med ophør af pulmonale bivirkninger.

Okulære bivirkninger

Okulære bivirkninger (se pkt. 4.8) inklusive nethindehæmoragi, "uldtotter", serøs nethindeløsning og arterie- eller veneokklusion i nethinden er blevet rapporteret i sjældne tilfælde efter behandling med alfa interferoner. Alle patienter bør have foretaget en *baseline* øjenundersøgelse. Enhver patient, som klager over forandringer i den visuelle skarphed eller synsfeltet, eller rapporterer om andre oftalmologiske symptomer under behandling med IntronA, skal straks have foretaget en fuldstændig øjenundersøgelse. Regelmæssige synsundersøgelser under IntronA-behandling anbefales især hos patienter med sygdomme, der kan være forbundet med retinopati, såsom diabetes mellitus eller hypertension. Sponering af IntronA bør overvejes hos patienter, som udvikler nye eller forværrede oftalmologiske lidelser.

Sløvhed, koma og encefalopati

Mere signifikant omtågethed samt koma, inklusive tilfælde af encefalopati, er set hos nogle patienter, sædvanligvis hos ældre patienter behandlet med højere doser. Selv om disse virkninger sædvanligvis er reversible, tog fuld restitution op til 3 uger hos nogle få patienter. Meget sjældent er der set kramper ved høje doser af IntronA.

Patienter med præ-eksisterende hjerteanomaler

Voksne patienter med tidligere hjerteinsufficiens, myokardieinfarkt og/eller tidligere eller eksisterende arytmisygdomme, som kræver IntronA-behandling, skal følges tæt. De patienter, som har haft hjerteanomaler og/eller er i fremskreden cancerstadiet, skal have taget elektrokardiogram før og under behandling. Hjerterytmier (især supraventrikulære) responderer normalt på sædvanlig behandling, men sponering af IntronA-behandling kan være nødvendig. Der er ingen resultater hos børn eller unge med tidligere hjertesygdom.

Hypertriglyceridæmi

Der er set hypertriglyceridæmi og forværring af hypertriglyceridæmi, undertiden alvorlig. Derfor anbefales overvågning af lipidniveauer.

Patienter med psoriasis eller sarcoidosis

På grund af rapporter med interferon alfa og akut forværring af tidligere psoriasislidelse og sarcoidosis, anbefales brug af IntronA hos patienter med psoriasis eller sarcoidosis kun, hvis den forventede gavnlige virkning opvejer den mulige risiko.

Afstødning af nyre- og levertransplantat

Tidlige resultater indikerer, at interferon alfa behandling kan forbindes med en øget incidens af afstødning efter nyretransplantation. Afstødning efter levertransplantation er også rapporteret.

Auto-antistoffer og autoimmune lidelser

Udvikling af auto-antistoffer og autoimmune lidelser er blevet rapporteret under behandling med alfa interferoner. Patienter, der er prædisponerede for udviklingen af autoimmune lidelser, kan have øget risiko. Patienter med sygdomstegn eller symptomer, der er forenelige med autoimmune lidelser, bør evalueres nøje, og fordel versus risici ved fortsat interferonbehandling bør revurderes (se også pkt. 4.4 Kronisk hepatitis C, Monoterapi (unormal thyroideafunction) og pkt. 4.8).

Tilfælde af Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndrom har været rapporteret hos patienter med kronisk hepatitis C, der blev behandlet med interferon. Dette syndrom er en granulomatøs inflammatorisk lidelse, der kan påvirke synet, hørelsen, hjernehinden og huden. Hvis der er mistanke om VKH syndrom, bør antiviral behandling stoppes og kortikosteroid behandling diskuteres (se pkt. 4.8).

Samtidig kemoterapi

Indgift af IntronA i kombination med andre kemoterapeutika (såsom Ara-C, cyclophosphamid, doxorubicin, teniposid) kan føre til forøget risiko for toksicitet (sværhedsgrad og varighed), som kan være livstruende eller fatal som et resultat af det samtidigt indgivne lægemiddel. De mest almindeligt rapporterede potentielle livstruende eller fatale bivirkninger inkluderer mucositis, diarré, neutropeni, nyreinsufficiens og elektrolytforstyrrelse. På grund af risikoen for forøget toksicitet, er omhyggelige dosisjusteringer påkrævet med hensyn til IntronA og de samtidige kemoterapeutika (se pkt. 4.5). Når IntronA anvendes med hydroxyurinstof, kan hyppigheden og sværhedsgraden af kutan vasculitis øges.

Kronisk hepatitis C

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se tillige produktresuméet for ribavirin, hvis IntronA skal indgives i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatitis C.

Alle patienter i de kliniske undersøgelser af kronisk hepatitis C fik foretaget leverbiopsi før inklusion, men i visse tilfælde (for eksempel patienter med genotype 2 og 3), kan behandling være mulig uden histologisk verifikation. Gældende behandlingsvejledninger bør overvejes med hensyn til, om en leverbiopsi er nødvendig før behandling initieres.

Monoterapi

Voksne patienter, som var i behandling med IntronA for kronisk hepatitis C, viste med mindre hyppighed unormal thyroideafunction, enten hypothyroidisme eller hyperthyroidisme. I kliniske undersøgelser med IntronA-behandling udviklede 2,8 % af patienterne unormal thyroideafunction. Forandringerne kunne kontrolleres med konventionel behandling for thyroeadysfunktion. Mekanismen med hvilken IntronA kan ændre thyroideafunctionen er ukendt. Før påbegyndelse med IntronA-behandling af kronisk hepatitis C, bør thyroestimulerende hormon (TSH) koncentrationen måles. Unormal thyroideafunction på dette tidspunkt bør behandles med konventionel behandling. IntronA-behandling kan påbegyndes, hvis TSH-koncentrationen kan holdes på normalt niveau med behandling. Hvis en patient under IntronA-behandling udvikler symptomer, der tyder på thyroeadysfunktion, skal man undersøge TSH-koncentrationen. I tilfælde af thyroeadysfunktion kan IntronA-behandling fortsættes, hvis TSH-koncentrationen kan holdes i normalområdet ved relevant behandling. Seponering af IntronA-behandling har ikke ændret thyroeadysfunktion opstået under behandlingen (se også supplerende thyroeamonitorering specifikt for børn og unge).

Supplerende thyroeamonitorering specifikt for børn og unge

Omtrent 12 % af børn behandlet i kombinationsterapi med interferon alfa-2b og ribavirin fik øget thyroeastimulerende hormon (TSH). Yderligere 4 % havde et forbigående fald til under den nedre normalgrænse. Inden initiering af IntronA-behandling skal TSH-niveauet evalueres, og mulige thyroeaabnormaliteter detekteret på dette tidspunkt skal behandles med konventionel behandling. IntronA-behandling kan initieres, hvis TSH-niveauet kan fastholdes inden for normalområdet med medicinsk behandling. Thyroeadysfunktion har været observeret under behandling med interferon alfa-2b og ribavirin. Hvis thyroeaabnormaliteter detekteres, bør patientens thyroeastatus evalueres, og passende behandling initieres efter klinisk overvejelse. Børn og unge bør monitoreres hver 3. måned for tegn på thyroeadysfunktion (f.eks. TSH).

Samtidig infektion med HCV/hiv

Patienter, der samtidig er inficeret med hiv og modtager høj-aktiv anti-retroviral terapi (HAART), kan have øget risiko for at udvikle mælkesyreacidose. Forsigtighed bør udvises, når IntronA og ribavirin adderes til HAART terapi (se produktresuméet for ribavirin). Patienter behandlet med IntronA og ribavirin kombinationsbehandling og zidovudin kan have øget risiko for at udvikle anæmi.

Co-inficerede patienter med fremskreden cirrhose, der får HAART, kan have øget risiko for nedsat leverfunktion og død. Supplerende behandling med alfa interferoner alene eller i kombination med ribavirin kan medføre øget risiko for denne undergruppe af patienter.

Co-infektion med HCV/HBV

Der er rapporteret om tilfælde af reaktivering af hepatitis B (nogle med alvorlige konsekvenser) hos patienter, der er co-inficerede med hepatitis B- og hepatitis C-virus, som blev behandlet med interferon. Hyppigheden af denne slags reaktivering forekommer at være lav.

Alle patienter skal screenes for hepatitis B før initiering af behandling med interferon for hepatitis C. Patienter, der er co-inficerede med hepatitis B og C, skal herefter monitoreres og behandles i henhold til gældende kliniske vejledninger.

Dentale og parodontale lidelser

Dentale og parodontale lidelser, som kan føre til tab af tænder, er blevet rapporteret hos patienter, der fik IntronA og ribavirin kombinationsbehandling. Herudover kan mundtørhed have en skadelig virkning på tænder og mundslimhinder under langtidsbehandling med kombinationen af IntronA og ribavirin. Patienter bør børste deres tænder omhyggeligt to gange daglig og have regelmæssige tandeftersyn. Nogle patienter kan desuden opleve opkastning. Hvis denne reaktion forekommer, bør de anbefales at skylle deres mund omhyggeligt bagefter.

Laboratorieundersøgelser

Standard hæmatologiske prøver og klinisk-kemiske blodundersøgelser (komplet blodtælling og differentialtælling, trombocytal, elektrolytter, leverenzymmer, serum-protein, serum-bilirubin og serum-kreatinin) bør udføres hos alle patienter før og med faste intervaller under systemisk IntronA-behandling.

Under behandling af hepatitis B eller C, anbefales det at udføre disse kontroller ved uge 1, 2, 4, 8, 12 og 16 samt hver anden måned derefter under hele behandlingen. Hvis ALAT blusser op under IntronA-behandling til større end eller lig med 2 gange basisniveau, kan man fortsætte IntronA-behandling med mindre der er tegn og symptomer på leversvigt. Under ALAT opblussen skal de følgende leverfunktionsprøver foretages med to-ugers mellemrum: ALAT, protrombintid, basisk fosfatase, albumin og bilirubin.

Hos patienter behandlet for malignt melanom bør leverfunktion og hvide blodlegemer (WBC) samt differentialtælling undersøges ugentligt under behandlingens induktionsfase og månedligt under vedligeholdelsesbehandlingen.

Virkning på fertilitet

Interferon kan forringe fertiliteten (se pkt. 4.6 og pkt. 5.3).

Vigtig information om nogle af indholdsstofferne i IntronA

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per 0,5 ml, dvs, det er hovedsaglig "natrium-fri".

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Narkotika, hypnotika og sedativa skal indgives med forsigtighed samtidig med IntronA.

Interaktioner mellem IntronA og andre lægemidler er ikke fuldt vurderet. Der bør udøves forsigtighed, når IntronA indgives i kombination med andre potentielt myelosuppressive midler.

Interferoner kan påvirke den oksidative metaboliske proces. Dette skal tages i betragtning ved samtidig behandling med præparater, der metaboliseres på denne måde, såsom xanthin-derivaterne theophyllin eller aminophyllin. Ved samtidig behandling med xanthin-præparater bør serum-theophyllin-niveau monitoreres og dosis om nødvendigt justeres.

Lungeinfiltrat, pneumonitis og pneumonia, undertiden resulterende i dødsfald, er sjældent blevet observeret hos interferon-alfa behandlede patienter, inklusive de, som er behandlet med IntronA. Ætiologien er ikke fastlagt. Disse symptomer er blevet rapporteret oftere, når shosaikoto, en kinesisk urtemedicin, gives samtidig med interferon-alfa (se pkt. 4.4).

Indgift af IntronA i kombination med andre kemoterapeutika (såsom Ara-C, cyclophosphamid, doxorubicin, teniposid) kan føre til forøget risiko for toksicitet (sværhedsgrad og varighed) (se pkt. 4.4).

Se tillige produktresumet for ribavirin, hvis IntronA skal indgives i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatitis C.

Et klinisk forsøg der undersøgte kombinationen af telbivudin 600 mg dagligt og pegyleret interferon alfa-2a 180 mikrogram én gang ugentlig s.c., indikerer, at denne kombination er associeret med en øget risiko for udvikling af perifer neuropati. Mekanismen bag disse hændelser er ikke kendt (se punkterne 4.3, 4.4 og 4.5 i produktresumet for telbivudin). Derudover er telbivudins sikkerhed og virkning i kombination med interferoner ved behandling af kronisk hepatitis-B ikke blevet vist. Kombination af IntronA og telbivudin er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/Kontraception til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende effektiv kontraception under behandlingen. Nedsat serum-estradiol- og -progesteronkoncentration har været rapporteret hos kvinder behandlet med human leukocyt-interferon.

IntronA skal anvendes med forsigtighed hos fertile mænd.

Kombinationsbehandling med ribavirin

Ribavirin forårsager alvorlige fosterskader ved anvendelse under graviditet. Den yderste forsigtighed skal udvises for at undgå graviditet hos kvindelige patienter eller hos partnere af mandlige patienter, der får IntronA i kombination med ribavirin. Fertile kvinder skal anvende effektiv antikonception under behandling og 14 måneder efter behandlingen er afsluttet. Mandlige patienter eller deres kvindelige partnere skal anvende effektiv antikonception under behandling og i 7 måneder efter, behandlingen er afsluttet (Se produktresumet for ribavirin).

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af interferon alfa-2b hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. IntronA må kun anvendes under graviditet, hvis den mulige gavn berettiger den potentielle risiko for fosteret.

Kombinationsbehandling med ribavirin

Ribavirin-behandling er kontraindiceret, hos kvinder der er gravide.

Amning

Det vides ikke, om indholdsstofferne i præparatet udskilles i human mælk. På grund af risikoen for bivirkninger hos de ammede børn, bør amning afbrydes, før behandling påbegyndes.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Patienter bør informeres om, at de kan udvikle træthed, døsighed eller konfusion under behandling med IntronA, og derfor anbefales det, at de undgår at føre bil og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Se produktresuméet for ribavirin vedrørende ribavirinrelaterede bivirkninger, hvis IntronA skal indgives sammen med ribavirin til patienter med kronisk hepatitis C.

I kliniske undersøgelser foretaget i en lang række indikationer og i et bredt dosisområde (fra 6 MIE/m²/uge ved hårcelleleukæmi op til 100 MIE/m²/uge ved melanom) var de mest almindeligt rapporterede bivirkninger feber, træthed, hovedpine og myalgi. Feber og træthed var ofte reversible inden for 72 timer efter afbrydelse eller ophør af behandlingen.

Voksne

I kliniske undersøgelser udført hos patienter med hepatitis C, blev forsøgspersonerne behandlet med IntronA alene eller i kombination med ribavirin i et år. Alle patienter i disse undersøgelser fik 3 MIE IntronA tre gange om ugen. I **Tabel 1** er hyppigheden af patienter, der rapporterede (behandlingsrelaterede) bivirkninger, vist. Dette bygger på kliniske undersøgelser af naive patienter, der blev behandlet i et år. Sværhedsgraden var generelt let til moderat. De bivirkninger, der er listet i **Tabel 1**, er baseret på erfaringer fra kliniske undersøgelser og post-marketing. Indenfor systemorganklasserne, er bivirkningerne listet under overskrifter efter hyppighed under anvendelse af følgende kategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1 Bivirkninger rapporteret ved kliniske undersøgelser eller efter markedsføring af IntronA alene eller i kombination med ribavirin	
Systemorganklasser	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme Meget almindelig: Almindelig: Ikke almindelig: Sjælden: Ikke kendt:	Pharyngitis*, viral infektion* Bronkitis, sinusitis, herpes simplex (resistent), rhinitis Bakterieinfektion Lungebetændelse [§] , sepsis Reaktivering af hepatitis B hos HCV/HBV co-inficerede patienter
Blod og lymfesystem Meget almindelig: Almindelig: Sjælden: Ikke kendt:	Leukopeni Trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni Aplastisk anæmi Pure red cell aplasia ^a , idiopatisk trombocytopenisk purpura, trombotisk trombocytopenisk purpura
Immunsystemet[§] Meget sjælden: Ikke kendt:	Sarkoidose, forværring af sarkoidose Systemisk lupus erythematosus, vaskulitis, reumatoid arthritis (ny eller forværret), Vogt-Koyanagi-Harada syndrom, akutte overfølsomhedsreaktioner inklusive urticaria, angioødem, bronkokonstriktion, anafylakse [§]
Det endokrine system Almindelig: Meget sjælden:	Hypothyroidisme [§] , hyperthyroidisme [§] Diabetes, forværret diabetes

Metabolisme og ernæring Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden:	Anoreksi Hypokalcæmi, dehydrering, hyperurikæmi, tørst Hyperglykæmi, hypertriglyceridæmi [§] , øget appetit
Psykiske forstyrrelser[§] Meget almindelig: Almindelig: Sjælden: Meget sjælden: Ikke kendt:	Depression, søvnløshed, angst, følelsesmæssig ustabilitet*, agitation, nervøsitet Forvirring, søvnforstyrrelser, nedsat libido Selvmordstanker Selvmord, selvmordsforsøg, aggressiv adfærd (nogle gange rettet mod andre), psykose inklusive hallucinationer Morderiske tanker, ændring af mental tilstand [§] , mani bipolare lidelser
Nervesystemet[§] Meget almindelig: Almindelig: Ikke almindelig: Meget sjælden: Ikke kendt:	Svimmelhed, hovedpine, koncentrationsbesvær, mundtørhed Tremor, paræsthesi, hypæsthesi, migræne, flushing, søvnighed, smagsforstyrrelser Perifer neuropati Cerebrovaskulær blødning, cerebrovaskulær iskæmi, kramper, bevidsthedsforstyrrelse, encefalopati Mononeuropatier, koma [§]
Øjne Meget almindelig: Almindelig: Sjælden: Ikke kendt:	Sløret syn Konjunktivitis, unormalt syn, forstyrrelse af tårekanalen, øjensmerte Retinal blødning [§] , retinopatier (inklusive makulært ødem), retinal arterie- eller veneobstruktion [§] , optisk neuritis, papilødem, tab af synsskarphe d eller synsfelt, slørede pletter [§] Serøs nethindeløsning
Øre og labyrint Almindelig: Meget sjælden:	Vertigo, tinnitus Høretab, høreforstyrrelser
Hjerte Almindelig: Ikke almindelig: Sjælden: Meget sjælden: Ikke kendt:	Palpitation, takykardi Perikarditis Kardiomyopati Myokardieinfarkt, hjerteiskæmi Hjerteinsufficiens, perikardieeffusion, arytm i
Vaskulære sygdomme Almindelig: Meget sjælden:	Hypertension Perifer iskæmi, hypotension [§]
Luftveje, thorax og mediastinum Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden: Ikke kendt:	Dyspnø*, hoste* Epistaxis, respiratorisk forstyrrelse, forstoppet næse, rinoré, hoste uden slim Lungeinfiltrationer [§] , lungebetændelse [§] Lungefibrose, pulmonal arteriel hypertension [#]
Mave-tarmkanalen Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden: Ikke kendt:	Kvalme/opkastning, mavesmerte, diarré, stomatitis, dyspepsi Ulcerativ stomatitis, smerte i øvre højre kvadrant, glossitis, tandkødsbetændelse, forstoppelse, løs afføring Pancreatitis, iskæmisk colitis, ulcerativ colitis, tandkødsblødning Periodontallidelse (ikke specificeret andetsteds), tandlidelse (ikke specificeret andetsteds) [§] , pigmentering af tungen

Lever og galdeveje Almindelig: Meget sjælden:	Hepatomegali Hepatotoksicitet (inklusive letale tilfælde)
Hud og subkutane væv Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden:	Alopeci, pruritus*, tør hud*, udslæt*, øget svedtendens Psoriasis (ny eller forværret) [§] , makulopapuløst udslæt, erytematøst udslæt, eksem, erytem, hudlidelser Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme
Knogler, led, muskler og bindevæv Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden:	Myalgi, artralgi, smerter i bevægeapparatet Arthritis Rabdomyolyse, myositis, benkramper, rygsmerte
Nyrer og urinveje Almindelig: Meget sjælden:	Hyppig vandladning Nyresvigt, nyreinsufficiens, nefrotisk syndrom
Det reproduktive system og mammae Almindelig:	Amenorré, brystsmerte, dysmenore, menoragi, menstruationsforstyrrelser, vaginale lidelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden:	Inflammation på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet*, træthed, stivhed, feber [§] , influenzalignende symptomer [§] , asteni, irritabilitet, brystsmerte, utilpashed Smerte på injektionsstedet Nekrose på injektionsstedet, ansigtsødem
Undersøgelser Meget almindelig:	Vægttab

*Disse hændelser var kun almindelige med IntronA alene

[§]Se pkt. 4.4

[#]Vedrørende klassebetegnelse for interferonlægemidler: se pulmonal arteriel hypertension nedenfor

Disse bivirkninger er også rapporteret med IntronA alene.

Bivirkningerne, der ses ved hepatitis C, er repræsentative for dem, der rapporteres, når IntronA gives ved andre indikationer, med nogle forventede dosisrelaterede stigninger i incidensen. For eksempel var incidensen af træthed, feber, myalgi, neutropeni/anæmi, anoreksi, kvalme og opkastning, diarré, kulderystelser, influenzalignende symptomer, depression, alopeci, smagsforstyrrelser og svimmelhed i en undersøgelse af højdosis adjuverende IntronA-behandling hos patienter med melanom større end i hepatitis C undersøgelserne. Sværhedsgraden steg også med højdosis behandling (WHO Grad 3 og 4, i henholdsvis 66 % og 14 % af patienterne) sammenlignet med den lette til moderate sværhedsgrad, der sædvanligvis var forbundet med lavere doser. Bivirkninger blev almindeligvis kontrolleret ved dosisjustering.

Kardiovaskulære (CV) bivirkninger, specielt arytm, syntes for det meste at være indbyrdes forbundet med tidligere CV sygdom og tidligere behandling med kardiotoxiske stoffer (se pkt. 4.4). Kardiomyopati, som kan være reversibel efter seponering af interferon alfa, er blevet rapporteret sjældent hos patienter uden tidligere observeret hjertesygdom (se pkt. 4.4).

Der er indberettet tilfælde af pulmonal arteriel hypertension (PAH) i forbindelse med lægemidler indeholdende interferon alfa, navnlig hos patienter med risikofaktorer for PAH (såsom portalhypertension, hivinfektion og cirrose). Hændelserne blev indberettet på forskellige tidspunkter, typisk flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen med interferon alfa.

Mange forskellige autoimmune og immunmedierede sygdomme er blevet rapporteret med alfa-interferoner inklusive thyroidealidelser, systemisk lupus erythematosus, reumatoid arthritis (ny eller

forværret), idiopatisk og trombotisk trombocytopenisk purpura, vasculitis, neuropatier inklusive mononeuropatier (se også pkt. 4.4).

Klinisk signifikante laboratorieafvigelser er hyppigst set med doser større end 10 millioner IE dagligt og omfatter reduktion i antal af granulocytter og hvide blodlegemer, nedsat hæmoglobinniveau og trombocytaltal, øgning i basisk fosfatase, LDH, serum-kreatinin og serum-urinstof. Der er set moderat og sædvanligvis reversibel pancytopeni. Forøgelse i serum ALAT/ASAT (SGPT/SGOT)-koncentrationer er blevet observeret som en abnormitet hos nogle non-hepatitis personer samt hos nogle patienter med kronisk hepatitis B samtidig med udskillelse af viral DNAp.

Børn og unge

Kronisk hepatitis C - Kombinationsbehandling med ribavirin

I kliniske undersøgelser med 118 børn og unge 3 til 16 år afbrød 6 % behandling på grund af bivirkninger. Generelt svarede bivirkningsprofilen i den begrænsede undersøgte børn og unge population til den profil, der er observeret hos voksne, selvom der er en specifik pædiatrisk bekymring vedrørende væksthæmning, såvel som nedsat højdepercentil (gennemsnitlig percentilreduktion på 9 percentil) og vægtpercentil (gennemsnitlig percentilreduktion på 13 percentil) blev observeret under behandling.

Inden for de 5 års opfølgning efter behandlingsperioden havde børnene en gennemsnitlig højde på 44. percentil, hvilket var under medianen af den normative population og mindre end deres gennemsnitlige *baseline*-højde (48. percentil). Tyve (21%) ud af 97 børn havde en > 15 percentilreduktion i højdepercentilen, hvoraf 10 ud af de 20 børn havde en > 30 percentilreduktion i deres højdepercentil fra starten af behandlingen til slutningen af langtidsopfølgningen (op til 5 år). Sluthøjden var tilgængelig for 14 af disse børn og viste, at 12 fortsat udviste manglende højdevækst > 15 percentiler 10-12 år efter afsluttet behandling. Under kombinationsbehandling i op til 48 uger med IntronA og ribavirin blev der observeret væksthæmning, som medførte reduceret sluthøjde hos nogle patienter. Reduktion i middelhøjdepercentil fra *baseline* til udgangen af langtidsopfølgningen var mest fremtrædende hos præpubertale børn (se pkt. 4.4).

Derudover blev selvmordstanker eller -forsøg rapporteret hyppigere sammenlignet med voksne patienter (2,4 % mod 1 %) under behandling og i den 6 måneder lange opfølgningsperiode efter behandling. Som hos voksne patienter oplevede børn og unge også andre psykiatriske bivirkninger (såsom depression, emotionel labilitet og søvnighed) (se pkt. 4.4). Derudover forekom lidelser på injektionsstedet, feber, anoreksi, opkastning og emotionel labilitet hyppigere hos børn og unge sammenlignet med voksne patienter. Dosisjusteringer var nødvendige hos 30 % af patienterne, mest almindeligt for anæmi og neutropeni.

De bivirkninger, der er listet i **Tabel 2**, er baseret på erfaringer fra to multicentre kliniske undersøgelser med børn og unge.

Bivirkningerne er listet efter hyppighed under overskrifterne indenfor systemorganklasserne. Følgende kategorier er anvendt: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 2 Bivirkninger rapporteret som værende meget almindelige eller almindelige i kliniske undersøgelser hos børn og unge behandlet med IntronA i kombination med ribavirin	
Systemorganklasser	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme Meget almindelig: Almindelig:	Virusinfektion, pharyngitis Svampeinfektion, bakteriel infektion, lungeinfektion, otitis media, tand absces, herpes simplex, urinvejsinfektion, vaginitis, gastroenteritis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) Almindelig:	Neoplasme (uspecificeret)

Blod og lymfesystem Meget almindelig: Almindelig:	Anæmi, neutropeni Trombocytopeni, lymfadenopati
Det endokrine system Meget almindelig: Almindelig:	Hypothyroidisme [§] , Hyperthyroidisme [§] , virilisering
Metabolisme og ernæring Meget almindelig: Almindelig:	Anoreksi Hypertriglyceridæmi [§] , hyperurikæmi, øget appetit
Psykiske forstyrrelser[§] Meget almindelig: Almindelig:	Depression, emotionel ustabilitet, søvnløshed Selvmordstanker, aggressiv reaktion, forvirring, adfærdforstyrrelser, agitation, søvngænger, angst, nervøsitet, søvnforstyrrelser, unormale drømme, apati
Nervesystemet[§] Meget almindelig: Almindelig:	Hovedpine, svimmelhed, Hyperkinesi, tremor, dysfoni, paræstesi, hypæstesi, hyperæstesi, koncentrationsbesvær, søvnighed
Øjne Almindelig:	Konjunktivitis, øjensmerte, unormalt syn, tårkirtelproblemer
Vaskulære sygdomme Almindelig:	Rødmen, bleghed
Luftveje, thorax og mediastinum Almindelig:	Dyspnø, takypnø, epistaxis, hoste, næseforstoppelse, næseirritation, næseflåd, nysen
Mave-tarmkanalen Meget almindelig: Almindelig:	Diarré, opkastning, kvalme, mavesmerte Mundsår, ulcerativ stomatitis, stomatitis, smerte i øvre højre kvadrant, dyspepsi, glossitis, gastroøsofageal refluks, rektale forstyrrelser, gastrointestinale forstyrrelser, forstoppelse, løs afføring, tandpine, tandproblemer
Lever og galdeveje Almindelig:	Unormal lever funktion
Hud og subkutane væv Meget almindelig: Almindelig:	Alopece, udslæt Fotosensitivitets reaktioner, makulopapuløst udslæt, eksem, akne, hudlidelse, neglelidelse, pigmentforandringer, pruritus, tør hud, erythem, blå mærker, øget svedtendens
Knogler, led, muskler og bindevæv Meget almindelig:	Artralgi, myalgi, smerte i bevægeapparatet
Nyrer og urinveje Almindelig:	Enuresis, vandladningsproblemer, urininkontinens
Det reproduktive system og mammae Almindelig:	<u>Kvinder</u> : amenorré, menoragi, menstruations forstyrrelser, vaginale problemer <u>Mænd</u> : testikelsmerter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Meget almindelig: Almindelig:	Inflammation på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet, træthed, stivhed, feber [§] , influenzalignende symptomer [§] , utilpashed, irritabilitet Brystsmerte, asteni, ødem, smerte på injektionsstedet

Undersøgelser Meget almindelig:	Nedsat væksthastighed (mindre højde og/eller vægt end alderssvarende) [§]
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer Almindelig:	Hudrifter

§ Se pkt. 4.4

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen meddelelser om tilfælde af overdosering, der har medført akutte kliniske symptomer. Som for ethvert farmakologisk aktivt stof er symptomatisk behandling med hyppig monitorering af vitale tegn og tæt observation af patienten dog indiceret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: interferon alfa-2b, ATC-kode: L03A B05

IntronA er en steril, stabil, formulering af højt oprenset interferon alfa-2b produceret ved rekombinant DNA-teknik. Rekombinant interferon alfa-2b er et vandopløseligt protein med en molekylvægt på cirka 19.300 daltons. Det fås fra en klon af E.coli, som huser et genetisk fremstillet plasmid, hybridiseret med et interferon alfa-2b gen fra humane leukocytter.

Aktiviteten af IntronA udtrykkes i IE, med 1 mg af rekombinant interferon alfa-2b protein svarende til $2,6 \times 10^8$ IE. Internationale enheder fastsættes ved at sammenligne aktiviteten af rekombinant interferon alfa-2b med aktiviteten af den internationale referencestandard af human leukocyt interferon fastsat af verdenssundhedsorganisationen WHO.

Interferoner er en familie af små proteinmolekyler med molekylvægte på cirka 15.000-21.000 daltons. De produceres og udskilles af celler som respons på virale infektioner eller forskellige syntetiske og biologiske substanser. Tre væsentlige klasser af interferon er blevet identificeret: Alfa, beta og gamma. Disse tre hovedklasser er i sig selv ikke homogene og kan indeholde forskellige molekyletyper af interferon. Mere end 14 genetisk forskellige humane alfa interferoner er blevet identificeret. IntronA er blevet klassificeret som rekombinant interferon alfa-2b.

Interferoner udøver deres cellulære aktiviteter ved at binde sig til specifikke membranreceptorer på celleoverfladen. Humane interferonreceptorer isolerede fra humane lymfoblast (Daudi) celler synes at være stærkt asymmetriske proteiner. De udviser selektivitet over for humane, men ikke murine interferoner, og viser således artsspecificitet. Undersøgelser med andre interferoner har vist artsspecificitet. Imidlertid er visse abearter, såsom rhesus aber, modtagelige for farmakodynamisk stimulation ved udsættelse for human type 1 interferoner.

Resultaterne af adskillige undersøgelser antyder, at når interferon er bundet til cellemembranen starter en kompleks sekvens af intracellulære reaktioner, som omfatter induktion af visse enzymer. Det formodes, at denne proces, i det mindste delvis, er ansvarlig for de forskellige cellulære reaktioner på interferon, inklusiv hæmning af virusreplikation i virusinficerede celler, suppression af celledeling og sådanne immunmodulerende aktiviteter som øgning af den fagocytære aktivitet af makrofager og øgning af den

specifikke cytotoksicitet af lymfocytter på målcellerne. Nogle eller alle af disse aktiviteter kan være medvirkende til interferons terapeutiske virkning.

Rekombinant interferon alfa-2b har vist antiproliferative virkninger i undersøgelser under anvendelse af både animale og humane cellekultursystemer, såvel som humane tumor xentotransplantater på dyr. Det har vist signifikant immunmodulerende aktivitet *in vitro*.

Rekombinant interferon alfa-2b hæmmer også viral replikation *in vitro* og *in vivo*. Skønt den nøjagtige antivirale virkningsmekanisme af rekombinant alfa-2b er ukendt, synes det at ændre værtscellemetabolismen. Denne virkning hæmmer virusreplikation, eller hvis replikation er i gang, er de dannede virioner ude af stand til at forlade cellen.

Kronisk hepatitis B

Nuværende kliniske erfaringer med patienter, som forbliver i interferon alfa-2b behandling i 4 til 6 måneder, viser, at behandlingen kan give elimination af serum HBV-DNA. Forbedring i leverhistologien er set. Hos voksne patienter med nedsættelse af HbeAg og HBV-DNA er set en signifikant reduktion i morbiditet og mortalitet.

Interferon alfa-2b (6 MIE/m² 3 gange om ugen i 6 måneder) er blevet givet til børn med kronisk aktiv hepatitis B. På grund af en metodesvagthed, kunne virkning ikke påvises. Herudover fik børn behandlet med interferon alfa-2b en nedsat væksthastighed og nogle tilfælde af depression sås.

Kronisk hepatitis C hos voksne patienter

Hos voksne patienter, som modtager interferon i kombination med ribavirin, er den opnåede vedvarende responsrate 47 %. Bedre virkning er blevet demonstreret med kombinationen af pegyleret interferon med ribavirin (vedvarende responsrate 61 % opnået i en undersøgelse udført hos naive patienter med en ribavirin dosis > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

IntronA alene eller i kombination med ribavirin er blevet undersøgt i 4 randomiserede fase III kliniske undersøgelser hos 2.552 interferon-naive patienter med kronisk hepatitis C. Undersøgelserne sammenlignede virkningen af IntronA anvendt alene eller i kombination med ribavirin. Virkning blev defineret som vedvarende virologisk respons 6 måneder efter afsluttet behandling. Patienter, der kunne indgå i disse undersøgelser, havde kronisk hepatitis C bekræftet ved en positiv HCV-RNA polymerasekædereaktions assay (PCR) (> 100 kopier/ml), en leverbiopsi i overensstemmelse med en histologisk diagnose med kronisk hepatitis uden anden årsag til den kroniske hepatitis, og abnorm serum ALAT.

IntronA blev indgivet i en dosis på 3 MIE 3 gange om ugen som monoterapi eller i kombination med ribavirin. De fleste patienter i disse kliniske undersøgelser blev behandlet i et år. Alle patienter blev fulgt i yderligere 6 måneder efter afsluttet behandling for bestemmelse af vedvarende virologisk respons. Vedvarende virologiske responsrater for behandlingsgrupper behandlet i et år med IntronA alene eller i kombination med ribavirin (fra to undersøgelser) er vist i **Tabel 3**.

Samtidig indgift af IntronA med ribavirin øgede virkningen af IntronA til mindst det dobbelte ved behandling af kronisk hepatitis C hos naive patienter. HCV genotype og *baseline* virusmængde er prognostiske faktorer, som er kendt for at kunne påvirke responsrater. Den øgede responsrate ved kombinationen af IntronA + ribavirin, sammenlignet med IntronA alene, er opretholdt på tværs af alle undergrupper. Den relative gevinst af kombinationsbehandling med IntronA + ribavirin er særlig signifikant i de undergrupper af patienter, der er vanskeligst at behandle (genotype 1 og høj virusmængde) (**Tabel 3**).

Responsrater i disse undersøgelser steg med compliance. Uafhængigt af genotype havde patienter, som fik IntronA i kombination med ribavirin og fik ≥ 80 % af deres behandling, et højere vedvarende respons 6 måneder efter 1 års behandling end dem, der anvendte < 80 % af deres behandling (56 % mod 32 % i undersøgelse C/198-580).

Tabel 3 Vedvarende virologiske responsrater med IntronA + ribavirin (et års behandling) efter genotype og virusmængde			
HCV Genotype	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alle genotyper	16 %	41 %	47 %
Genotype 1	9 %	29 %	33 %
Genotype 1 ≤ 2 millioner kopier/ml	25 %	33 %	45 %
Genotype 1 > 2 millioner kopier/ml	3 %	27 %	29 %
Genotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MIE 3 gange om ugen)

I/R IntronA (3 MIE 3 gange om ugen) + ribavirin (1.000/1.200 mg/dag)

Samtidig infektion med HCV/hiv

Der har været udført to undersøgelser af patienter med samtidig infektion af hiv og HCV. I begge undersøgelser var patienter, der fik IntronA plus ribavirin overordnet mindre tilbøjelige til at respondere end patienter, der fik pegyleret interferon alfa-2b med ribavirin. Respons på behandlingen i begge disse undersøgelser er vist i **Tabel 4**. Undersøgelse 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiseret multicenterundersøgelse, der inkluderede 412 tidligere ubehandlede voksne patienter med kronisk hepatitis C, der samtidig var inficeret med hiv. Patienterne blev randomiseret til enten at få pegyleret interferon alfa 2b (1,5 µg/kg/uge) plus ribavirin (800 mg/dag) eller IntronA (3 MIE TIW) plus ribavirin (800 mg/dag) i 48 uger med en opfølgningsperiode på 6 måneder. Undersøgelse 2 (P02080) var en randomiseret enkeltcenterundersøgelse, der inkluderede 95 tidligere ubehandlede voksne patienter med kronisk hepatitis C, der samtidig var inficeret med hiv. Patienterne blev randomiseret til at få enten pegyleret interferon alfa-2b (100 eller 150 µg /uge baseret på vægt) plus ribavirin (800-1.200 mg/dag baseret på vægt) eller IntronA (3 MIE TIW) plus ribavirin (800-1.200 mg/dag baseret på vægt). Behandlingsvarigheden var 48 uger med en opfølgningsperiode på 6 måneder med undtagelse af de patienter, der var inficeret med genotype 2 og 3 og en virusbelastning < 800.000 IE/ml (Amplicor), som blev behandlet i 24 uger med en opfølgningsperiode på 6 måneder.

Tabel 4 Vedvarende virologisk respons baseret på genotype efter IntronA i kombination med ribavirin versus pegyleret interferon alfa-2b i kombination med ribavirin hos patienter med samtidig infektion af HCV/hiv						
	Undersøgelse 1¹			Undersøgelse 2²		
	peglyeret interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/uge) + ribavirin (800 mg)	IntronA (3 MIE TIW) + ribavirin (800 mg)	p værdi ^a	peglyeret interferon alfa-2b (100 eller 150 ^c µg/uge) + ribavirin (800-1.200 mg) ^d	IntronA (3 MIE TIW) + ribavirin (800-1.200 mg) ^d	p værdi ^b
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 = millioner internationale enheder; TIW = tre gange ugentlig.

a: p værdi baseret på Cochran-Mantel Haenszel Chi kvadrat-test.

b: p værdi baseret på chi-kvadrat-test.

c: forsøgspersoner < 75 kg fik 100 µg/uge peglyeret interferon alfa-2b og forsøgspersoner ≥ 75 kg fik 150 µg/uge peglyeret interferon alfa-2b.

d: ribavirin dosering var 800 mg for patienter < 60 kg, 1.000 mg for patienter 60-75 kg og 1.200 mg for patienter > 75 kg.

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

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

Relaps-patienter

I alt 345 interferon alfa-relaps patienter blev behandlet i to kliniske undersøgelser med IntronA monoterapi eller i kombination med ribavirin. Hos disse patienter øgede tillæg af ribavirin til IntronA virkningen i forhold til IntronA anvendt alene i behandlingen af kronisk hepatitis C (48,6 % mod 4,7 %) helt op til 10 gange. Denne forøgelse af virkningen omfattede tab af serum HCV (< 100 kopier/ml ved PCR), forbedring i leverinflammation og normalisering af ALAT, og var opretholdt ved måling 6 måneder efter afsluttet behandling.

Langtidsdata

I en stor undersøgelse, blev 1.071 patienter inkluderet efter behandling i en tidligere ikke peglyeret interferon alfa-2b eller ikke peglyeret interferon alfa-2b/ribavirin undersøgelse for at evaluere varigheden af vedvarende virologisk respons og bestemme virkningen af fortsat viral negativitet på kliniske resultater. 462 patienter fuldførte mindst 5 års langtidsopfølgning, og kun 12 vedvarende respondenter ud af 492 fik tilbagefald under denne undersøgelse.

Kaplan-Meier estimatet for fortsat vedvarende respons over 5 år for alle patienter er 97 % med et 95 % konfidensinterval på [95 %, 99 %].

SVR efter behandling af kronisk HCV med ikke peglyeret interferon alfa-2b (med eller uden ribavirin) resulterer i langtidsclearance af virus, hvilket medfører resolution af den hepatiske infektion og klinisk 'helbredelse' af kronisk HCV. Dette udelukker dog ikke forekomsten af hepatiske hændelser hos patienter med cirrose (herunder hepatocellulært karcinom).

Kronisk hepatitis C hos børn og unge

Der er udført tre kliniske undersøgelser med børn og unge; to med standard-interferon og ribavirin og en med peglyeret interferon og ribavirin. Det var mindre sandsynligt, at patienter, der fik IntronA plus ribavirin, responderede, end patienter, der fik peglyeret interferon alfa-2b og ribavirin.

Børn og unge i alderen 3 til 16 år med kompenseret kronisk hepatitis C og påviselig HCV RNA (målt hos et centrallaboratorium ved brug af en forskningsbaseret RT-PCR-analyse) blev inkluderet i to multicenter undersøgelser og fik IntronA 3 MIE/m² tre gange om ugen plus ribavirin 15 mg/kg per dag

i 1 år efterfulgt af 6 måneders opfølgning efter behandling. I alt 118 patienter blev inkluderet: 57 % mænd, 80 % kaukasiske og 78 % genotype 1, 64 % i alderen ≤ 12 år. Den inkluderede population bestod hovedsageligt af børn med mild til moderat hepatitis C. I de to multicenterforsøg var vedvarende virologiske responsrater hos børn og unge svarede til dem, der sås hos voksne. Grundet manglende resultater fra de to multicenterforsøg for børn med alvorlig sygdomsprogression, samt muligheden for bivirkninger, bør forholdet mellem fordele og ulemper af kombinationen ribavirin og interferon alfa-2b overvejes nøje i denne population (se pkt. 4.1, 4.4 og 4.8).

Undersøgelsesresultater er opsummeret i **Tabel 5**.

Tabel 5 Vedvarende virologisk respons hos tidligere ubehandlede børn og unge	
	IntronA 3 MIE/m² 3 gange om ugen + ribavirin 15 mg/kg/dag
Samlet respons ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Antal (%) patienter

^a Defineret som HCV-RNA under detektionsgrænsen ved brug af en forskningsbaseret RT-PCR-analyse ved afslutningen af behandlingen og i opfølgningsperioden

Langtidsdata

Et fem-års langvarigt observatorisk opfølgningsstudie indrullerede 97 pædiatriske kronisk hepatitis C patienter, efter behandling i et standard-interferon multicenterforsøg. Halvfjerds procent (68/97) af alle indrullerede forsøgspersoner fuldførte undersøgelsen, hvoraf 75 % (42/56) var vedholdende respondenter. Formålet med undersøgelsen var årligt at vurdere varigheden af vedvarende virologisk respons (SVR) og vurdere virkningen af fortsat viral negativitet på de kliniske resultater hos patienter, der var vedholdende respondenter 24 uger efter behandling med interferon alfa-2b og ribavirin i 48-uger. Alle på nær en af de pædiatriske patienter forblev vedvarende virologisk respondenter under den langvarige opfølgning efter afslutning af behandling med interferon alfa-2b plus ribavirin. Kaplan-Meier estimatet for fortsat vedvarende respons i 5 år er 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] for pædiatriske patienter behandlet med interferon alfa-2b og ribavirin. Hertil kommer, at 98 % (51/52) med normale ALAT niveauer ved opfølgningsuge 24 havde normal ALAT-niveau ved deres sidste besøg. SVR efter behandling af kronisk HCV med ikke-pegylet interferon alfa-2b med ribavirin resulterede i langtids-clearance af virus, som resulterede i opløsning af den hepatiske infektion og klinisk 'helbredelse' af kronisk HCV. Dette udelukker dog ikke forekomsten af hepatiske hændelser hos patienter med cirrose (herunder hepatocellulært karcinom).

Resultater fra den kliniske undersøgelse med pegylet interferon alfa-2b og ribavirin

I et multicenterforsøg blev børn og unge i alderen 3 til 17 år med kompenseret kronisk hepatitis C og påviselig HCV-RNA behandlet med peginterferon alfa-2b 60 µg/m² én gang ugentligt plus ribavirin 15 mg/kg per dag i 24 eller 48 uger, baseret på HCV-genotype og virusbelastning ved *baseline*. Alle patienter skulle følges i 24 uger efter behandlingen. I alt 107 patienter fik behandling, hvoraf 52 % var kvinder, 89 % var kaukasiske, 67 % havde HCV-genotype 1, og 63 % var < 12 år. Populationen, der var tilmeldt, bestod hovedsageligt af børn med mild til moderat hepatitis C. På grund af mangel på data hos børn med svær sygdomsprogression og risikoen for bivirkninger skal forholdet mellem fordele og risici for kombinationen peginterferon alfa-2b og ribavirin overvejes nøje hos denne population (se pkt. 4.4. i produktresuméerne for peginterferon alfa-2b og ribavirin). Undersøgelses resultater er sammenfattet i **Tabel 6**.

Tabel 6 Vedvarende virologisk responsrate (n,a,b (%)) hos tidligere ubehandlede børn og unge efter genotype og behandlingsvarighed – Alle forsøgspersoner n = 107		
	24 uger	48 uger
Alle genotyper	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotype 1	-	38/72 (53 %)
Genotype 2	14/15 (93 %)	-
Genotype 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotype 4	-	4/5 (80 %)

a: Respons på behandling blev defineret som ikke-detekterbar HCV-RNA ved uge 24 efter behandling, nedre detektionsgrænse = 125 IE/ml.

b: n = antallet af respondenter/antal patienter med given genotype, og fastsat behandlingsvarighed.

c: Patienter med genotype 3 og lav virusbelastning (< 600.000 IE/ml) skulle have behandling i 24 uger, mens patienter med genotype 3 og høj virusbelastning (≥ 600.000 IE/ml) skulle have behandling i 48 uger.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af IntronA blev undersøgt hos raske forsøgspersoner efter enkeltdoser på 5 millioner IE/m² og 10 millioner IE indgivet subkutant, ved doser på 5 millioner IE/m² indgivet intramuskulært og som en 30 minutters intravenøs infusion. De gennemsnitlige serumkoncentrationer af interferon efter subkutane og intramuskulære injektioner var sammenlignelige. C_{max} sås tre til 12 timer efter den laveste dosis og seks til otte timer efter den højeste dosis. Eliminationshalveringstiden af interferon-injektioner var henholdsvis cirka to til tre timer og seks til syv timer. Serumniveauerne var under detektionsgrænsen efter henholdsvis 16 og 24 timer efter injektionen. Både subkutan og intramuskulær indgift gav en biotilgængelighed på mere end 100 %.

Efter intravenøs indgift sås det maksimale interferonniveau (135-273 IE/ml) ved slutningen af infusionen, og herefter faldt det med en lidt hurtigere hastighed end efter subkutan eller intramuskulær indgift, idet det ikke kunne påvises fire timer efter infusion. Eliminationshalveringstiden var cirka to timer.

Urinkoncentrationen af interferon var under detektionsgrænsen efter indgift ved alle tre indgiftsmåder.

Undersøgelser af interferonneutraliserende faktor har været udført på serumprøver fra patienter, som fik IntronA i kliniske undersøgelser udført af Schering-Plough. Interferonneutraliserende faktorer er antistoffer, som neutraliserer den antivirale virkning af interferon. Den kliniske hyppighed af neutraliserende faktorer, som udvikledes hos cancerpatienter, der blev behandlet systemisk, var 2,9 % og hos patienter med kronisk hepatitis 6,2 %. De fundne titre var lave i næsten alle tilfælde og har normalt ikke medført tab af respons eller andre autoimmune fænomener. Hos patienter med hepatitis er der ikke observeret tab af respons, tilsyneladende på grund af de lave titre.

Børn og unge

Flerdosis farmakokinetiske egenskaber for IntronA injektionsvæske og ribavirin kapsler hos børn og unge med kronisk hepatitis C i alderen 5 til 16 år er opsummeret i **Tabel 7**. Farmakokinetikken for IntronA og ribavirin (dosis-normaliseret) er ens hos voksne og børn eller unge.

Tabel 7 Gennemsnitlig (% CV) flerdosis farmakokinetiske parametre for IntronA og ribavirin kapsler ved indgift til børn eller unge med kronisk hepatitis C		
PARAMETER	Ribavirin 15 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (n = 17)	IntronA 3 MIE/m ² 3 gange om ugen (n = 54)
T _{max} (timer)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Tilsyneladende clearance l/time/kg	0,27 (27)	Ikke udført

*AUC₁₂ (ng.time/ml) for ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IE.time/ml) for IntronA

Overførsel til sædvæske

Der er foretaget undersøgelser af overførsel af ribavirin via sæd. Ribavirin-koncentrationen i sædvæske er cirka to gange højere end i serum. Den systemiske eksponering for ribavirin er imidlertid blevet vurderet hos en kvindelig partner efter samleje med en behandlet patient, og den forbliver yderst begrænset sammenlignet med den terapeutiske plasma-koncentration af ribavirin.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Skønt interferon almindeligvis anerkendes som værende artsspecifik, blev toksikologiske undersøgelser i dyr udført. Injektioner med human rekombinant interferon alfa-2b i op til tre måneder har ikke vist tegn på toksicitet hos mus, rotter og kaniner. Daglige doser til cynomolgus aber med 20×10^6 IE/kg/dag i 3 måneder forårsagede ingen mærkbar toksicitet. Toksicitet blev påvist i aber, der fik 100×10^6 IE/kg/dag i 3 måneder.

I undersøgelser af interferon anvendelse i ikke-humane primater har forstyrrelser i menstruationscyklus været set (se pkt. 4.4).

Resultater fra dyrereproduktionsundersøgelser indikerer, at rekombinant interferon alfa-2b ikke var teratogent hos rotter eller kaniner, ej heller påvirkede det i skadelig grad graviditet, fosterudvikling eller reproduktionsevne i efterkommere af behandlede rotter. Interferon alfa-2b er vist til at have abortfremkaldende virkninger hos *Macaca mulatta* (rhesus aber) ved 90 og 180 gange den anbefalede intramuskulære eller subkutane dosis på 2 millioner IE/m². Abort blev observeret i alle dosisgrupper (7,5 millioner, 15 millioner og 30 millioner IE/kg), og var statistisk signifikant mod kontrolgruppen for medium- og højdosisgrupperne (svarende til 90 og 180 gange den anbefalede intramuskulære eller subkutane dosis på 2 millioner IE/m²). Høje doser af andre former af interferon alfa og beta er kendt for at producere dosisrelateret anovulatorisk og abortfremkaldende virkning hos rhesus aber.

Mutagenicitetsundersøgelser med interferon alfa-2b afslørede ingen bivirkninger.

IntronA plus ribavirin

Ingen undersøgelser er blevet udført i unge dyr med henblik på at undersøge virkningen af behandling med interferon alfa-2b på vækst, udvikling, seksuel modning og opførsel. Non-kliniske toksicitetsresultater i unge dyr viste en mindre dosisrelateret nedsættelse i den totale vækst hos neonatale rotter behandlet med ribavirin (se pkt. 5.3 af produktresuméet for Rebetol, hvis IntronA skal gives i kombination med ribavirin).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Dinatriumphosphat vandfri
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Dinatriumedetat

Natriumchlorid
M-cresol
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder.

Inden for holdbarhedsperioden kan opløsningen under transport opbevares ved eller under 25°C i op til syv dage inden anvendelse. IntronA kan sættes tilbage i køleskab på et hvilket som helst tidspunkt i denne syv dages periode. Hvis præparatet ikke anvendes i løbet af denne syv dages periode, kan det ikke sættes tilbage i køleskabet, men skal destrueres.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Må ikke nedfryses.

For opbevaringsforhold for lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,5 ml opløsning (svarende til 3 MIE) er emballeret i et enkelt-dosis hætteglas (type I glas), med en prop (halobutylgummi) i et aftageligt segl (aluminium) med en hætte (polypropylen).

IntronA fås som:

- Pakning med 1 hætteglas
- Pakning med 1 hætteglas, 1 injektionssprøjte a 1 ml, 1 kanyler og 1 renseserviet
- Pakning med 6 hætteglas, 6 injektionssprøjter a 1 ml, 6 kanyler og 6 renseservietter
- Pakning med 12 hætteglas, 12 injektionssprøjter a 1 ml, 12 kanyler og 12 renseservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke alle formuleringer og styrker er hensigtsmæssige for visse indikationer. Vær sikker på at vælge en hensigtsmæssig formulering og styrke.

IntronA injektionsvæske-/infusionsvæske, opløsning kan injiceres direkte efter at den foreskrevne dosis er trukket op fra hætteglasset med en steril injektionssprøjte.

Detaljerede instruktioner til den subkutane anvendelse af præparatet følger med indlægssedlen (se "Sådan injicerer du selv IntronA").

Tilberedning af IntronA til intravenøs infusion: Infusionsvæsken bør tilberedes umiddelbart før brug. Enhver størrelse hætteglas kan anvendes til at måle den nødvendige dosis, men slutkoncentrationen af interferon i natriumchloridopløsning må ikke være mindre end 0,3 millioner IE/ml. Den beregnede mængde IntronA trækkes op af hætteglasset (glassene), tilsættes til 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning i en PVC pose eller glasflaske til intravenøs anvendelse og indgives over 20 minutter

Intet andet lægemiddel må infunderes samtidig med IntronA.

I lighed med alle parenterale lægemidler undersøges IntronA, injektionsvæske-/infusionsvæske, opløsning visuelt for partikler og misfarvning før brugen. Opløsningen skal være klar og farveløs.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 9. marts 2000
Dato for seneste fornyelse: 9. marts 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

IntronA 5 millioner IE/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas med injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder 5 millioner IE rekombinant interferon alfa-2b, produceret i *E. coli* ved rekombinant DNA-teknologi, i 0,5 ml opløsning.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske-/infusionsvæske, opløsning.
Klar og farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kronisk hepatitis B

Behandling af voksne patienter med kronisk hepatitis B forbundet med tegn på hepatitis B virusreplikation (tilstedeværelse af DNA fra hepatitis B-virus (HBV-DNA) og hepatitis B-antigen (HBeAg), forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) og histologisk påvist aktiv leverinflammation og/eller fibrose.

Kronisk hepatitis C

Før behandling med IntronA påbegyndes, bør resultaterne fra de kliniske studier, som sammenligner IntronA med pegyleret interferon, tages i betragtning (se pkt. 5.1).

Voksne patienter

IntronA er beregnet til behandling af voksne patienter med kronisk hepatitis C, som har forhøjede transaminaser uden leverdekompensation, og som er positive for hepatitis C virus-RNA (HCV-RNA) (se pkt. 4.4).

Den bedste måde at anvende IntronA ved denne indikation er i kombination med ribavirin.

Børn i alderen 3 år eller ældre samt unge

IntronA er – i kombination med ribavirin – indikeret til behandling af børn i alderen 3 år eller ældre samt unge, som lider af tidligere ubehandlet kronisk hepatitis C uden leverdekompensation, og som er positive for HCV-RNA.

Ved beslutning om ikke at udsætte behandlingen til barnet er voksent, er det vigtigt at betænke, at kombinationsbehandlingen forårsagede væksthæmning, som medførte reduceret sluthøjde hos nogle patienter.

Beslutningen om at behandle bør tages individuelt fra patient til patient (se pkt. 4.4).

Hårcelleleukæmi

Behandling af patienter med hårcelleleukæmi.

Kronisk myeloid leukæmi

Monoterapi

Behandling af voksne patienter med Philadelphia kromosom eller bcr/abl translokationspositiv kronisk myeloid leukæmi.

Klinisk erfaring indikerer, at et hæmatologisk og cytogenetisk større/mindre respons er opnåeligt hos størstedelen af behandlede patienter. Et større cytogenetisk respons er defineret som $< 34\%$ Ph⁺ leukæmiske celler i knoglemarven, mens et mindre respons er $\geq 34\%$, men $< 90\%$ Ph⁺ celler i marven.

Kombinationsbehandling

Kombinationen af interferon alfa-2b og cytarabin (Ara-C) givet under de første 12 måneders behandling har vist signifikant at øge hyppigheden af større cytogenetisk respons og signifikant at forlænge den samlede overlevelse efter 3 år sammenlignet med interferon alfa-2b givet alene.

Myelomatose

Som vedligeholdelsesbehandling hos patienter, som har opnået objektiv remission (mere end 50 % reduktion i myeloid protein) efter initial induktionskemoterapi.

Nuværende kliniske erfaringer indikerer, at vedligeholdelsesbehandling med interferon alfa-2b forlænger plateaufasen. Imidlertid er virkning på den samlede overlevelse ikke afgørende bevist.

Follikulært lymfom

Behandling af follikulær lymfom med stor tumorbyrde i kombination med passende induktionskemoterapi, såsom CHOP-lignende regimer. Stor tumorbyrde er defineret som at have mindst et af følgende kriterier: Stor tumorbyrde (> 7 cm), involvering af mindst tre nodale områder (hver > 3 cm), systemiske symptomer (vægttab $> 10\%$, feber $> 38^{\circ}\text{C}$ i mere end 8 dage, eller natlige svedeture), splenomegali til under navlen, obstruktion af større organ eller kompressionssyndrom, orbital eller epidural involvering, serøs eksudation eller leukæmi.

Karcinoid tumor

Behandling af carcinoide tumorer med lymfesvulst eller levermetastaser og med "carcinoid syndrom".

Malignt melanom

Supplerende behandling hos patienter, som er sygdomsfri efter operation, men har høj risiko for tilbagefald, for eksempel patienter med primær eller recidiverende (klinisk eller patologisk) lymfeknudepåvirkning.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres af en læge med erfaring i behandling af sygdommen.

Ikke alle formuleringer og styrker er hensigtsmæssige for visse indikationer. Hensigtsmæssig formulering og styrke skal vælges.

Hvis der opstår bivirkninger under behandling med IntronA uanset indikation skal dosis justeres eller behandlingen afbrydes midlertidigt, indtil bivirkningerne aftager. Hvis der opstår vedvarende eller tilbagevendende intolerance til trods for tilstrækkelig dosisjustering, eller hvis sygdommen progredierer, skal behandling med IntronA afbrydes. Ved subkutan dosering i forbindelse med vedligeholdelsesbehandling kan lægen beslutte, om patienten selv kan injicere dosis.

Kronisk hepatitis B

Den anbefalede dosering er fra 5 til 10 millioner IE, givet subkutant tre gange om ugen (hver anden dag) i en periode på 4-6 måneder.

Den givne dosis skal reduceres med 50 % i tilfælde af forekomst af hæmatologiske lidelser (hvide blodlegemer $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocytter $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocytter $< 100.000/\text{mm}^3$). Behandlingen skal seponeres i tilfælde af svær leukopeni ($< 1.200/\text{mm}^3$), svær neutropeni ($< 750/\text{mm}^3$) eller svær trombocytopeni ($< 70.000/\text{mm}^3$).

For alle patienter gælder, at hvis der ikke ses nogen forbedring i serum HBV-DNA efter 3 til 4 måneders behandling (ved den højeste tolererede dosis), skal IntronA-behandlingen afbrydes.

Kronisk hepatitis C

Voksne

IntronA indgives subkutan i en dosis på 3 millioner IE tre gange om ugen (hver anden dag) til voksne patienter, både anvendt som monoterapi og i kombination med ribavirin.

Børn i alderen 3 år eller derover og unge

IntronA 3 millioner IE/m² indgives subkutan 3 gange om ugen (hver anden dag) i kombination med ribavirin kapsler eller oral opløsning indgivet oralt fordelt på to daglige doser til et måltid (morgen og aften).

(Se produktresumé for ribavirinkapsler med henblik på dosering af ribavirinkapsler og retningslinjerne for dosisjustering ved kombinationsbehandling. For pædiatriske patienter, der vejer < 47 kg eller ikke kan synke kapsler, se produktresumé for ribavirin oral opløsning.)

Relaps patienter (voksne)

IntronA anvendes i kombination med ribavirin. På baggrund af resultater fra kliniske undersøgelser, i hvilke data er til rådighed for 6 måneders behandling, anbefales det, at patienter behandles med IntronA i kombination med ribavirin i 6 måneder.

Naive patienter (voksne)

Virningen af IntronA er øget ved indgift i kombination med ribavirin. IntronA bør hovedsageligt gives alene i tilfælde af intolerance eller kontraindikation for ribavirin.

- IntronA i kombination med ribavirin

På baggrund af resultater fra kliniske undersøgelser, i hvilke data er til rådighed for 12 måneders behandling, anbefales det, at patienter behandles med IntronA i kombination med ribavirin i mindst 6 måneder.

Behandling bør fortsættes i yderligere en 6-måneders periode (det vil sige i alt 12 måneder) hos patienter, der udviser negativ HCV-RNA ved 6 måneder, og ved viral genotype 1 (bestemt ved en prøve før behandling) og høj virusmængde før behandling.

Andre negative prognostiske faktorer (alder > 40 år, hankøn, bridging fibrose) bør tages i betragtning ved fortsat behandling til 12 måneder.

I kliniske undersøgelser blev patienter, som ikke udviste virologisk respons efter 6 måneders behandling (HCV-RNA under nedre detektionsgrænse), ikke vedvarende virologiske respondere (HCV-RNA under nedre detektionsgrænse 6 måneder efter ophørt behandling).

- IntronA alene

Den optimale behandlingsvarighed med IntronA alene er endnu ikke fuldstændig fastsat, men en behandling på mellem 12 og 18 måneder anbefales.

Det anbefales, at patienter behandles med IntronA alene i mindst 3 til 4 måneder, hvorefter HCV-RNA status bør bestemmes. Behandling bør fortsættes hos patienter, der udviser negativ HCV-RNA.

Naive patienter (børn og unge)

Imidlertid er virkning ved IntronA i kombination med ribavirin er blevet undersøgt hos børn og unge, der ikke tidligere har været behandlet for kronisk hepatitis C.

Varighed af behandling for børn og unge

- **Genotype 1:** Den anbefalede behandlingsvarighed er et år. Patienter, der ikke opnår virologisk respons efter 12 uger, har meget lille sandsynlighed for at blive vedvarende virologiske respondenter (negativ prædiktiv værdi 96 %). Det anbefales derfor, at behandlingen af børn og unge patienter, der får IntronA/ribavirin-kombination, afbrydes, hvis deres uge 12 HCV-RNA

falder $< 2 \log_{10}$ i forhold til før behandlingen, eller hvis de har detekterbar HCV-RNA i behandlingsuge 24.

- Genotype 2/3: Den anbefalede behandlingsvarighed er 24 uger.

Hårcelleleukæmi

Den anbefalede dosering er 2 millioner IE/m² givet subkutant tre gange om ugen (hver anden dag) for både splenektomerede og ikke splenektomerede patienter. For de fleste patienter med hårcelleleukæmi kan ses normalisering af en eller flere hæmatologiske variable inden for en til to måneders IntronA-behandling. Forbedring i alle tre hæmatologiske variable (granulocytaltal, trombocytaltal og hæmoglobinniveau) kan kræve seks måneder eller mere. Denne dosering fastholdes, med mindre sygdommen progredierer hurtigt, eller hvis der opstår alvorlig intolerance.

Kronisk myeloid leukæmi

Den anbefalede dosering af IntronA er 4 til 5 millioner IE/m² givet dagligt subkutant. Nogle patienter har vist at have gavn af IntronA 5 millioner IE/m² indgivet dagligt subkutant i forbindelse med cytarabin (Ara-C) 20 mg/m² indgivet dagligt subkutant i 10 dage per måned (op til en maksimal daglig dosis på 40 mg). Når leucocytaltallet er under kontrol, bør den maksimalt tolererede dosis IntronA (4 til 5 millioner IE/m² daglig) indgives for at vedligeholde den hæmatologiske remission.

IntronA-behandling bør afbrydes efter 8 til 12 ugers behandling, hvis ikke mindst en partiel hæmatologisk remission eller en klinisk betydningsfuld cytoreduktion er opnået.

Myelomatose

Vedligeholdelsesbehandling

Hos patienter, som er i plateaufase (mere end 50 % reduktion af myelom-protein) efter initial induktionskemoterapi, kan interferon alfa-2b gives som monoterapi, subkutant i en dosering på 3 millioner IE/m² tre gange om ugen (hver anden dag).

Follikulært lymfom

Supplerende til kemoterapi kan interferon alfa-2b gives subkutant i en dosis på 5 millioner IE tre gange ugentlig (hver anden dag) i en periode på 18 måneder. CHOP-lignende regimer anbefales, men klinisk erfaring findes kun med CHVP (kombination af cyclophosphamid, doxorubicin, teniposid og prednisolon).

Carcinoid tumor

Den sædvanlige dosis er 5 millioner IE (3 til 9 millioner IE) givet subkutant tre gange om ugen (hver anden dag). Patienter med fremskreden sygdom kan have behov for en daglig dosis på 5 millioner IE. Behandlingen bør afbrydes midlertidigt under og efter kirurgi. Behandlingen bør fortsætte, så længe patienten responderer på interferon alfa-2b behandling.

Malignt melanom

Som induktionsterapi gives interferon alfa-2b intravenøst i en dosis på 20 millioner IE/m² dagligt i fem dage om ugen i en fire ugers periode; den beregnede interferon alfa-2b dosis sættes til natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning og gives som en 20 minutters infusion (se pkt. 6.6). Som vedligeholdelsesbehandling er den anbefalede dosis 10 millioner IE/m² indgivet subkutant tre gange om ugen (hver anden dag) i 48 uger.

Hvis der udvikles alvorlige bivirkninger under interferon alfa-2b behandlingen, især hvis granulocytaltallet falder til $< 500/\text{mm}^3$ eller alaninaminotransferase/aspartataminotransferase (ALAT/ASAT) stiger til > 5 gange den øvre normalgrænse, skal behandlingen midlertidigt afbrydes, indtil bivirkningen aftager. Interferon alfa-2b behandlingen bør genstartes med 50 % af den tidligere dosis. Hvis intolerance vedvarer efter dosisjustering, eller hvis granulocytaltallet falder til $< 250/\text{mm}^3$ eller ALAT/ASAT stiger til > 10 gange den øvre normalgrænse, skal interferon alfa-2b behandling afbrydes.

Skønt den optimale (minimale) dosis for opnåelse af den fulde kliniske virkning er ukendt, skal patienterne behandles med de anbefalede doser, dog med dosisreduktion ved toxicitet som angivet.

IntronA kan indgives ved brug af enten glas- eller plastik-éngangsinjektionssprøjter.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Anamnese med alvorlig tidligere hjertesygdom, såsom ukontrolleret hjerteinsufficiens, nylig myokardieinfarkt, svære arytmi-lidelser.
- Alvorlig nyre- eller leverlidelse, inklusive lidelser forårsaget af metastaser.
- Epilepsi og/eller kompromitteret centralnervesystem (CNS) funktion (se pkt. 4.4).
- Kronisk hepatitis med dekompenaseret levercirrose.
- Kronisk hepatitis hos patienter, som bliver eller for nylig er blevet behandlet med immunsuppressive stoffer, bortset fra nedtrapning af korttids-kortikosteroid.
- Autoimmun hepatitis eller tidligere autoimmun sygdom. Immunsupprimerede transplantationsrecipienter.
- Tidligere thyroideasygdom, medmindre den er velkontrolleret med konventionel behandling.
- IntronA i kombination med telbivudin.

Børn og unge

- Nuværende eller tidligere alvorlig psykiatrisk lidelse, især alvorlig depression, selvmordstanker eller selvmordsforsøg.

Kombinationsbehandling med ribavirin

Se tillige ribavirin-produktresumé, hvis IntronA skal indgives i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatitis C.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Psykiatriske sygdomme og sygdomme i centralnervesystemet (CNS)

Alvorlige CNS-påvirkninger, særlig depression, selvmordstanker og selvmordsforsøg er set hos nogle patienter under IntronA-behandling, og selv efter behandlingsophør især under 6-måneders opfølgningsperioden. Blandt børn og unge behandlet med IntronA i kombination med ribavirin blev selvmordstanker eller -forsøg rapporteret oftere end hos voksne patienter (2,4 % mod 1 %) under behandling og under den 6-måneders opfølgning efter behandling. Som hos voksne patienter oplevede børn og unge andre psykiatriske bivirkninger (såsom depression, emotionel labilitet og dødsønske). Andre CNS-påvirkninger inklusive aggressiv opførsel (sometider rettet mod andre såsom drabstanker), bipolare lidelser, mani, forvirring og ændret mental tilstand, er blevet set med alfa interferoner. Patienter bør følges nøje for eventuelle tegn eller symptomer på psykiatriske lidelser. Hvis sådanne symptomer forekommer, skal den foreskrivende læge være opmærksom på den potentielle alvor af disse bivirkninger, og behovet for passende terapeutisk håndtering bør overvejes. Hvis psykiatriske symptomer vedvarer eller forværres, eller selvmords- eller drabstanker identificeres, anbefales det, at behandling med IntronA afbrydes, og patienten følges med passende psykiatrisk intervention.

Patienter med aktuelle eller tidligere alvorlige psykiatriske lidelser:

Hvis behandling med interferon alfa-2b vurderes nødvendig hos voksne patienter med eksisterende eller tidligere alvorlige psykiatriske lidelser, bør denne kun initieres efter en passende individualiseret diagnosticering og terapeutisk håndtering af den psykiatriske lidelse er blevet sikret.

- Brug af interferon alfa-2b hos børn og unge med aktuelle eller tidligere alvorlige psykiatriske lidelser er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Patienter med misbrug:

HCV-inficerede patienter, der samtidig er misbrugere (af alkohol, cannabis osv.) har en øget risiko for udvikling af psykiske lidelser eller forværring af allerede eksisterende psykiske lidelser under behandling med interferon alfa. Hvis behandling med interferon alfa vurderes nødvendig hos disse patienter, skal tilstedeværelsen af samtidig psykisk sygdom og potentialet for andet misbrug vurderes.

omhyggeligt og håndteres i tilstrækkelig grad, før behandling startes. Om nødvendigt bør en interdisciplinær tilgang, der involverer en psykiatrisk behandler eller misbrugsspecialist overvejes, for at evaluere, behandle og følge patienten. Patienten bør overvåges nøje under behandlingen, og også efter behandlingen er ophørt. Tidlig intervention over for tilbagevendende psykiske lidelser og misbrug eller udvikling heraf anbefales.

Børn og unge: Vækst og udvikling (kronisk hepatitis C)

Under behandlingsforløbet med interferon (standard og pegyleret)/ribavirin i kombinationsbehandling, der varede op til 48 uger hos patienter i alderen 3 til 17 år, var vægttab og væksthæmning almindeligt (se pkt. 4.8 og 5.1). Tilgængelige langtidsdata hos børn i kombinationsbehandling med standard-interferon/ribavirin indikerer også betragtelig højdereduktion (> 15 percentilreduktion i højdepercentilen i sammenligning med *baseline*) hos 21 % af børnene (n=20), til trods for at børnene ikke har været behandlet i mere end 5 år. Sluthøjden var tilgængelig for 14 af disse børn og viste, at 12 fortsat udviste manglende højdevækst > 15 percentiler 10-12 år efter afsluttet behandling.

Case by case fordel/risiko-vurdering hos børn:

Den forventede fordel ved behandling skal nøje vægtes mod de sikkerhedsresultater observeret hos børn og unge i de kliniske forsøg (se pkt. 4.8 og 5.1).

- Det er vigtigt at overveje, at kombinationsbehandlingen inducerede væksthæmning, som medførte reduceret sluthøjde hos nogle patienter.
- Denne risiko skal vægtes mod sygdoms karakteristika hos barnet, såsom tegn på sygdomsudvikling (især fibrose), co-morbiditet der kan have en negativ virkning på sygdomsudviklingen (såsom hiv co-infektion) såvel som prognostiske faktorer på respons (HCV-genotype og virusbelastning).

Hvis det er muligt, bør barnet behandles efter pubertetens vækstspurt for at reducere risikoen for væksthæmning. Der er ingen langtidsdata af virkningen på kønsmodning.

Overfølsomhedsreaktioner

Akutte overfølsomhedsreaktioner (såsom urticaria, angioødem, bronkokonstriktion, anafylaksi) over for interferon alfa-2b har sjældent været observeret under IntronA-behandling. Hvis en sådan reaktion opstår, skal behandlingen afbrydes og nødvendig medicinsk behandling påbegyndes. Forbigående udslæt nødvendiggør ikke afbrydelse af behandlingen.

Bivirkninger, herunder forlængelse af koagulationsmarkører og leverabnormaliteter

Moderate til alvorlige bivirkninger kan nødvendiggøre justering af patientens dosering eller i nogle tilfælde afbrydelse af IntronA-behandling. IntronA øger risikoen for leverdekomensation og død hos patienter med cirrose.

Behandling med IntronA bør afbrydes hos patienter med kronisk hepatitis, som udvikler forlængelse af koagulationsmarkører, der kan være tegn på leverinsufficiens.

Enhver patient, der viser unormal leverfunktion under IntronA-behandlingen, skal følges tæt og behandlingen skal afbrydes, hvis der er tegn og symptomer på forværring.

Leverenzymmer og leverfunktion skal monitoreres tæt hos patienter med cirrose.

Hypotension

Hypotension kan opstå under eller op til to dage efter IntronA-behandling og kan kræve understøttende behandling.

Behovet for tilstrækkelig hydrering

Tilstrækkelig hydreringstilstand skal opretholdes hos patienter, der gennemgår IntronA-behandling, idet hypotension på grund af væskemangel er set hos nogle patienter. Væsketilskud kan blive nødvendig.

Feber

Da feber kan ses sammen med de influenzalignende reaktioner, der sædvanligvis rapporteres under interferonbehandling, bør andre årsager til vedvarende feber udelukkes.

Patienter med invaliderende medicinske tilstande

IntronA skal anvendes med forsigtighed hos patienter med invaliderende sygdom, som for eksempel patienter med tidligere lungesygdom (såsom kronisk obstruktiv lungesygdom) eller diabetes mellitus med tendens til ketoacidosis. Varsomhed skal ligeledes iagttages hos patienter med koagulationsforstyrrelser (såsom thrombophlebitis, lungeemboli) eller alvorlig myelosuppression.

Pulmonale forhold

Lungeinfiltrat, pneumonitis og pneumonia, undertiden resulterende i dødsfald, er sjældent blevet observeret hos interferon-alfa behandlede patienter, inklusive de, som er behandlet med IntronA. Ætiologien er ikke fastlagt. Disse symptomer er blevet rapporteret oftere, når shosaikoto, en kinesisk urtemedicin, gives samtidig med interferon-alfa (se pkt. 4.5). Enhver patient, som udvikler feber, hoste, kortåndethed eller andre åndedrætssymptomer, bør have taget røntgen af thorax. Hvis røntgen af thorax viser lungeinfiltrat eller der er tegn på lungefunktionsnedsættelse, skal patienten følges nøje, og hvis det skønnes nødvendigt, skal interferon-alfa behandlingen afbrydes. Mens dette er rapporteret oftere hos patienter med kronisk hepatitis C behandlet med interferon-alfa, er det også rapporteret hos patienter med onkologiske sygdomme behandlet med interferon-alfa. Hurtig afbrydelse af interferon-alfa indgift og behandling med kortikosteroider synes at være forbundet med ophør af pulmonale bivirkninger.

Okulære bivirkninger

Okulære bivirkninger (se pkt. 4.8) inklusive nethindehæmoragi, "uldtotter", serøs nethindeløsning og arterie- eller veneokklusion i nethinden er blevet rapporteret i sjældne tilfælde efter behandling med alfa interferoner. Alle patienter bør have foretaget en *baseline* øjenundersøgelse. Enhver patient, som klager over forandringer i den visuelle skarphed eller synsfeltet, eller rapporterer om andre oftalmologiske symptomer under behandling med IntronA, skal straks have foretaget en fuldstændig øjenundersøgelse. Regelmæssige synsundersøgelser under IntronA-behandling anbefales især hos patienter med sygdomme, der kan være forbundet med retinopati, såsom diabetes mellitus eller hypertension. Sponering af IntronA bør overvejes hos patienter, som udvikler nye eller forværrede oftalmologiske lidelser.

Sløvhed, koma og encefalopati

Mere signifikant omtågethed samt koma, inklusive tilfælde af encefalopati, er set hos nogle patienter, sædvanligvis hos ældre patienter behandlet med højere doser. Selv om disse effekter sædvanligvis er reversible, tog fuld restitution op til 3 uger hos nogle få patienter. Meget sjældent er der set kramper ved høje doser af IntronA.

Patienter med præ-eksisterende hjerteanomaler

Voksne patienter med tidligere hjerteinsufficiens, myokardieinfarkt og/eller tidligere eller eksisterende arytmisygdomme, som kræver IntronA-behandling, skal følges tæt. De patienter, som har haft hjerteanomaler og/eller er i fremskreden cancerstadiet, skal have taget elektrokardiogram før og under behandling. Hjerterytmier (især supraventrikulære) responderer normalt på sædvanlig behandling, men sponering af IntronA-behandling kan være nødvendig. Der er ingen resultater hos børn eller unge med tidligere hjertesygdom.

Hypertriglyceridæmi

Der er set hypertriglyceridæmi og forværring af hypertriglyceridæmi, undertiden alvorlig. Derfor anbefales overvågning af lipidniveauer.

Patienter med psoriasis eller sarcoidosis

På grund af rapporter med interferon alfa og akut forværring af tidligere psoriasislidelse og sarcoidosis, anbefales brug af IntronA hos patienter med psoriasis eller sarcoidosis kun, hvis den forventede gavnlige virkning opvejer den mulige risiko.

Afstødning af nyre- og levertransplantat

Tidlige resultater indikerer, at interferon alfa behandling kan forbindes med en øget incidens af afstødning efter nyretransplantation. Afstødning efter levertransplantation er også rapporteret.

Auto-antistoffer og autoimmune lidelser

Udvikling af auto-antistoffer og autoimmune lidelser er blevet rapporteret under behandling med alfa interferoner. Patienter, der er prædisponerede for udviklingen af autoimmune lidelser, kan have øget risiko. Patienter med sygdomstegn eller symptomer, der er forenelige med autoimmune lidelser, bør evalueres nøje, og fordel versus risici ved fortsat interferonbehandling bør revurderes (se også pkt. 4.4 Kronisk hepatitis C, Monoterapi (unormal thyroideafunction) og pkt. 4.8).

Tilfælde af Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndrom har været rapporteret hos patienter med kronisk hepatitis C, der blev behandlet med interferon. Dette syndrom er en granulomatøs inflammatorisk lidelse, der kan påvirke synet, hørelsen, hjernehinden og huden. Hvis der er mistanke om VKH syndrom, bør antiviral behandling stoppes og kortikosteroid behandling diskuteres (se pkt. 4.8).

Samtidig kemoterapi

Indgift af IntronA i kombination med andre kemoterapeutika (såsom Ara-C, cyclophosphamid, doxorubicin, teniposid) kan føre til forøget risiko for toksicitet (sværhedsgrad og varighed), som kan være livstruende eller fatal som et resultat af det samtidigt indgivne lægemiddel. De mest almindeligt rapporterede potentielle livstruende eller fatale bivirkninger inkluderer mucositis, diarré, neutropeni, nyreinsufficiens og elektrolytforstyrrelse. På grund af risikoen for forøget toksicitet, er omhyggelige dosisjusteringer påkrævet med hensyn til IntronA og de samtidige kemoterapeutika (se pkt. 4.5). Når IntronA anvendes med hydroxyurinstof, kan hyppigheden og sværhedsgraden af kutan vasculitis øges.

Kronisk hepatitis C

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se tillige produktresuméet for ribavirin hvis IntronA skal indgives i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatitis C.

Alle patienter i de kliniske undersøgelser af kronisk hepatitis C fik foretaget leverbiopsi før inklusion, men i visse tilfælde (for eksempel patienter med genotype 2 og 3), kan behandling være mulig uden histologisk verifikation. Gældende behandlingsvejledninger bør overvejes med hensyn til, om en leverbiopsi er nødvendig før behandling initieres.

Monoterapi

Voksne patienter, som var i behandling med IntronA for kronisk hepatitis C, viste med mindre hyppighed unormal thyroideafunction, enten hypothyroidisme eller hyperthyroidisme. I kliniske undersøgelser med IntronA-behandling udviklede 2,8 % af patienterne unormal thyroideafunction. Forandringerne kunne kontrolleres med konventionel behandling for thyroeadysfunktion. Mekanismen med hvilken IntronA kan ændre thyroideafunctionen er ukendt. Før påbegyndelse med IntronA-behandling af kronisk hepatitis C, bør thyroestimulerende hormon (TSH) koncentrationen måles. Unormal thyroideafunction på dette tidspunkt bør behandles med konventionel behandling. IntronA-behandling kan påbegyndes, hvis TSH-koncentrationen kan holdes på normalt niveau med behandling. Hvis en patient under IntronA-behandling udvikler symptomer, der tyder på thyroeadysfunktion, skal man undersøge TSH-koncentrationen. I tilfælde af thyroeadysfunktion kan IntronA-behandling fortsættes, hvis TSH-koncentrationen kan holdes i normalområdet ved relevant behandling. Seponering af IntronA-behandling har ikke ændret thyroeadysfunktion opstået under behandlingen (se også supplerende thyroeamonitorering specifikt for børn og unge).

Supplerende thyroeamonitorering specifikt for børn og unge

Omtrent 12 % af børn behandlet i kombinationsterapi med interferon alfa-2b og ribavirin fik øget thyroeastimulerende hormon (TSH). Yderligere 4 % havde et forbigående fald til under den nedre normalgrænse. Inden initiering af IntronA-behandling skal TSH-niveauet evalueres, og mulige thyroeaabnormaliteter detekteret på dette tidspunkt skal behandles med konventionel behandling. IntronA-behandling kan initieres, hvis TSH-niveauet kan fastholdes inden for normalområdet med medicinsk behandling. Thyroeadysfunktion har været observeret under behandling med interferon alfa-2b og ribavirin. Hvis thyroeaabnormaliteter detekteres, bør patientens thyroeastatus evalueres, og passende behandling initieres efter klinisk overvejelse. Børn og unge bør monitoreres hver 3. måned for tegn på thyroeadysfunktion (f.eks. TSH).

Samtidig infektion med HCV/hiv

Patienter, der samtidig er inficeret med hiv og modtager høj-aktiv anti-retroviral terapi (HAART), kan have øget risiko for at udvikle mælkesyreacidose. Forsigtighed bør udvises, når IntronA og ribavirin adderes til HAART terapi (se produktresuméet for ribavirin). Patienter behandlet med IntronA og ribavirin kombinationsbehandling og zidovudin kan have øget risiko for at udvikle anæmi.

Co-inficerede patienter med fremskreden cirrhose, der får HAART, kan have øget risiko for nedsat leverfunktion og død. Supplerende behandling med alfa interferoner alene eller i kombination med ribavirin kan medføre øget risiko for denne undergruppe af patienter.

Co-infektion med HCV/HBV

Der er rapporteret om tilfælde af reaktivering af hepatitis B (nogle med alvorlige konsekvenser) hos patienter, der er co-inficerede med hepatitis B- og hepatitis C-virus, som blev behandlet med interferon. Hyppigheden af denne slags reaktivering forekommer at være lav.

Alle patienter skal screenes for hepatitis B før initiering af behandling med interferon for hepatitis C. Patienter, der er co-inficerede med hepatitis B og C, skal herefter monitoreres og behandles i henhold til gældende kliniske vejledninger.

Dentale og parodontale lidelser

Dentale og parodontale lidelser, som kan føre til tab af tænder, er blevet rapporteret hos patienter, der fik IntronA og ribavirin kombinationsbehandling. Herudover kan mundtørhed have en skadelig virkning på tænder og mundslimhinder under langtidsbehandling med kombinationen af IntronA og ribavirin. Patienter bør børste deres tænder omhyggeligt to gange daglig og have regelmæssige tandeftersyn. Nogle patienter kan desuden opleve opkastning. Hvis denne reaktion forekommer, bør de anbefales at skylle deres mund omhyggeligt bagefter.

Laboratorieundersøgelser

Standard hæmatologiske prøver og klinisk-kemiske blodundersøgelser (komplet blodtælling og differentialtælling, trombocytal, elektrolytter, leverenzymmer, serum-protein, serum-bilirubin og serum-kreatinin) bør udføres hos alle patienter før og med faste intervaller under systemisk IntronA-behandling.

Under behandling af hepatitis B eller C, anbefales det at udføre disse kontroller ved uge 1, 2, 4, 8, 12 og 16 samt hver anden måned derefter under hele behandlingen. Hvis ALAT blusser op under IntronA-behandling til større end eller lig med 2 gange basisniveau, kan man fortsætte IntronA-behandling med mindre der er tegn og symptomer på leversvigt. Under ALAT opblussen skal de følgende leverfunktionsprøver foretages med to-ugers mellemrum: ALAT, protrombintid, basisk fosfatase, albumin og bilirubin.

Hos patienter behandlet for malignt melanom bør leverfunktion og hvide blodlegemer (WBC) samt differentialtælling undersøges ugentligt under behandlingens induktionsfase og månedligt under vedligeholdelsesbehandlingen.

Virkning på fertilitet

Interferon kan forringe fertiliteten (se pkt. 4.6 og pkt. 5.3).

Vigtig information om nogle af indholdsstofferne i IntronA

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per 0,5 ml, dvs, det er hovedsaglig "natrium-fri".

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Narkotika, hypnotika og sedativa skal indgives med forsigtighed samtidig med IntronA.

Interaktioner mellem IntronA og andre lægemidler er ikke fuldt vurderet. Der bør udøves forsigtighed, når IntronA indgives i kombination med andre potentielt myelosuppressive midler.

Interferoner kan påvirke den oksidative metaboliske proces. Dette skal tages i betragtning ved samtidig behandling med præparater, der metaboliseres på denne måde, såsom xanthin-derivaterne theophyllin eller aminophyllin. Ved samtidig behandling med xanthin-præparater bør serum-theophyllin-niveau monitoreres og dosis om nødvendigt justeres.

Lungeinfiltrat, pneumonitis og pneumonia, undertiden resulterende i dødsfald, er sjældent blevet observeret hos interferon-alfa behandlede patienter, inklusive de, som er behandlet med IntronA. Ætiologien er ikke fastlagt. Disse symptomer er blevet rapporteret oftere, når shosaikoto, en kinesisk urtemedicin, gives samtidig med interferon-alfa (se pkt. 4.4).

Indgift af IntronA i kombination med andre kemoterapeutika (såsom Ara-C, cyclophosphamid, doxorubicin, teniposid) kan føre til forøget risiko for toksicitet (sværhedsgrad og varighed) (se pkt. 4.4).

Se tillige produktresumet for ribavirin hvis IntronA skal indgives i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatitis C.

Et klinisk forsøg der undersøgte kombinationen af telbivudin 600 mg dagligt og pegyleret interferon alfa-2a 180 mikrogram én gang ugentlig s.c., indikerer, at denne kombination er associeret med en øget risiko for udvikling af perifer neuropati. Mekanismen bag disse hændelser er ikke kendt (se punkterne 4.3, 4.4 og 4.5 i produktresumet for telbivudin). Derudover er telbivudins sikkerhed og virkning i kombination med interferoner ved behandling af kronisk hepatitis-B ikke blevet vist. Kombination af IntronA og telbivudin er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/Kontraception til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende effektiv kontraception under behandlingen. Nedsat serum-estradiol- og -progesteronkoncentration har været rapporteret hos kvinder behandlet med human leukocyt-interferon.

IntronA skal anvendes med forsigtighed hos fertile mænd.

Kombinationsbehandling med ribavirin

Ribavirin forårsager alvorlige fosterskader ved anvendelse under graviditet. Den yderste forsigtighed skal udvises for at undgå graviditet hos kvindelige patienter eller hos partnere af mandlige patienter, der får IntronA i kombination med ribavirin. Fertile kvinder skal anvende effektiv antikonception under behandling og 14 måneder efter behandlingen er afsluttet. Mandlige patienter eller deres kvindelige partnere skal anvende effektiv antikonception under behandling og i 7 måneder efter, behandlingen er afsluttet (Se produktresumet for ribavirin).

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af interferon alfa-2b hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. IntronA må kun anvendes under graviditet, hvis den mulige gavn berettiger den potentielle risiko for fosteret.

Kombinationsbehandling med ribavirin

Ribavirin-behandling er kontraindiceret, hos kvinder der er gravide.

Amning

Det vides ikke, om indholdsstofferne i præparatet udskilles i human mælk. På grund af risikoen for bivirkninger hos de ammede børn, bør amning afbrydes, før behandling påbegyndes.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Patienter bør informeres om, at de kan udvikle træthed, døsighed eller konfusion under behandling med IntronA, og derfor anbefales det, at de undgår at føre bil og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Se produktresuméet for ribavirin vedrørende ribavirinrelaterede bivirkninger, hvis IntronA skal indgives sammen med ribavirin til patienter med kronisk hepatitis C.

I kliniske undersøgelser foretaget i en lang række indikationer og i et bredt dosisområde (fra 6 MIE/m²/uge ved hårcelleleukæmi op til 100 MIE/m²/uge ved melanom) var de mest almindeligt rapporterede bivirkninger feber, træthed, hovedpine og myalgi. Feber og træthed var ofte reversible inden for 72 timer efter afbrydelse eller ophør af behandlingen.

Voksne

I kliniske undersøgelser udført hos patienter med hepatitis C, blev forsøgspersonerne behandlet med IntronA alene eller i kombination med ribavirin i et år. Alle patienter i disse undersøgelser fik 3 MIE IntronA tre gange om ugen. I **Tabel 1** er hyppigheden af patienter, der rapporterede (behandlingsrelaterede) bivirkninger, vist. Dette bygger på kliniske undersøgelser af naive patienter, der blev behandlet i et år. Sværhedsgraden var generelt let til moderat. De bivirkninger, der er listet i **Tabel 1**, er baseret på erfaringer fra kliniske undersøgelser og post-marketing. Indenfor systemorganklasserne, er bivirkningerne listet under overskrifter efter hyppighed under anvendelse af følgende kategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1 Bivirkninger rapporteret ved kliniske undersøgelser eller efter markedsføring af IntronA alene eller i kombination med ribavirin	
Systemorganklasser	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme Meget almindelig: Almindelig: Ikke almindelig: Sjælden: Ikke kendt:	Pharyngitis*, viral infektion* Bronkitis, sinusitis, herpes simplex (resistent), rhinitis Bakterieinfektion Lungebetændelse [§] , sepsis Reaktivering af hepatitis B hos HCV/HBV co-inficerede patienter
Blod og lymfesystem Meget almindelig: Almindelig: Sjælden: Ikke kendt:	Leukopeni Trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni Aplastisk anæmi Pure red cell aplasia, idiopatisk trombocytopenisk purpura, trombotisk trombocytopenisk purpura
Immunsystemet[§] Meget sjælden: Ikke kendt:	Sarkoidose, forværring af sarkoidose Systemisk lupus erythematosus, vaskulitis, reumatoid arthritis (ny eller forværret), Vogt-Koyanagi-Harada syndrom, akutte overfølsomhedsreaktioner inklusive urticaria, angioødem, bronkokonstriktion, anafylakse [§]
Det endokrine system Almindelig: Meget sjælden:	Hypothyroidisme [§] , hyperthyroidisme [§] Diabetes, forværret diabetes

Metabolisme og ernæring Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden:	Anoreksi Hypokalcæmi, dehydrering, hyperurikæmi, tørst Hyperglykæmi, hypertriglyceridæmi [§] , øget appetit
Psykiske forstyrrelser[§] Meget almindelig: Almindelig: Sjælden: Meget sjælden: Ikke kendt:	Depression, søvnløshed, angst, følelsesmæssig ustabilitet*, agitation, nervøsitet Forvirring, søvnforstyrrelser, nedsat libido Selvmordstanker Selvmord, selvmordsforsøg, aggressiv adfærd (nogle gange rettet mod andre), psykose inklusive hallucinationer Morderiske tanker, ændring af mental tilstand [§] , mani bipolare lidelser
Nervesystemet[§] Meget almindelig: Almindelig: Ikke almindelig: Meget sjælden: Ikke kendt:	Svimmelhed, hovedpine, koncentrationsbesvær, mundtørhed Tremor, paræstesi, hypæstesi, migræne, flushing, søvnighed, smagsforstyrrelser Perifer neuropati Cerebrovaskulær blødning, cerebrovaskulær iskæmi, kramper, bevidsthedsforstyrrelse, encefalopati Mononeuropatier, koma [§]
Øjne Meget almindelig: Almindelig: Sjælden: Ikke kendt:	Sløret syn Konjunktivitis, unormalt syn, forstyrrelse af tårekanalen, øjensmerte Retinal blødning [§] , retinopatier (inklusive makulært ødem), retinal arterie- eller veneobstruktion [§] , optisk neuritis, papilødem, tab af synsskarphe d eller synsfelt, slørede pletter [§] Serøs nethindeløsning
Øre og labyrint Almindelig: Meget sjælden:	Vertigo, tinnitus Høretab, høreforstyrrelser
Hjerte Almindelig: Ikke almindelig: Sjælden: Meget sjælden: Ikke kendt:	Palpitation, takykardi Perikarditis Kardiomyopati Myokardieinfarkt, hjerteiskæmi Hjerteinsufficiens, perikardieeffusion, arytm i
Vaskulære sygdomme Almindelig: Meget sjælden:	Hypertension Perifer iskæmi, hypotension [§]
Luftveje, thorax og mediastinum Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden: Ikke kendt:	Dyspnø*, hoste* Epistaxis, respiratorisk forstyrrelse, forstoppet næse, rinoré, hoste uden slim Lungeinfiltrationer [§] , lungebetændelse [§] Lungefibrose, pulmonal arteriel hypertension [#]
Mave-tarmkanalen Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden: Ikke kendt:	Kvalme/opkastning, mavesmerte, diarré, stomatitis, dyspepsi Ulcerativ stomatitis, smerte i øvre højre kvadrant, glossitis, tandkødsbetændelse, forstoppelse, løs afføring Pancreatitis, iskæmisk colitis, ulcerativ colitis, tandkødsblødning Periodontallidelse (ikke specificeret andetsteds), tandlidelse (ikke specificeret andetsteds) [§] , pigmentering af tungen

Lever og galdeveje Almindelig: Meget sjælden:	Hepatomegali Hepatotoksicitet, (inklusive letale tilfælde)
Hud og subkutane væv Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden:	Alopeci, pruritus*, tør hud*, udslæt*, øget svedtendens Psoriasis (ny eller forværret) [§] , makulopapuløst udslæt, erytematøst udslæt, eksem, erytem, hudlidelser Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erytem multiforme
Knogler, led, muskler og bindevæv Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden:	Myalgi, artralgi, smerter i bevægeapparatet Arthritis Rabdomyolyse, myositis, benkramper, rygsmerte
Nyrer og urinveje Almindelig: Meget sjælden:	Hyppig vandladning Nyresvigt, nyreinsufficiens, nefrotisk syndrom
Det reproduktive system og mammae Almindelig:	Amenorré, brystsmerte, dysmenore, menoragi, menstruationsforstyrrelser, vaginale lidelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden:	Inflammation på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet*, træthed, stivhed, feber [§] , influenzalignende symptomer [§] , asteni, irritabilitet, brystsmerte, utilpashed Smerte på injektionsstedet Nekrose på injektionsstedet, ansigtsødem
Undersøgelser Meget almindelig:	Vægttab

*Disse hændelser var kun almindelige med IntronA alene

[§]Se pkt. 4.4

[#]Vedrørende klassebetegnelse for interferonlægemidler: se pulmonal arteriel hypertension nedenfor

Disse bivirkninger er også rapporteret med IntronA alene.

Bivirkningerne, der ses ved hepatitis C, er repræsentative for dem, der rapporteres, når IntronA gives ved andre indikationer, med nogle forventede dosisrelaterede stigninger i incidensen. For eksempel var incidensen af træthed, feber, myalgi, neutropeni/anæmi, anoreksi, kvalme og opkastning, diarré, kulderystelser, influenzalignende symptomer, depression, alopeci, smagsforstyrrelser og svimmelhed i en undersøgelse af højdosis adjuverende IntronA-behandling hos patienter med melanom større end i hepatitis C undersøgelserne. Sværhedsgraden steg også med højdosis behandling (WHO Grad 3 og 4, i henholdsvis 66 % og 14 % af patienterne) sammenlignet med den lette til moderate sværhedsgrad, der sædvanligvis var forbundet med lavere doser. Bivirkninger blev almindeligvis kontrolleret ved dosisjustering.

Kardiovaskulære (CV) bivirkninger, specielt arytm, syntes for det meste at være indbyrdes forbundet med tidligere CV sygdom og tidligere behandling med kardiotoxiske stoffer (se pkt. 4.4). Kardiomyopati, som kan være reversibel efter seponering af interferon alfa, er blevet rapporteret sjældent hos patienter uden tidligere observeret hjertesygdom (se pkt. 4.4).

Der er indberettet tilfælde af pulmonal arteriel hypertension (PAH) i forbindelse med lægemidler indeholdende interferon alfa, navnlig hos patienter med risikofaktorer for PAH (såsom portalhypertension, hivinfektion og cirrose). Hændelserne blev indberettet på forskellige tidspunkter, typisk flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen med interferon alfa.

Mange forskellige autoimmune og immunmedierede sygdomme er blevet rapporteret med alfa-interferoner inklusive thyroidealidelser, systemisk lupus erythematosus, reumatoid arthritis (ny eller

forværret), idiopatisk og trombotisk trombocytopenisk purpura, vasculitis, neuropatier inklusive mononeuropatier (se også pkt. 4.4).

Klinisk signifikante laboratorieafvigelser er hyppigst set med doser større end 10 millioner IE dagligt og omfatter reduktion i antal af granulocytter og hvide blodlegemer, nedsat hæmoglobinniveau og trombocytaltal, øgning i basisk fosfatase, LDH, serum-kreatinin og serum-urinstof. Der er set moderat og sædvanligvis reversibel pancytopeni. Forøgelse i serum ALAT/ASAT (SGPT/SGOT)-koncentrationer er blevet observeret som en abnormitet hos nogle non-hepatitis personer samt hos nogle patienter med kronisk hepatitis B samtidig med udskillelse af viral DNAp.

Børn og unge

Kronisk hepatitis C - Kombinationsbehandling med ribavirin

I kliniske undersøgelser med 118 børn og unge 3 til 16 år afbrød 6 % behandling på grund af bivirkninger. Generelt svarede bivirkningsprofilen i den begrænsede undersøgte børn og unge population til den profil, der er observeret hos voksne, selvom der er en specifik pædiatrisk bekymring vedrørende væksthæmning, såvel som nedsat højdepercentil (gennemsnitlig percentilreduktion på 9 percentil) og vægtpercentil (gennemsnitlig percentilreduktion på 13 percentil) blev observeret under behandling.

Inden for de 5 års opfølgning efter behandlingsperioden havde børnene en gennemsnitlig højde på 44. percentil, hvilket var under medianen af den normative population og mindre end deres gennemsnitlige *baseline*-højde (48. percentil). Tyve (21%) ud af 97 børn havde en > 15 percentilreduktion i højdepercentilen, hvoraf 10 ud af de 20 børn havde en > 30 percentilreduktion i deres højdepercentil fra starten af behandlingen til slutningen af langtidsopfølgningen (op til 5 år). Sluthøjden var tilgængelig for 14 af disse børn og viste, at 12 fortsat udviste manglende højdevækst > 15 percentiler, 10-12 år efter afsluttet behandling. Under kombinationsbehandling i op til 48 uger med IntronA og ribavirin blev der observeret væksthæmning, som medførte reduceret sluthøjde hos nogle patienter. Reduktion i middelhøjdepercentil fra *baseline* til udgangen af langtidsopfølgningen var mest fremtrædende hos præpubertale børn (se pkt. 4.4).

Derudover blev selvmordstanker eller -forsøg rapporteret hyppigere sammenlignet med voksne patienter (2,4 % mod 1 %) under behandling og i den 6 måneder lange opfølgningsperiode efter behandling. Som hos voksne patienter oplevede børn og unge også andre psykiatriske bivirkninger (såsom depression, emotionel labilitet og søvnighed) (se pkt. 4.4). Derudover forekom lidelser på injektionsstedet, feber, anoreksi, opkastning og emotionel labilitet hyppigere hos børn og unge sammenlignet med voksne patienter. Dosisjusteringer var nødvendige hos 30 % af patienterne, mest almindeligt for anæmi og neutropeni.

De bivirkninger, der er listet i **Tabel 2**, er baseret på erfaringer fra to multicentre kliniske undersøgelser med børn og unge.

Bivirkningerne er listet efter hyppighed under overskrifterne indenfor systemorganklasserne. Følgende kategorier er anvendt: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 2 Bivirkninger rapporteret som værende meget almindelige eller almindelige i kliniske undersøgelser hos børn og unge behandlet med IntronA i kombination med ribavirin	
Systemorganklasser	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme Meget almindelig: Almindelig:	Virusinfektion, pharyngitis Svampeinfektion, bakteriel infektion, lungeinfektion, otitis media, tand absces, herpes simplex, urinvejsinfektion, vaginitis, gastroenteritis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) Almindelig:	Neoplasme (uspecificeret)

Blod og lymfesystem Meget almindelig: Almindelig:	Anæmi, neutropeni Trombocytopeni, lymfadenopati
Det endokrine system Meget almindelig: Almindelig:	Hypothyroidisme [§] , Hyperthyroidisme [§] , virilisering
Metabolisme og ernæring Meget almindelig: Almindelig:	Anoreksi Hypertriglyceridæmi [§] , hyperurikæmi, øget appetit
Psykiske forstyrrelser[§] Meget almindelig: Almindelig:	Depression, emotionel ustabilitet, søvnløshed Selvmordstanker, aggressiv reaktion, forvirring, adfærdsstyrrelser, agitation, søvngænger, angst, nervøsitet, søvnforstyrrelser, unormale drømme, apati
Nervesystemet[§] Meget almindelig: Almindelig:	Hovedpine, svimmelhed, Hyperkinesi, tremor, dysfoni, paræstesi, hypæstesi, hyperæstesi, koncentrationsbesvær, søvnighed
Øjne Almindelig:	Konjunktivitis, øjensmerte, unormalt syn, tårkirtelproblemer
Vaskulære sygdomme Almindelig:	Rødmen, bleghed
Luftveje, thorax og mediastinum Almindelig:	Dyspnø, takypnø, epistaxis, hoste, næseforstoppelse, næseirritation, næseflåd, nysen
Mave-tarmkanalen Meget almindelig: Almindelig:	Diarré, opkastning, kvalme, mavesmerte Mundsår, ulcerativ stomatitis, stomatitis, smerte i øvre højre kvadrant, dyspepsi, glossitis, gastroøsofageal reflux, rektale forstyrrelser, gastrointestinale forstyrrelser, forstoppelse, løs afføring, tandpine, tandproblemer
Lever og galdeveje Almindelig:	Unormal lever funktion
Hud og subkutane væv Meget almindelig: Almindelig:	Alopeci, udslæt Fotosensitivitets reaktioner, makulopapuløst udslæt, eksem, akne, hudlidelse, neglelidelse, pigmentforandringer, pruritus, tør hud, erythem, blå mærker, øget svedtendens
Knogler, led, muskler og bindevæv Meget almindelig:	Artralgi, myalgi, smerte i bevægeapparatet
Nyrer og urinveje Almindelig:	Enuresis, vandladningsproblemer, urininkontinens
Det reproduktive system og mammae Almindelig:	<u>Kvinder</u> : amenorré, menoragi, menstruations forstyrrelser, vaginale problemer <u>Mænd</u> : testikelsmerter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Meget almindelig: Almindelig:	Inflammation på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet, træthed, stivhed, feber [§] , influenzalignende symptomer [§] , utilpashed, irritabilitet Brystsmerte, asteni, ødem, smerte på injektionsstedet

Undersøgelser Meget almindelig:	Nedsat væksthastighed (mindre højde og/eller vægt end alderssvarende) [§]
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer Almindelig:	Hudrifter

§ Se pkt. 4.4

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen meddelelser om tilfælde af overdosering, der har medført akutte kliniske symptomer. Som for ethvert farmakologisk aktivt stof er symptomatisk behandling med hyppig monitorering af vitale tegn og tæt observation af patienten dog indiceret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: interferon alfa-2b, ATC-kode: L03A B05

IntronA er en steril, stabil, formulering af højt oprenset interferon alfa-2b produceret ved rekombinant DNA-teknik. Rekombinant interferon alfa-2b er et vandopløseligt protein med en molekylvægt på cirka 19.300 daltons. Det fås fra en klon af E.coli, som huser et genetisk fremstillet plasmid, hybridiseret med et interferon alfa-2b gen fra humane leukocytter.

Aktiviteten af IntronA udtrykkes i IE, med 1 mg af rekombinant interferon alfa-2b protein svarende til $2,6 \times 10^8$ IE. Internationale enheder fastsættes ved at sammenligne aktiviteten af rekombinant interferon alfa-2b med aktiviteten af den internationale referencestandard af human leukocyt interferon fastsat af verdenssundhedsorganisationen WHO.

Interferoner er en familie af små proteinmolekyler med molekylvægte på cirka 15.000-21.000 daltons. De produceres og udskilles af celler som respons på virale infektioner eller forskellige syntetiske og biologiske substanser. Tre væsentlige klasser af interferon er blevet identificeret: Alfa, beta og gamma. Disse tre hovedklasser er i sig selv ikke homogene og kan indeholde forskellige molekyletyper af interferon. Mere end 14 genetisk forskellige humane alfa interferoner er blevet identificeret. IntronA er blevet klassificeret som rekombinant interferon alfa-2b.

Interferoner udøver deres cellulære aktiviteter ved at binde sig til specifikke membranreceptorer på celleoverfladen. Humane interferonreceptorer isolerede fra humane lymfoblast (Daudi) celler synes at være stærkt asymmetriske proteiner. De udviser selektivitet over for humane, men ikke murine interferoner, og viser således artsspecificitet. Undersøgelser med andre interferoner har vist artsspecificitet. Imidlertid er visse abearter, såsom rhesus aber, modtagelige for farmakodynamisk stimulation ved udsættelse for human type 1 interferoner.

Resultaterne af adskillige undersøgelser antyder, at når interferon er bundet til cellemembranen starter en kompleks sekvens af intracellulære reaktioner, som omfatter induktion af visse enzymer. Det formodes, at denne proces, i det mindste delvis, er ansvarlig for de forskellige cellulære reaktioner på interferon, inklusiv hæmning af virusreplikation i virusinficerede celler, suppression af celledeling og sådanne immunmodulerende aktiviteter som øgning af den fagocytære aktivitet af makrofager og øgning af den

specifikke cytotoksicitet af lymfocytter på målcellerne. Nogle eller alle af disse aktiviteter kan være medvirkende til interferons terapeutiske virkning.

Rekombinant interferon alfa-2b har vist antiproliferative virkninger i undersøgelser under anvendelse af både animale og humane cellekultursystemer, såvel som humane tumor xentotransplantater på dyr. Det har vist signifikant immunmodulerende aktivitet *in vitro*.

Rekombinant interferon alfa-2b hæmmer også viral replikation *in vitro* og *in vivo*. Skønt den nøjagtige antivirale virkningsmekanisme af rekombinant alfa-2b er ukendt, synes det at ændre værtscellemetabolismen. Denne virkning hæmmer virusreplikation, eller hvis replikation er i gang, er de dannede virioner ude af stand til at forlade cellen.

Kronisk hepatitis B

Nuværende kliniske erfaringer med patienter, som forbliver i interferon alfa-2b behandling i 4 til 6 måneder, viser, at behandlingen kan give elimination af serum HBV-DNA. Forbedring i leverhistologien er set. Hos voksne patienter med nedsættelse af HbeAg og HBV-DNA er set en signifikant reduktion i morbiditet og mortalitet.

Interferon alfa-2b (6 MIE/m² 3 gange om ugen i 6 måneder) er blevet givet til børn med kronisk aktiv hepatitis B. På grund af en metodesvagthed, kunne virkning ikke påvises. Herudover fik børn behandlet med interferon alfa-2b en nedsat væksthastighed og nogle tilfælde af depression sås.

Kronisk hepatitis C hos voksne patienter

Hos voksne patienter, som modtager interferon i kombination med ribavirin, er den opnåede vedvarende responsrate 47 %. Bedre virkning er blevet demonstreret med kombinationen af pegyleret interferon med ribavirin (vedvarende responsrate 61 % opnået i en undersøgelse udført hos naive patienter med en ribavirin dosis > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

IntronA alene eller i kombination med ribavirin er blevet undersøgt i 4 randomiserede fase III kliniske undersøgelser hos 2.552 interferon-naive patienter med kronisk hepatitis C. Undersøgelserne sammenlignede virkningen af IntronA anvendt alene eller i kombination med ribavirin. Virkning blev defineret som vedvarende virologisk respons 6 måneder efter afsluttet behandling. Patienter, der kunne indgå i disse undersøgelser, havde kronisk hepatitis C bekræftet ved en positiv HCV-RNA polymerasekædereaktions assay (PCR) (> 100 kopier/ml), en leverbiopsi i overensstemmelse med en histologisk diagnose med kronisk hepatitis uden anden årsag til den kroniske hepatitis, og abnorm serum ALAT.

IntronA blev indgivet i en dosis på 3 MIE 3 gange om ugen som monoterapi eller i kombination med ribavirin. De fleste patienter i disse kliniske undersøgelser blev behandlet i et år. Alle patienter blev fulgt i yderligere 6 måneder efter afsluttet behandling for bestemmelse af vedvarende virologisk respons. Vedvarende virologiske responsrater for behandlingsgrupper behandlet i et år med IntronA alene eller i kombination med ribavirin (fra to undersøgelser) er vist i **Tabel 3**.

Samtidig indgift af IntronA med ribavirin øgede virkningen af IntronA til mindst det dobbelte ved behandling af kronisk hepatitis C hos naive patienter. HCV genotype og *baseline* virusmængde er prognostiske faktorer, som er kendt for at kunne påvirke responsrater. Den øgede responsrate ved kombinationen af IntronA + ribavirin, sammenlignet med IntronA alene, er opretholdt på tværs af alle undergrupper. Den relative gevinst af kombinationsbehandling med IntronA + ribavirin er særlig signifikant i de undergrupper af patienter, der er vanskeligst at behandle (genotype 1 og høj virusmængde) (**Tabel 3**).

Responsrater i disse undersøgelser steg med compliance. Uafhængigt af genotype havde patienter, som fik IntronA i kombination med ribavirin og fik ≥ 80 % af deres behandling, et højere vedvarende respons 6 måneder efter 1 års behandling end dem, der anvendte < 80 % af deres behandling (56 % mod 32 % i undersøgelse C/198-580).

Tabel 3 Vedvarende virologiske responsrater med IntronA + ribavirin (et års behandling) efter genotype og virusmængde			
HCV Genotype	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alle genotyper	16 %	41 %	47 %
Genotype 1	9 %	29 %	33 %
Genotype 1 ≤ 2 millioner kopier/ml	25 %	33 %	45 %
Genotype 1 > 2 millioner kopier/ml	3 %	27 %	29 %
Genotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MIE 3 gange om ugen)

I/R IntronA (3 MIE 3 gange om ugen) + ribavirin (1.000/1.200 mg/dag)

Samtidig infektion med HCV/hiv

Der har været udført to undersøgelser af patienter med samtidig infektion af hiv og HCV. I begge undersøgelser var patienter, der fik IntronA plus ribavirin overordnet mindre tilbøjelige til at respondere end patienter, der fik pegyleret interferon alfa-2b med ribavirin. Respons på behandlingen i begge disse undersøgelser er vist i **Tabel 4**. Undersøgelse 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiseret multicenterundersøgelse, der inkluderede 412 tidligere ubehandlede voksne patienter med kronisk hepatitis C, der samtidig var inficeret med hiv. Patienterne blev randomiseret til enten at få pegyleret interferon alfa 2b (1,5 µg/kg/uge) plus ribavirin (800 mg/dag) eller IntronA (3 MIE TIW) plus ribavirin (800 mg/dag) i 48 uger med en opfølgningsperiode på 6 måneder. Undersøgelse 2 (P02080) var en randomiseret enkeltcenterundersøgelse, der inkluderede 95 tidligere ubehandlede voksne patienter med kronisk hepatitis C, der samtidig var inficeret med hiv. Patienterne blev randomiseret til at få enten pegyleret interferon alfa-2b (100 eller 150 µg /uge baseret på vægt) plus ribavirin (800-1.200 mg/dag baseret på vægt) eller IntronA (3 MIE TIW) plus ribavirin (800-1.200 mg/dag baseret på vægt). Behandlingsvarigheden var 48 uger med en opfølgningsperiode på 6 måneder med undtagelse af de patienter, der var inficeret med genotype 2 og 3 og en virusbelastning < 800.000 IE/ml (Amplicor), som blev behandlet i 24 uger med en opfølgningsperiode på 6 måneder.

Tabel 4 Vedvarende virologisk respons baseret på genotype efter IntronA i kombination med ribavirin versus pegyleret interferon alfa-2b i kombination med ribavirin hos patienter med samtidig infektion af HCV/hiv						
	Undersøgelse 1¹			Undersøgelse 2²		
	peglyeret interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/uge) + ribavirin (800 mg)	IntronA (3 MIE TIW) + ribavirin (800 mg)	p værdi ^a	peglyeret interferon alfa-2b (100 eller 150 ^c µg/uge) + ribavirin (800-1.200 mg) ^d	IntronA (3 MIE TIW) + ribavirin (800-1.200 mg) ^d	p værdi ^b
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 = millioner internationale enheder; TIW = tre gange ugentlig.

a: p værdi baseret på Cochran-Mantel Haenszel Chi kvadrat-test.

b: p værdi baseret på chi-kvadrat-test.

c: forsøgspersoner < 75 kg fik 100 µg/uge peglyeret interferon alfa-2b og forsøgspersoner ≥ 75 kg fik 150 µg/uge peglyeret interferon alfa-2b.

d: ribavirin dosering var 800 mg for patienter < 60 kg, 1.000 mg for patienter 60-75 kg og 1.200 mg for patienter > 75 kg.

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

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

Relaps-patienter

I alt 345 interferon alfa relaps-patienter blev behandlet i to kliniske undersøgelser med IntronA monoterapi eller i kombination med ribavirin. Hos disse patienter øgede tillæg af ribavirin til IntronA helt op til 10 gange virkningen af IntronA anvendt alene i behandlingen af kronisk hepatitis C (48,6 % mod 4,7 %). Denne forøgelse af virkningen omfattede tab af serum HCV (< 100 kopier/ml ved PCR), forbedring i leverinflammation og normalisering af ALAT, og var opretholdt ved måling 6 måneder efter afsluttet behandling.

Langtidsdata

I en stor undersøgelse, blev 1.071 patienter inkluderet efter behandling i en tidligere ikke peglyeret interferon alfa-2b eller ikke peglyeret interferon alfa-2b/ribavirin undersøgelse for at evaluere varigheden af vedvarende virologisk respons og bestemme virkningen af fortsat viral negativitet på kliniske resultater. 462 patienter fuldførte mindst 5 års langtidsopfølgning, og kun 12 vedvarende respondenter ud af 492 fik tilbagefald under denne undersøgelse.

Kaplan-Meier estimatet for fortsat vedvarende respons over 5 år for alle patienter er 97 % med et 95 % konfidensinterval på [95 %, 99 %].

SVR efter behandling af kronisk HCV med ikke peglyeret interferon alfa-2b (med eller uden ribavirin) resulterer i langtidsclearance af virus, hvilket medfører resolution af den hepatiske infektion og klinisk 'helbredelse' af kronisk HCV. Dette udelukker dog ikke forekomsten af hepatiske hændelser hos patienter med cirrose (herunder hepatocellulært karcinom).

Kronisk hepatitis C hos børn og unge

Der er udført tre kliniske undersøgelser med børn og unge; to med standard-interferon og ribavirin og en med peglyeret interferon og ribavirin. Det var mindre sandsynligt, at patienter, der fik IntronA plus ribavirin, responderede, end patienter, der fik peglyeret interferon alfa-2b og ribavirin.

Børn og unge i alderen 3 til 16 år med kompenseret kronisk hepatitis C og påviselig HCV RNA (målt hos et centrallaboratorium ved brug af en forskningsbaseret RT-PCR-analyse) blev inkluderet i to multicenter undersøgelser og fik IntronA 3 MIE/m² tre gange om ugen plus ribavirin 15 mg/kg per dag

i 1 år efterfulgt af 6 måneders opfølgning efter behandling. I alt 118 patienter blev inkluderet: 57 % mænd, 80 % kaukasiske og 78 % genotype 1, 64 % i alderen ≤ 12 år. Den inkluderede population bestod hovedsageligt af børn med mild til moderat hepatitis C. I de to multicenterforsøg var vedvarende virologiske responsrater hos børn og unge svarede til dem, der sås hos voksne. Grundet manglende resultater fra de to multicenterforsøg for børn med alvorlig sygdomsprogression, samt muligheden for bivirkninger, bør forholdet mellem fordele og ulemper af kombinationen ribavirin og interferon alfa-2b overvejes nøje i denne population (se pkt. 4.1, 4.4 og 4.8).

Undersøgelsesresultater er opsummeret i **Tabel 5**.

Tabel 5 Vedvarende virologisk respons hos tidligere ubehandlede børn og unge	
	IntronA 3 MIE/m² 3 gange om ugen + ribavirin 15 mg/kg/dag
Samlet respons ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Antal (%) patienter

^a Defineret som HCV-RNA under detektionsgrænsen ved brug af en forskningsbaseret RT-PCR-analyse ved afslutningen af behandlingen og i opfølgningsperioden

Langtidsdata

Et fem-års langvarigt observatorisk opfølgningsstudie indrullerede 97 pædiatriske kronisk hepatitis C patienter, efter behandling i et standard-interferon multicenterforsøg. Halvfjerds procent (68/97) af alle indrullerede forsøgspersoner fuldførte undersøgelsen, hvoraf 75 % (42/56) var vedholdende respondenter. Formålet med undersøgelsen var årligt at vurdere varigheden af vedvarende virologisk respons (SVR) og vurdere virkningen af fortsat viral negativitet på de kliniske resultater hos patienter, der var vedholdende respondenter 24 uger efter behandling med interferon alfa-2b og ribavirin i 48-uger. Alle på nær en af de pædiatriske patienter forblev vedvarende virologisk respondenter under den langvarige opfølgning efter afslutning af behandling med interferon alfa-2b plus ribavirin. Kaplan-Meier estimatet for fortsat vedvarende respons i 5 år er 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] for pædiatriske patienter behandlet med interferon alfa-2b og ribavirin. Hertil kommer, at 98 % (51/52) med normale ALAT niveauer ved opfølgningsuge 24 havde normal ALAT-niveau ved deres sidste besøg. SVR efter behandling af kronisk HCV med ikke-pegylet interferon alfa-2b med ribavirin resulterede i langtids-clearance af virus, som resulterede i opløsning af den hepatiske infektion og klinisk 'helbredelse' af kronisk HCV. Dette udelukker dog ikke forekomsten af hepatiske hændelser hos patienter med cirrose (herunder hepatocellulært karcinom).

Resultater fra den kliniske undersøgelse med pegylet interferon alfa-2b og ribavirin

I et multicenterforsøg blev børn og unge i alderen 3 til 17 år med kompenseret kronisk hepatitis C og påviselig HCV-RNA behandlet med peginterferon alfa-2b 60 µg/m² én gang ugentligt plus ribavirin 15 mg/kg per dag i 24 eller 48 uger, baseret på HCV-genotype og virusbelastning ved *baseline*. Alle patienter skulle følges i 24 uger efter behandlingen. I alt 107 patienter fik behandling, hvoraf 52 % var kvinder, 89 % var kaukasiske, 67 % havde HCV-genotype 1, og 63 % var < 12 år. Populationen, der var tilmeldt, bestod hovedsageligt af børn med mild til moderat hepatitis C. På grund af mangel på data hos børn med svær sygdomsprogression og risikoen for bivirkninger skal forholdet mellem fordele og risici for kombinationen peginterferon alfa-2b og ribavirin overvejes nøje hos denne population (se pkt. 4.4. i produktresuméerne for peginterferon alfa-2b og ribavirin). Undersøgelsens resultater er sammenfattet i **Tabel 6**.

Tabel 6 Vedvarende virologisk responsrate (n,a,b (%)) hos tidligere ubehandlede børn og unge efter genotype og behandlingsvarighed – Alle forsøgspersoner n = 107		
	24 uger	48 uger
Alle genotyper	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotype 1	-	38/72 (53 %)
Genotype 2	14/15 (93 %)	-
Genotype 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotype 4	-	4/5 (80 %)

a: Respons på behandling blev defineret som ikke-detekterbar HCV-RNA ved uge 24 efter behandling, nedre detektionsgrænse = 125 IE/ml.

b: n = antallet af respondenter/antal patienter med given genotype, og fastsat behandlingsvarighed.

c: Patienter med genotype 3 og lav virusbelastning (< 600.000 IE/ml) skulle have behandling i 24 uger, mens patienter med genotype 3 og høj virusbelastning (≥ 600.000 IE/ml) skulle have behandling i 48 uger.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af IntronA blev undersøgt hos raske forsøgspersoner efter enkelt doser på 5 millioner IE/m² og 10 millioner IE indgivet subkutant, ved doser på 5 millioner IE/m² indgivet intramuskulært og som en 30 minutters intravenøs infusion. De gennemsnitlige serumkoncentrationer af interferon efter subkutane og intramuskulære injektioner var sammenlignelige. C_{max} sås tre til 12 timer efter den laveste dosis og seks til otte timer efter den højeste dosis. Eliminationshalveringstiden af interferon-injektioner var henholdsvis cirka to til tre timer og seks til syv timer. Serumniveauerne var under detektionsgrænsen efter henholdsvis 16 og 24 timer efter injektionen. Både subkutan og intramuskulær indgift gav en biotilgængelighed på mere end 100 %.

Efter intravenøs indgift sås det maksimale interferonniveau (135-273 IE/ml) ved slutningen af infusionen, og herefter faldt det med en lidt hurtigere hastighed end efter subkutan eller intramuskulær indgift, idet det ikke kunne påvises fire timer efter infusion. Eliminationshalveringstiden var cirka to timer.

Urinkoncentrationen af interferon var under detektionsgrænsen efter indgift ved alle tre indgiftsmåder.

Undersøgelser af interferonneutraliserende faktor har været udført på serumprøver fra patienter, som fik IntronA i kliniske undersøgelser udført af Schering-Plough. Interferonneutraliserende faktorer er antistoffer, som neutraliserer den antivirale virkning af interferon. Den kliniske hyppighed af neutraliserende faktorer, som udvikledes hos cancerpatienter, der blev behandlet systemisk, var 2,9 % og hos patienter med kronisk hepatitis 6,2 %. De fundne titre var lave i næsten alle tilfælde og har normalt ikke medført tab af respons eller andre autoimmune fænomener. Hos patienter med hepatitis er der ikke observeret tab af respons, tilsyneladende på grund af de lave titre.

Børn og unge

Flerdosis farmakokinetiske egenskaber for IntronA injektionsvæske og ribavirin kapsler hos børn og unge med kronisk hepatitis C i alderen 5 til 16 år er opsummeret i **Tabel 7**. Farmakokinetikken for IntronA og ribavirin (dosis-normaliseret) er ens hos voksne og børn eller unge.

Tabel 7 Gennemsnitlig (% CV) flerdosis farmakokinetiske parametre for IntronA og ribavirin kapsler ved indgift til børn eller unge med kronisk hepatitis C		
PARAMETER	Ribavirin 15 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (n = 17)	IntronA 3 MIE/m ² 3 gange om ugen (n = 54)
T _{max} (timer)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Tilsyneladende clearance l/time/kg	0,27 (27)	Ikke udført

*AUC₁₂ (ng.time/ml) for ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IE.time/ml) for IntronA

Overførsel til sædvæske

Der er foretaget undersøgelser af overførsel af ribavirin via sæd. Ribavirin-koncentrationen i sædvæske er cirka to gange højere end i serum. Den systemiske eksponering for ribavirin er imidlertid blevet vurderet hos en kvindelig partner efter samleje med en behandlet patient, og den forbliver yderst begrænset sammenlignet med den terapeutiske plasma-koncentration af ribavirin.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Skønt interferon almindeligvis anerkendes som værende artsspecifik, blev toksikologiske undersøgelser i dyr udført. Injektioner med human rekombinant interferon alfa-2b i op til tre måneder har ikke vist tegn på toksicitet hos mus, rotter og kaniner. Daglige doser til cynomolgus aber med 20×10^6 IE/kg/dag i 3 måneder forårsagede ingen mærkbar toksicitet. Toksicitet blev påvist i aber, der fik 100×10^6 IE/kg/dag i 3 måneder.

I undersøgelser af interferon anvendelse i ikke-humane primater har forstyrrelser i menstruationscyklus været set (se pkt. 4.4).

Resultater fra dyrereproduktionsundersøgelser indikerer, at rekombinant interferon alfa-2b ikke var teratogent hos rotter eller kaniner, ej heller påvirkede det i skadelig grad graviditet, fosterudvikling eller reproduktionsevne i efterkommere af behandlede rotter. Interferon alfa-2b er vist til at have abortfremkaldende virkninger hos *Macaca mulatta* (rhesus aber) ved 90 og 180 gange den anbefalede intramuskulære eller subkutane dosis på 2 millioner IE/m². Abort blev observeret i alle dosisgrupper (7,5 millioner, 15 millioner og 30 millioner IE/kg), og var statistisk signifikant mod kontrolgruppen for medium- og højdosisgrupperne (svarende til 90 og 180 gange den anbefalede intramuskulære eller subkutane dosis på 2 millioner IE/m²). Høje doser af andre former af interferon alfa og beta er kendt for at producere dosisrelateret anovulatorisk og abortfremkaldende virkning hos rhesus aber.

Mutagenicitetsundersøgelser med interferon alfa-2b afslørede ingen bivirkninger.

IntronA plus ribavirin

Ingen undersøgelser er blevet udført i unge dyr med henblik på at undersøge virkningen af behandling med interferon alfa-2b på vækst, udvikling, seksuel modning og opførsel. Non-kliniske toksicitetsresultater i unge dyr viste en mindre dosisrelateret nedsættelse i den totale vækst hos neonatale rotter behandlet med ribavirin (se pkt. 5.3 af produktresuméet for Rebetol, hvis IntronA skal gives i kombination med ribavirin).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Dinatriumphosphat vandfri
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Dinatriumedetat

Natriumchlorid
M-cresol
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder.

Inden for holdbarhedsperioden kan opløsningen under transport opbevares ved eller under 25°C i op til syv dage inden anvendelse. IntronA kan sættes tilbage i køleskab på et hvilket som helst tidspunkt i denne syv dages periode. Hvis præparatet ikke anvendes i løbet af denne syv dages periode, kan det ikke sættes tilbage i køleskabet, men skal destrueres.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Må ikke nedfryses.

For opbevaringsforhold for lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,5 ml opløsning (svarende til 5 MIE) er emballeret i et enkelt-dosis hætteglas (type I glas), med en prop (halobutylgummi) i et aftageligt segl (aluminium) med en hætte (polypropylen).

IntronA fås som:

- Pakning med 1 hætteglas.
- Pakning med 1 hætteglas, 1 injektionssprøjte a 1 ml, 1 kanyler og 1 renseserviet
- Pakning med 6 hætteglas, 6 injektionssprøjter a 1 ml, 6 kanyler og 6 renseservietter
- Pakning med 12 hætteglas, 12 injektionssprøjter a 1 ml, 12 kanyler og 12 renseservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke alle formuleringer og styrker er hensigtsmæssige for visse indikationer. Vær sikker på at vælge en hensigtsmæssig formulering og styrke.

IntronA injektionsvæske-/infusionsvæske, opløsning kan injiceres direkte efter at den foreskrevne dosis er trukket op fra hætteglasset med en steril injektionssprøjte.

Detaljerede instruktioner til den subkutane anvendelse af præparatet følger med indlægssedlen (se ”Sådan injicerer du selv IntronA”).

Tilberedning af IntronA til intravenøs infusion: Infusionsvæsken bør tilberedes umiddelbart før brug. Enhver størrelse hætteglas kan anvendes til at måle den nødvendige dosis, men slutkoncentrationen af interferon i natriumchloridopløsning må ikke være mindre end 0,3 millioner IE/ml. Den beregnede mængde IntronA trækkes op af hætteglasset (glassene), tilsættes til 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning i en PVC pose eller glasflaske til intravenøs anvendelse og indgives over 20 minutter

Intet andet lægemiddel må infunderes samtidig med IntronA.

I lighed med alle parenterale lægemidler undersøges IntronA, injektionsvæske-/infusionsvæske, opløsning visuelt for partikler og misfarvning før brugen. Opløsningen skal være klar og farveløs.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 9. marts 2000
Dato for seneste fornyelse: 9. marts 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

IntronA 10 millioner IE/ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas med injektions-/ infusionsvæske, opløsning indeholder 10 millioner IE rekombinant interferon alfa-2b, produceret i *E. coli* ved rekombinant DNA-teknologi, i 1 ml opløsning.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske-/infusionsvæske, opløsning.
Klar og farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kronisk hepatitis B

Behandling af voksne patienter med kronisk hepatitis B forbundet med tegn på hepatitis B virusreplikation (tilstedeværelse af DNA fra hepatitis B-virus (HBV-DNA) og hepatitis B-antigen (HBsAg), forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) og histologisk påvist aktiv leverinflammation og/eller fibrose.

Kronisk hepatitis C

Før behandling med IntronA påbegyndes, bør resultaterne fra de kliniske studier, som sammenligner IntronA med pegyleret interferon, tages i betragtning (se pkt. 5.1).

Voksne patienter

IntronA er beregnet til behandling af voksne patienter med kronisk hepatitis C, som har forhøjede transaminaser uden leverdekompensation, og som er positive for hepatitis C virus-RNA (HCV-RNA) (se pkt. 4.4).

Den bedste måde at anvende IntronA ved denne indikation er i kombination med ribavirin.

Børn i alderen 3 år eller ældre samt unge

IntronA er – i kombination med ribavirin – indikeret til behandling af børn i alderen 3 år eller ældre samt unge, som lider af tidligere ubehandlet kronisk hepatitis C uden leverdekompensation, og som er positive for HCV-RNA.

Ved beslutning om ikke at udsætte behandlingen til barnet er voksent, er det vigtigt at betænke, at kombinationsbehandlingen forårsagede væksthæmning, som medførte reduceret sluthøjde hos nogle patienter.

Beslutningen om at behandle bør tages individuelt fra patient til patient (se pkt. 4.4).

Hårcelleleukæmi

Behandling af patienter med hårcelleleukæmi.

Kronisk myeloid leukæmi

Monoterapi

Behandling af voksne patienter med Philadelphia kromosom eller bcr/abl translokationspositiv kronisk myeloid leukæmi.

Klinisk erfaring indikerer, at et hæmatologisk og cytogenetisk større/mindre respons er opnåeligt hos størstedelen af behandlede patienter. Et større cytogenetisk respons er defineret som $< 34\%$ Ph⁺ leukæmiske celler i knoglemarven, mens et mindre respons er $\geq 34\%$, men $< 90\%$ Ph⁺ celler i marven.

Kombinationsbehandling

Kombinationen af interferon alfa-2b og cytarabin (Ara-C) givet under de første 12 måneders behandling har vist signifikant at øge hyppigheden af større cytogenetisk respons og signifikant at forlænge den samlede overlevelse efter 3 år sammenlignet med interferon alfa-2b givet alene.

Myelomatose

Som vedligeholdelsesbehandling hos patienter, som har opnået objektiv remission (mere end 50 % reduktion i myeloid protein) efter initial induktionskemoterapi.

Nuværende kliniske erfaringer indikerer, at vedligeholdelsesbehandling med interferon alfa-2b forlænger plateaufasen. Imidlertid er virkning på den samlede overlevelse ikke afgørende bevist.

Follikulært lymfom

Behandling af follikulær lymfom med stor tumorbyrde i kombination med passende induktionskemoterapi, såsom CHOP-lignende regimer. Stor tumorbyrde er defineret som at have mindst et af følgende kriterier: Stor tumorbyrde (> 7 cm), involvering af mindst tre nodale områder (hver > 3 cm), systemiske symptomer (vægttab $> 10\%$, feber $> 38^{\circ}\text{C}$ i mere end 8 dage, eller natlige svedeture), splenomegali til under navlen, obstruktion af større organ eller kompressionssyndrom, orbital eller epidural involvering, serøs eksudation eller leukæmi.

Karcinoid tumor

Behandling af carcinoide tumorer med lymfesvulst eller levermetastaser og med "carcinoid syndrom".

Malignt melanom

Supplerende behandling hos patienter, som er sygdomsfri efter operation, men har høj risiko for tilbagefald, for eksempel patienter med primær eller recidiverende (klinisk eller patologisk) lymfeknudepåvirkning.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres af en læge med erfaring i behandling af sygdommen.

Ikke alle formuleringer og styrker er hensigtsmæssige for visse indikationer. Hensigtsmæssig formulering og styrke skal vælges.

Hvis der opstår bivirkninger under behandling med IntronA uanset indikation skal dosis justeres eller behandlingen afbrydes midlertidigt, indtil bivirkningerne aftager. Hvis der opstår vedvarende eller tilbagevendende intolerance til trods for tilstrækkelig dosisjustering, eller hvis sygdommen progredierer, skal behandling med IntronA afbrydes. Ved subkutan dosering i forbindelse med vedligeholdelsesbehandling kan lægen beslutte, om patienten selv kan injicere dosis.

Kronisk hepatitis B

Den anbefalede dosering er fra 5 til 10 millioner IE, givet subkutant tre gange om ugen (hver anden dag) i en periode på 4-6 måneder.

Den givne dosis skal reduceres med 50 % i tilfælde af forekomst af hæmatologiske lidelser (hvide blodlegemer $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocytter $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocytter $< 100.000/\text{mm}^3$). Behandlingen skal seponeres i tilfælde af svær leukopeni ($< 1.200/\text{mm}^3$), svær neutropeni ($< 750/\text{mm}^3$) eller svær trombocytopeni ($< 70.000/\text{mm}^3$).

For alle patienter gælder, at hvis der ikke ses nogen forbedring i serum HBV-DNA efter 3 til 4 måneders behandling (ved den højeste tolererede dosis), skal IntronA-behandlingen afbrydes.

Kronisk hepatitis C

Voksne

IntronA indgives subkutan i en dosis på 3 millioner IE tre gange om ugen (hver anden dag) til voksne patienter, både anvendt som monoterapi og i kombination med ribavirin.

Børn i alderen 3 år eller derover og unge

IntronA 3 millioner IE/m² indgives subkutan 3 gange om ugen (hver anden dag) i kombination med ribavirin kapsler eller oral opløsning indgivet oralt fordelt på to daglige doser til et måltid (morgen og aften).

(Se produktresumé for ribavirinkapsler med henblik på dosering af ribavirinkapsler og retningslinjerne for dosisjustering ved kombinationsbehandling. For pædiatriske patienter, der vejer < 47 kg eller ikke kan synke kapsler, se produktresumé for ribavirin oral opløsning.)

Relaps patienter (voksne)

IntronA anvendes i kombination med ribavirin. På baggrund af resultater fra kliniske undersøgelser, i hvilke data er til rådighed for 6 måneders behandling, anbefales det, at patienter behandles med IntronA i kombination med ribavirin i 6 måneder.

Naive patienter (voksne)

Virkningen af IntronA er øget ved indgift i kombination med ribavirin. IntronA bør hovedsageligt gives alene i tilfælde af intolerance eller kontraindikation for ribavirin.

- IntronA i kombination med ribavirin

På baggrund af resultater fra kliniske undersøgelser, i hvilke data er til rådighed for 12 måneders behandling, anbefales det, at patienter behandles med IntronA i kombination med ribavirin i mindst 6 måneder.

Behandling bør fortsættes i yderligere en 6-måneders periode (det vil sige i alt 12 måneder) hos patienter, der udviser negativ HCV-RNA ved 6 måneder, og ved viral genotype 1 (bestemt ved en prøve før behandling) og høj virusmængde før behandling.

Andre negative prognostiske faktorer (alder > 40 år, hankøn, bridging fibrose) bør tages i betragtning ved fortsat behandling til 12 måneder.

I kliniske undersøgelser blev patienter, som ikke udviste virologisk respons efter 6 måneders behandling (HCV-RNA under nedre detektionsgrænse), ikke vedvarende virologiske respondere (HCV-RNA under nedre detektionsgrænse 6 måneder efter ophørt behandling).

- IntronA alene

Den optimale behandlingsvarighed med IntronA alene er endnu ikke fuldstændig fastsat, men en behandling på mellem 12 og 18 måneder anbefales.

Det anbefales, at patienter behandles med IntronA alene i mindst 3 til 4 måneder, hvorefter HCV-RNA status bør bestemmes. Behandling bør fortsættes hos patienter, der udviser negativ HCV-RNA.

Naive patienter (børn og unge)

Imidlertid er virkning ved IntronA i kombination med ribavirin er blevet undersøgt hos børn og unge, der ikke tidligere har været behandlet for kronisk hepatitis C.

Varighed af behandling for børn og unge

- Genotype 1: Den anbefalede behandlingsvarighed er et år. Patienter, der ikke opnår virologisk respons efter 12 uger, har meget lille sandsynlighed for at blive vedvarende virologiske respondenter (negativ prædiktiv værdi 96 %). Det anbefales derfor, at behandlingen af børn og unge patienter, der får IntronA/ribavirin-kombination, afbrydes, hvis deres uge 12 HCV-RNA

falder $< 2 \log_{10}$ i forhold til før behandlingen, eller hvis de har detekterbar HCV-RNA i behandlingsuge 24.

- Genotype 2/3: Den anbefalede behandlingsvarighed er 24 uger.

Hårcelleleukæmi

Den anbefalede dosering er 2 millioner IE/m² givet subkutant tre gange om ugen (hver anden dag) for både splenektomerede og ikke splenektomerede patienter. For de fleste patienter med hårcelleleukæmi kan ses normalisering af en eller flere hæmatologiske variable inden for en til to måneders IntronA-behandling. Forbedring i alle tre hæmatologiske variable (granulocytaltal, trombocytaltal og hæmoglobinniveau) kan kræve seks måneder eller mere. Denne dosering fastholdes, med mindre sygdommen progredierer hurtigt, eller hvis der opstår alvorlig intolerance.

Kronisk myeloid leukæmi

Den anbefalede dosering af IntronA er 4 til 5 millioner IE/m² givet dagligt subkutant. Nogle patienter har vist at have gavn af IntronA 5 millioner IE/m² indgivet dagligt subkutant i forbindelse med cytarabin (Ara-C) 20 mg/m² indgivet dagligt subkutant i 10 dage per måned (op til en maksimal daglig dosis på 40 mg). Når leucocytaltallet er under kontrol, bør den maksimalt tolererede dosis IntronA (4 til 5 millioner IE/m² daglig) indgives for at vedligeholde den hæmatologiske remission.

IntronA-behandling bør afbrydes efter 8 til 12 ugers behandling, hvis ikke mindst en partiel hæmatologisk remission eller en klinisk betydningsfuld cytoreduktion er opnået.

Myelomatose

Vedligeholdelsesbehandling

Hos patienter, som er i plateaufase (mere end 50 % reduktion af myelom-protein) efter initial induktionskemoterapi, kan interferon alfa-2b gives som monoterapi, subkutant i en dosering på 3 millioner IE/m² tre gange om ugen (hver anden dag).

Follikulært lymfom

Supplerende til kemoterapi kan interferon alfa-2b gives subkutant i en dosis på 5 millioner IE tre gange ugentlig (hver anden dag) i en periode på 18 måneder. CHOP-lignende regimer anbefales, men klinisk erfaring findes kun med CHVP (kombination af cyclophosphamid, doxorubicin, teniposid og prednisolon).

Carcinoid tumor

Den sædvanlige dosis er 5 millioner IE (3 til 9 millioner IE) givet subkutant tre gange om ugen (hver anden dag). Patienter med fremskreden sygdom kan have behov for en daglig dosis på 5 millioner IE. Behandlingen bør afbrydes midlertidigt under og efter kirurgi. Behandlingen bør fortsætte, så længe patienten responderer på interferon alfa-2b behandling.

Malignt melanom

Som induktionsterapi gives interferon alfa-2b intravenøst i en dosis på 20 millioner IE/m² dagligt i fem dage om ugen i en fire ugers periode; den beregnede interferon alfa-2b dosis sættes til natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning og gives som en 20 minutters infusion (se pkt. 6.6). Som vedligeholdelsesbehandling er den anbefalede dosis 10 millioner IE/m² indgivet subkutant tre gange om ugen (hver anden dag) i 48 uger.

Hvis der udvikles alvorlige bivirkninger under interferon alfa-2b behandlingen, især hvis granulocytaltallet falder til $< 500/\text{mm}^3$ eller alaninaminotransferase/aspartataminotransferase (ALAT/ASAT) stiger til > 5 gange den øvre normalgrænse, skal behandlingen midlertidigt afbrydes, indtil bivirkningen aftager. Interferon alfa-2b behandlingen bør genstartes med 50 % af den tidligere dosis. Hvis intolerance vedvarer efter dosisjustering, eller hvis granulocytaltallet falder til $< 250/\text{mm}^3$ eller ALAT/ASAT stiger til > 10 gange den øvre normalgrænse, skal interferon alfa-2b behandling afbrydes.

Skønt den optimale (minimale) dosis for opnåelse af den fulde kliniske virkning er ukendt, skal patienterne behandles med de anbefalede doser, dog med dosisreduktion ved toxicitet som angivet.

IntronA kan indgives ved brug af enten glas- eller plastik-éngangsinjektionssprøjter.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Anamnese med alvorlig tidligere hjertesygdom, såsom ukontrolleret hjerteinsufficiens, nylig myokardieinfarkt, svære arytmi-lidelser.
- Alvorlig nyre- eller leverlidelse, inklusive lidelser forårsaget af metastaser.
- Epilepsi og/eller kompromitteret centralnervesystem (CNS) funktion (se pkt. 4.4).
- Kronisk hepatitis med dekompenaseret levercirrose.
- Kronisk hepatitis hos patienter, som bliver eller for nylig er blevet behandlet med immunsuppressive stoffer, bortset fra nedtrapning af korttids-kortikosteroid.
- Autoimmun hepatitis eller tidligere autoimmun sygdom. Immunsupprimerede transplantationsrecipienter.
- Tidligere thyroideasygdom, medmindre den er velkontrolleret med konventionel behandling.
- IntronA i kombination med telbivudin.

Børn og unge

- Nuværende eller tidligere alvorlig psykiatrisk lidelse, især alvorlig depression, selvmordstanker eller selvmordsforsøg.

Kombinationsbehandling med ribavirin

Se tillige ribavirin-produktresumé, hvis IntronA skal indgives i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatitis C.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Psykiatriske sygdomme og sygdomme i centralnervesystemet (CNS)

Alvorlige CNS-påvirkninger, særlig depression, selvmordstanker og selvmordsforsøg er set hos nogle patienter under IntronA-behandling, og selv efter behandlingsophør især under 6-måneders opfølgningsperioden. Blandt børn og unge behandlet med IntronA i kombination med ribavirin blev selvmordstanker eller -forsøg rapporteret oftere end hos voksne patienter (2,4 % mod 1 %) under behandling og under den 6-måneders opfølgning efter behandling. Som hos voksne patienter oplevede børn og unge andre psykiatriske bivirkninger (såsom depression, emotionel labilitet og dødsønske). Andre CNS-påvirkninger inklusive aggressiv opførsel (sometider rettet mod andre såsom drabstanker), bipolare lidelser, mani, forvirring og ændret mental tilstand, er blevet set med alfa interferoner. Patienter bør følges nøje for eventuelle tegn eller symptomer på psykiatriske lidelser. Hvis sådanne symptomer forekommer, skal den foreskrivende læge være opmærksom på den potentielle alvor af disse bivirkninger, og behovet for passende terapeutisk håndtering bør overvejes. Hvis psykiatriske symptomer vedvarer eller forværres, eller selvmords- eller drabstanker identificeres, anbefales det, at behandling med IntronA afbrydes, og patienten følges med passende psykiatrisk intervention.

Patienter med aktuelle eller tidligere alvorlige psykiatriske lidelser:

Hvis behandling med interferon alfa-2b vurderes nødvendig hos voksne patienter med eksisterende eller tidligere alvorlige psykiatriske lidelser, bør denne kun initieres efter en passende individualiseret diagnosticering og terapeutisk håndtering af den psykiatriske lidelse er blevet sikret.

- Brug af interferon alfa-2b hos børn og unge med aktuelle eller tidligere alvorlige psykiatriske lidelser er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Patienter med misbrug:

HCV-inficerede patienter, der samtidig er misbrugere (af alkohol, cannabis osv.) har en øget risiko for udvikling af psykiske lidelser eller forværring af allerede eksisterende psykiske lidelser under behandling med interferon alfa. Hvis behandling med interferon alfa vurderes nødvendig hos disse patienter, skal tilstedeværelsen af samtidig psykisk sygdom og potentialet for andet misbrug vurderes.

omhyggeligt og håndteres i tilstrækkelig grad, før behandling startes. Om nødvendigt bør en interdisciplinær tilgang, der involverer en psykiatrisk behandler eller misbrugsspecialist overvejes, for at evaluere, behandle og følge patienten. Patienten bør overvåges nøje under behandlingen, og også efter behandlingen er ophørt. Tidlig intervention over for tilbagevendende psykiske lidelser og misbrug eller udvikling heraf anbefales.

Børn og unge: Vækst og udvikling (kronisk hepatitis C)

Under behandlingsforløbet med interferon (standard og pegyleret)/ribavirin i kombinationsbehandling, der varede op til 48 uger hos patienter i alderen 3 til 17 år, var vægttab og væksthæmning almindeligt (se pkt. 4.8 og 5.1). Tilgængelige langtidsdata hos børn i kombinationsbehandling med standard-interferon/ribavirin indikerer også betragtelig højdereduktion (> 15 percentilreduktion i højdepercentilen i sammenligning med *baseline*) hos 21 % af børnene (n=20), til trods for at børnene ikke har været behandlet i mere end 5 år. Sluthøjden var tilgængelig for 14 af disse børn og viste, at 12 fortsat udviste manglende højdevækst > 15 percentiler 10-12 år efter afsluttet behandling.

Case by case fordel/risiko-vurdering hos børn:

Den forventede fordel ved behandling skal nøje vægtes mod de sikkerhedsresultater observeret hos børn og unge i de kliniske forsøg (se pkt. 4.8 og 5.1).

- Det er vigtigt at overveje, at kombinationsbehandlingen inducerede væksthæmning, som medførte reduceret sluthøjde hos nogle patienter.
- Denne risiko skal vægtes mod sygdoms karakteristika hos barnet, såsom tegn på sygdomsudvikling (især fibrose), co-morbiditet der kan have en negativ virkning på sygdomsudviklingen (såsom hiv co-infektion) såvel som prognostiske faktorer på respons (HCV-genotype og virusbelastning).

Hvis det er muligt, bør barnet behandles efter pubertetens vækstspurt for at reducere risikoen for væksthæmning. Der er ingen langtidsdata af virkningen på kønsmodning.

Overfølsomhedsreaktioner

Akutte overfølsomhedsreaktioner (såsom urticaria, angioødem, bronkokonstriktion, anafylaksi) over for interferon alfa-2b har sjældent været observeret under IntronA-behandling. Hvis en sådan reaktion opstår, skal behandlingen afbrydes og nødvendig medicinsk behandling påbegyndes. Forbigående udslæt nødvendiggør ikke afbrydelse af behandlingen.

Bivirkninger, herunder forlængelse af koagulationsmarkører og leverabnormaliteter

Moderate til alvorlige bivirkninger kan nødvendiggøre justering af patientens dosering eller i nogle tilfælde afbrydelse af IntronA-behandling. IntronA øger risikoen for leverdekomensation og død hos patienter med cirrose.

Behandling med IntronA bør afbrydes hos patienter med kronisk hepatitis, som udvikler forlængelse af koagulationsmarkører, der kan være tegn på leverinsufficiens.

Enhver patient, der viser unormal leverfunktion under IntronA-behandlingen, skal følges tæt og behandlingen skal afbrydes, hvis der er tegn og symptomer på forværring.

Leverenzymmer og leverfunktion skal monitoreres tæt hos patienter med cirrose.

Hypotension

Hypotension kan opstå under eller op til to dage efter IntronA-behandling og kan kræve understøttende behandling.

Behovet for tilstrækkelig hydrering

Tilstrækkelig hydreringstilstand skal opretholdes hos patienter, der gennemgår IntronA-behandling, idet hypotension på grund af væskemangel er set hos nogle patienter. Væsketilskud kan blive nødvendig.

Feber

Da feber kan ses sammen med de influenzalignende reaktioner, der sædvanligvis rapporteres under interferonbehandling, bør andre årsager til vedvarende feber udelukkes.

Patienter med invaliderende medicinske tilstande

IntronA skal anvendes med forsigtighed hos patienter med invaliderende sygdom, som for eksempel patienter med tidligere lungesygdom (såsom kronisk obstruktiv lungesygdom) eller diabetes mellitus med tendens til ketoacidosis. Varsomhed skal ligeledes iagttages hos patienter med koagulationsforstyrrelser (såsom thrombophlebitis, lungeemboli) eller alvorlig myelosuppression.

Pulmonale forhold

Lungeinfiltrat, pneumonitis og pneumonia, undertiden resulterende i dødsfald, er sjældent blevet observeret hos interferon-alfa behandlede patienter, inklusive de, som er behandlet med IntronA. Ætiologien er ikke fastlagt. Disse symptomer er blevet rapporteret oftere, når shosaikoto, en kinesisk urtemedicin, gives samtidig med interferon-alfa (se pkt. 4.5). Enhver patient, som udvikler feber, hoste, kortåndethed eller andre åndedrætssymptomer, bør have taget røntgen af thorax. Hvis røntgen af thorax viser lungeinfiltrat eller der er tegn på lungefunktionsnedsættelse, skal patienten følges nøje, og hvis det skønnes nødvendigt, skal interferon-alfa behandlingen afbrydes. Mens dette er rapporteret oftere hos patienter med kronisk hepatitis C behandlet med interferon-alfa, er det også rapporteret hos patienter med onkologiske sygdomme behandlet med interferon-alfa. Hurtig afbrydelse af interferon-alfa indgift og behandling med kortikosteroider synes at være forbundet med ophør af pulmonale bivirkninger.

Okulære bivirkninger

Okulære bivirkninger (se pkt. 4.8) inklusive nethindehæmoragi, "uldtotter", serøs nethindeløsning og arterie- eller veneokklusion i nethinden er blevet rapporteret i sjældne tilfælde efter behandling med alfa interferoner. Alle patienter bør have foretaget en *baseline* øjenundersøgelse. Enhver patient, som klager over forandringer i den visuelle skarphed eller synsfeltet, eller rapporterer om andre oftalmologiske symptomer under behandling med IntronA, skal straks have foretaget en fuldstændig øjenundersøgelse. Regelmæssige synsundersøgelser under IntronA-behandling anbefales især hos patienter med sygdomme, der kan være forbundet med retinopati, såsom diabetes mellitus eller hypertension. Sponering af IntronA bør overvejes hos patienter, som udvikler nye eller forværrede oftalmologiske lidelser.

Sløvhed, koma og encefalopati

Mere signifikant omtågethed samt koma, inklusive tilfælde af encefalopati, er set hos nogle patienter, sædvanligvis hos ældre patienter behandlet med højere doser. Selv om disse effekter sædvanligvis er reversible, tog fuld restitution op til 3 uger hos nogle få patienter. Meget sjældent er der set kramper ved høje doser af IntronA.

Patienter med præ-eksisterende hjerteanomaler

Voksne patienter med tidligere hjerteinsufficiens, myokardieinfarkt og/eller tidligere eller eksisterende arytmisygdomme, som kræver IntronA-behandling, skal følges tæt. De patienter, som har haft hjerteanomaler og/eller er i fremskreden cancerstadiet, skal have taget elektrokardiogram før og under behandling. Hjerterytmier (især supraventrikulære) responderer normalt på sædvanlig behandling, men sponering af IntronA-behandling kan være nødvendig. Der er ingen resultater hos børn eller unge med tidligere hjertesygdom.

Hypertriglyceridæmi

Der er set hypertriglyceridæmi og forværring af hypertriglyceridæmi, undertiden alvorlig. Derfor anbefales overvågning af lipidniveauer.

Patienter med psoriasis eller sarcoidosis

På grund af rapporter med interferon alfa og akut forværring af tidligere psoriasislidelse og sarcoidosis, anbefales brug af IntronA hos patienter med psoriasis eller sarcoidosis kun, hvis den forventede gavnlige virkning opvejer den mulige risiko.

Afstødning af nyre- og levertransplantat

Tidlige resultater indikerer, at interferon alfa behandling kan forbindes med en øget incidens af afstødning efter nyretransplantation. Afstødning efter levertransplantation er også rapporteret.

Auto-antistoffer og autoimmune lidelser

Udvikling af auto-antistoffer og autoimmune lidelser er blevet rapporteret under behandling med alfa interferoner. Patienter, der er prædisponerede for udviklingen af autoimmune lidelser, kan have øget risiko. Patienter med sygdomstegn eller symptomer, der er forenelige med autoimmune lidelser, bør evalueres nøje, og fordel versus risici ved fortsat interferonbehandling bør revurderes (se også pkt. 4.4 Kronisk hepatitis C, Monoterapi (unormal thyroideafunction) og pkt. 4.8).

Tilfælde af Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndrom har været rapporteret hos patienter med kronisk hepatitis C, der blev behandlet med interferon. Dette syndrom er en granulomatøs inflammatorisk lidelse, der kan påvirke synet, hørelsen, hjernehinden og huden. Hvis der er mistanke om VKH syndrom, bør antiviral behandling stoppes og kortikosteroid behandling diskuteres (se pkt. 4.8).

Samtidig kemoterapi

Indgift af IntronA i kombination med andre kemoterapeutika (såsom Ara-C, cyclophosphamid, doxorubicin, teniposid) kan føre til forøget risiko for toksicitet (sværhedsgrad og varighed), som kan være livstruende eller fatal som et resultat af det samtidigt indgivne lægemiddel. De mest almindeligt rapporterede potentielle livstruende eller fatale bivirkninger inkluderer mucositis, diarré, neutropeni, nyreinsufficiens og elektrolytforstyrrelse. På grund af risikoen for forøget toksicitet, er omhyggelige dosisjusteringer påkrævet med hensyn til IntronA og de samtidige kemoterapeutika (se pkt. 4.5). Når IntronA anvendes med hydroxyurinstof, kan hyppigheden og sværhedsgraden af kutan vasculitis øges.

Kronisk hepatitis C

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se tillige produktresuméet for ribavirin hvis IntronA skal indgives i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatitis C.

Alle patienter i de kliniske undersøgelser af kronisk hepatitis C fik foretaget leverbiopsi før inklusion, men i visse tilfælde (for eksempel patienter med genotype 2 og 3), kan behandling være mulig uden histologisk verifikation. Gældende behandlingsvejledninger bør overvejes med hensyn til, om en leverbiopsi er nødvendig før behandling initieres.

Monoterapi

Voksne patienter, som var i behandling med IntronA for kronisk hepatitis C, viste med mindre hyppighed unormal thyroideafunction, enten hypothyreoidisme eller hyperthyreoidisme. I kliniske undersøgelser med IntronA-behandling udviklede 2,8 % af patienterne unormal thyroideafunction. Forandringerne kunne kontrolleres med konventionel behandling for thyroeadysfunktion. Mekanismen med hvilken IntronA kan ændre thyroideafunctionen er ukendt. Før påbegyndelse med IntronA-behandling af kronisk hepatitis C, bør thyroestimulerende hormon (TSH) koncentrationen måles. Unormal thyroideafunction på dette tidspunkt bør behandles med konventionel behandling. IntronA-behandling kan påbegyndes, hvis TSH-koncentrationen kan holdes på normalt niveau med behandling. Hvis en patient under IntronA-behandling udvikler symptomer, der tyder på thyroeadysfunktion, skal man undersøge TSH-koncentrationen. I tilfælde af thyroeadysfunktion kan IntronA-behandling fortsættes, hvis TSH-koncentrationen kan holdes i normalområdet ved relevant behandling. Seponering af IntronA-behandling har ikke ændret thyroeadysfunktion opstået under behandlingen (se også supplerende thyroeamonitorering specifikt for børn og unge).

Supplerende thyroeamonitorering specifikt for børn og unge

Omtrent 12 % af børn behandlet i kombinationsterapi med interferon alfa-2b og ribavirin fik øget thyroeastimulerende hormon (TSH). Yderligere 4 % havde et forbigående fald til under den nedre normalgrænse. Inden initiering af IntronA-behandling skal TSH-niveauet evalueres, og mulige thyroeaabnormaliteter detekteret på dette tidspunkt skal behandles med konventionel behandling. IntronA-behandling kan initieres, hvis TSH-niveauet kan fastholdes inden for normalområdet med medicinsk behandling. Thyroeadysfunktion har været observeret under behandling med interferon alfa-2b og ribavirin. Hvis thyroeaabnormaliteter detekteres, bør patientens thyroeastatus evalueres, og passende behandling initieres efter klinisk overvejelse. Børn og unge bør monitoreres hver 3. måned for tegn på thyroeadysfunktion (f.eks. TSH).

Samtidig infektion med HCV/hiv

Patienter, der samtidig er inficeret med hiv og modtager høj-aktiv anti-retroviral terapi (HAART), kan have øget risiko for at udvikle mælkesyreacidose. Forsigtighed bør udvises, når IntronA og ribavirin adderes til HAART terapi (se produktresuméet for ribavirin). Patienter behandlet med IntronA og ribavirin kombinationsbehandling og zidovudin kan have øget risiko for at udvikle anæmi.

Co-inficerede patienter med fremskreden cirrhose, der får HAART, kan have øget risiko for nedsat leverfunktion og død. Supplerende behandling med alfa interferoner alene eller i kombination med ribavirin kan medføre øget risiko for denne undergruppe af patienter.

Co-infektion med HCV/HBV

Der er rapporteret om tilfælde af reaktivering af hepatitis B (nogle med alvorlige konsekvenser) hos patienter, der er co-inficerede med hepatitis B- og hepatitis C-virus, som blev behandlet med interferon. Hyppigheden af denne slags reaktivering forekommer at være lav.

Alle patienter skal screenes for hepatitis B før initiering af behandling med interferon for hepatitis C. Patienter, der er co-inficerede med hepatitis B og C, skal herefter monitoreres og behandles i henhold til gældende kliniske vejledninger.

Dentale og parodontale lidelser

Dentale og parodontale lidelser, som kan føre til tab af tænder, er blevet rapporteret hos patienter, der fik IntronA og ribavirin kombinationsbehandling. Herudover kan mundtørhed have en skadelig virkning på tænder og mundslimhinder under langtidsbehandling med kombinationen af IntronA og ribavirin. Patienter bør børste deres tænder omhyggeligt to gange daglig og have regelmæssige tandeftersyn. Nogle patienter kan desuden opleve opkastning. Hvis denne reaktion forekommer, bør de anbefales at skylle deres mund omhyggeligt bagefter.

Laboratorieundersøgelser

Standard hæmatologiske prøver og klinisk-kemiske blodundersøgelser (komplet blodtælling og differentialtælling, trombocytal, elektrolytter, leverenzymmer, serum-protein, serum-bilirubin og serum-kreatinin) bør udføres hos alle patienter før og med faste intervaller under systemisk IntronA-behandling.

Under behandling af hepatitis B eller C, anbefales det at udføre disse kontroller ved uge 1, 2, 4, 8, 12 og 16 samt hver anden måned derefter under hele behandlingen. Hvis ALAT blusser op under IntronA-behandling til større end eller lig med 2 gange basisniveau, kan man fortsætte IntronA-behandling med mindre der er tegn og symptomer på leversvigt. Under ALAT opblussen skal de følgende leverfunktionsprøver foretages med to-ugers mellemrum: ALAT, protrombintid, basisk fosfatase, albumin og bilirubin.

Hos patienter behandlet for malignt melanom bør leverfunktion og hvide blodlegemer (WBC) samt differentialtælling undersøges ugentligt under behandlingens induktionsfase og månedligt under vedligeholdelsesbehandlingen.

Virkning på fertilitet

Interferon kan forringe fertiliteten (se pkt. 4.6 og pkt. 5.3).

Vigtig information om nogle af indholdsstofferne i IntronA

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per 1 ml, dvs, det er hovedsaglig "natrium-fri".

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Narkotika, hypnotika og sedativa skal indgives med forsigtighed samtidig med IntronA.

Interaktioner mellem IntronA og andre lægemidler er ikke fuldt vurderet. Der bør udøves forsigtighed, når IntronA indgives i kombination med andre potentielt myelosuppressive midler.

Interferoner kan påvirke den oksidative metaboliske proces. Dette skal tages i betragtning ved samtidig behandling med præparater, der metaboliseres på denne måde, såsom xanthin-derivaterne theophyllin eller aminophyllin. Ved samtidig behandling med xanthin-præparater bør serum-theophyllin-niveau monitoreres og dosis om nødvendigt justeres.

Lungeinfiltrat, pneumonitis og pneumonia, undertiden resulterende i dødsfald, er sjældent blevet observeret hos interferon-alfa behandlede patienter, inklusive de, som er behandlet med IntronA. Ætiologien er ikke fastlagt. Disse symptomer er blevet rapporteret oftere, når shosaikoto, en kinesisk urtemedicin, gives samtidig med interferon-alfa (se pkt. 4.4).

Indgift af IntronA i kombination med andre kemoterapeutika (såsom Ara-C, cyclophosphamid, doxorubicin, teniposid) kan føre til forøget risiko for toksicitet (sværhedsgrad og varighed) (se pkt. 4.4).

Se tillige produktresumet for ribavirin hvis IntronA skal indgives i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatitis C.

Et klinisk forsøg der undersøgte kombinationen af telbivudin 600 mg dagligt og pegyleret interferon alfa-2a 180 mikrogram én gang ugentlig s.c., indikerer, at denne kombination er associeret med en øget risiko for udvikling af perifer neuropati. Mekanismen bag disse hændelser er ikke kendt (se punkterne 4.3, 4.4 og 4.5 i produktresumet for telbivudin). Derudover er telbivudins sikkerhed og virkning i kombination med interferoner ved behandling af kronisk hepatitis-B ikke blevet vist. Kombination af IntronA og telbivudin er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/Kontraception til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende effektiv kontraception under behandlingen. Nedsat serum-estradiol- og -progesteronkoncentration har været rapporteret hos kvinder behandlet med human leukocyt-interferon.

IntronA skal anvendes med forsigtighed hos fertile mænd.

Kombinationsbehandling med ribavirin

Ribavirin forårsager alvorlige fosterskader ved anvendelse under graviditet. Den yderste forsigtighed skal udvises for at undgå graviditet hos kvindelige patienter eller hos partnere af mandlige patienter, der får IntronA i kombination med ribavirin. Fertile kvinder skal anvende effektiv antikonception under behandling og 14 måneder efter behandlingen er afsluttet. Mandlige patienter eller deres kvindelige partnere skal anvende effektiv antikonception under behandling og i 7 måneder efter, behandlingen er afsluttet (Se produktresumet for ribavirin).

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af interferon alfa-2b hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. IntronA må kun anvendes under graviditet, hvis den mulige gavn berettiger den potentielle risiko for fosteret.

Kombinationsbehandling med ribavirin

Ribavirin-behandling er kontraindiceret, hos kvinder der er gravide.

Amning

Det vides ikke, om indholdsstofferne i præparatet udskilles i human mælk. På grund af risikoen for bivirkninger hos de ammede børn, bør amning afbrydes, før behandling påbegyndes.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Patienter bør informeres om, at de kan udvikle træthed, døsighed eller konfusion under behandling med IntronA, og derfor anbefales det, at de undgår at føre bil og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Se produktresuméet for ribavirin vedrørende ribavirinrelaterede bivirkninger, hvis IntronA skal indgives sammen med ribavirin til patienter med kronisk hepatitis C.

I kliniske undersøgelser foretaget i en lang række indikationer og i et bredt dosisområde (fra 6 MIE/m²/uge ved hårcelleleukæmi op til 100 MIE/m²/uge ved melanom) var de mest almindeligt rapporterede bivirkninger feber, træthed, hovedpine og myalgi. Feber og træthed var ofte reversible inden for 72 timer efter afbrydelse eller ophør af behandlingen.

Voksne

I kliniske undersøgelser udført hos patienter med hepatitis C, blev forsøgspersonerne behandlet med IntronA alene eller i kombination med ribavirin i et år. Alle patienter i disse undersøgelser fik 3 MIE IntronA tre gange om ugen. I **Tabel 1** er hyppigheden af patienter, der rapporterede (behandlingsrelaterede) bivirkninger, vist. Dette bygger på kliniske undersøgelser af naive patienter, der blev behandlet i et år. Sværhedsgraden var generelt let til moderat. De bivirkninger, der er listet i **Tabel 1**, er baseret på erfaringer fra kliniske undersøgelser og post-marketing. Indenfor systemorganklasserne, er bivirkningerne listet under overskrifter efter hyppighed under anvendelse af følgende kategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1 Bivirkninger rapporteret ved kliniske undersøgelser eller efter markedsføring af IntronA alene eller i kombination med ribavirin	
Systemorganklasser	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme Meget almindelig: Almindelig: Ikke almindelig: Sjælden: Ikke kendt:	Pharyngitis*, viral infektion* Bronkitis, sinusitis, herpes simplex (resistent), rhinitis Bakterieinfektion Lungebetændelse [§] , sepsis Reaktivering af hepatitis B hos HCV/HBV co-inficerede patienter
Blod og lymfesystem Meget almindelig: Almindelig: Sjælden: Ikke kendt:	Leukopeni Trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni Aplastisk anæmi Pure red cell aplasia, idiopatisk trombocytopenisk purpura, trombotisk trombocytopenisk purpura
Immunsystemet[§] Meget sjælden: Ikke kendt:	Sarkoidose, forværring af sarkoidose Systemisk lupus erythematosus, vaskulitis, reumatoid arthritis (ny eller forværret), Vogt-Koyanagi-Harada syndrom, akutte overfølsomhedsreaktioner inklusive urticaria, angioødem, bronkokonstriktion, anafylakse [§]
Det endokrine system Almindelig: Meget sjælden:	Hypothyroidisme [§] , hyperthyroidisme [§] Diabetes, forværret diabetes

Metabolisme og ernæring Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden:	Anoreksi Hypokalcæmi, dehydrering, hyperurikæmi, tørst Hyperglykæmi, hypertriglyceridæmi [§] , øget appetit
Psykiske forstyrrelser[§] Meget almindelig: Almindelig: Sjælden: Meget sjælden: Ikke kendt:	Depression, søvnløshed, angst, følelsesmæssig ustabilitet*, agitation, nervøsitet Forvirring, søvnforstyrrelser, nedsat libido Selvmordstanker Selvmord, selvmordsforsøg, aggressiv adfærd (nogle gange rettet mod andre), psykose inklusive hallucinationer Morderiske tanker, ændring af mental tilstand [§] , mani bipolare lidelser
Nervesystemet[§] Meget almindelig: Almindelig: Ikke almindelig: Meget sjælden: Ikke kendt:	Svimmelhed, hovedpine, koncentrationsbesvær, mundtørhed Tremor, paræstesi, hypæstesi, migræne, flushing, søvnighed, smagsforstyrrelser Perifer neuropati Cerebrovaskulær blødning, cerebrovaskulær iskæmi, kramper, bevidsthedsforstyrrelse, encefalopati Mononeuropatier, koma [§]
Øjne Meget almindelig: Almindelig: Sjælden: Ikke kendt:	Sløret syn Konjunktivitis, unormalt syn, forstyrrelse af tårekanalen, øjensmerte Retinal blødning [§] , retinopatier (inklusive makulært ødem), retinal arterie- eller veneobstruktion [§] , optisk neuritis, papilødem, tab af synsskarphe d eller synsfelt, slørede pletter [§] Serøs nethindeløsning
Øre og labyrint Almindelig: Meget sjælden:	Vertigo, tinnitus Høretab, høreforstyrrelser
Hjerte Almindelig: Ikke almindelig: Sjælden: Meget sjælden: Ikke kendt:	Palpitation, takykardi Perikarditis Kardiomyopati Myokardieinfarkt, hjerteiskæmi Hjerteinsufficiens, perikardieeffusion, arytm i
Vaskulære sygdomme Almindelig: Meget sjælden:	Hypertension Perifer iskæmi, hypotension [§]
Luftveje, thorax og mediastinum Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden: Ikke kendt:	Dyspnø*, hoste* Epistaxis, respiratorisk forstyrrelse, forstoppet næse, rinoré, hoste uden slim Lungeinfiltrationer [§] , lungebetændelse [§] Lungefibrose, pulmonal arteriel hypertension [#]
Mave-tarmkanalen Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden: Ikke kendt:	Kvalme/opkastning, mavesmerte, diarré, stomatitis, dyspepsi Ulcerativ stomatitis, smerte i øvre højre kvadrant, glossitis, tandkødsbetændelse, forstoppelse, løs afføring Pancreatitis, iskæmisk colitis, ulcerativ colitis, tandkødsblødning Periodontallidelse (ikke specificeret andetsteds), tandlidelse (ikke specificeret andetsteds) [§] , pigmentering af tungen

Lever og galdeveje Almindelig: Meget sjælden:	Hepatomegali Hepatotoksicitet, (inklusive letale tilfælde)
Hud og subkutane væv Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden:	Alopeci, pruritus*, tør hud*, udslæt*, øget svedtendens Psoriasis (ny eller forværret) [§] , makulopapuløst udslæt, erytematøst udslæt, eksem, erytem, hudlidelser Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erytem multiforme
Knogler, led, muskler og bindevæv Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden:	Myalgi, artralgi, smerter i bevægeapparatet Arthritis Rabdomyolyse, myositis, benkramper, rygsmerte
Nyrer og urinveje Almindelig: Meget sjælden:	Hyppig vandladning Nyresvigt, nyreinsufficiens, nefrotisk syndrom
Det reproduktive system og mammae Almindelig:	Amenorré, brystsmerte, dysmenore, menoragi, menstruationsforstyrrelser, vaginale lidelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden:	Inflammation på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet*, træthed, stivhed, feber [§] , influenzalignende symptomer [§] , asteni, irritabilitet, brystsmerte, utilpashed Smerte på injektionsstedet Nekrose på injektionsstedet, ansigtsødem
Undersøgelser Meget almindelig:	Vægttab

*Disse hændelser var kun almindelige med IntronA alene

[§]Se pkt. 4.4

[#]Vedrørende klassebetegnelse for interferonlægemidler: se pulmonal arteriel hypertension nedenfor

Disse bivirkninger er også rapporteret med IntronA alene.

Bivirkningerne, der ses ved hepatitis C, er repræsentative for dem, der rapporteres, når IntronA gives ved andre indikationer, med nogle forventede dosisrelaterede stigninger i incidensen. For eksempel var incidensen af træthed, feber, myalgi, neutropeni/anæmi, anoreksi, kvalme og opkastning, diarré, kulderystelser, influenzalignende symptomer, depression, alopeci, smagsforstyrrelser og svimmelhed i en undersøgelse af højdosis adjuverende IntronA-behandling hos patienter med melanom større end i hepatitis C undersøgelserne. Sværhedsgraden steg også med højdosis behandling (WHO Grad 3 og 4, i henholdsvis 66 % og 14 % af patienterne) sammenlignet med den lette til moderate sværhedsgrad, der sædvanligvis var forbundet med lavere doser. Bivirkninger blev almindeligvis kontrolleret ved dosisjustering.

Kardiovaskulære (CV) bivirkninger, specielt arytm, syntes for det meste at være indbyrdes forbundet med tidligere CV sygdom og tidligere behandling med kardiotoxiske stoffer (se pkt. 4.4). Kardiomyopati, som kan være reversibel efter seponering af interferon alfa, er blevet rapporteret sjældent hos patienter uden tidligere observeret hjertesygdom (se pkt. 4.4).

Der er indberettet tilfælde af pulmonal arteriel hypertension (PAH) i forbindelse med lægemidler indeholdende interferon alfa, navnlig hos patienter med risikofaktorer for PAH (såsom portalhypertension, hivinfektion og cirrose). Hændelserne blev indberettet på forskellige tidspunkter, typisk flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen med interferon alfa.

Mange forskellige autoimmune og immunmedierede sygdomme er blevet rapporteret med alfa-interferoner inklusive thyroidealidelser, systemisk lupus erythematosus, reumatoid arthritis (ny eller

forværret), idiopatisk og trombotisk trombocytopenisk purpura, vasculitis, neuropatier inklusive mononeuropatier (se også pkt. 4.4).

Klinisk signifikante laboratorieafvigelse er hyppigst set med doser større end 10 millioner IE dagligt og omfatter reduktion i antal af granulocytter og hvide blodlegemer, nedsat hæmoglobinniveau og trombocytaltal, øgning i basisk fosfatase, LDH, serum-kreatinin og serum-urinstof. Der er set moderat og sædvanligvis reversibel pancytopeni. Forøgelse i serum ALAT/ASAT (SGPT/SGOT)-koncentrationer er blevet observeret som en abnormitet hos nogle non-hepatitis personer samt hos nogle patienter med kronisk hepatitis B samtidig med udskillelse af viral DNAp.

Børn og unge

Kronisk hepatitis C - Kombinationsbehandling med ribavirin

I kliniske undersøgelser med 118 børn og unge 3 til 16 år afbrød 6 % behandling på grund af bivirkninger. Generelt svarede bivirkningsprofilen i den begrænsede undersøgte børn og unge population til den profil, der er observeret hos voksne, selvom der er en specifik pædiatrisk bekymring vedrørende væksthæmning, såvel som nedsat højdepercentil (gennemsnitlig percentilreduktion på 9 percentil) og vægtpercentil (gennemsnitlig percentilreduktion på 13 percentil) blev observeret under behandling.

Inden for de 5 års opfølgning efter behandlingsperioden havde børnene en gennemsnitlig højde på 44. percentil, hvilket var under medianen af den normative population og mindre end deres gennemsnitlige *baseline*-højde (48. percentil). Tyve (21%) ud af 97 børn havde en > 15 percentilreduktion i højdepercentilen, hvoraf 10 ud af de 20 børn havde en > 30 percentilreduktion i deres højdepercentil fra starten af behandlingen til slutningen af langtidsopfølgningen (op til 5 år). Sluthøjden var tilgængelig for 14 af disse børn og viste, at 12 fortsat udviste manglende højdevækst > 15 percentiler 10-12 år efter afsluttet behandling. Under kombinationsbehandling i op til 48 uger med IntronA og ribavirin blev der observeret væksthæmning, som medførte reduceret sluthøjde hos nogle patienter. Reduktion i middelhøjdepercentil fra *baseline* til udgangen af langtidsopfølgningen var mest fremtrædende hos præpubertale børn (se pkt. 4.4).

Derudover blev selvmordstanker eller -forsøg rapporteret hyppigere sammenlignet med voksne patienter (2,4 % mod 1 %) under behandling og i den 6 måneder lange opfølgningsperiode efter behandling. Som hos voksne patienter oplevede børn og unge også andre psykiatriske bivirkninger (såsom depression, emotionel labilitet og søvnighed) (se pkt. 4.4). Derudover forekom lidelser på injektionsstedet, feber, anoreksi, opkastning og emotionel labilitet hyppigere hos børn og unge sammenlignet med voksne patienter. Dosisjusteringer var nødvendige hos 30 % af patienterne, mest almindeligt for anæmi og neutropeni.

De bivirkninger, der er listet i **Tabel 2**, er baseret på erfaringer fra to multicentre kliniske undersøgelser med børn og unge.

Bivirkningerne er listet efter hyppighed under overskrifterne indenfor systemorganklasserne. Følgende kategorier er anvendt: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 2 Bivirkninger rapporteret som værende meget almindelige eller almindelige i kliniske undersøgelser hos børn og unge behandlet med IntronA i kombination med ribavirin	
Systemorganklasser	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme Meget almindelig: Almindelig:	Virusinfektion, pharyngitis Svampeinfektion, bakteriel infektion, lungeinfektion, otitis media, tand absces, herpes simplex, urinvejsinfektion, vaginitis, gastroenteritis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) Almindelig:	Neoplasme (uspecificeret)

Blod og lymfesystem Meget almindelig: Almindelig:	Anæmi, neutropeni Trombocytopeni, lymfadenopati
Det endokrine system Meget almindelig: Almindelig:	Hypothyroidisme [§] , Hyperthyroidisme [§] , virilisering
Metabolisme og ernæring Meget almindelig: Almindelig:	Anoreksi Hypertriglyceridæmi [§] , hyperurikæmi, øget appetit
Psykiske forstyrrelser[§] Meget almindelig: Almindelig:	Depression, emotionel ustabilitet, søvnløshed Selvmordstanker, aggressiv reaktion, forvirring, adfærdsstyrrelser, agitation, søvngænger, angst, nervøsitet, søvnforstyrrelser, unormale drømme, apati
Nervesystemet[§] Meget almindelig: Almindelig:	Hovedpine, svimmelhed, Hyperkinesi, tremor, dysfoni, paræstesi, hypæstesi, hyperæstesi, koncentrationsbesvær, søvnighed
Øjne Almindelig:	Konjunktivitis, øjensmerte, unormalt syn, tårkirtelproblemer
Vaskulære sygdomme Almindelig:	Rødmen, bleghed
Luftveje, thorax og mediastinum Almindelig:	Dyspnø, takypnø, epistaxis, hoste, næseforstoppelse, næseirritation, næseflåd, nysen
Mave-tarmkanalen Meget almindelig: Almindelig:	Diaré, opkastning, kvalme, mavesmerte Mundsår, ulcerativ stomatitis, stomatitis, smerte i øvre højre kvadrant, dyspepsi, glossitis, gastroøsofageal refluks, rektale forstyrrelser, gastrointestinale forstyrrelser, forstoppelse, løs afføring, tandpine, tandproblemer
Lever og galdeveje Almindelig:	Unormal lever funktion
Hud og subkutane væv Meget almindelig: Almindelig:	Alopece, udslæt Fotosensitivitets reaktioner, makulopapuløst udslæt, eksem, akne, hudlidelse, neglelidelse, pigmentforandringer, pruritus, tør hud, erythem, blå mærker, øget svedtendens
Knogler, led, muskler og bindevæv Meget almindelig:	Artralgi, myalgi, smerte i bevægeapparatet
Nyrer og urinveje Almindelig:	Enuresis, vandladningsproblemer, urininkontinens
Det reproduktive system og mammae Almindelig:	<u>Kvinder</u> : amenorré, menoragi, menstruations forstyrrelser, vaginale problemer <u>Mænd</u> : testikelsmerter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Meget almindelig: Almindelig:	Inflammation på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet, træthed, stivhed, feber [§] , influenzalignende symptomer [§] , utilpashed, irritabilitet Brystsmerte, asteni, ødem, smerte på injektionsstedet

Undersøgelser Meget almindelig:	Nedsat væksthastighed (mindre højde og/eller vægt end alderssvarende) [§]
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer Almindelig:	Hudrifter

§ Se pkt. 4.4

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen meddelelser om tilfælde af overdosering, der har medført akutte kliniske symptomer. Som for ethvert farmakologisk aktivt stof er symptomatisk behandling med hyppig monitorering af vitale tegn og tæt observation af patienten dog indiceret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: interferon alfa-2b, ATC-kode: L03A B05

IntronA er en steril, stabil, formulering af højt oprenset interferon alfa-2b produceret ved rekombinant DNA-teknik. Rekombinant interferon alfa-2b er et vandopløseligt protein med en molekylvægt på cirka 19.300 daltons. Det fås fra en klon af E.coli, som huser et genetisk fremstillet plasmid, hybridiseret med et interferon alfa-2b gen fra humane leukocytter.

Aktiviteten af IntronA udtrykkes i IE, med 1 mg af rekombinant interferon alfa-2b protein svarende til $2,6 \times 10^8$ IE. Internationale enheder fastsættes ved at sammenligne aktiviteten af rekombinant interferon alfa-2b med aktiviteten af den internationale referencestandard af human leukocyt interferon fastsat af verdenssundhedsorganisationen WHO.

Interferoner er en familie af små proteinmolekyler med molekylvægte på cirka 15.000-21.000 daltons. De produceres og udskilles af celler som respons på virale infektioner eller forskellige syntetiske og biologiske substanser. Tre væsentlige klasser af interferon er blevet identificeret: Alfa, beta og gamma. Disse tre hovedklasser er i sig selv ikke homogene og kan indeholde forskellige molekyletyper af interferon. Mere end 14 genetisk forskellige humane alfa interferoner er blevet identificeret. IntronA er blevet klassificeret som rekombinant interferon alfa-2b.

Interferoner udøver deres cellulære aktiviteter ved at binde sig til specifikke membranreceptorer på celleoverfladen. Humane interferonreceptorer isolerede fra humane lymfoblast (Daudi) celler synes at være stærkt asymmetriske proteiner. De udviser selektivitet over for humane, men ikke murine interferoner, og viser således artsspecificitet. Undersøgelser med andre interferoner har vist artsspecificitet. Imidlertid er visse abearter, såsom rhesus aber, modtagelige for farmakodynamisk stimulation ved udsættelse for human type 1 interferoner.

Resultaterne af adskillige undersøgelser antyder, at når interferon er bundet til cellemembranen starter en kompleks sekvens af intracellulære reaktioner, som omfatter induktion af visse enzymer. Det formodes, at denne proces, i det mindste delvis, er ansvarlig for de forskellige cellulære reaktioner på interferon, inklusiv hæmning af virusreplikation i virusinficerede celler, suppression af celledeling og sådanne immunmodulerende aktiviteter som øgning af den fagocytære aktivitet af makrofager og øgning af den

specifikke cytotoksicitet af lymfocytter på målcellerne. Nogle eller alle af disse aktiviteter kan være medvirkende til interferons terapeutiske virkning.

Rekombinant interferon alfa-2b har vist antiproliferative virkninger i undersøgelser under anvendelse af både animale og humane cellekultursystemer, såvel som humane tumor xentotransplantater på dyr. Det har vist signifikant immunmodulerende aktivitet *in vitro*.

Rekombinant interferon alfa-2b hæmmer også viral replikation *in vitro* og *in vivo*. Skønt den nøjagtige antivirale virkningsmekanisme af rekombinant alfa-2b er ukendt, synes det at ændre værtscellemetabolismen. Denne virkning hæmmer virusreplikation, eller hvis replikation er i gang, er de dannede virioner ude af stand til at forlade cellen.

Kronisk hepatitis B

Nuværende kliniske erfaringer med patienter, som forbliver i interferon alfa-2b behandling i 4 til 6 måneder, viser, at behandlingen kan give elimination af serum HBV-DNA. Forbedring i leverhistologien er set. Hos voksne patienter med nedsættelse af HbeAg og HBV-DNA er set en signifikant reduktion i morbiditet og mortalitet.

Interferon alfa-2b (6 MIE/m² 3 gange om ugen i 6 måneder) er blevet givet til børn med kronisk aktiv hepatitis B. På grund af en metodesvagthed, kunne virkning ikke påvises. Herudover fik børn behandlet med interferon alfa-2b en nedsat væksthastighed og nogle tilfælde af depression sås.

Kronisk hepatitis C hos voksne patienter

Hos voksne patienter, som modtager interferon i kombination med ribavirin, er den opnåede vedvarende responsrate 47 %. Bedre virkning er blevet demonstreret med kombinationen af pegyleret interferon med ribavirin (vedvarende responsrate 61 % opnået i en undersøgelse udført hos naive patienter med en ribavirin dosis > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

IntronA alene eller i kombination med ribavirin er blevet undersøgt i 4 randomiserede fase III kliniske undersøgelser hos 2.552 interferon-naive patienter med kronisk hepatitis C. Undersøgelserne sammenlignede virkningen af IntronA anvendt alene eller i kombination med ribavirin. Virkning blev defineret som vedvarende virologisk respons 6 måneder efter afsluttet behandling. Patienter, der kunne indgå i disse undersøgelser, havde kronisk hepatitis C bekræftet ved en positiv HCV-RNA polymerasekædereaktions assay (PCR) (> 100 kopier/ml), en leverbiopsi i overensstemmelse med en histologisk diagnose med kronisk hepatitis uden anden årsag til den kroniske hepatitis, og abnorm serum ALAT.

IntronA blev indgivet i en dosis på 3 MIE 3 gange om ugen som monoterapi eller i kombination med ribavirin. De fleste patienter i disse kliniske undersøgelser blev behandlet i et år. Alle patienter blev fulgt i yderligere 6 måneder efter afsluttet behandling for bestemmelse af vedvarende virologisk respons. Vedvarende virologiske responsrater for behandlingsgrupper behandlet i et år med IntronA alene eller i kombination med ribavirin (fra to undersøgelser) er vist i **Tabel 3**.

Samtidig indgift af IntronA med ribavirin øgede virkningen af IntronA til mindst det dobbelte ved behandling af kronisk hepatitis C hos naive patienter. HCV genotype og *baseline* virusmængde er prognostiske faktorer, som er kendt for at kunne påvirke responsrater. Den øgede responsrate ved kombinationen af IntronA + ribavirin, sammenlignet med IntronA alene, er opretholdt på tværs af alle undergrupper. Den relative gevinst af kombinationsbehandling med IntronA + ribavirin er særlig signifikant i de undergrupper af patienter, der er vanskeligst at behandle (genotype 1 og høj virusmængde) (**Tabel 3**).

Responsrater i disse undersøgelser steg med compliance. Uafhængigt af genotype havde patienter, som fik IntronA i kombination med ribavirin og fik ≥ 80 % af deres behandling, et højere vedvarende respons 6 måneder efter 1 års behandling end dem, der anvendte < 80 % af deres behandling (56 % mod 32 % i undersøgelse C/198-580).

Tabel 3 Vedvarende virologiske responsrater med IntronA + ribavirin (et års behandling) efter genotype og virusmængde			
HCV Genotype	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alle genotyper	16 %	41 %	47 %
Genotype 1	9 %	29 %	33 %
Genotype 1 ≤ 2 millioner kopier/ml	25 %	33 %	45 %
Genotype 1 > 2 millioner kopier/ml	3 %	27 %	29 %
Genotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MIE 3 gange om ugen)

I/R IntronA (3 MIE 3 gange om ugen) + ribavirin (1.000/1.200 mg/dag)

Samtidig infektion med HCV/hiv

Der har været udført to undersøgelser af patienter med samtidig infektion af hiv og HCV. I begge undersøgelser var patienter, der fik IntronA plus ribavirin overordnet mindre tilbøjelige til at respondere end patienter, der fik pegyleret interferon alfa-2b med ribavirin. Respons på behandlingen i begge disse undersøgelser er vist i **Tabel 4**. Undersøgelse 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiseret multicenterundersøgelse, der inkluderede 412 tidligere ubehandlede voksne patienter med kronisk hepatitis C, der samtidig var inficeret med hiv. Patienterne blev randomiseret til enten at få pegyleret interferon alfa 2b (1,5 µg/kg/uge) plus ribavirin (800 mg/dag) eller IntronA (3 MIE TIW) plus ribavirin (800 mg/dag) i 48 uger med en opfølgningsperiode på 6 måneder. Undersøgelse 2 (P02080) var en randomiseret enkeltcenterundersøgelse, der inkluderede 95 tidligere ubehandlede voksne patienter med kronisk hepatitis C, der samtidig var inficeret med hiv. Patienterne blev randomiseret til at få enten pegyleret interferon alfa-2b (100 eller 150 µg /uge baseret på vægt) plus ribavirin (800-1.200 mg/dag baseret på vægt) eller IntronA (3 MIE TIW) plus ribavirin (800-1.200 mg/dag baseret på vægt). Behandlingsvarigheden var 48 uger med en opfølgningsperiode på 6 måneder med undtagelse af de patienter, der var inficeret med genotype 2 og 3 og en virusbelastning < 800.000 IE/ml (Amplicor), som blev behandlet i 24 uger med en opfølgningsperiode på 6 måneder.

Tabel 4 Vedvarende virologisk respons baseret på genotype efter IntronA i kombination med ribavirin versus pegyleret interferon alfa-2b i kombination med ribavirin hos patienter med samtidig infektion af HCV/hiv						
	Undersøgelse 1¹			Undersøgelse 2²		
	peglyeret interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/uge) + ribavirin (800 mg)	IntronA (3 MIE TIW) + ribavirin (800 mg)	p værdi ^a	peglyeret interferon alfa-2b (100 eller 150 ^c µg/uge) + ribavirin (800-1.200 mg) ^d	IntronA (3 MIE TIW) + ribavirin (800-1.200 mg) ^d	p værdi ^b
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 = millioner internationale enheder; TIW = tre gange ugentlig.

a: p værdi baseret på Cochran-Mantel Haenszel Chi kvadrat-test.

b: p værdi baseret på chi-kvadrat-test.

c: forsøgspersoner < 75 kg fik 100 µg/uge peglyeret interferon alfa-2b og forsøgspersoner ≥ 75 kg fik 150 µg/uge peglyeret interferon alfa-2b.

d: ribavirin dosering var 800 mg for patienter < 60 kg, 1.000 mg for patienter 60-75 kg og 1.200 mg for patienter > 75 kg.

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

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

Relaps-patienter

I alt 345 interferon alfa relaps-patienter blev behandlet i to kliniske undersøgelser med IntronA monoterapi eller i kombination med ribavirin. Hos disse patienter øgede tillæg af ribavirin til IntronA helt op til 10 gange virkningen af IntronA anvendt alene i behandlingen af kronisk hepatitis C (48,6 % mod 4,7 %). Denne forøgelse af virkningen omfattede tab af serum HCV (< 100 kopier/ml ved PCR), forbedring i leverinflammation og normalisering af ALAT, og var opretholdt ved måling 6 måneder efter afsluttet behandling.

Langtidsdata

I en stor undersøgelse, blev 1.071 patienter inkluderet efter behandling i en tidligere ikke peglyeret interferon alfa-2b eller ikke peglyeret interferon alfa-2b/ribavirin undersøgelse for at evaluere varigheden af vedvarende virologisk respons og bestemme virkningen af fortsat viral negativitet på kliniske resultater. 462 patienter fuldførte mindst 5 års langtidsopfølgning, og kun 12 vedvarende respondenter ud af 492 fik tilbagefald under denne undersøgelse.

Kaplan-Meier estimatet for fortsat vedvarende respons over 5 år for alle patienter er 97 % med et 95 % konfidensinterval på [95 %, 99 %].

SVR efter behandling af kronisk HCV med ikke peglyeret interferon alfa-2b (med eller uden ribavirin) resulterer i langtidsclearance af virus, hvilket medfører resolution af den hepatiske infektion og klinisk 'helbredelse' af kronisk HCV. Dette udelukker dog ikke forekomsten af hepatiske hændelser hos patienter med cirrose (herunder hepatocellulært karcinom).

Kronisk hepatitis C hos børn og unge

Der er udført tre kliniske undersøgelser med børn og unge; to med standard-interferon og ribavirin og en med peglyeret interferon og ribavirin. Det var mindre sandsynligt, at patienter, der fik IntronA plus ribavirin, responderede, end patienter, der fik peglyeret interferon alfa-2b og ribavirin.

Børn og unge i alderen 3 til 16 år med kompenseret kronisk hepatitis C og påviselig HCV RNA (målt hos et centrallaboratorium ved brug af en forskningsbaseret RT-PCR-analyse) blev inkluderet i to multicenter undersøgelser og fik IntronA 3 MIE/m² tre gange om ugen plus ribavirin 15 mg/kg per dag

i 1 år efterfulgt af 6 måneders opfølgning efter behandling. I alt 118 patienter blev inkluderet: 57 % mænd, 80 % kaukasiske og 78 % genotype 1, 64 % i alderen ≤ 12 år. Den inkluderede population bestod hovedsageligt af børn med mild til moderat hepatitis C. I de to multicenterforsøg var vedvarende virologiske responsrater hos børn og unge svarede til dem, der sås hos voksne. Grundet manglende resultater fra de to multicenterforsøg for børn med alvorlig sygdomsprogression, samt muligheden for bivirkninger, bør forholdet mellem fordele og ulemper af kombinationen ribavirin og interferon alfa-2b overvejes nøje i denne population (se pkt. 4.1, 4.4 og 4.8).

Undersøgelsesresultater er opsummeret i **Tabel 5**.

Tabel 5 Vedvarende virologisk respons hos tidligere ubehandlede børn og unge	
	IntronA 3 MIE/m² 3 gange om ugen + ribavirin 15 mg/kg/dag
Samlet respons ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Antal (%) patienter

^a Defineret som HCV-RNA under detektionsgrænsen ved brug af en forskningsbaseret RT-PCR-analyse ved afslutningen af behandlingen og i opfølgningsperioden

Langtidsdata

Et fem-års langvarigt observatorisk opfølgningsstudie indrullerede 97 pædiatriske kronisk hepatitis C patienter, efter behandling i et standard-interferon multicenterforsøg. Halvfjerds procent (68/97) af alle indrullerede forsøgspersoner fuldførte undersøgelsen, hvoraf 75 % (42/56) var vedholdende respondenter. Formålet med undersøgelsen var årligt at vurdere varigheden af vedvarende virologisk respons (SVR) og vurdere virkningen af fortsat viral negativitet på de kliniske resultater hos patienter, der var vedholdende respondenter 24 uger efter behandling med interferon alfa-2b og ribavirin i 48-uger. Alle på nær en af de pædiatriske patienter forblev vedvarende virologisk respondenter under den langvarige opfølgning efter afslutning af behandling med interferon alfa-2b plus ribavirin. Kaplan-Meier estimatet for fortsat vedvarende respons i 5 år er 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] for pædiatriske patienter behandlet med interferon alfa-2b og ribavirin. Hertil kommer, at 98 % (51/52) med normale ALAT niveauer ved opfølgningsuge 24 havde normal ALAT-niveau ved deres sidste besøg. SVR efter behandling af kronisk HCV med ikke-pegylet interferon alfa-2b med ribavirin resulterede i langtids-clearance af virus, som resulterede i opløsning af den hepatiske infektion og klinisk 'helbredelse' af kronisk HCV. Dette udelukker dog ikke forekomsten af hepatiske hændelser hos patienter med cirrose (herunder hepatocellulært karcinom).

Resultater fra den kliniske undersøgelse med pegylet interferon alfa-2b og ribavirin

I et multicenterforsøg blev børn og unge i alderen 3 til 17 år med kompenseret kronisk hepatitis C og påviselig HCV-RNA behandlet med peginterferon alfa-2b 60 µg/m² én gang ugentligt plus ribavirin 15 mg/kg per dag i 24 eller 48 uger, baseret på HCV-genotype og virusbelastning ved *baseline*. Alle patienter skulle følges i 24 uger efter behandlingen. I alt 107 patienter fik behandling, hvoraf 52 % var kvinder, 89 % var kaukasiske, 67 % havde HCV-genotype 1, og 63 % var < 12 år. Populationen, der var tilmeldt, bestod hovedsageligt af børn med mild til moderat hepatitis C. På grund af mangel på data hos børn med svær sygdomsprogression og risikoen for bivirkninger skal forholdet mellem fordele og risici for kombinationen peginterferon alfa-2b og ribavirin overvejes nøje hos denne population (se pkt. 4.4. i produktresuméerne for peginterferon alfa-2b og ribavirin). Undersøgelsens resultater er sammenfattet i **Tabel 6**.

Tabel 6 Vedvarende virologisk responsrate (n,a,b (%)) hos tidligere ubehandlede børn og unge efter genotype og behandlingsvarighed – Alle forsøgspersoner n = 107		
	24 uger	48 uger
Alle genotyper	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotype 1	-	38/72 (53 %)
Genotype 2	14/15 (93 %)	-
Genotype 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotype 4	-	4/5 (80 %)

a: Respons på behandling blev defineret som ikke-detekterbar HCV-RNA ved uge 24 efter behandling, nedre detektionsgrænse = 125 IE/ml.

b: n = antallet af respondenter/antal patienter med given genotype, og fastsat behandlingsvarighed.

c: Patienter med genotype 3 og lav virusbelastning (< 600.000 IE/ml) skulle have behandling i 24 uger, mens patienter med genotype 3 og høj virusbelastning (≥ 600.000 IE/ml) skulle have behandling i 48 uger.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af IntronA blev undersøgt hos raske forsøgspersoner efter enkelt doser på 5 millioner IE/m² og 10 millioner IE indgivet subkutant, ved doser på 5 millioner IE/m² indgivet intramuskulært og som en 30 minutters intravenøs infusion. De gennemsnitlige serumkoncentrationer af interferon efter subkutane og intramuskulære injektioner var sammenlignelige. C_{max} sås tre til 12 timer efter den laveste dosis og seks til otte timer efter den højeste dosis. Eliminationshalveringstiden af interferon-injektioner var henholdsvis cirka to til tre timer og seks til syv timer. Serumniveauerne var under detektionsgrænsen efter henholdsvis 16 og 24 timer efter injektionen. Både subkutan og intramuskulær indgift gav en biotilgængelighed på mere end 100 %.

Efter intravenøs indgift sås det maksimale interferonniveau (135-273 IE/ml) ved slutningen af infusionen, og herefter faldt det med en lidt hurtigere hastighed end efter subkutan eller intramuskulær indgift, idet det ikke kunne påvises fire timer efter infusion. Eliminationshalveringstiden var cirka to timer.

Urinkoncentrationen af interferon var under detektionsgrænsen efter indgift ved alle tre indgiftsmåder.

Undersøgelser af interferonneutraliserende faktor har været udført på serumprøver fra patienter, som fik IntronA i kliniske undersøgelser udført af Schering-Plough. Interferonneutraliserende faktorer er antistoffer, som neutraliserer den antivirale virkning af interferon. Den kliniske hyppighed af neutraliserende faktorer, som udvikledes hos cancerpatienter, der blev behandlet systemisk, var 2,9 % og hos patienter med kronisk hepatitis 6,2 %. De fundne titre var lave i næsten alle tilfælde og har normalt ikke medført tab af respons eller andre autoimmune fænomener. Hos patienter med hepatitis er der ikke observeret tab af respons, tilsyneladende på grund af de lave titre.

Børn og unge

Flerdosis farmakokinetiske egenskaber for IntronA injektionsvæske og ribavirin kapsler hos børn og unge med kronisk hepatitis C i alderen 5 til 16 år er opsummeret i **Tabel 7**. Farmakokinetikken for IntronA og ribavirin (dosis-normaliseret) er ens hos voksne og børn eller unge.

Tabel 7 Gennemsnitlig (% CV) flerdosis farmakokinetiske parametre for IntronA og ribavirin kapsler ved indgift til børn eller unge med kronisk hepatitis C		
PARAMETER	Ribavirin 15 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (n = 17)	IntronA 3 MIE/m ² 3 gange om ugen (n = 54)
T _{max} (timer)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Tilsyneladende clearance l/time/kg	0,27 (27)	Ikke udført

*AUC₁₂ (ng.time/ml) for ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IE.time/ml) for IntronA

Overførsel til sædvæske

Der er foretaget undersøgelser af overførsel af ribavirin via sæd. Ribavirin-koncentrationen i sædvæske er cirka to gange højere end i serum. Den systemiske eksponering for ribavirin er imidlertid blevet vurderet hos en kvindelig partner efter samleje med en behandlet patient, og den forbliver yderst begrænset sammenlignet med den terapeutiske plasma-koncentration af ribavirin.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Skønt interferon almindeligvis anerkendes som værende artsspecifik, blev toksikologiske undersøgelser i dyr udført. Injektioner med human rekombinant interferon alfa-2b i op til tre måneder har ikke vist tegn på toksicitet hos mus, rotter og kaniner. Daglige doser til cynomolgus aber med 20×10^6 IE/kg/dag i 3 måneder forårsagede ingen mærkbar toksicitet. Toksicitet blev påvist i aber, der fik 100×10^6 IE/kg/dag i 3 måneder.

I undersøgelser af interferon anvendelse i ikke-humane primater har forstyrrelser i menstruationscyklus været set (se pkt. 4.4).

Resultater fra dyrereproduktionsundersøgelser indikerer, at rekombinant interferon alfa-2b ikke var teratogent hos rotter eller kaniner, ej heller påvirkede det i skadelig grad graviditet, fosterudvikling eller reproduktionsevne i efterkommere af behandlede rotter. Interferon alfa-2b er vist til at have abortfremkaldende virkninger hos *Macaca mulatta* (rhesus aber) ved 90 og 180 gange den anbefalede intramuskulære eller subkutane dosis på 2 millioner IE/m². Abort blev observeret i alle dosisgrupper (7,5 millioner, 15 millioner og 30 millioner IE/kg), og var statistisk signifikant mod kontrolgruppen for medium- og højdosisgrupperne (svarende til 90 og 180 gange den anbefalede intramuskulære eller subkutane dosis på 2 millioner IE/m²). Høje doser af andre former af interferon alfa og beta er kendt for at producere dosisrelateret anovulatorisk og abortfremkaldende virkning hos rhesus aber.

Mutagenicitetsundersøgelser med interferon alfa-2b afslørede ingen bivirkninger.

IntronA plus ribavirin

Ingen undersøgelser er blevet udført i unge dyr med henblik på at undersøge virkningen af behandling med interferon alfa-2b på vækst, udvikling, seksuel modning og opførsel. Non-kliniske toksicitetsresultater i unge dyr viste en mindre dosisrelateret nedsættelse i den totale vækst hos neonatale rotter behandlet med ribavirin (se pkt. 5.3 af produktresuméet for Rebetol, hvis IntronA skal gives i kombination med ribavirin).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Dinatriumphosphat vandfri
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Dinatriumedetat

Natriumchlorid
M-cresol
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder.

Inden for holdbarhedsperioden kan opløsningen under transport opbevares ved eller under 25°C i op til syv dage inden anvendelse. IntronA kan sættes tilbage i køleskab på et hvilket som helst tidspunkt i denne syv dages periode. Hvis præparatet ikke anvendes i løbet af denne syv dages periode, kan det ikke sættes tilbage i køleskabet, men skal destrueres.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Må ikke nedfryses.

For opbevaringsforhold for lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1 ml opløsning (svarende til 10 MIE) er emballeret i et enkelt-dosis hætteglas (type I glas), med en prop (halobutylgummi) i et aftageligt segl (aluminium) med en hætte (polypropylen).

IntronA fås som:

- Pakning med 1 hætteglas
- Pakning med 1 hætteglas, 1 injektionssprøjte a 2 ml, 1 kanyler og 1 renseserviet
- Pakning med 6 hætteglas, 6 injektionssprøjter a 2 ml, 6 kanyler og 6 renseservietter
- Pakning med 12 hætteglas, 12 injektionssprøjter a 2 ml, 12 kanyler og 12 renseservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke alle formuleringer og styrker er hensigtsmæssige for visse indikationer. Vær sikker på at vælge en hensigtsmæssig formulering og styrke.

IntronA injektionsvæske-/infusionsvæske, opløsning kan injiceres direkte efter at den foreskrevne dosis er trukket op fra hætteglasset med en steril injektionssprøjte.

Detaljerede instruktioner til den subkutane anvendelse af præparatet følger med indlægssedlen (se ”Sådan injicerer du selv IntronA”).

Tilberedning af IntronA til intravenøs infusion: Infusionsvæsken bør tilberedes umiddelbart før brug. Enhver størrelse hætteglas kan anvendes til at måle den nødvendige dosis, men slutkoncentrationen af interferon i natriumchloridopløsning må ikke være mindre end 0,3 millioner IE/ml. Den beregnede mængde IntronA trækkes op af hætteglasset (glassene), tilsættes til 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning i en PVC pose eller glasflaske til intravenøs anvendelse og indgives over 20 minutter

Intet andet lægemiddel må infunderes samtidig med IntronA.

I lighed med alle parenterale lægemidler undersøges IntronA, injektionsvæske-/infusionsvæske, opløsning visuelt for partikler og misfarvning før brugen. Opløsningen skal være klar og farveløs.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 9. marts 2000
Dato for seneste fornyelse: 9. marts 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

IntronA 18 millioner IE/3 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas med injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder 18 millioner IE rekombinant interferon alfa-2b, produceret i *E. coli* ved rekombinant DNA-teknologi, i 3 ml opløsning.

En ml opløsning indeholder 6 millioner IE interferon alfa-2b.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske-/infusionsvæske, opløsning.
Klar og farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kronisk hepatitis B

Behandling af voksne patienter med kronisk hepatitis B forbundet med tegn på hepatitis B virusreplikation (tilstedeværelse af DNA fra hepatitis B-virus (HBV-DNA) og hepatitis B-antigen (HBsAg), forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) og histologisk påvist aktiv leverinflammation og/eller fibrose.

Kronisk hepatitis C

Før behandling med IntronA påbegyndes, bør resultaterne fra de kliniske studier, som sammenligner IntronA med pegyleret interferon, tages i betragtning (se pkt. 5.1).

Voksne patienter

IntronA er beregnet til behandling af voksne patienter med kronisk hepatitis C, som har forhøjede transaminaser uden leverdekompensation, og som er positive for hepatitis C virus-RNA (HCV-RNA) (se pkt. 4.4).

Den bedste måde at anvende IntronA ved denne indikation er i kombination med ribavirin.

Børn i alderen 3 år eller ældre samt unge

IntronA er – i kombination med ribavirin – indikeret til behandling af børn i alderen 3 år eller ældre samt unge, som lider af tidligere ubehandlet kronisk hepatitis C uden leverdekompensation, og som er positive for HCV-RNA.

Ved beslutning om ikke at udsætte behandlingen til barnet er voksent, er det vigtigt at betænke, at kombinationsbehandlingen forårsagede væksthæmning, som medførte reduceret sluthøjde hos nogle patienter.

Beslutningen om at behandle bør tages individuelt fra patient til patient (se pkt. 4.4).

Hårceleleukæmi

Behandling af patienter med hårceleleukæmi.

Kronisk myeloid leukæmi

Monoterapi

Behandling af voksne patienter med Philadelphia kromosom eller bcr/abl translokationspositiv kronisk myeloid leukæmi.

Klinisk erfaring indikerer, at et hæmatologisk og cytogenetisk større/mindre respons er opnåeligt hos størstedelen af behandlede patienter. Et større cytogenetisk respons er defineret som $< 34\%$ Ph⁺ leukæmiske celler i knoglemarven, mens et mindre respons er $\geq 34\%$, men $< 90\%$ Ph⁺ celler i marven.

Kombinationsbehandling

Kombinationen af interferon alfa-2b og cytarabin (Ara-C) givet under de første 12 måneders behandling har vist signifikant at øge hyppigheden af større cytogenetisk respons og signifikant at forlænge den samlede overlevelse efter 3 år sammenlignet med interferon alfa-2b givet alene.

Myelomatose

Som vedligeholdelsesbehandling hos patienter, som har opnået objektiv remission (mere end 50 % reduktion i myeloid protein) efter initial induktionskemoterapi.

Nuværende kliniske erfaringer indikerer, at vedligeholdelsesbehandling med interferon alfa-2b forlænger plateaufasen. Imidlertid er virkning på den samlede overlevelse ikke afgørende bevist.

Follikulært lymfom

Behandling af follikulær lymfom med stor tumorbyrde i kombination med passende induktionskemoterapi, såsom CHOP-lignende regimer. Stor tumorbyrde er defineret som at have mindst et af følgende kriterier: Stor tumorbyrde (> 7 cm), involvering af mindst tre nodale områder (hver > 3 cm), systemiske symptomer (vægttab $> 10\%$, feber $> 38^{\circ}\text{C}$ i mere end 8 dage, eller natlige svedeture), splenomegali til under navlen, obstruktion af større organ eller kompressionssyndrom, orbital eller epidural involvering, serøs ekssudation eller leukæmi.

Karcinoid tumor

Behandling af carcinoide tumorer med lymfesvulst eller levermetastaser og med "carcinoid syndrom".

Malignt melanom

Supplerende behandling hos patienter, som er sygdomsfri efter operation, men har høj risiko for tilbagefald, for eksempel patienter med primær eller recidiverende (klinisk eller patologisk) lymfeknudepåvirkning.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres af en læge med erfaring i behandling af sygdommen.

Ikke alle formuleringer og styrker er hensigtsmæssige for visse indikationer. Hensigtsmæssig formulering og styrke skal vælges.

Hvis der opstår bivirkninger under behandling med IntronA uanset indikation skal dosis justeres eller behandlingen afbrydes midlertidigt, indtil bivirkningerne aftager. Hvis der opstår vedvarende eller tilbagevendende intolerance til trods for tilstrækkelig dosisjustering, eller hvis sygdommen progredierer, skal behandling med IntronA afbrydes. Ved subkutan dosering i forbindelse med vedligeholdelsesbehandling kan lægen beslutte, om patienten selv kan injicere dosis.

Kronisk hepatitis B

Den anbefalede dosering er fra 5 til 10 millioner IE, givet subkutan tre gange om ugen (hver anden dag) i en periode på 4-6 måneder.

Den givne dosis skal reduceres med 50 % i tilfælde af forekomst af hæmatologiske lidelser (hvide blodlegemer $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocytter $< 1.000/\text{mm}^3$, trombocytter $< 100.000/\text{mm}^3$). Behandlingen skal seponeres i tilfælde af svær leukopeni ($< 1.200/\text{mm}^3$), svær neutropeni ($< 750/\text{mm}^3$) eller svær trombocytopeni ($< 70.000/\text{mm}^3$).

For alle patienter gælder, at hvis der ikke ses nogen forbedring i serum HBV-DNA efter 3 til 4 måneders behandling (ved den højeste tolererede dosis), skal IntronA-behandlingen afbrydes.

Kronisk hepatitis C

Voksne

IntronA indgives subkutant i en dosis på 3 millioner IE tre gange om ugen (hver anden dag) til voksne patienter, både anvendt som monoterapi og i kombination med ribavirin.

Børn i alderen 3 år eller derover og unge

IntronA 3 millioner IE/m² indgives subkutant 3 gange om ugen (hver anden dag) i kombination med ribavirin kapsler eller oral opløsning indgivet oralt fordelt på to daglige doser til et måltid (morgen og aften).

(Se produktresumé for ribavirinkapsler med henblik på dosering af ribavirinkapsler og retningslinjerne for dosisjustering ved kombinationsbehandling. For pædiatriske patienter, der vejer < 47 kg eller ikke kan synke kapsler, se produktresumé for ribavirin oral opløsning.)

Relaps patienter (voksne)

IntronA anvendes i kombination med ribavirin. På baggrund af resultater fra kliniske undersøgelser, i hvilke data er til rådighed for 6 måneders behandling, anbefales det, at patienter behandles med IntronA i kombination med ribavirin i 6 måneder.

Naive patienter (voksne)

Virningen af IntronA er øget ved indgift i kombination med ribavirin. IntronA bør hovedsageligt gives alene i tilfælde af intolerance eller kontraindikation for ribavirin.

- IntronA i kombination med ribavirin

På baggrund af resultater fra kliniske undersøgelser, i hvilke data er til rådighed for 12 måneders behandling, anbefales det, at patienter behandles med IntronA i kombination med ribavirin i mindst 6 måneder.

Behandling bør fortsættes i yderligere en 6-måneders periode (det vil sige i alt 12 måneder) hos patienter, der udviser negativ HCV-RNA ved 6 måneder, og ved viral genotype 1 (bestemt ved en prøve før behandling) og høj virusmængde før behandling.

Andre negative prognostiske faktorer (alder > 40 år, hankøn, bridging fibrose) bør tages i betragtning ved fortsat behandling til 12 måneder.

I kliniske undersøgelser blev patienter, som ikke udviste virologisk respons efter 6 måneders behandling (HCV-RNA under nedre detektionsgrænse), ikke vedvarende virologiske respondere (HCV-RNA under nedre detektionsgrænse 6 måneder efter ophørt behandling).

- IntronA alene

Den optimale behandlingsvarighed med IntronA alene er endnu ikke fuldstændig fastsat, men en behandling på mellem 12 og 18 måneder anbefales.

Det anbefales, at patienter behandles med IntronA alene i mindst 3 til 4 måneder, hvorefter HCV-RNA status bør bestemmes. Behandling bør fortsættes hos patienter, der udviser negativ HCV-RNA.

Naive patienter (børn og unge)

Imidlertid er virkning ved IntronA i kombination med ribavirin er blevet undersøgt hos børn og unge, der ikke tidligere har været behandlet for kronisk hepatitis C.

Varighed af behandling for børn og unge

- Genotype 1: Den anbefalede behandlingsvarighed er et år. Patienter, der ikke opnår virologisk respons efter 12 uger, har meget lille sandsynlighed for at blive vedvarende virologiske respondenter (negativ prædiktiv værdi 96 %). Det anbefales derfor, at behandlingen af børn og unge patienter, der får IntronA/ribavirin-kombination, afbrydes, hvis deres uge 12 HCV-RNA falder $< 2 \log_{10}$ i forhold til før behandlingen, eller hvis de har detekterbar HCV-RNA i behandlingsuge 24.
- Genotype 2/3: Den anbefalede behandlingsvarighed er 24 uger.

Hårcelleleukæmi

Den anbefalede dosering er 2 millioner IE/m² givet subkutan tre gange om ugen (hver anden dag) for både splenektomerede og ikke splenektomerede patienter. For de fleste patienter med hårcelleleukæmi kan ses normalisering af en eller flere hæmatologiske variable inden for en til to måneders IntronA-behandling. Forbedring i alle tre hæmatologiske variable (granulocytal, trombocytal og hæmoglobinniveau) kan kræve seks måneder eller mere. Denne dosering fastholdes, med mindre sygdommen progredierer hurtigt, eller hvis der opstår alvorlig intolerance.

Kronisk myeloid leukæmi

Den anbefalede dosering af IntronA er 4 til 5 millioner IE/m² givet dagligt subkutan. Nogle patienter har vist at have gavn af IntronA 5 millioner IE/m² indgivet dagligt subkutan i forbindelse med cytarabin (Ara-C) 20 mg/m² indgivet dagligt subkutan i 10 dage per måned (op til en maksimal daglig dosis på 40 mg). Når leucocyttallet er under kontrol, bør den maksimalt tolererede dosis IntronA (4 til 5 millioner IE/m² daglig) indgives for at vedligeholde den hæmatologiske remission.

IntronA-behandling bør afbrydes efter 8 til 12 ugers behandling, hvis ikke mindst en partiel hæmatologisk remission eller en klinisk betydningsfuld cytoreduktion er opnået.

Myelomatose

Vedligeholdelsesbehandling

Hos patienter, som er i plateaufase (mere end 50 % reduktion af myelom-protein) efter initial induktionskemoterapi, kan interferon alfa-2b gives som monoterapi, subkutan i en dosering på 3 millioner IE/m² tre gange om ugen (hver anden dag).

Follikulært lymfom

Supplerende til kemoterapi kan interferon alfa-2b gives subkutan i en dosis på 5 millioner IE tre gange ugentlig (hver anden dag) i en periode på 18 måneder. CHOP-lignende regimer anbefales, men klinisk erfaring findes kun med CHVP (kombination af cyclophosphamid, doxorubicin, teniposid og prednisolon).

Carcinoid tumor

Den sædvanlige dosis er 5 millioner IE (3 til 9 millioner IE) givet subkutan tre gange om ugen (hver anden dag). Patienter med fremskreden sygdom kan have behov for en daglig dosis på 5 millioner IE. Behandlingen bør afbrydes midlertidigt under og efter kirurgi. Behandlingen bør fortsætte, så længe patienten responderer på interferon alfa-2b behandling.

Malignt melanom

Som induktionsterapi gives interferon alfa-2b intravenøst i en dosis på 20 millioner IE/m² dagligt i fem dage om ugen i en fire ugers periode; den beregnede interferon alfa-2b dosis sættes til natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning og gives som en 20 minutters infusion (se pkt. 6.6). Som vedligeholdelsesbehandling er den anbefalede dosis 10 millioner IE/m² indgivet subkutan tre gange om ugen (hver anden dag) i 48 uger.

Hvis der udvikles alvorlige bivirkninger under interferon alfa-2b behandlingen, især hvis granulocytallet falder til $< 500/\text{mm}^3$ eller alaninaminotransferase/aspartataminotransferase (ALAT/ASAT) stiger til > 5 gange den øvre normalgrænse, skal behandlingen midlertidigt afbrydes, indtil bivirkningen aftager. Interferon alfa-2b behandlingen bør genstartes med 50 % af den tidligere dosis. Hvis intolerance vedvarer

efter dosisjustering, eller hvis granulocytallet falder til $< 250/\text{mm}^3$ eller ALAT/ASAT stiger til > 10 gange den øvre normalgrænse, skal interferon alfa-2b behandling afbrydes.

Skønt den optimale (minimale) dosis for opnåelse af den fulde kliniske virkning er ukendt, skal patienterne behandles med de anbefalede doser, dog med dosisreduktion ved toxicitet som angivet.

IntronA kan indgives ved brug af enten glas- eller plastik-éngangsinjektionssprøjter.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Anamnese med alvorlig tidligere hjertesygdom, såsom ukontrolleret hjerteinsufficiens, nylig myokardieinfarkt, svære arytmi-lidelser.
- Alvorlig nyre- eller leverlidelse, inklusive lidelser forårsaget af metastaser.
- Epilepsi og/eller kompromitteret centralnervesystem (CNS) funktion (se pkt. 4.4).
- Kronisk hepatitis med dekompenaseret levercirrose.
- Kronisk hepatitis hos patienter, som bliver eller for nylig er blevet behandlet med immunsuppressive stoffer, bortset fra nedtrapning af korttids-kortikosteroid.
- Autoimmun hepatitis eller tidligere autoimmun sygdom. Immunsupprimerede transplantationsrecipienter.
- Tidligere thyroideasygdom, medmindre den er velkontrolleret med konventionel behandling.
- IntronA i kombination med telbivudin.

Børn og unge

- Nuværende eller tidligere alvorlig psykiatrisk lidelse, især alvorlig depression, selvmordstanker eller selvmordsforsøg.

Kombinationsbehandling med ribavirin

Se tillige ribavirin-produktresumé, hvis IntronA skal indgives i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatitis C.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Psykiatriske sygdomme og sygdomme i centralnervesystemet (CNS)

Alvorlige CNS-påvirkninger, særlig depression, selvmordstanker og selvmordsforsøg er set hos nogle patienter under IntronA-behandling, og selv efter behandlingsophør især under 6-måneders opfølgningsperioden. Blandt børn og unge behandlet med IntronA i kombination med ribavirin blev selvmordstanker eller -forsøg rapporteret oftere end hos voksne patienter (2,4 % mod 1 %) under behandling og under den 6-måneders opfølgning efter behandling. Som hos voksne patienter oplevede børn og unge andre psykiatriske bivirkninger (såsom depression, emotionel labilitet og dødsghed). Andre CNS-påvirkninger inklusive aggressiv opførsel (sometider rettet mod andre såsom drabstanker), bipolare lidelser, mani, forvirring og ændret mental tilstand, er blevet set med alfa interferoner. Patienter bør følges nøje for eventuelle tegn eller symptomer på psykiatriske lidelser. Hvis sådanne symptomer forekommer, skal den foreskrivende læge være opmærksom på den potentielle alvor af disse bivirkninger, og behovet for passende terapeutisk håndtering bør overvejes. Hvis psykiatriske symptomer vedvarer eller forværres, eller selvmords- eller drabstanker identificeres, anbefales det, at behandling med IntronA afbrydes, og patienten følges med passende psykiatrisk intervention

Patienter med aktuelle eller tidligere alvorlige psykiatriske lidelser:

Hvis behandling med interferon alfa-2b vurderes nødvendig hos voksne patienter med eksisterende eller tidligere alvorlige psykiatriske lidelser, bør denne kun initieres efter en passende individualiseret diagnosticering og terapeutisk håndtering af den psykiatriske lidelse er blevet sikret.

- Brug af interferon alfa-2b hos børn og unge med aktuelle eller tidligere alvorlige psykiatriske lidelser er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Patienter med misbrug:

HCV-inficerede patienter, der samtidig er misbrugere (af alkohol, cannabis osv.) har en øget risiko for udvikling af psykiske lidelser eller forværring af allerede eksisterende psykiske lidelser under behandling med interferon alfa. Hvis behandling med interferon alfa vurderes nødvendig hos disse patienter, skal tilstedeværelsen af samtidig psykisk sygdom og potentialet for andet misbrug vurderes omhyggeligt og håndteres i tilstrækkelig grad, før behandling startes. Om nødvendigt bør en interdisciplinær tilgang, der involverer en psykiatrisk behandler eller misbrugsspecialist overvejes, for at evaluere, behandle og følge patienten. Patienten bør overvåges nøje under behandlingen, og også efter behandlingen er ophørt. Tidlig intervention over for tilbagevendende psykiske lidelser og misbrug eller udvikling heraf anbefales.

Børn og unge: Vækst og udvikling (kronisk hepatitis C)

Under behandlingsforløbet med interferon (standard og pegyleret)/ribavirin i kombinationsbehandling, der varede op til 48 uger hos patienter i alderen 3 til 17 år, var vægttab og væksthæmning almindeligt (se pkt. 4.8 og 5.1). Tilgængelige langtidsdata hos børn i kombinationsbehandling med standard-interferon/ribavirin indikerer også betragtelig højdereduktion (> 15 percentilreduktion i højdepercentilen i sammenligning med *baseline*) hos 21 % af børnene (n=20), til trods for at børnene ikke har været behandlet i mere end 5 år. Sluthøjden var tilgængelig for 14 af disse børn og viste, at 12 fortsat udviste manglende højdevækst > 15 percentiler 10-12 år efter afsluttet behandling.

Case by case fordel/risiko-vurdering hos børn:

Den forventede fordel ved behandling skal nøje vægtes mod de sikkerhedsresultater observeret hos børn og unge i de kliniske forsøg (se pkt. 4.8 og 5.1).

- Det er vigtigt at overveje, at kombinationsbehandlingen inducerede væksthæmning, som medførte reduceret final sluthøjde hos nogle patienter.
- Denne risiko skal vægtes mod sygdomskaraktistika hos barnet, såsom tegn på sygdomsudvikling (især fibrose), co-morbiditet der kan have en negativ virkning på sygdomsudviklingen (såsom hiv co-infektion) såvel som prognostiske faktorer på respons (HCV-genotype og virusbelastning).

Hvis det er muligt, bør barnet behandles efter pubertetens vækstspurt for at reducere risikoen for væksthæmning. Der er ingen langtidsdata af virkningen på kønsmodning.

Overfølsomhedsreaktioner

Akutte overfølsomhedsreaktioner (såsom urticaria, angioødem, bronkokonstriktion, anafylaksi) over for interferon alfa-2b har sjældent været observeret under IntronA-behandling. Hvis en sådan reaktion opstår, skal behandlingen afbrydes og nødvendig medicinsk behandling påbegyndes. Forbigående udslæt nødvendiggør ikke afbrydelse af behandlingen.

Bivirkninger, herunder forlængelse af koagulationsmarkører og leverabnormaliteter

Moderate til alvorlige bivirkninger kan nødvendiggøre justering af patientens dosering eller i nogle tilfælde afbrydelse af IntronA-behandling. IntronA øger risikoen for leverdekomensation og død hos patienter med cirrose.

Behandling med IntronA bør afbrydes hos patienter med kronisk hepatitis, som udvikler forlængelse af koagulationsmarkører, der kan være tegn på leverinsufficiens.

Enhver patient, der viser unormal leverfunktion under IntronA-behandlingen, skal følges tæt og behandlingen skal afbrydes, hvis der er tegn og symptomer på forværring.

Leverenzymmer og leverfunktion skal monitoreres tæt hos patienter med cirrose.

Hypotension

Hypotension kan opstå under eller op til to dage efter IntronA-behandling og kan kræve understøttende behandling.

Behovet for tilstrækkelig hydrering

Tilstrækkelig hydreringstilstand skal opretholdes hos patienter, der gennemgår IntronA-behandling, idet hypotension på grund af væskemangel er set hos nogle patienter. Væsketilskud kan blive nødvendig.

Feber

Da feber kan ses sammen med de influenzalignende reaktioner, der sædvanligvis rapporteres under interferonbehandling, bør andre årsager til vedvarende feber udelukkes.

Patienter med invaliderende medicinske tilstande

IntronA skal anvendes med forsigtighed hos patienter med invaliderende sygdom, som for eksempel patienter med tidligere lungesygdom (såsom kronisk obstruktiv lungesygdom) eller diabetes mellitus med tendens til ketoacidosis. Varsomhed skal ligeledes iagttages hos patienter med koagulationsforstyrrelser (såsom thrombophlebitis, lungeemboli) eller alvorlig myelosuppression.

Pulmonale forhold

Lungeinfiltrat, pneumonitis og pneumonia, undertiden resulterende i dødsfald, er sjældent blevet observeret hos interferon-alfa behandlede patienter, inklusive de, som er behandlet med IntronA. Ætiologien er ikke fastlagt. Disse symptomer er blevet rapporteret oftere, når shosaikoto, en kinesisk urtemedicin, gives samtidig med interferon-alfa (se pkt. 4.5). Enhver patient, som udvikler feber, hoste, kortåndethed eller andre åndedrætssymptomer, bør have taget røntgen af thorax. Hvis røntgen af thorax viser lungeinfiltrat eller der er tegn på lungefunktionsnedsættelse, skal patienten følges nøje, og hvis det skønnes nødvendigt, skal interferon-alfa behandlingen afbrydes. Mens dette er rapporteret oftere hos patienter med kronisk hepatitis C behandlet med interferon-alfa, er det også rapporteret hos patienter med onkologiske sygdomme behandlet med interferon-alfa. Hurtig afbrydelse af interferon-alfa indgift og behandling med kortikosteroider synes at være forbundet med ophør af pulmonale bivirkninger.

Okulære bivirkninger

Okulære bivirkninger (se pkt. 4.8) inklusive nethindehæmoragi, "udtøtter", serøs nethindeløsning og arterie- eller veneokklusion i nethinden er blevet rapporteret i sjældne tilfælde efter behandling med alfa interferoner. Alle patienter bør have foretaget en *baseline* øjenundersøgelse. Enhver patient, som klager over forandringer i den visuelle skarphed eller synsfeltet, eller rapporterer om andre oftalmologiske symptomer under behandling med IntronA, skal straks have foretaget en fuldstændig øjenundersøgelse. Regelmæssige synsundersøgelser under IntronA-behandling anbefales især hos patienter med sygdomme, der kan være forbundet med retinopati, såsom diabetes mellitus eller hypertension. Seponering af IntronA bør overvejes hos patienter, som udvikler nye eller forværede oftalmologiske lidelser.

Sløvhed, koma og encefalopati

Mere signifikant omtågethed samt koma, inklusive tilfælde af encefalopati, er set hos nogle patienter, sædvanligvis hos ældre patienter behandlet med højere doser. Selv om disse effekter sædvanligvis er reversible, tog fuld restitution op til 3 uger hos nogle få patienter. Meget sjældent er der set kramper ved høje doser af IntronA.

Patienter med præ-eksisterende hjerteanomalier

Voksne patienter med tidligere hjerterinsufficiens, myokardieinfarkt og/eller tidligere eller eksisterende arytmi sygdomme, som kræver IntronA-behandling, skal følges tæt. De patienter, som har haft hjerteanomalier og/eller er i fremskreden cancerstadiet, skal have taget elektrokardiogram før og under behandling. Hjerterytmier (især supraventrikulære) responderer normalt på sædvanlig behandling, men seponering af IntronA-behandling kan være nødvendig. Der er ingen resultater hos børn eller unge med tidligere hjertesygdom.

Hypertriglyceridæmi

Der er set hypertriglyceridæmi og forværring af hypertriglyceridæmi, undertiden alvorlig. Derfor anbefales overvågning af lipidniveauer.

Patienter med psoriasis eller sarcoidosis

På grund af rapporter med interferon alfa og akut forværring af tidligere psoriasislidelse og sarcoidosis, anbefales brug af IntronA hos patienter med psoriasis eller sarcoidosis kun, hvis den forventede gavnlige virkning opvejer den mulige risiko.

Afstødning af nyre- og levertransplantat

Tidlige resultater indikerer, at interferon alfa behandling kan forbindes med en øget incidens af afstødning efter nyretransplantation. Afstødning efter levertransplantation er også rapporteret.

Auto-antistoffer og autoimmune lidelser

Udvikling af auto-antistoffer og autoimmune lidelser er blevet rapporteret under behandling med alfa interferoner. Patienter, der er prædisponerede for udviklingen af autoimmune lidelser, kan have øget risiko. Patienter med sygdomstegn eller symptomer, der er forenelige med autoimmune lidelser, bør evalueres nøje, og fordel versus risici ved fortsat interferonbehandling bør revurderes (se også pkt. 4.4 Kronisk hepatitis C, Monoterapi (unormal thyroideafunktion) og pkt. 4.8).

Tilfælde af Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndrom har været rapporteret hos patienter med kronisk hepatitis C, der blev behandlet med interferon. Dette syndrom er en granulomatøs inflammatorisk lidelse, der kan påvirke synet, hørelsen, hjernehinden og huden. Hvis der er mistanke om VKH syndrom, bør antiviral behandling stoppes og kortikosteroid behandling diskuteres (se pkt. 4.8).

Samtidig kemoterapi

Indgift af IntronA i kombination med andre kemoterapeutika (såsom Ara-C, cyclophosphamid, doxorubicin, teniposid) kan føre til forøget risiko for toksicitet (sværhedsgrad og varighed), som kan være livstruende eller fatal som et resultat af det samtidigt indgivne lægemiddel. De mest almindeligt rapporterede potentielle livstruende eller fatale bivirkninger inkluderer mucositis, diarré, neutropeni, nyreinsufficiens og elektrolytforstyrrelse. På grund af risikoen for forøget toksicitet, er omhyggelige dosisjusteringer påkrævet med hensyn til IntronA og de samtidige kemoterapeutika (se pkt. 4.5). Når IntronA anvendes med hydroxyurinstof, kan hyppigheden og sværhedsgraden af kutan vasculitis øges.

Kronisk hepatitis C

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se tillige produktresuméet for ribavirin hvis IntronA skal indgives i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatitis C.

Alle patienter i de kliniske undersøgelser af kronisk hepatitis C fik foretaget leverbiopsi før inklusion, men i visse tilfælde (for eksempel patienter med genotype 2 og 3), kan behandling være mulig uden histologisk verifikation. Gældende behandlingsvejledninger bør overvejes med hensyn til, om en leverbiopsi er nødvendig før behandling initieres.

Monoterapi

Voksne patienter, som var i behandling med IntronA for kronisk hepatitis C, viste med mindre hyppighed unormal thyroideafunktion, enten hypothyroidisme eller hyperthyroidisme. I kliniske undersøgelser med IntronA-behandling udviklede 2,8 % af patienterne unormal thyroideafunktion. Forandringerne kunne kontrolleres med konventionel behandling for thyroideadysfunktion. Mekanismen med hvilken IntronA kan ændre thyroideafunktionen er ukendt. Før påbegyndelse med IntronA-behandling af kronisk hepatitis C, bør thyroïdstimulerende hormon (TSH) koncentrationen måles. Unormal thyroideafunktion på dette tidspunkt bør behandles med konventionel behandling. IntronA-behandling kan påbegyndes, hvis TSH-koncentrationen kan holdes på normalt niveau med behandling. Hvis en patient under IntronA-behandling udvikler symptomer, der tyder på thyroideadysfunktion, skal man undersøge TSH-koncentrationen. I tilfælde af thyroideadysfunktion kan IntronA-behandling fortsættes, hvis TSH-koncentrationen kan holdes i normalområdet ved relevant behandling. Seponering af IntronA-behandling har ikke ændret thyroideadysfunktion opstået under behandlingen (se også supplerende thyroideamonitorering specifikt for børn og unge).

Supplerende thyroideamonitorering specifikt for børn og unge

Omtrent 12 % af børn behandlet i kombinationsterapi med interferon alfa-2b og ribavirin fik øget thyroideastimulerende hormon (TSH). Yderligere 4 % havde et forbigående fald til under den nedre normalgrænse. Inden initiering af IntronA-behandling skal TSH-niveauet evalueres, og mulige thyroideaabnormaliteter detekteret på dette tidspunkt skal behandles med konventionel behandling. IntronA-behandling kan initieres, hvis TSH-niveauet kan fastholdes inden for normalområdet med medicinsk behandling. Thyroideadysfunktion har været observeret under behandling med interferon alfa-2b og ribavirin. Hvis thyroideaabnormaliteter detekteres, bør patientens thyroideastatus evalueres,

og passende behandling initieres efter klinisk overvejelse. Børn og unge bør monitoreres hver 3. måned for tegn på thyroideadysfunktion (f.eks. TSH).

Samtidig infektion med HCV/hiv

Patienter, der samtidig er inficeret med hiv og modtager høj-aktiv anti-retroviral terapi (HAART), kan have øget risiko for at udvikle mælkesyreacidose. Forsigtighed bør udvises, når IntronA og ribavirin adderes til HAART terapi (se produktresuméet for ribavirin). Patienter behandlet med IntronA og ribavirin kombinationsbehandling og zidovudin kan have øget risiko for at udvikle anæmi.

Co-inficerede patienter med fremskreden cirrhose, der får HAART, kan have øget risiko for nedsat leverfunktion og død. Supplerende behandling med alfa interferoner alene eller i kombination med ribavirin kan medføre øget risiko for denne undergruppe af patienter.

Co-infektion med HCV/HBV

Der er rapporteret om tilfælde af reaktivering af hepatitis B (nogle med alvorlige konsekvenser) hos patienter, der er co-inficerede med hepatitis B- og hepatitis C-virus, som blev behandlet med interferon. Hyppigheden af denne slags reaktivering forekommer at være lav.

Alle patienter skal screenes for hepatitis B før initiering af behandling med interferon for hepatitis C. Patienter, der er co-inficerede med hepatitis B og C, skal herefter monitoreres og behandles i henhold til gældende kliniske vejledninger.

Dentale og parodontale lidelser

Dentale og parodontale lidelser, som kan føre til tab af tænder, er blevet rapporteret hos patienter, der fik IntronA og ribavirin kombinationsbehandling. Herudover kan mundtørhed have en skadelig virkning på tænder og mundslimhinder under langtidsbehandling med kombinationen af IntronA og ribavirin. Patienter bør børste deres tænder omhyggeligt to gange daglig og have regelmæssige tandeftersyn. Nogle patienter kan desuden opleve opkastning. Hvis denne reaktion forekommer, bør de anbefales at skylle deres mund omhyggeligt bagefter.

Laboratorieundersøgelser

Standard hæmatologiske prøver og klinisk-kemiske blodundersøgelser (komplet blodtælling og differentieltælling, trombocytal, elektrolytter, leverenzymmer, serum-protein, serum-bilirubin og serum-kreatinin) bør udføres hos alle patienter før og med faste intervaller under systemisk IntronA-behandling.

Under behandling af hepatitis B eller C, anbefales det at udføre disse kontroller ved uge 1, 2, 4, 8, 12 og 16 samt hver anden måned derefter under hele behandlingen. Hvis ALAT blusser op under IntronA-behandling til større end eller lig med 2 gange basisniveau, kan man fortsætte IntronA-behandling med mindre der er tegn og symptomer på leversvigt. Under ALAT opblussen skal de følgende leverfunktionsprøver foretages med to-ugers mellemrum: ALAT, protrombintid, basisk fosfatase, albumin og bilirubin.

Hos patienter behandlet for malignt melanom bør leverfunktion og hvide blodlegemer (WBC) samt differentieltælling undersøges ugentligt under behandlingens induktionsfase og månedligt under vedligeholdelsesbehandlingen.

Virkning på fertilitet

Interferon kan forringe fertiliteten (se pkt. 4.6 og pkt. 5.3).

Vigtig information om nogle af indholdsstofferne i IntronA

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per 3 ml, dvs, det er hovedsaglig "natrium-fri".

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Narkotika, hypnotika og sedativa skal indgives med forsigtighed samtidig med IntronA.

Interaktioner mellem IntronA og andre lægemidler er ikke fuldt vurderet. Der bør udøves forsigtighed, når IntronA indgives i kombination med andre potentielt myelosuppressive midler.

Interferoner kan påvirke den oksidative metaboliske proces. Dette skal tages i betragtning ved samtidig behandling med præparater, der metaboliseres på denne måde, såsom xanthin-derivaterne theophyllin eller aminophyllin. Ved samtidig behandling med xanthin-præparater bør serum-theophyllin-niveau monitoreres og dosis om nødvendigt justeres.

Lungeinfiltrat, pneumonitis og pneumonia, undertiden resulterende i dødsfald, er sjældent blevet observeret hos interferon-alfa behandlede patienter, inklusive de, som er behandlet med IntronA. Ætiologien er ikke fastlagt. Disse symptomer er blevet rapporteret oftere, når shosaikoto, en kinesisk urtemedicin, gives samtidig med interferon-alfa (se pkt. 4.4).

Indgift af IntronA i kombination med andre kemoterapeutika (såsom Ara-C, cyclophosphamid, doxorubicin, teniposid) kan føre til forøget risiko for toksicitet (sværhedsgrad og varighed) (se pkt. 4.4).

Se tillige produktresumet for ribavirin hvis IntronA skal indgives i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatitis C.

Et klinisk forsøg der undersøgte kombinationen af telbivudin 600 mg dagligt og pegyleret interferon alfa-2a 180 mikrogram én gang ugentlig s.c., indikerer, at denne kombination er associeret med en øget risiko for udvikling af perifer neuropati. Mekanismen bag disse hændelser er ikke kendt (se punkterne 4.3, 4.4 og 4.5 i produktresumet for telbivudin). Derudover er telbivudins sikkerhed og virkning i kombination med interferoner ved behandling af kronisk hepatitis-B ikke blevet vist. Kombination af IntronA og telbivudin er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/Kontraception til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende effektiv kontraception under behandlingen. Nedsat serum-estradiol- og -progesteronkoncentration har været rapporteret hos kvinder behandlet med human leukocyt-interferon.

IntronA skal anvendes med forsigtighed hos fertile mænd.

Kombinationsbehandling med ribavirin

Ribavirin forårsager alvorlige fosterskader ved anvendelse under graviditet. Den yderste forsigtighed skal udvises for at undgå graviditet hos kvindelige patienter eller hos partnere af mandlige patienter, der får IntronA i kombination med ribavirin. Fertile kvinder skal anvende effektiv antikonception under behandling og i 4 måneder efter behandlingen er afsluttet. Mandlige patienter eller deres kvindelige partnere skal anvende effektiv antikonception under behandling og i 7 måneder efter, behandlingen er afsluttet (Se produktresumet for ribavirin).

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af interferon alfa-2b hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. IntronA må kun anvendes under graviditet, hvis den mulige gavn berettiger den potentielle risiko for fosteret.

Kombinationsbehandling med ribavirin

Ribavirin-behandling er kontraindiceret, hos kvinder der er gravide.

Amning

Det vides ikke, om indholdsstofferne i præparatet udskilles i human mælk. På grund af risikoen for bivirkninger hos de ammede børn, bør amning afbrydes, før behandling påbegyndes.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Patienter bør informeres om, at de kan udvikle træthed, døsighed eller konfusion under behandling med IntronA, og derfor anbefales det, at de undgår at føre bil og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Se produktresuméet for ribavirin vedrørende ribavirinrelaterede bivirkninger, hvis IntronA skal indgives sammen med ribavirin til patienter med kronisk hepatitis C.

I kliniske undersøgelser foretaget i en lang række indikationer og i et bredt dosisområde (fra 6 MIE/m²/uge ved hårcelleleukæmi op til 100 MIE/m²/uge ved melanom) var de mest almindeligt rapporterede bivirkninger feber, træthed, hovedpine og myalgi. Feber og træthed var ofte reversible inden for 72 timer efter afbrydelse eller ophør af behandlingen.

Voksne

I kliniske undersøgelser udført hos patienter med hepatitis C, blev forsøgspersonerne behandlet med IntronA alene eller i kombination med ribavirin i et år. Alle patienter i disse undersøgelser fik 3 MIE IntronA tre gange om ugen. I **Tabel 1** er hyppigheden af patienter, der rapporterede (behandlingsrelaterede) bivirkninger, vist. Dette bygger på kliniske undersøgelser af naive patienter, der blev behandlet i et år. Sværhedsgraden var generelt let til moderat. De bivirkninger, der er listet i **Tabel 1**, er baseret på erfaringer fra kliniske undersøgelser og post-marketing. Inden for systemorganklasserne, er bivirkningerne listet under overskrifter efter hyppighed under anvendelse af følgende kategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1 Bivirkninger rapporteret ved kliniske undersøgelser eller efter markedsføring af IntronA alene eller i kombination med ribavirin	
Systemorganklasser	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme Meget almindelig: Almindelig: Ikke almindelig: Sjælden: Ikke kendt:	Pharyngitis*, viral infektion* Bronkitis, sinuitis, herpes simplex (resistent), rhinitis Bakterieinfektion Lungebetændelse [§] , sepsis Reaktivering af hepatitis B hos HCV/HBV co-inficerede patienter
Blod og lymfesystem Meget almindelig: Almindelig: Sjælden: Ikke kendt:	Leukopeni Trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni Aplastisk anæmi Pure red cell aplasia, idiopatisk trombocytopenisk purpura, trombotisk trombocytopenisk purpura
Immunsystemet[§] Meget sjælden: Ikke kendt:	Sarkoidose, forværring af sarkoidose Systemisk lupus erythematosus, vaskulitis, reumatoid arthritis (ny eller forværret), Vogt-Koyanagi-Harada syndrom, akutte overfølsomhedsreaktioner inklusive urticaria, angioødem, bronkokonstriktion, anafylakse [§]

Det endokrine system Almindelig: Meget sjælden:	Hypothyroidisme [§] , hyperthyroidisme [§] Diabetes, forværrer diabetes
Metabolisme og ernæring Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden:	Anoreksi Hypokalcæmi, dehydrering, hyperurikæmi, tørst Hyperglykæmi, hypertriglyceridæmi [§] , øget appetit
Psykiske forstyrrelser[§] Meget almindelig: Almindelig: Sjælden: Meget sjælden: Ikke kendt:	Depression, søvnløshed, angst, følelsesmæssig ustabilitet*, agitation, nervøsitet Forvirring, søvnforstyrrelser, nedsat libido Selvmordstanker Selvmord, selvmordsforsøg, aggressiv adfærd (nogle gange rettet mod andre), psykose inklusive hallucinationer Morderiske tanker, ændring af mental tilstand [§] , mani, bipolare lidelser
Nervesystemet[§] Meget almindelig: Almindelig: Ikke almindelig: Meget sjælden: Ikke kendt:	Svimmelhed, hovedpine, koncentrationsbesvær, mundtørhed Tremor, paræstesi, hypæstesi, migræne, flushing, søvnighed, smagsforstyrrelser Perifer neuropati Cerebrovaskulær blødning, cerebrovaskulær iskæmi, kramper, bevidsthedsforstyrrelse, encefalopati Mononeuropatier, koma [§]
Øjne Meget almindelig: Almindelig: Sjælden: Ikke kendt:	Sløret syn Konjunktivitis, unormalt syn, forstyrrelse af tårekanalen, øjensmerte Retinal blødning [§] , retinopati (inklusive makulært ødem), retinal arterie- eller veneobstruktion [§] , optisk neuritis, papilødem, tab af synsskarphed eller synsfelt, slørede pletter [§] Serøs nethindeløsning
Øre og labyrint Almindelig: Meget sjælden:	Vertigo, tinnitus Høretab, høreforstyrrelser
Hjerte Almindelig: Ikke almindelig: Sjælden: Meget sjælden: Ikke kendt:	Palpitation, takykardi Perikarditis Kardiomyopati Myokardieinfarkt, hjerteiskæmi Hjerteinsufficiens, perikardieeffusion, arytmie
Vaskulære sygdomme Almindelig: Meget sjælden:	Hypertension Perifer iskæmi, hypotension [§]
Luftveje, thorax og mediastinum Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden: Ikke kendt:	Dyspnø*, hoste* Epistaxis, respiratorisk forstyrrelse, forstoppet næse, rinoré, hoste uden slim Lungeinfiltrationer [§] , lungebetændelse [§] Lungefibrose, pulmonal arteriel hypertension [#]

Mave-tarmkanalen Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden: Ikke kendt:	Kvalme/opkastning, mavesmerte, diarré, stomatitis, dyspepsi Ulcerativ stomatitis, smerte i øvre højre kvadrant, glossitis, tandkødsbetændelse, forstoppelse, løs afføring Pancreatitis, iskæmisk colitis, ulcerativ colitis, tandkødsblødning Periodontallidelse (ikke specificeret andetsteds), tandlidelse (ikke specificeret andetsteds) [§] , pigmentering af tungen
Lever og galdeveje Almindelig: Meget sjælden:	Hepatomegali Hepatotoksicitet, (inklusive letale tilfælde)
Hud og subkutane væv Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden:	Alopeci, pruritus*, tør hud*, udslæt*, øget svedtendens Psoriasis (ny eller forværret) [§] , makulopapuløst udslæt, erytematøst udslæt, eksem, erytem, hudlidelser Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erytem multiforme
Knogler, led, muskler og bindevæv Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden:	Myalgi, artralgi, smerter i bevægeapparatet Arthritis Rabdomyolyse, myositis, benkræmper, rygsmerte
Nyrer og urinveje Almindelig: Meget sjælden:	Hyppig vandladning Nyresvigt, nyreinsufficiens, nefrotisk syndrom
Det reproduktive system og mammae Almindelig:	Amenorré, brystsmerte, dysmenore, menoragi, menstruationsforstyrrelser, vaginale lidelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden:	Inflammation på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet*, træthed, stivhed, feber [§] , influenzalignende symptomer [§] , asteni, irritabilitet, brystsmerte, utilpashed Smerte på injektionsstedet Nekrose på injektionsstedet, ansigtsødem
Undersøgelser Meget almindelig:	Vægttab

*Disse hændelser var kun almindelige med IntronA alene

[§]Se pkt. 4.4

[#]Vedrørende klassebetegnelse for interferonlægemidler: se pulmonal arteriel hypertension nedenfor

Disse bivirkninger er også rapporteret med IntronA alene.

Bivirkningerne, der ses ved hepatitis C, er repræsentative for dem, der rapporteres, når IntronA gives ved andre indikationer, med nogle forventede dosisrelaterede stigninger i incidensen. For eksempel var incidensen af træthed, feber, myalgi, neutropeni/anæmi, anoreksi, kvalme og opkastning, diarré, kulderystelser, influenzalignende symptomer, depression, alopeci, smagsforstyrrelser og svimmelhed i en undersøgelse af højdosis adjuverende IntronA-behandling hos patienter med melanom større end i hepatitis C undersøgelserne. Sværhedsgraden steg også med højdosis behandling (WHO Grad 3 og 4, i henholdsvis 66 % og 14 % af patienterne) sammenlignet med den lette til moderate sværhedsgrad, der sædvanligvis var forbundet med lavere doser. Bivirkninger blev almindeligvis kontrolleret ved dosisjustering.

Kardiovaskulære (CV) bivirkninger, specielt arytm, syntes for det meste at være indbyrdes forbundet med tidligere CV sygdom og tidligere behandling med kardiotoxiske stoffer (se pkt. 4.4). Kardiomyopati, som kan være reversibel efter seponering af interferon alfa, er blevet rapporteret sjældent hos patienter uden tidligere observeret hjertesygdom (se pkt. 4.4).

Der er indberettet tilfælde af pulmonal arteriel hypertension (PAH) i forbindelse med lægemidler indeholdende interferon alfa, navnlig hos patienter med risikofaktorer for PAH (såsom portalhypertension, hivinfektion og cirrose). Hændelserne blev indberettet på forskellige tidspunkter, typisk flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen med interferon alfa.

Mange forskellige autoimmune og immunmedierede sygdomme er blevet rapporteret med alfa-interferoner inklusive thyroidealidelser, systemisk lupus erythematosus, reumatoid arthritis (ny eller forværret), idiopatisk og trombotisk trombocytopenisk purpura, vasculitis, neuropatier inklusive mononeuropatier (se også pkt. 4.4).

Klinisk signifikante laboratorieafvigelser er hyppigst set med doser større end 10 millioner IE dagligt og omfatter reduktion i antal af granulocytter og hvide blodlegemer, nedsat hæmoglobinniveau og trombocytaltal, øgning i basisk fosfatase, LDH, serum-kreatinin og serum-urinstof. Der er set moderat og sædvanligvis reversibel pancytopeni. Forøgelse i serum ALAT/ASAT (SGPT/SGOT)-koncentrationer er blevet observeret som en abnormitet hos nogle non-hepatitis personer samt hos nogle patienter med kronisk hepatitis B samtidig med udskillelse af viral DNA.

Børn og unge

Kronisk hepatitis C - Kombinationsbehandling med ribavirin

I kliniske undersøgelser med 118 børn og unge 3 til 16 år afbrød 6 % behandling på grund af bivirkninger. Generelt svarede bivirkningsprofilen i den begrænsede undersøgte børn og unge population til den profil, der er observeret hos voksne, selvom der er en specifik pædiatrisk bekymring vedrørende væksthæmning, såvel som nedsat højdepercentil (gennemsnitlig percentilreduktion på 9 percentil) og vægtpercentil (gennemsnitlig percentilreduktion på 13 percentil) blev observeret under behandling.

Inden for de 5 års opfølgning efter behandlingsperioden havde børnene en gennemsnitlig højde på 44. percentil, hvilket var under medianen af den normative population og mindre end deres gennemsnitlige *baseline*-højde (48. percentil). Tyve (21%) ud af 97 børn havde en > 15 percentilreduktion i højdepercentilen, hvoraf 10 ud af de 20 børn havde en > 30 percentilreduktion i deres højdepercentil fra starten af behandlingen til slutningen af langtidsopfølgningen (op til 5 år). Sluthøjden var tilgængelig for 14 af disse børn og viste, at 12 fortsat udviste manglende højdevækst > 15 percentiler 10-12 år efter afsluttet behandling. Under kombinationsbehandling i op til 48 uger med IntronA og ribavirin blev der observeret væksthæmning, som medførte reduceret sluthøjde hos nogle patienter. Reduktion i middelhøjdepercentil fra *baseline* til udgangen af langtidsopfølgningen var mest fremtrædende hos præpubertale børn (se pkt. 4.4).

Derudover blev selvmordstanker eller -forsøg rapporteret hyppigere sammenlignet med voksne patienter (2,4 % mod 1 %) under behandling og i den 6 måneder lange opfølgningsperiode efter behandling. Som hos voksne patienter oplevede børn og unge også andre psykiatriske bivirkninger (såsom depression, emotionel labilitet og søvnighed) (se pkt. 4.4). Derudover forekom lidelser på injektionsstedet, feber, anoreksi, opkastning og emotionel labilitet hyppigere hos børn og unge sammenlignet med voksne patienter. Dosisjusteringer var nødvendige hos 30 % af patienterne, mest almindeligt for anæmi og neutropeni.

De bivirkninger, der er listet i **Tabel 2**, er baseret på erfaringer fra to multicentre kliniske undersøgelser med børn og unge.

Bivirkningerne er listet efter hyppighed under overskrifterne indenfor systemorganklasserne. Følgende kategorier er anvendt: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 2 Bivirkninger rapporteret som værende meget almindelige eller almindelige i kliniske undersøgelser hos børn og unge behandlet med IntronA i kombination med ribavirin	
Systemorganklasser	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme Meget almindelig: Almindelig:	Virusinfektion, pharyngitis Svampeinfektion, bakteriel infektion, lungeinfektion, otitis media, tand absces, herpes simplex, urinvejsinfektion, vaginitis, gastroenteritis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) Almindelig:	Neoplasme (uspecificeret)
Blod og lymfesystem Meget almindelig: Almindelig:	Anæmi, neutropeni Trombocytopeni, lymfadenopati
Det endokrine system Meget almindelig: Almindelig:	Hypothyroidisme [§] , Hypertyroidisme [§] , virilisering
Metabolisme og ernæring Meget almindelig: Almindelig:	Anoreksi Hypertriglyceridæmi [§] , hyperurikæmi, øget appetit
Psykkiske forstyrrelser[§] Meget almindelig: Almindelig:	Depression, emotionel ustabilitet, søvnløshed Selvmordstanker, aggressiv reaktion, forvirring, adfærdforstyrrelser, agitation, søvngænger, angst, nervøsitet, søvnforstyrrelser, unormale drømme, apati
Nervesystemet[§] Meget almindelig: Almindelig:	Hovedpine, svimmelhed, Hyperkinesi, tremor, dysfoni, paræstesi, hypæstesi, hyperæstesi, koncentrationsbesvær, søvnighed
Øjne Almindelig:	Konjunktivitis, øjensmerte, unormalt syn, tårekirtelproblemer
Vaskulære sygdomme Almindelig:	Rødmen, bleghed
Luftveje, thorax og mediastinum Almindelig:	Dyspnø, takypnø, epistaxis, hoste, næseforstoppelse, næseirritation, næseflåd, nysen
Mave-tarmkanalen Meget almindelig: Almindelig:	Diarré, opkastning, kvalme, mavesmerte Mundsår, ulcerativ stomatitis, stomatitis, smerte i øvre højre kvadrant, dyspepsi, glossitis, gastroøsofageal reflux, rektale forstyrrelser, gastrointestinale forstyrrelser, forstoppelse, løs afføring, tandpine, tandproblemer
Lever og galdeveje Almindelig:	Unormal lever funktion
Hud og subkutane væv Meget almindelig: Almindelig:	Alopeci, udslæt Fotosensitivitets reaktioner, makulopapuløst udslæt, eksem, akne, hudlidelse, neglelidelse, pigmentforandringer, pruritus, tør hud, erythem, blå mærker, øget svedtendens
Knogler, led, muskler og bindevæv Meget almindelig:	Artralgi, myalgi, smerte i bevægeapparatet

Nyrer og urinveje Almindelig:	Enuresis, vandladningsproblemer, urininkontinens
Det reproduktive system og mammae Almindelig:	<u>Kvinder</u> : amenorré, menoragi, menstruations forstyrrelser, vaginale problemer <u>Mænd</u> : testikelsmerter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Meget almindelig: Almindelig:	Inflammation på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet, træthed, stivhed, feber [§] , influenzalignende symptomer [§] , utilpashed, irritabilitet Brystsmerte, asteni, ødem, smerte på injektionsstedet
Undersøgelser Meget almindelig:	Nedsat væksthastighed (mindre højde og/eller vægt end alderssvarende) [§]
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer Almindelig:	Hudrifter

§ Se pkt. 4.4

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen meddelelser om tilfælde af overdosering, der har medført akutte kliniske symptomer. Som for ethvert farmakologisk aktivt stof er symptomatisk behandling med hyppig monitorering af vitale tegn og tæt observation af patienten dog indiceret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: interferon alfa-2b, ATC-kode: L03A B05

IntronA er en steril, stabil, formulering af højt oprenset interferon alfa-2b produceret ved rekombinant DNA-teknik. Rekombinant interferon alfa-2b er et vandopløseligt protein med en molekylvægt på cirka 19.300 daltons. Det fås fra en klon af E.coli, som huser et genetisk fremstillet plasmid, hybridiseret med et interferon alfa-2b gen fra humane leukocytter.

Aktiviteten af IntronA udtrykkes i IE, med 1 mg af rekombinant interferon alfa-2b protein svarende til $2,6 \times 10^8$ IE. Internationale enheder fastsættes ved at sammenligne aktiviteten af rekombinant interferon alfa-2b med aktiviteten af den internationale referencestandard af human leukocyt interferon fastsat af verdenssundhedsorganisationen WHO.

Interferoner er en familie af små proteinmolekyler med molekylvægte på cirka 15.000-21.000 daltons. De produceres og udskilles af celler som respons på virale infektioner eller forskellige syntetiske og biologiske substanser. Tre væsentlige klasser af interferon er blevet identificeret: Alfa, beta og gamma. Disse tre hovedklasser er i sig selv ikke homogene og kan indeholde forskellige molekyletyper af interferon. Mere end 14 genetisk forskellige humane alfa interferoner er blevet identificeret. IntronA er blevet klassificeret som rekombinant interferon alfa-2b.

Interferoner udøver deres cellulære aktiviteter ved at binde sig til specifikke membranreceptorer på celleoverfladen. Humane interferonreceptorer isolerede fra humane lymfoblast (Daudi) celler synes at være stærkt asymmetriske proteiner. De udviser selektivitet over for humane, men ikke murine interferoner, og viser således artsspecificitet. Undersøgelser med andre interferoner har vist artsspecificitet. Imidlertid er visse abearter, såsom rhesus aber, modtagelige for farmakodynamisk stimulation ved udsættelse for human type 1 interferoner.

Resultaterne af adskillige undersøgelser antyder, at når interferon er bundet til cellemembranen starter en kompleks sekvens af intracellulære reaktioner, som omfatter induktion af visse enzymer. Det formodes, at denne proces, i det mindste delvis, er ansvarlig for de forskellige cellulære reaktioner på interferon, inklusiv hæmning af virusreplikation i virusinficerede celler, suppression af celledeling og sådanne immunmodulerende aktiviteter som øgning af den fagocytære aktivitet af makrofager og øgning af den specifikke cytotoxicitet af lymfocytter på målcellerne. Nogle eller alle af disse aktiviteter kan være medvirkende til interferons terapeutiske virkning.

Rekombinant interferon alfa-2b har vist antiproliferative virkninger i undersøgelser under anvendelse af både animale og humane cellekultursystemer, såvel som humane tumor xentotransplantater på dyr. Det har vist signifikant immunmodulerende aktivitet *in vitro*.

Rekombinant interferon alfa-2b hæmmer også viral replikation *in vitro* og *in vivo*. Skønt den nøjagtige antivirale virkningsmekanisme af rekombinant alfa-2b er ukendt, synes det at ændre værtscellemetabolismen. Denne virkning hæmmer virusreplikation, eller hvis replikation er i gang, er de dannede virioner ude af stand til at forlade cellen.

Kronisk hepatitis B

Nuværende kliniske erfaringer med patienter, som forbliver i interferon alfa-2b behandling i 4 til 6 måneder, viser, at behandlingen kan give elimination af serum HBV-DNA. Forbedring i leverhistologien er set. Hos voksne patienter med nedsættelse af HbeAg og HBV-DNA er set en signifikant reduktion i morbiditet og mortalitet.

Interferon alfa-2b (6 MIE/m² 3 gange om ugen i 6 måneder) er blevet givet til børn med kronisk aktiv hepatitis B. På grund af en metodesvagthed, kunne virkning ikke påvises. Herudover fik børn behandlet med interferon alfa-2b en nedsat væksthastighed og nogle tilfælde af depression sås.

Kronisk hepatitis C hos voksne patienter

Hos voksne patienter, som modtager interferon i kombination med ribavirin, er den opnåede vedvarende responsrate 47 %. Bedre virkning er blevet demonstreret med kombinationen af pegyleret interferon med ribavirin (vedvarende responsrate 61 % opnået i en undersøgelse udført hos naive patienter med en ribavirin dosis > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

IntronA alene eller i kombination med ribavirin er blevet undersøgt i 4 randomiserede fase III kliniske undersøgelser hos 2.552 interferon-naive patienter med kronisk hepatitis C. Undersøgelserne sammenlignede virkningen af IntronA anvendt alene eller i kombination med ribavirin. Virkning blev defineret som vedvarende virologisk respons 6 måneder efter afsluttet behandling. Patienter, der kunne indgå i disse undersøgelser, havde kronisk hepatitis C bekræftet ved en positiv HCV-RNA polymerasekædereaktions assay (PCR) (> 100 kopier/ml), en leverbiopsi i overensstemmelse med en histologisk diagnose med kronisk hepatitis uden anden årsag til den kroniske hepatitis, og abnorm serum ALAT.

IntronA blev indgivet i en dosis på 3 MIE 3 gange om ugen som monoterapi eller i kombination med ribavirin. De fleste patienter i disse kliniske undersøgelser blev behandlet i et år. Alle patienter blev fulgt i yderligere 6 måneder efter afsluttet behandling for bestemmelse af vedvarende virologisk respons. Vedvarende virologiske responsrater for behandlingsgrupper behandlet i et år med IntronA alene eller i kombination med ribavirin (fra to undersøgelser) er vist i **Tabel 3**.

Samtidig indgift af IntronA med ribavirin øgede virkningen af IntronA til mindst det dobbelte ved behandling af kronisk hepatitis C hos naive patienter. HCV genotype og *baseline* virusmængde er prognostiske faktorer, som er kendt for at kunne påvirke responsrater. Den øgede responsrate ved kombinationen af IntronA + ribavirin, sammenlignet med IntronA alene, er opretholdt på tværs af alle undergrupper. Den relative gevinst af kombinationsbehandling med IntronA + ribavirin er særlig signifikant i de undergrupper af patienter, der er vanskeligst at behandle (genotype 1 og høj virusmængde) (**Tabel 3**).

Responsrater i disse undersøgelser steg med compliance. Uafhængigt af genotype havde patienter, som fik IntronA i kombination med ribavirin og fik ≥ 80 % af deres behandling, et højere vedvarende respons 6 måneder efter 1 års behandling end dem, der anvendte < 80 % af deres behandling (56 % mod 32 % i undersøgelse C/I98-580).

Tabel 3 Vedvarende virologiske responsrater med IntronA + ribavirin (et års behandling) efter genotype og virusmængde			
HCV Genotype	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alle genotyper	16 %	41 %	47 %
Genotype 1	9 %	29 %	33 %
Genotype 1 ≤ 2 millioner kopier/ml	25 %	33 %	45 %
Genotype 1 > 2 millioner kopier/ml	3 %	27 %	29 %
Genotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MIE 3 gange om ugen)

I/R IntronA (3 MIE 3 gange om ugen) + ribavirin (1.000/1.200 mg/dag)

Samtidig infektion med HCV/hiv

Der har været udført to undersøgelser af patienter med samtidig infektion af hiv og HCV. I begge undersøgelser var patienter, der fik IntronA plus ribavirin overordnet mindre tilbøjelige til at respondere end patienter, der fik pegyleret interferon alfa-2b med ribavirin. Respons på behandlingen i begge disse undersøgelser er vist i **Tabel 4**. Undersøgelse 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiseret multicenterundersøgelse, der inkluderede 412 tidligere ubehandlede voksne patienter med kronisk hepatitis C, der samtidig var inficeret med hiv. Patienterne blev randomiseret til enten at få pegyleret interferon alfa 2b (1,5 µg/kg/uge) plus ribavirin (800 mg/dag) eller IntronA (3 MIE TIW) plus ribavirin (800 mg/dag) i 48 uger med en opfølgingsperiode på 6 måneder. Undersøgelse 2 (P02080) var en randomiseret enkeltcenterundersøgelse, der inkluderede 95 tidligere ubehandlede voksne patienter med kronisk hepatitis C, der samtidig var inficeret med hiv. Patienterne blev randomiseret til at få enten pegyleret interferon alfa-2b (100 eller 150 µg/uge baseret på vægt) plus ribavirin (800-1.200 mg/dag baseret på vægt) eller IntronA (3 MIE TIW) plus ribavirin (800-1.200 mg/dag baseret på vægt). Behandlingsvarigheden var 48 uger med en opfølgingsperiode på 6 måneder med undtagelse af de patienter, der var inficeret med genotype 2 og 3 og en virusbelastning < 800.000 IE/ml (Amplicor), som blev behandlet i 24 uger med en opfølgingsperiode på 6 måneder.

Tabel 4 Vedvarende virologisk respons baseret på genotype efter IntronA i kombination med ribavirin versus pegyleret interferon alfa-2b i kombination med ribavirin hos patienter med samtidig infektion af HCV/hiv						
	Undersøgelse 1¹			Undersøgelse 2²		
	peglyeret interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/uge) + ribavirin (800 mg)	IntronA (3 MIE TIW) + ribavirin (800 mg)	p værdi ^a	peglyeret interferon alfa-2b (100 eller 150 ^c µg/uge) + ribavirin (800-1.200 mg) ^d	IntronA (3 MIE TIW) + ribavirin (800-1.200 mg) ^d	p værdi ^b
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 = millioner internationale enheder; TIW = tre gange ugentlig.

a: p værdi baseret på Cochran-Mantel Haenszel Chi kvadrat-test.

b: p værdi baseret på chi-kvadrat-test.

c: forsøgspersoner < 75 kg fik 100 µg/uge peglyeret interferon alfa-2b og forsøgspersoner ≥ 75 kg fik 150 µg/uge peglyeret interferon alfa-2b.

d: ribavirin dosering var 800 mg for patienter < 60 kg, 1.000 mg for patienter 60-75 kg og 1.200 mg for patienter > 75 kg.

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

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

Relaps-patienter

I alt 345 interferon alfa relaps-patienter blev behandlet i to kliniske undersøgelser med IntronA monoterapi eller i kombination med ribavirin. Hos disse patienter øgede tillæg af ribavirin til IntronA helt op til 10 gange virkningen af IntronA anvendt alene i behandlingen af kronisk hepatitis C (48,6 % mod 4,7 %). Denne forøgelse af virkningen omfattede tab af serum HCV (< 100 kopier/ml ved PCR), forbedring i leverinflammation og normalisering af ALAT, og var opretholdt ved måling 6 måneder efter afsluttet behandling.

Langtidsdata

I en stor undersøgelse, blev 1.071 patienter inkluderet efter behandling i en tidligere ikke peglyeret interferon alfa-2b eller ikke peglyeret interferon alfa-2b/ribavirin undersøgelse for at evaluere varigheden af vedvarende virologisk respons og bestemme virkningen af fortsat viral negativitet på kliniske resultater. 462 patienter fuldførte mindst 5 års langtidsopfølgning, og kun 12 vedvarende respondenter ud af 492 fik tilbagefald under denne undersøgelse.

Kaplan-Meier estimatet for fortsat vedvarende respons over 5 år for alle patienter er 97 % med et 95 % konfidensinterval på [95 %, 99 %].

SVR efter behandling af kronisk HCV med ikke peglyeret interferon alfa-2b (med eller uden ribavirin) resulterer i langtidsclearance af virus, hvilket medfører resolution af den hepatiske infektion og klinisk 'helbredelse' af kronisk HCV. Dette udelukker dog ikke forekomsten af hepatiske hændelser hos patienter med cirrose (herunder hepatocellulært karcinom).

Kronisk hepatitis C hos børn og unge

Der er udført tre kliniske undersøgelser med børn og unge; to med standard-interferon og ribavirin og en med peglyeret interferon og ribavirin. Det var mindre sandsynligt, at patienter, der fik IntronA plus ribavirin, responderede, end patienter, der fik peglyeret interferon alfa-2b og ribavirin.

Børn og unge i alderen 3 til 16 år med kompenseret kronisk hepatitis C og påviselig HCV RNA (målt hos et centrallaboratorium ved brug af en forskningsbaseret RT-PCR-analyse) blev inkluderet i to

multicenter undersøgelser og fik IntronA 3 MIE/m² tre gange om ugen plus ribavirin 15 mg/kg per dag i 1 år efterfulgt af 6 måneders opfølgning efter behandling. I alt 118 patienter blev inkluderet: 57 % mænd, 80 % kaukasiske og 78 % genotype 1, 64 % i alderen ≤ 12 år. Den inkluderede population bestod hovedsageligt af børn med mild til moderat hepatitis C. I de to multicenterforsøg var vedvarende virologiske responsrater hos børn og unge svarede til dem, der sås hos voksne. Grundet manglende resultater fra de to multicenterforsøg for børn med alvorlig sygdomsprogression, samt muligheden for bivirkninger, bør forholdet mellem fordele og ulemper af kombinationen ribavirin og interferon alfa-2b overvejes nøje i denne population (se pkt. 4.1, 4.4 og 4.8).

Undersøgelsesresultater er opsummeret i **Tabel 5**.

Tabel 5 Vedvarende virologisk respons hos tidligere ubehandlede børn og unge	
	IntronA 3 MIE/m² 3 gange om ugen + ribavirin 15 mg/kg/dag
Samlet respons ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Antal (%) patienter

^a Defineret som HCV-RNA under detektionsgrænsen ved brug af en forskningsbaseret RT-PCR-analyse ved afslutningen af behandlingen og i opfølgningsperioden

Langtidsdata

Et fem-års langvarigt observatorisk opfølgningsstudie indrullerede 97 pædiatriske kronisk hepatitis C patienter, efter behandling i et standard-interferon multicenterforsøg. Halvfjerds procent (68/97) af alle indrullerede forsøgspersoner fuldførte undersøgelsen, hvoraf 75 % (42/56) var vedholdende respondenter. Formålet med undersøgelsen var at vurdere varigheden af vedvarende virologisk respons (SVR) og vurdere virkningen af fortsat viral negativitet på de kliniske resultater hos patienter, der var vedholdende respondenter 24 uger efter behandling med interferon alfa-2b og ribavirin i 48-uger. Alle på nær en af de pædiatriske patienter forblev vedvarende virologisk respondenter under den langvarige opfølgning efter afslutning af behandling med interferon alfa-2b plus ribavirin. Kaplan-Meier estimatet for fortsat vedvarende respons i 5 år er 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] for pædiatriske patienter behandlet med interferon alfa-2b og ribavirin. Hertil kommer, at 98 % (51/52) med normale ALAT niveauer ved opfølgningsuge 24 havde normal ALAT-niveau ved deres sidste besøg. SVR efter behandling af kronisk HCV med ikke-pegylet interferon alfa-2b med ribavirin resulterede i langtids-clearance af virus, som resulterede i opløsning af den hepatiske infektion og klinisk 'helbredelse' af kronisk HCV. Dette udelukker dog ikke forekomsten af hepatiske hændelser hos patienter med cirrose (herunder hepatocellulært karcinom).

Resultater fra den kliniske undersøgelse med pegylet interferon alfa-2b og ribavirin

I et multicenterforsøg blev børn og unge i alderen 3 til 17 år med kompenseret kronisk hepatitis C og påviselig HCV-RNA behandlet med peginterferon alfa-2b 60 µg/m² én gang ugentligt plus ribavirin 15 mg/kg per dag i 24 eller 48 uger, baseret på HCV-genotype og virusbelastning ved *baseline*. Alle patienter skulle følges i 24 uger efter behandlingen. I alt 107 patienter fik behandling, hvoraf 52 % var kvinder, 89 % var kaukasiske, 67 % havde HCV-genotype 1, og 63 % var < 12 år. Populationen, der var tilmeldt, bestod hovedsageligt af børn med mild til moderat hepatitis C. På grund af mangel på data hos børn med svær sygdomsprogression og risikoen for bivirkninger skal forholdet mellem fordele og risici for kombinationen peginterferon alfa-2b og ribavirin overvejes nøje hos denne population (se pkt. 4.4. i produktresuméerne for peginterferon alfa-2b og ribavirin). Undersøgelsens resultater er sammenfattet i **Tabel 6**.

Tabel 6 Vedvarende virologisk responsrate (n,a,b (%)) hos tidligere ubehandlede børn og unge efter genotype og behandlingsvarighed – Alle forsøgspersoner n = 107		
	24 uger	48 uger
Alle genotyper	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotype 1	-	38/72 (53 %)
Genotype 2	14/15 (93 %)	-
Genotype 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotype 4	-	4/5 (80 %)

a: Respons på behandling blev defineret som ikke-detekterbar HCV-RNA ved uge 24 efter behandling, nedre detektionsgrænse = 125 IE/ml.

b: n = antallet af respondenter/antal patienter med given genotype, og fastsat behandlingsvarighed.

c: Patienter med genotype 3 og lav virusbelastning (< 600.000 IE/ml) skulle have behandling i 24 uger, mens patienter med genotype 3 og høj virusbelastning (≥ 600.000 IE/ml) skulle have behandling i 48 uger.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af IntronA blev undersøgt hos raske forsøgspersoner efter enkelt doser på 5 millioner IE/m² og 10 millioner IE indgivet subkutant, ved doser på 5 millioner IE/m² indgivet intramuskulært og som en 30 minutters intravenøs infusion. De gennemsnitlige serumkoncentrationer af interferon efter subkutane og intramuskulære injektioner var sammenlignelige. C_{max} sås tre til 12 timer efter den laveste dosis og seks til otte timer efter den højeste dosis. Eliminationshalveringstiden af interferon-injektioner var henholdsvis cirka to til tre timer og seks til syv timer. Serumniveauerne var under detektionsgrænsen efter henholdsvis 16 og 24 timer efter injektionen. Både subkutan og intramuskulær indgift gav en biotilgængelighed på mere end 100 %.

Efter intravenøs indgift sås det maksimale interferonniveau (135-273 IE/ml) ved slutningen af infusionen, og herefter faldt det med en lidt hurtigere hastighed end efter subkutan eller intramuskulær indgift, idet det ikke kunne påvises fire timer efter infusion. Eliminationshalveringstiden var cirka to timer.

Urinkoncentrationen af interferon var under detektionsgrænsen efter indgift ved alle tre indgiftsmåder.

Undersøgelser af interferonneutraliserende faktor har været udført på serumprøver fra patienter, som fik IntronA i kliniske undersøgelser udført af Schering-Plough. Interferonneutraliserende faktorer er antistoffer, som neutraliserer den antivirale virkning af interferon. Den kliniske hyppighed af neutraliserende faktorer, som udvikledes hos cancerpatienter, der blev behandlet systemisk, var 2,9 % og hos patienter med kronisk hepatitis 6,2 %. De fundne titre var lave i næsten alle tilfælde og har normalt ikke medført tab af respons eller andre autoimmune fænomener. Hos patienter med hepatitis er der ikke observeret tab af respons, tilsyneladende på grund af de lave titre.

Børn og unge

Flerdosis farmakokinetiske egenskaber for IntronA injektionsvæske og ribavirin kapsler hos børn og unge med kronisk hepatitis C i alderen 5 til 16 år er opsummeret i **Tabel 7**. Farmakokinetikken for IntronA og ribavirin (dosis-normaliseret) er ens hos voksne og børn eller unge.

Tabel 7 Gennemsnitlig (% CV) flerdosis farmakokinetiske parametre for IntronA og ribavirin kapsler ved indgift til børn eller unge med kronisk hepatitis C		
PARAMETER	Ribavirin 15 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (n = 17)	IntronA 3 MIE/m ² 3 gange om ugen (n = 54)
T _{max} (timer)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Tilsyneladende clearance l/time/kg	0,27 (27)	Ikke udført

*AUC₁₂ (ng.time/ml) for ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IE.time/ml) for IntronA

Overførsel til sædvæske

Der er foretaget undersøgelser af overførsel af ribavirin via sæd. Ribavirin-koncentrationen i sædvæske er cirka to gange højere end i serum. Den systemiske eksponering for ribavirin er imidlertid blevet vurderet hos en kvindelig partner efter samleje med en behandlet patient, og den forbliver yderst begrænset sammenlignet med den terapeutiske plasma-koncentration af ribavirin.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Skønt interferon almindeligvis anerkendes som værende artsspecifik, blev toksikologiske undersøgelser i dyr udført. Injektioner med human rekombinant interferon alfa-2b i op til tre måneder har ikke vist tegn på toksicitet hos mus, rotter og kaniner. Daglige doser til cynomolgus aber med 20×10^6 IE/kg/dag i 3 måneder forårsagede ingen mærkbar toksicitet. Toksicitet blev påvist i aber, der fik 100×10^6 IE/kg/dag i 3 måneder.

I undersøgelser af interferon anvendelse i ikke-humane primater har forstyrrelser i menstruationscyklus været set (se pkt. 4.4).

Resultater fra dyrereproduktionsundersøgelser indikerer, at rekombinant interferon alfa-2b ikke var teratogent hos rotter eller kaniner, ej heller påvirkede det i skadelig grad graviditet, fosterudvikling eller reproduktionsevne i efterkommere af behandlede rotter. Interferon alfa-2b er vist til at have abortfremkaldende virkninger hos *Macaca mulatta* (rhesus aber) ved 90 og 180 gange den anbefalede intramuskulære eller subkutane dosis på 2 millioner IE/m². Abort blev observeret i alle dosisgrupper (7,5 millioner, 15 millioner og 30 millioner IE/kg), og var statistisk signifikant mod kontrolgruppen for medium- og højdosisgrupperne (svarende til 90 og 180 gange den anbefalede intramuskulære eller subkutane dosis på 2 millioner IE/m²). Høje doser af andre former af interferon alfa og beta er kendt for at producere dosisrelateret anovulatorisk og abortfremkaldende virkning hos rhesus aber.

Mutagenicitetsundersøgelser med interferon alfa-2b afslørede ingen bivirkninger.

IntronA plus ribavirin

Ingen undersøgelser er blevet udført i unge dyr med henblik på at undersøge virkningen af behandling med interferon alfa-2b på vækst, udvikling, seksuel modning og opførsel. Non-kliniske toksicitetsresultater i unge dyr viste en mindre dosisrelateret nedsættelse i den totale vækst hos neonatale rotter behandlet med ribavirin (se pkt. 5.3 af produktresuméet for Rebetol, hvis IntronA skal gives i kombination med ribavirin).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Dinatriumphosphat vandfri
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Dinatriumedetat

Natriumchlorid
M-cresol
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter første anvendelse: Fysisk-kemisk stabilitet under brug er vist i 28 dage ved 2°C - 8°C. Fra et mikrobiologisk synspunkt kan produktet når det er åbnet opbevares i maksimalt 28 dage ved 2°C - 8°C. Andre opbevaringstider og betingelser under brugen sker på brugers ansvar. Inden for holdbarhedsperioden kan opløsningen under transport opbevares ved eller under 25°C i op til syv dage inden anvendelse. IntronA kan sættes tilbage i køleskab på et hvilket som helst tidspunkt i denne syv dages periode. Hvis præparatet ikke anvendes i løbet af denne syv dages periode, kan det ikke sættes tilbage i køleskabet, men skal destrueres.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Må ikke nedfryses.

For opbevaringsforhold for lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

3 ml opløsning (svarende til 18 MIE) er emballeret i et flerdosis hætteglas (type I glas), med en prop (halobutylgummi) i et aftageligt segl (aluminium) med en hætte (polypropylen).

IntronA fås som:

- Pakning med 1 hætteglas
- Pakning med 1 hætteglas, 6 injektionssprøjter a 1 ml, 6 kanyler og 12 renseservietter
- Pakning med 1 hætteglas, 6 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyler og kanylehætte og 12 renseservietter
- Pakning med 2 hætteglas
- Pakning med 2 hætteglas, 12 injektionssprøjter a 1 ml, 12 kanyler og 24 renseservietter
- Pakning med 2 hætteglas, 12 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyler og kanylehætte og 24 renseservietter
- Pakning med 12 hætteglas
- Pakning med 12 hætteglas, 72 injektionssprøjter a 1 ml, 72 kanyler og 144 renseservietter
- Pakning med 12 hætteglas, 72 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyler og kanylehætte og 144 renseservietter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke alle formuleringer og styrker er hensigtsmæssige for visse indikationer. Vær sikker på at vælge en hensigtsmæssig formulering og styrke.

IntronA injektionsvæske-/infusionsvæske, opløsning kan injiceres direkte efter at den foreskrevne dosis er trukket op fra hætteglasset med en steril injektionssprøjte.

Detaljerede instruktioner til den subkutane anvendelse af præparatet følger med indlægssedlen (se ”Sådan injicerer du selv IntronA”).

Tilberedning af IntronA til intravenøs infusion: Infusionsvæsken bør tilberedes umiddelbart før brug. Enhver størrelse hætteglas kan anvendes til at måle den nødvendige dosis, men slutkoncentrationen af interferon i natriumchloridopløsning må ikke være mindre end 0,3 millioner IE/ml. Den beregnede mængde IntronA trækkes op af hætteglasset (glassene), tilsættes til 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning i en PVC pose eller glasflaske til intravenøs anvendelse og indgives over 20 minutter

Intet andet lægemiddel må infunderes samtidig med IntronA.

I lighed med alle parenterale lægemidler undersøges IntronA, injektionsvæske-/infusionsvæske, opløsning visuelt for partikler og misfarvning før brugen. Opløsningen skal være klar og farveløs.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/99/127/023
EU/1/99/127/024
EU/1/99/127/025
EU/1/99/127/026
EU/1/99/127/041
EU/1/99/127/042
EU/1/99/127/045
EU/1/99/127/046
EU/1/99/127/047

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 9. marts 2000
Dato for seneste fornyelse: 9. marts 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

IntronA 25 millioner IE/2,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas med injektions-/infusionsvæske, opløsning indeholder 25 millioner IE rekombinant interferon alfa-2b, produceret i *E. coli* ved rekombinant DNA-teknologi, i 2,5 ml opløsning.

En ml opløsning indeholder 10 millioner IE interferon alfa-2b.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske-/infusionsvæske, opløsning.
Klar og farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kronisk hepatitis B

Behandling af voksne patienter med kronisk hepatitis B forbundet med tegn på hepatitis B virusreplikation (tilstedeværelse af DNA fra hepatitis B-virus (HBV-DNA) og hepatitis B-antigen (HBsAg), forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) og histologisk påvist aktiv leverinflammation og/eller fibrose.

Kronisk hepatitis C

Før behandling med IntronA påbegyndes, bør resultaterne fra de kliniske studier, som sammenligner IntronA med pegyleret interferon, tages i betragtning (se pkt. 5.1).

Voksne patienter

IntronA er beregnet til behandling af voksne patienter med kronisk hepatitis C, som har forhøjede transaminaser uden leverdekompensation, og som er positive for hepatitis C virus-RNA (HCV-RNA) (se pkt. 4.4).

Den bedste måde at anvende IntronA ved denne indikation er i kombination med ribavirin.

Børn i alderen 3 år eller ældre samt unge

IntronA er – i kombination med ribavirin – indikeret til behandling af børn i alderen 3 år eller ældre samt unge, som lider af tidligere ubehandlet kronisk hepatitis C uden leverdekompensation, og som er positive for HCV-RNA.

Ved beslutning om ikke at udsætte behandlingen til barnet er voksent, er det vigtigt at betænke, at kombinationsbehandlingen forårsagede væksthæmning, som medførte reduceret sluthøjde hos nogle patienter.

Beslutningen om at behandle bør tages individuelt fra patient til patient (se pkt. 4.4).

Hårceleleukæmi

Behandling af patienter med hårceleleukæmi.

Kronisk myeloid leukæmi

Monoterapi

Behandling af voksne patienter med Philadelphia kromosom eller bcr/abl translokationspositiv kronisk myeloid leukæmi.

Klinisk erfaring indikerer, at et hæmatologisk og cytogenetisk større/mindre respons er opnåeligt hos størstedelen af behandlede patienter. Et større cytogenetisk respons er defineret som $< 34\%$ Ph⁺ leukæmiske celler i knoglemarven, mens et mindre respons er $\geq 34\%$, men $< 90\%$ Ph⁺ celler i marven.

Kombinationsbehandling

Kombinationen af interferon alfa-2b og cytarabin (Ara-C) givet under de første 12 måneders behandling har vist signifikant at øge hyppigheden af større cytogenetisk respons og signifikant at forlænge den samlede overlevelse efter 3 år sammenlignet med interferon alfa-2b givet alene.

Myelomatose

Som vedligeholdelsesbehandling hos patienter, som har opnået objektiv remission (mere end 50 % reduktion i myeloid protein) efter initial induktionskemoterapi.

Nuværende kliniske erfaringer indikerer, at vedligeholdelsesbehandling med interferon alfa-2b forlænger plateaufasen. Imidlertid er virkning på den samlede overlevelse ikke afgørende bevist.

Follikulært lymfom

Behandling af follikulær lymfom med stor tumorbyrde i kombination med passende induktionskemoterapi, såsom CHOP-lignende regimer. Stor tumorbyrde er defineret som at have mindst et af følgende kriterier: Stor tumorbyrde (> 7 cm), involvering af mindst tre nodale områder (hver > 3 cm), systemiske symptomer (vægttab $> 10\%$, feber $> 38^{\circ}\text{C}$ i mere end 8 dage, eller natlige svedeture), splenomegali til under navlen, obstruktion af større organ eller kompressionssyndrom, orbital eller epidural involvering, serøs ekssudation eller leukæmi.

Karcinoid tumor

Behandling af carcinoide tumorer med lymfesvulst eller levermetastaser og med "carcinoid syndrom".

Malignt melanom

Supplerende behandling hos patienter, som er sygdomsfri efter operation, men har høj risiko for tilbagefald, for eksempel patienter med primær eller recidiverende (klinisk eller patologisk) lymfeknudepåvirkning.

4.2 Dosering og administration

Behandling skal initieres af en læge med erfaring i behandling af sygdommen.

Ikke alle formuleringer og styrker er hensigtsmæssige for visse indikationer. Hensigtsmæssig formulering og styrke skal vælges.

Hvis der opstår bivirkninger under behandling med IntronA uanset indikation skal dosis justeres eller behandlingen afbrydes midlertidigt, indtil bivirkningerne aftager. Hvis der opstår vedvarende eller tilbagevendende intolerance til trods for tilstrækkelig dosisjustering, eller hvis sygdommen progredierer, skal behandling med IntronA afbrydes. Ved subkutan dosering i forbindelse med vedligeholdelsesbehandling kan lægen beslutte, om patienten selv kan injicere dosis.

Kronisk hepatitis B

Den anbefalede dosering er fra 5 til 10 millioner IE, givet subkutan tre gange om ugen (hver anden dag) i en periode på 4-6 måneder.

Den givne dosis skal reduceres med 50 % i tilfælde af forekomst af hæmatologiske lidelser (hvide blodlegemer $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocytter $< 1.000/\text{mm}^3$, thrombocytter $< 100.000/\text{mm}^3$). Behandlingen skal seponeres i tilfælde af svær leukopeni ($< 1.200/\text{mm}^3$), svær neutropeni ($< 750/\text{mm}^3$) eller svær trombocytopeni ($< 70.000/\text{mm}^3$).

For alle patienter gælder, at hvis der ikke ses nogen forbedring i serum HBV-DNA efter 3 til 4 måneders behandling (ved den højeste tolererede dosis), skal IntronA-behandlingen afbrydes.

Kronisk hepatitis C

Voksne

IntronA indgives subkutant i en dosis på 3 millioner IE tre gange om ugen (hver anden dag) til voksne patienter, både anvendt som monoterapi og i kombination med ribavirin.

Børn i alderen 3 år eller derover og unge

IntronA 3 millioner IE/m² indgives subkutant 3 gange om ugen (hver anden dag) i kombination med ribavirin kapsler eller oral opløsning indgivet oralt fordelt på to daglige doser til et måltid (morgen og aften).

(Se produktresumé for ribavirinkapsler med henblik på dosering af ribavirinkapsler og retningslinjerne for dosisjustering ved kombinationsbehandling. For pædiatriske patienter, der vejer < 47 kg eller ikke kan synke kapsler, se produktresumé for ribavirin oral opløsning.)

Relaps patienter (voksne)

IntronA anvendes i kombination med ribavirin. På baggrund af resultater fra kliniske undersøgelser, i hvilke data er til rådighed for 6 måneders behandling, anbefales det, at patienter behandles med IntronA i kombination med ribavirin i 6 måneder.

Naive patienter (voksne)

Virkningen af IntronA er øget ved indgift i kombination med ribavirin. IntronA bør hovedsageligt gives alene i tilfælde af intolerance eller kontraindikation for ribavirin.

- IntronA i kombination med ribavirin

På baggrund af resultater fra kliniske undersøgelser, i hvilke data er til rådighed for 12 måneders behandling, anbefales det, at patienter behandles med IntronA i kombination med ribavirin i mindst 6 måneder.

Behandling bør fortsættes i yderligere en 6-måneders periode (det vil sige i alt 12 måneder) hos patienter, der udviser negativ HCV-RNA ved 6 måneder, og ved viral genotype 1 (bestemt ved en prøve før behandling) og høj virusmængde før behandling.

Andre negative prognostiske faktorer (alder > 40 år, hankøn, bridging fibrose) bør tages i betragtning ved fortsat behandling til 12 måneder.

I kliniske undersøgelser blev patienter, som ikke udviste virologisk respons efter 6 måneders behandling (HCV-RNA under nedre detektionsgrænse), ikke vedvarende virologiske respondere (HCV-RNA under nedre detektionsgrænse 6 måneder efter ophørt behandling).

- IntronA alene

Den optimale behandlingsvarighed med IntronA alene er endnu ikke fuldstændig fastsat, men en behandling på mellem 12 og 18 måneder anbefales.

Det anbefales, at patienter behandles med IntronA alene i mindst 3 til 4 måneder, hvorefter HCV-RNA status bør bestemmes. Behandling bør fortsættes hos patienter, der udviser negativ HCV-RNA.

Naive patienter (børn og unge)

Imidlertid er virkning ved IntronA i kombination med ribavirin er blevet undersøgt hos børn og unge, der ikke tidligere har været behandlet for kronisk hepatitis C.

Varighed af behandling for børn og unge

- Genotype 1: Den anbefalede behandlingsvarighed er et år. Patienter, der ikke opnår virologisk respons efter 12 uger, har meget lille sandsynlighed for at blive vedvarende virologiske respondenter (negativ prædiktiv værdi 96 %). Det anbefales derfor, at behandlingen af børn og unge patienter, der får IntronA/ribavirin-kombination, afbrydes, hvis deres uge 12 HCV-RNA falder $< 2 \log_{10}$ i forhold til før behandlingen, eller hvis de har detekterbar HCV-RNA i behandlingsuge 24.
- Genotype 2/3: Den anbefalede behandlingsvarighed er 24 uger.

Hårcelleleukæmi

Den anbefalede dosering er 2 millioner IE/m² givet subkutan tre gange om ugen (hver anden dag) for både splenektomerede og ikke splenektomerede patienter. For de fleste patienter med hårcelleleukæmi kan ses normalisering af en eller flere hæmatologiske variable inden for en til to måneders IntronA-behandling. Forbedring i alle tre hæmatologiske variable (granulocytal, trombocytal og hæmoglobinniveau) kan kræve seks måneder eller mere. Denne dosering fastholdes, med mindre sygdommen progredierer hurtigt, eller hvis der opstår alvorlig intolerance.

Kronisk myeloid leukæmi

Den anbefalede dosering af IntronA er 4 til 5 millioner IE/m² givet dagligt subkutan. Nogle patienter har vist at have gavn af IntronA 5 millioner IE/m² indgivet dagligt subkutan i forbindelse med cytarabin (Ara-C) 20 mg/m² indgivet dagligt subkutan i 10 dage per måned (op til en maksimal daglig dosis på 40 mg). Når leucocyttallet er under kontrol, bør den maksimalt tolererede dosis IntronA (4 til 5 millioner IE/m² daglig) indgives for at vedligeholde den hæmatologiske remission.

IntronA-behandling bør afbrydes efter 8 til 12 ugers behandling, hvis ikke mindst en partiel hæmatologisk remission eller en klinisk betydningsfuld cytoreduktion er opnået.

Myelomatose

Vedligeholdelsesbehandling

Hos patienter, som er i plateaufase (mere end 50 % reduktion af myelom-protein) efter initial induktionskemoterapi, kan interferon alfa-2b gives som monoterapi, subkutan i en dosering på 3 millioner IE/m² tre gange om ugen (hver anden dag).

Follikulært lymfom

Supplerende til kemoterapi kan interferon alfa-2b gives subkutan i en dosis på 5 millioner IE tre gange ugentlig (hver anden dag) i en periode på 18 måneder. CHOP-lignende regimer anbefales, men klinisk erfaring findes kun med CHVP (kombination af cyclophosphamid, doxorubicin, teniposid og prednisolon).

Carcinoid tumor

Den sædvanlige dosis er 5 millioner IE (3 til 9 millioner IE) givet subkutan tre gange om ugen (hver anden dag). Patienter med fremskreden sygdom kan have behov for en daglig dosis på 5 millioner IE. Behandlingen bør afbrydes midlertidigt under og efter kirurgi. Behandlingen bør fortsætte, så længe patienten responderer på interferon alfa-2b behandling.

Malignt melanom

Som induktionsterapi gives interferon alfa-2b intravenøst i en dosis på 20 millioner IE/m² dagligt i fem dage om ugen i en fire ugers periode; den beregnede interferon alfa-2b dosis sættes til natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning og gives som en 20 minutters infusion (se pkt. 6.6). Som vedligeholdelsesbehandling er den anbefalede dosis 10 millioner IE/m² indgivet subkutan tre gange om ugen (hver anden dag) i 48 uger.

Hvis der udvikles alvorlige bivirkninger under interferon alfa-2b behandlingen, især hvis granulocytallet falder til $< 500/\text{mm}^3$ eller alaninaminotransferase/aspartataminotransferase (ALAT/ASAT) stiger til > 5 gange den øvre normalgrænse, skal behandlingen midlertidigt afbrydes, indtil bivirkningen aftager. Interferon alfa-2b behandlingen bør genstartes med 50 % af den tidligere dosis. Hvis intolerance vedvarer

efter dosisjustering, eller hvis granulocytallet falder til $< 250/\text{mm}^3$ eller ALAT/ASAT stiger til > 10 gange den øvre normalgrænse, skal interferon alfa-2b behandling afbrydes.

Skønt den optimale (minimale) dosis for opnåelse af den fulde kliniske virkning er ukendt, skal patienterne behandles med de anbefalede doser, dog med dosisreduktion ved toxicitet som angivet.

IntronA kan indgives ved brug af enten glas- eller plastik-éngangsinjektionssprøjter.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Anamnese med alvorlig tidligere hjertesygdom, såsom ukontrolleret hjerteinsufficiens, nylig myokardieinfarkt, svære arytmi-lidelser.
- Alvorlig nyre- eller leverlidelse, inklusive lidelser forårsaget af metastaser.
- Epilepsi og/eller kompromitteret centralnervesystem (CNS) funktion (se pkt. 4.4).
- Kronisk hepatitis med dekompenaseret levercirrose.
- Kronisk hepatitis hos patienter, som bliver eller for nylig er blevet behandlet med immunsuppressive stoffer, bortset fra nedtrapning af korttids-kortikosteroid.
- Autoimmun hepatitis eller tidligere autoimmun sygdom. Immunsupprimerede transplantationsrecipienter.
- Tidligere thyroideasygdom, medmindre den er velkontrolleret med konventionel behandling.
- IntronA i kombination med telbivudin.

Børn og unge

- Nuværende eller tidligere alvorlig psykiatrisk lidelse, især alvorlig depression, selvmordstanker eller selvmordsforsøg.

Kombinationsbehandling med ribavirin

Se tillige ribavirin-produktresumé, hvis IntronA skal indgives i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatitis C.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Psykiatriske sygdomme og sygdomme i centralnervesystemet (CNS)

Alvorlige CNS-påvirkninger, særlig depression, selvmordstanker og selvmordsforsøg er set hos nogle patienter under IntronA-behandling, og selv efter behandlingsophør især under 6-måneders opfølgningsperioden. Blandt børn og unge behandlet med IntronA i kombination med ribavirin blev selvmordstanker eller forsøg rapporteret oftere end hos voksne patienter (2,4 % mod 1 %) under behandling og under den 6-måneders opfølgning efter behandling. Som hos voksne patienter oplevede børn og unge andre psykiatriske bivirkninger (såsom depression, emotionel labilitet og dødsghed). Andre CNS-påvirkninger inklusive aggressiv opførsel (sometider rettet mod andre såsom drabstanker), bipolare lidelser, mani, forvirring og ændret mental tilstand, er blevet set med alfa interferoner. Patienter bør følges nøje for eventuelle tegn eller symptomer på psykiatriske lidelser. Hvis sådanne symptomer forekommer, skal den foreskrivende læge være opmærksom på den potentielle alvor af disse bivirkninger, og behovet for passende terapeutisk håndtering bør overvejes. Hvis psykiatriske symptomer vedvarer eller forværres, eller selvmords- eller drabstanker identificeres, anbefales det, at behandling med IntronA afbrydes, og patienten følges med passende psykiatrisk intervention.

Patienter med aktuelle eller tidligere alvorlige psykiatriske lidelser:

Hvis behandling med interferon alfa-2b vurderes nødvendig hos voksne patienter med eksisterende eller tidligere alvorlige psykiatriske lidelser, bør denne kun initieres efter en passende individualiseret diagnosticering og terapeutisk håndtering af den psykiatriske lidelse er blevet sikret.

- Brug af interferon alfa-2b hos børn og unge med aktuelle eller tidligere alvorlige psykiatriske lidelser er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Patienter med misbrug:

HCV-inficerede patienter, der samtidig er misbrugere (af alkohol, cannabis osv.) har en øget risiko for udvikling af psykiske lidelser eller forværring af allerede eksisterende psykiske lidelser under behandling med interferon alfa. Hvis behandling med interferon alfa vurderes nødvendig hos disse patienter, skal tilstedeværelsen af samtidig psykisk sygdom og potentialet for andet misbrug vurderes omhyggeligt og håndteres i tilstrækkelig grad, før behandling startes. Om nødvendigt bør en interdisciplinær tilgang, der involverer en psykiatrisk behandler eller misbrugsspecialist overvejes, for at evaluere, behandle og følge patienten. Patienten bør overvåges nøje under behandlingen, og også efter behandlingen er ophørt. Tidlig intervention over for tilbagevendende psykiske lidelser og misbrug eller udvikling heraf anbefales.

Børn og unge: Vækst og udvikling (kronisk hepatitis C)

Under behandlingsforløbet med interferon (standard og pegyleret)/ribavirin i kombinationsbehandling, der varede op til 48 uger hos patienter i alderen 3 til 17 år, var vægttab og væksthæmning almindeligt (se pkt. 4.8 og 5.1). Tilgængelige langtidsdata hos børn i kombinationsbehandling med standard-interferon/ribavirin indikerer også betragtelig højdereduktion (> 15 percentilreduktion i højdepercentilen i sammenligning med *baseline*) hos 21 % af børnene (n=20), til trods for at børnene ikke har været behandlet i mere end 5 år. Sluthøjden var tilgængelig for 14 af disse børn og viste, at 12 fortsat udviste manglende højdevækst > 15 percentiler 10-12 år efter afsluttet behandling.

Case by case fordel/risiko-vurdering hos børn:

Den forventede fordel ved behandling skal nøje vægtes mod de sikkerhedsresultater observeret hos børn og unge i de kliniske forsøg (se pkt. 4.8 og 5.1).

- Det er vigtigt at overveje, at kombinationsbehandlingen inducerede væksthæmning, som medførte reduceret sluthøjde hos nogle patienter.
- Denne risiko skal vægtes mod sygdomskaraktistika hos barnet, såsom tegn på sygdomsudvikling (især fibrose), co-morbiditet der kan have en negativ virkning på sygdomsudviklingen (såsom hiv co-infektion) såvel som prognostiske faktorer på respons (HCV-genotype og virusbelastning).

Hvis det er muligt, bør barnet behandles efter pubertetens vækstspurt for at reducere risikoen for væksthæmning. Der er ingen langtidsdata af virkningen på kønsmodning.

Overfølsomhedsreaktioner

Akutte overfølsomhedsreaktioner (såsom urticaria, angioødem, bronkokonstriktion, anafylaksi) over for interferon alfa-2b har sjældent været observeret under IntronA-behandling. Hvis en sådan reaktion opstår, skal behandlingen afbrydes og nødvendig medicinsk behandling påbegyndes. Forbigående udslæt nødvendiggør ikke afbrydelse af behandlingen.

Bivirkninger, herunder forlængelse af koagulationsmarkører og leverabnormaliteter

Moderate til alvorlige bivirkninger kan nødvendiggøre justering af patientens dosering eller i nogle tilfælde afbrydelse af IntronA-behandling. IntronA øger risikoen for leverdekomensation og død hos patienter med cirrose.

Behandling med IntronA bør afbrydes hos patienter med kronisk hepatitis, som udvikler forlængelse af koagulationsmarkører, der kan være tegn på leverinsufficiens.

Enhver patient, der viser unormal leverfunktion under IntronA-behandlingen, skal følges tæt og behandlingen skal afbrydes, hvis der er tegn og symptomer på forværring.

Leverenzymen og leverfunktion skal monitoreres tæt hos patienter med cirrose.

Hypotension

Hypotension kan opstå under eller op til to dage efter IntronA-behandling og kan kræve understøttende behandling.

Behovet for tilstrækkelig hydrering

Tilstrækkelig hydreringstilstand skal opretholdes hos patienter, der gennemgår IntronA-behandling, idet hypotension på grund af væskemangel er set hos nogle patienter. Væsketilskud kan blive nødvendig.

Feber

Da feber kan ses sammen med de influenzalignende reaktioner, der sædvanligvis rapporteres under interferonbehandling, bør andre årsager til vedvarende feber udelukkes.

Patienter med invaliderende medicinske tilstande

IntronA skal anvendes med forsigtighed hos patienter med invaliderende sygdom, som for eksempel patienter med tidligere lungesygdom (såsom kronisk obstruktiv lungesygdom) eller diabetes mellitus med tendens til ketoacidosis. Varsomhed skal ligeledes iagttages hos patienter med koagulationsforstyrrelser (såsom thrombophlebitis, lungeemboli) eller alvorlig myelosuppression.

Pulmonale forhold

Lungeinfiltrat, pneumonitis og pneumonia, undertiden resulterende i dødsfald, er sjældent blevet observeret hos interferon-alfa behandlede patienter, inklusive de, som er behandlet med IntronA. Ætiologien er ikke fastlagt. Disse symptomer er blevet rapporteret oftere, når shosaikoto, en kinesisk urtemedicin, gives samtidig med interferon-alfa (se pkt. 4.5). Enhver patient, som udvikler feber, hoste, kortåndethed eller andre åndedrætssymptomer, bør have taget røntgen af thorax. Hvis røntgen af thorax viser lungeinfiltrat eller der er tegn på lungefunktionsnedsættelse, skal patienten følges nøje, og hvis det skønnes nødvendigt, skal interferon-alfa behandlingen afbrydes. Mens dette er rapporteret oftere hos patienter med kronisk hepatitis C behandlet med interferon-alfa, er det også rapporteret hos patienter med onkologiske sygdomme behandlet med interferon-alfa. Hurtig afbrydelse af interferon-alfa indgift og behandling med kortikosteroider synes at være forbundet med ophør af pulmonale bivirkninger.

Okulære bivirkninger

Okulære bivirkninger (se pkt. 4.8) inklusive nethindehæmoragi, "udtøtter", serøs nethindeløsning og arterie- eller veneokklusion i nethinden er blevet rapporteret i sjældne tilfælde efter behandling med alfa interferoner. Alle patienter bør have foretaget en *baseline* øjenundersøgelse. Enhver patient, som klager over forandringer i den visuelle skarphed eller synsfeltet, eller rapporterer om andre oftalmologiske symptomer under behandling med IntronA, skal straks have foretaget en fuldstændig øjenundersøgelse. Regelmæssige synsundersøgelser under IntronA-behandling anbefales især hos patienter med sygdomme, der kan være forbundet med retinopati, såsom diabetes mellitus eller hypertension. Seponering af IntronA bør overvejes hos patienter, som udvikler nye eller forværede oftalmologiske lidelser.

Sløvhed, koma og encefalopati

Mere signifikant omtågethed samt koma, inklusive tilfælde af encefalopati, er set hos nogle patienter, sædvanligvis hos ældre patienter behandlet med højere doser. Selv om disse effekter sædvanligvis er reversible, tog fuld restitution op til 3 uger hos nogle få patienter. Meget sjældent er der set kramper ved høje doser af IntronA.

Patienter med præ-eksisterende hjerteanomalier

Voksne patienter med tidligere hjerterinsufficiens, myokardieinfarkt og/eller tidligere eller eksisterende arytmi sygdomme, som kræver IntronA-behandling, skal følges tæt. De patienter, som har haft hjerteanomalier og/eller er i fremskreden cancerstadiet, skal have taget elektrokardiogram før og under behandling. Hjerterytmier (især supraventrikulære) responderer normalt på sædvanlig behandling, men seponering af IntronA-behandling kan være nødvendig. Der er ingen resultater hos børn eller unge med tidligere hjertesygdom.

Hypertriglyceridæmi

Der er set hypertriglyceridæmi og forværring af hypertriglyceridæmi, undertiden alvorlig. Derfor anbefales overvågning af lipidniveauer.

Patienter med psoriasis eller sarcoidosis

På grund af rapporter med interferon alfa og akut forværring af tidligere psoriasislidelse og sarcoidosis, anbefales brug af IntronA hos patienter med psoriasis eller sarcoidosis kun, hvis den forventede gavnlige virkning opvejer den mulige risiko.

Afstødning af nyre- og levertransplantat

Tidlige resultater indikerer, at interferon alfa behandling kan forbindes med en øget incidens af afstødning efter nyretransplantation. Afstødning efter levertransplantation er også rapporteret.

Auto-antistoffer og autoimmune lidelser

Udvikling af auto-antistoffer og autoimmune lidelser er blevet rapporteret under behandling med alfa interferoner. Patienter, der er prædisponerede for udviklingen af autoimmune lidelser, kan have øget risiko. Patienter med sygdomstegn eller symptomer, der er forenelige med autoimmune lidelser, bør evalueres nøje, og fordel versus risici ved fortsat interferonbehandling bør revurderes (se også pkt. 4.4 Kronisk hepatitis C, Monoterapi (unormal thyroideafunktion) og pkt. 4.8).

Tilfælde af Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndrom har været rapporteret hos patienter med kronisk hepatitis C, der blev behandlet med interferon. Dette syndrom er en granulomatøs inflammatorisk lidelse, der kan påvirke synet, hørelsen, hjernehinden og huden. Hvis der er mistanke om VKH syndrom, bør antiviral behandling stoppes og kortikosteroid behandling diskuteres (se pkt. 4.8).

Samtidig kemoterapi

Indgift af IntronA i kombination med andre kemoterapeutika (såsom Ara-C, cyclophosphamid, doxorubicin, teniposid) kan føre til forøget risiko for toksicitet (sværhedsgrad og varighed), som kan være livstruende eller fatal som et resultat af det samtidigt indgivne lægemiddel. De mest almindeligt rapporterede potentielle livstruende eller fatale bivirkninger inkluderer mucositis, diarré, neutropeni, nyreinsufficiens og elektrolytforstyrrelse. På grund af risikoen for forøget toksicitet, er omhyggelige dosisjusteringer påkrævet med hensyn til IntronA og de samtidige kemoterapeutika (se pkt. 4.5). Når IntronA anvendes med hydroxyurinstof, kan hyppigheden og sværhedsgraden af kutan vasculitis øges.

Kronisk hepatitis C

Kombinationsbehandling med ribavirin: Se tillige produktresumet for ribavirin hvis IntronA skal indgives i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatitis C.

Alle patienter i de kliniske undersøgelser af kronisk hepatitis C fik foretaget leverbiopsi før inklusion, men i visse tilfælde (for eksempel patienter med genotype 2 og 3), kan behandling være mulig uden histologisk verifikation. Gældende behandlingsvejledninger bør overvejes med hensyn til, om en leverbiopsi er nødvendig før behandling initieres.

Monoterapi

Voksne patienter, som var i behandling med IntronA for kronisk hepatitis C, viste med mindre hyppighed unormal thyroideafunktion, enten hypothyreoidisme eller hyperthyreoidisme. I kliniske undersøgelser med IntronA-behandling udviklede 2,8 % af patienterne unormal thyroideafunktion. Forandringerne kunne kontrolleres med konventionel behandling for thyroideadysfunktion. Mekanismen med hvilken IntronA kan ændre thyroideafunktionen er ukendt. Før påbegyndelse med IntronA-behandling af kronisk hepatitis C, bør thyroïdstimulerende hormon (TSH) koncentrationen måles. Unormal thyroideafunktion på dette tidspunkt bør behandles med konventionel behandling. IntronA-behandling kan påbegyndes, hvis TSH-koncentrationen kan holdes på normalt niveau med behandling. Hvis en patient under IntronA-behandling udvikler symptomer, der tyder på thyroideadysfunktion, skal man undersøge TSH-koncentrationen. I tilfælde af thyroideadysfunktion kan IntronA-behandling fortsættes, hvis TSH-koncentrationen kan holdes i normalområdet ved relevant behandling. Seponering af IntronA-behandling har ikke ændret thyroideadysfunktion opstået under behandlingen (se også supplerende thyroideamonitorering specifikt for børn og unge).

Supplerende thyroideamonitorering specifikt for børn og unge

Omtrent 12 % af børn behandlet i kombinationsterapi med interferon alfa-2b og ribavirin fik øget thyroideastimulerende hormon (TSH). Yderligere 4 % havde et forbigående fald til under den nedre normalgrænse. Inden initiering af IntronA-behandling skal TSH-niveauet evalueres, og mulige thyroideaabnormaliteter detekteret på dette tidspunkt skal behandles med konventionel behandling. IntronA-behandling kan initieres, hvis TSH-niveauet kan fastholdes inden for normalområdet med medicinsk behandling. Thyroideadysfunktion har været observeret under behandling med interferon alfa-2b og ribavirin. Hvis thyroideaabnormaliteter detekteres, bør patientens thyroideastatus evalueres,

og passende behandling initieres efter klinisk overvejelse. Børn og unge bør monitoreres hver 3. måned for tegn på thyroideadysfunktion (f.eks. TSH).

Samtidig infektion med HCV/hiv

Patienter, der samtidig er inficeret med hiv og modtager høj-aktiv anti-retroviral terapi (HAART), kan have øget risiko for at udvikle mælkesyreacidose. Forsigtighed bør udvises, når IntronA og ribavirin adderes til HAART terapi (se produktresuméet for ribavirin). Patienter behandlet med IntronA og ribavirin kombinationsbehandling og zidovudin kan have øget risiko for at udvikle anæmi.

Co-inficerede patienter med fremskreden cirrhose, der får HAART, kan have øget risiko for nedsat leverfunktion og død. Supplerende behandling med alfa interferoner alene eller i kombination med ribavirin kan medføre øget risiko for denne undergruppe af patienter.

Co-infektion med HCV/HBV

Der er rapporteret om tilfælde af reaktivering af hepatitis B (nogle med alvorlige konsekvenser) hos patienter, der er co-inficerede med hepatitis B- og hepatitis C-virus, som blev behandlet med interferon. Hyppigheden af denne slags reaktivering forekommer at være lav.

Alle patienter skal screenes for hepatitis B før initiering af behandling med interferon for hepatitis C. Patienter, der er co-inficerede med hepatitis B og C, skal herefter monitoreres og behandles i henhold til gældende kliniske vejledninger.

Dentale og parodontale lidelser

Dentale og parodontale lidelser, som kan føre til tab af tænder, er blevet rapporteret hos patienter, der fik IntronA og ribavirin kombinationsbehandling. Herudover kan mundtørhed have en skadelig virkning på tænder og mundslimhinder under langtidsbehandling med kombinationen af IntronA og ribavirin. Patienter bør børste deres tænder omhyggeligt to gange daglig og have regelmæssige tandeftersyn. Nogle patienter kan desuden opleve opkastning. Hvis denne reaktion forekommer, bør de anbefales at skylle deres mund omhyggeligt bagefter.

Laboratorieundersøgelser

Standard hæmatologiske prøver og klinisk-kemiske blodundersøgelser (komplet blodtælling og differentialetælling, trombocytal, elektrolytter, leverenzymmer, serum-protein, serum-bilirubin og serum-kreatinin) bør udføres hos alle patienter før og med faste intervaller under systemisk IntronA-behandling.

Under behandling af hepatitis B eller C, anbefales det at udføre disse kontroller ved uge 1, 2, 4, 8, 12 og 16 samt hver anden måned derefter under hele behandlingen. Hvis ALAT blusser op under IntronA-behandling til større end eller lig med 2 gange basisniveau, kan man fortsætte IntronA-behandling med mindre der er tegn og symptomer på leversvigt. Under ALAT opblussen skal de følgende leverfunktionsprøver foretages med to-ugers mellemrum: ALAT, protrombintid, basisk fosfatase, albumin og bilirubin.

Hos patienter behandlet for malignt melanom bør leverfunktion og hvide blodlegemer (WBC) samt differentialetælling undersøges ugentligt under behandlingens induktionsfase og månedligt under vedligeholdelsesbehandlingen.

Virkning på fertilitet

Interferon kan forringe fertiliteten (se pkt. 4.6 og pkt. 5.3).

Vigtig information om nogle af indholdsstofferne i IntronA

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per 2,5 ml, dvs, det er hovedsaglig "natrium-fri".

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Narkotika, hypnotika og sedativa skal indgives med forsigtighed samtidig med IntronA.

Interaktioner mellem IntronA og andre lægemidler er ikke fuldt vurderet. Der bør udøves forsigtighed, når IntronA indgives i kombination med andre potentielt myelosuppressive midler.

Interferoner kan påvirke den oksidative metaboliske proces. Dette skal tages i betragtning ved samtidig behandling med præparater, der metaboliseres på denne måde, såsom xanthin-derivaterne theophyllin eller aminophyllin. Ved samtidig behandling med xanthin-præparater bør serum-theophyllin-niveau monitoreres og dosis om nødvendigt justeres.

Lungeinfiltrat, pneumonitis og pneumonia, undertiden resulterende i dødsfald, er sjældent blevet observeret hos interferon-alfa behandlede patienter, inklusive de, som er behandlet med IntronA. Ætiologien er ikke fastlagt. Disse symptomer er blevet rapporteret oftere, når shosaikoto, en kinesisk urtemedicin, gives samtidig med interferon-alfa (se pkt. 4.4).

Indgift af IntronA i kombination med andre kemoterapeutika (såsom Ara-C, cyclophosphamid, doxorubicin, teniposid) kan føre til forøget risiko for toksicitet (sværhedsgrad og varighed) (se pkt. 4.4).

Se tillige produktresumet for ribavirin hvis IntronA skal indgives i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatitis C.

Et klinisk forsøg der undersøgte kombinationen af telbivudin 600 mg dagligt og pegyleret interferon alfa-2a 180 mikrogram én gang ugentlig s.c., indikerer, at denne kombination er associeret med en øget risiko for udvikling af perifer neuropati. Mekanismen bag disse hændelser er ikke kendt (se punkterne 4.3, 4.4 og 4.5 i produktresumet for telbivudin). Derudover er telbivudins sikkerhed og virkning i kombination med interferoner ved behandling af kronisk hepatitis-B ikke blevet vist. Kombination af IntronA og telbivudin er derfor kontraindiceret (se pkt. 4.3).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/Kontraception til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende effektiv kontraception under behandlingen. Nedsat serum-estradiol- og -progesteronkoncentration har været rapporteret hos kvinder behandlet med human leukocyt-interferon.

IntronA skal anvendes med forsigtighed hos fertile mænd.

Kombinationsbehandling med ribavirin

Ribavirin forårsager alvorlige fosterskader ved anvendelse under graviditet. Den yderste forsigtighed skal udvises for at undgå graviditet hos kvindelige patienter eller hos partnere af mandlige patienter, der får IntronA i kombination med ribavirin. Fertile kvinder skal anvende effektiv antikonception under behandling og i 4 måneder efter behandlingen er afsluttet. Mandlige patienter eller deres kvindelige partnere skal anvende effektiv antikonception under behandling og i 7 måneder efter, behandlingen er afsluttet (Se produktresumet for ribavirin).

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af interferon alfa-2b hos gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. IntronA må kun anvendes under graviditet, hvis den mulige gavn berettiger den potentielle risiko for fosteret.

Kombinationsbehandling med ribavirin

Ribavirin-behandling er kontraindiceret, hos kvinder der er gravide.

Amning

Det vides ikke, om indholdsstofferne i præparatet udskilles i human mælk. På grund af risikoen for bivirkninger hos de ammede børn, bør amning afbrydes, før behandling påbegyndes.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Patienter bør informeres om, at de kan udvikle træthed, døsighed eller konfusion under behandling med IntronA, og derfor anbefales det, at de undgår at føre bil og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Se produktresuméet for ribavirin vedrørende ribavirinrelaterede bivirkninger, hvis IntronA skal indgives sammen med ribavirin til patienter med kronisk hepatitis C.

I kliniske undersøgelser foretaget i en lang række indikationer og i et bredt dosisområde (fra 6 MIE/m²/uge ved hårcelleleukæmi op til 100 MIE/m²/uge ved melanom) var de mest almindeligt rapporterede bivirkninger feber, træthed, hovedpine og myalgi. Feber og træthed var ofte reversible inden for 72 timer efter afbrydelse eller ophør af behandlingen.

Voksne

I kliniske undersøgelser udført hos patienter med hepatitis C, blev forsøgspersonerne behandlet med IntronA alene eller i kombination med ribavirin i et år. Alle patienter i disse undersøgelser fik 3 MIE IntronA tre gange om ugen. I **Tabel 1** er hyppigheden af patienter, der rapporterede (behandlingsrelaterede) bivirkninger, vist. Dette bygger på kliniske undersøgelser af naive patienter, der blev behandlet i et år. Sværhedsgraden var generelt let til moderat. De bivirkninger, der er listet i **Tabel 1**, er baseret på erfaringer fra kliniske undersøgelser og post-marketing. Inden for systemorganklasserne, er bivirkningerne listet under overskrifter efter hyppighed under anvendelse af følgende kategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1 Bivirkninger rapporteret ved kliniske undersøgelser eller efter markedsføring af IntronA alene eller i kombination med ribavirin	
Systemorganklasser	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme Meget almindelig: Almindelig: Ikke almindelig: Sjælden: Ikke kendt:	Pharyngitis*, viral infektion* Bronkitis, sinuitis, herpes simplex (resistent), rhinitis Bakterieinfektion Lungebetændelse [§] , sepsis Reaktivering af hepatitis B hos HCV/HBV co-inficerede patienter
Blod og lymfesystem Meget almindelig: Almindelig: Sjælden: Ikke kendt:	Leukopeni Trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni Aplastisk anæmi Pure red cell aplasia, idiopatisk trombocytopenisk purpura, trombotisk trombocytopenisk purpura
Immunsystemet[§] Meget sjælden: Ikke kendt:	Sarkoidose, forværring af sarkoidose Systemisk lupus erythematosus, vaskulitis, reumatoid arthritis (ny eller forværret), Vogt-Koyanagi-Harada syndrom, akutte overfølsomhedsreaktioner inklusive urticaria, angioødem, bronkokonstriktion, anafylakse [§]

Det endokrine system Almindelig: Meget sjælden:	Hypothyroidisme [§] , hyperthyroidisme [§] Diabetes, forværret diabetes
Metabolisme og ernæring Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden:	Anoreksi Hypokalcæmi, dehydrering, hyperurikæmi, tørst Hyperglykæmi, hypertriglyceridæmi [§] , øget appetit
Psykiske forstyrrelser[§] Meget almindelig: Almindelig: Sjælden: Meget sjælden: Ikke kendt:	Depression, søvnløshed, angst, følelsesmæssig ustabilitet*, agitation, nervøsitet Forvirring, søvnforstyrrelser, nedsat libido Selvmordstanker Selvmord, selvmordsforsøg, aggressiv adfærd (nogle gange rettet mod andre), psykose inklusive hallucinationer Morderiske tanker, ændring af mental tilstand [§] , mani, bipolare lidelser
Nervesystemet[§] Meget almindelig: Almindelig: Ikke almindelig: Meget sjælden: Ikke kendt:	Svimmelhed, hovedpine, koncentrationsbesvær, mundtørhed Tremor, paræstesi, hypæstesi, migræne, flushing, søvnighed, smagsforstyrrelser Perifer neuropati Cerebrovaskulær blødning, cerebrovaskulær iskæmi, kramper, bevidsthedsforstyrrelse, encefalopati Mononeuropatier, koma [§]
Øjne Meget almindelig: Almindelig: Sjælden: Ikke kendt:	Sløret syn Konjunktivitis, unormalt syn, forstyrrelse af tårekanalen, øjensmerte Retinal blødning [§] , retinopatier (inklusive makulært ødem), retinal arterie- eller veneobstruktion [§] , optisk neuritis, papilødem, tab af synsskarphed eller synsfelt, slørede pletter [§] Serøs nethindeløsning
Øre og labyrint Almindelig: Meget sjælden:	Vertigo, tinnitus Høretab, høreforstyrrelser
Hjerte Almindelig: Ikke almindelig: Sjælden: Meget sjælden: Ikke kendt:	Palpitation, takykardi Perikarditis Kardiomyopati Myokardieinfarkt, hjerteiskæmi Hjerteinsufficiens, perikardieeffusion, arytmie
Vaskulære sygdomme Almindelig: Meget sjælden:	Hypertension Perifer iskæmi, hypotension [§]
Luftveje, thorax og mediastinum Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden: Ikke kendt:	Dyspnø*, hoste* Epistaxis, respiratorisk forstyrrelse, forstoppet næse, rinoré, hoste uden slim Lungeinfiltrationer [§] , lungebetændelse [§] Lungefibrose, pulmonal arteriel hypertension [#]

Mave-tarmkanalen Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden: Ikke kendt:	Kvalme/opkastning, mavesmerte, diarré, stomatitis, dyspepsi Ulcerativ stomatitis, smerte i øvre højre kvadrant, glossitis, tandkødsbetændelse, forstoppelse, løs afføring Pancreatitis, iskæmisk colitis, ulcerativ colitis, tandkødsblødning Periodontallidelse (ikke specificeret andetsteds), tandlidelse (ikke specificeret andetsteds) [§] , pigmentering af tungen
Lever og galdeveje Almindelig: Meget sjælden:	Hepatomegali Hepatotoksicitet, (inklusive letale tilfælde)
Hud og subkutane væv Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden:	Alopeci, pruritus*, tør hud*, udslæt*, øget svedtendens Psoriasis (ny eller forværret) [§] , makulopapuløst udslæt, erytematøst udslæt, eksem, erytem, hudlidelser Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erytem multiforme
Knogler, led, muskler og bindevæv Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden:	Myalgi, artralgi, smerter i bevægeapparatet Arthritis Rabdomyolyse, myositis, benkræmper, rygsmerte
Nyrer og urinveje Almindelig: Meget sjælden:	Hyppig vandladning Nyresvigt, nyreinsufficiens, nefrotisk syndrom
Det reproduktive system og mammae Almindelig:	Amenorré, brystsmerte, dysmenore, menoragi, menstruationsforstyrrelser, vaginale lidelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Meget almindelig: Almindelig: Meget sjælden:	Inflammation på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet*, træthed, stivhed, feber [§] , influenzalignende symptomer [§] , asteni, irritabilitet, brystsmerte, utilpashed Smerte på injektionsstedet Nekrose på injektionsstedet, ansigtsødem
Undersøgelser Meget almindelig:	Vægttab

*Disse hændelser var kun almindelige med IntronA alene

[§]Se pkt. 4.4

[#]Vedrørende klassebetegnelse for interferonlægemidler: se pulmonal arteriel hypertension nedenfor

Disse bivirkninger er også rapporteret med IntronA alene.

Bivirkningerne, der ses ved hepatitis C, er repræsentative for dem, der rapporteres, når IntronA gives ved andre indikationer, med nogle forventede dosisrelaterede stigninger i incidensen. For eksempel var incidensen af træthed, feber, myalgi, neutropeni/anæmi, anoreksi, kvalme og opkastning, diarré, kulderystelser, influenzalignende symptomer, depression, alopeci, smagsforstyrrelser og svimmelhed i en undersøgelse af højdosis adjuverende IntronA-behandling hos patienter med melanom større end i hepatitis C undersøgelserne. Sværhedsgraden steg også med højdosis behandling (WHO Grad 3 og 4, i henholdsvis 66 % og 14 % af patienterne) sammenlignet med den lette til moderate sværhedsgrad, der sædvanligvis var forbundet med lavere doser. Bivirkninger blev almindeligvis kontrolleret ved dosisjustering.

Kardiovaskulære (CV) bivirkninger, specielt arytmier, syntes for det meste at være indbyrdes forbundet med tidligere CV sygdom og tidligere behandling med kardiotoxiske stoffer (se pkt. 4.4). Kardiomyopati, som kan være reversibel efter seponering af interferon alfa, er blevet rapporteret sjældent hos patienter uden tidligere observeret hjertesygdom (se pkt. 4.4).

Der er indberettet tilfælde af pulmonal arteriel hypertension (PAH) i forbindelse med lægemidler indeholdende interferon alfa, navnlig hos patienter med risikofaktorer for PAH (såsom portalhypertension, hivinfektion og cirrose). Hændelserne blev indberettet på forskellige tidspunkter, typisk flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen med interferon alfa.

Mange forskellige autoimmune og immunmedierede sygdomme er blevet rapporteret med alfa-interferoner inklusive thyroidealidelser, systemisk lupus erythematosus, reumatoid arthritis (ny eller forværret), idiopatisk og trombotisk trombocytopenisk purpura, vasculitis, neuropatier inklusive mononeuropatier (se også pkt. 4.4).

Klinisk signifikante laboratorieafvigelser er hyppigst set med doser større end 10 millioner IE dagligt og omfatter reduktion i antal af granulocytter og hvide blodlegemer, nedsat hæmoglobinniveau og trombocytaltal, øgning i basisk fosfatase, LDH, serum-kreatinin og serum-urinstof. Der er set moderat og sædvanligvis reversibel pancytopeni. Forøgelse i serum ALAT/ASAT (SGPT/SGOT)-koncentrationer er blevet observeret som en abnormitet hos nogle non-hepatitis personer samt hos nogle patienter med kronisk hepatitis B samtidig med udskillelse af viral DNA.

Børn og unge

Kronisk hepatitis C - Kombinationsbehandling med ribavirin

I kliniske undersøgelser med 118 børn og unge 3 til 16 år afbrød 6 % behandling på grund af bivirkninger. Generelt svarede bivirkningsprofilen i den begrænsede undersøgte børn og unge population til den profil, der er observeret hos voksne, selvom der er en specifik pædiatrisk bekymring vedrørende væksthæmning, såvel som nedsat højdepercentil (gennemsnitlig percentilreduktion på 9 percentil) og vægtpercentil (gennemsnitlig percentilreduktion på 13 percentil) blev observeret under behandling.

Inden for de 5 års opfølgning efter behandlingsperioden havde børnene en gennemsnitlig højde på 44. percentil, hvilket var under medianen af den normative population og mindre end deres gennemsnitlige *baseline*-højde (48. percentil). Tyve (21%) ud af 97 børn havde en > 15 percentilreduktion i højdepercentilen, hvoraf 10 ud af de 20 børn havde en > 30 percentilreduktion i deres højdepercentil fra starten af behandlingen til slutningen af langtidsopfølgningen (op til 5 år). Sluthøjden var tilgængelig for 14 af disse børn og viste, at 12 fortsat udviste manglende højdevækst > 15 percentiler 10-12 år efter afsluttet behandling. Under kombinationsbehandling i op til 48 uger med IntronA og ribavirin blev der observeret væksthæmning, som medførte reduceret sluthøjde hos nogle patienter. Reduktion i middelhøjdepercentil fra *baseline* til udgangen af langtidsopfølgningen var mest fremtrædende hos præpubertale børn (se pkt. 4.4).

Derudover blev selvmordstanker eller -forsøg rapporteret hyppigere sammenlignet med voksne patienter (2,4 % mod 1 %) under behandling og i den 6 måneder lange opfølgningsperiode efter behandling. Som hos voksne patienter oplevede børn og unge også andre psykiatriske bivirkninger (såsom depression, emotionel labilitet og søvnighed) (se pkt. 4.4). Derudover forekom lidelser på injektionsstedet, feber, anoreksi, opkastning og emotionel labilitet hyppigere hos børn og unge sammenlignet med voksne patienter. Dosisjusteringer var nødvendige hos 30 % af patienterne, mest almindeligt for anæmi og neutropeni.

De bivirkninger, der er listet i **Tabel 2**, er baseret på erfaringer fra to multicentre kliniske undersøgelser med børn og unge.

Bivirkningerne er listet efter hyppighed under overskrifterne indenfor systemorganklasserne. Følgende kategorier er anvendt: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 2 Bivirkninger rapporteret som værende meget almindelige eller almindelige i kliniske undersøgelser hos børn og unge behandlet med IntronA i kombination med ribavirin	
Systemorganklasser	Bivirkninger
Infektioner og parasitære sygdomme Meget almindelig: Almindelig:	Virusinfektion, pharyngitis Svampeinfektion, bakteriel infektion, lungeinfektion, otitis media, tand absces, herpes simplex, urinvejsinfektion, vaginitis, gastroenteritis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) Almindelig:	Neoplasme (uspecificeret)
Blod og lymfesystem Meget almindelig: Almindelig:	Anæmi, neutropeni Trombocytopeni, lymfadenopati
Det endokrine system Meget almindelig: Almindelig:	Hypothyroidisme [§] , Hypertyroidisme [§] , virilisering
Metabolisme og ernæring Meget almindelig: Almindelig:	Anoreksi Hypertriglyceridæmi [§] , hyperurikæmi, øget appetit
Psykiske forstyrrelser[§] Meget almindelig: Almindelig:	Depression, emotionel ustabilitet, søvnløshed Selvmordstanker, aggressiv reaktion, forvirring, adfærdforstyrrelser, agitation, søvngænger, angst, nervøsitet, søvnforstyrrelser, unormale drømme, apati
Nervesystemet[§] Meget almindelig: Almindelig:	Hovedpine, svimmelhed, Hyperkinesi, tremor, dysfoni, paræstesi, hypæstesi, hyperæstesi, koncentrationsbesvær, søvnighed
Øjne Almindelig:	Konjunktivitis, øjensmerte, unormalt syn, tårekirtelproblemer
Vaskulære sygdomme Almindelig:	Rødmen, bleghed
Luftveje, thorax og mediastinum Almindelig:	Dyspnø, takypnø, epistaxis, hoste, næseforstoppelse, næseirritation, næseflåd, nysen
Mave-tarmkanalen Meget almindelig: Almindelig:	Diarré, opkastning, kvalme, mavesmerte Mundsår, ulcerativ stomatitis, stomatitis, smerte i øvre højre kvadrant, dyspepsi, glossitis, gastroøsofageal reflux, rektale forstyrrelser, gastrointestinale forstyrrelser, forstoppelse, løs afføring, tandpine, tandproblemer
Lever og galdeveje Almindelig:	Unormal lever funktion
Hud og subkutane væv Meget almindelig: Almindelig:	Alopeeci, udslæt Fotosensitivitets reaktioner, makulopapuløst udslæt, eksem, akne, hudlidelse, neglelidelse, pigmentforandringer, pruritus, tør hud, erythem, blå mærker, øget svedtendens
Knogler, led, muskler og bindevæv Meget almindelig:	Artralgi, myalgi, smerte i bevægeapparatet

Nyrer og urinveje Almindelig:	Enuresis, vandladningsproblemer, urininkontinens
Det reproduktive system og mammae Almindelig:	<u>Kvinder</u> : amenorré, menoragi, menstruations forstyrrelser, vaginale problemer <u>Mænd</u> : testikelsmerter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Meget almindelig: Almindelig:	Inflammation på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet, træthed, stivhed, feber [§] , influenzalignende symptomer [§] , utilpashed, irritabilitet Brystsmerte, asteni, ødem, smerte på injektionsstedet
Undersøgelser Meget almindelig:	Nedsat væksthastighed (mindre højde og/eller vægt end alderssvarende) [§]
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer Almindelig:	Hudrifter

§ Se pkt. 4.4

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen meddelelser om tilfælde af overdosering, der har medført akutte kliniske symptomer. Som for ethvert farmakologisk aktivt stof er symptomatisk behandling med hyppig monitorering af vitale tegn og tæt observation af patienten dog indiceret.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: interferon alfa-2b, ATC-kode: L03A B05

IntronA er en steril, stabil, formulering af højt oprenset interferon alfa-2b produceret ved rekombinant DNA-teknik. Rekombinant interferon alfa-2b er et vandopløseligt protein med en molekylvægt på cirka 19.300 daltons. Det fås fra en klon af E.coli, som huser et genetisk fremstillet plasmid, hybridiseret med et interferon alfa-2b gen fra humane leukocytter.

Aktiviteten af IntronA udtrykkes i IE, med 1 mg af rekombinant interferon alfa-2b protein svarende til $2,6 \times 10^8$ IE. Internationale enheder fastsættes ved at sammenligne aktiviteten af rekombinant interferon alfa-2b med aktiviteten af den internationale referencestandard af human leukocyt interferon fastsat af verdenssundhedsorganisationen WHO.

Interferoner er en familie af små proteinmolekyler med molekylvægte på cirka 15.000-21.000 daltons. De produceres og udskilles af celler som respons på virale infektioner eller forskellige syntetiske og biologiske substanser. Tre væsentlige klasser af interferon er blevet identificeret: Alfa, beta og gamma. Disse tre hovedklasser er i sig selv ikke homogene og kan indeholde forskellige molekyletyper af interferon. Mere end 14 genetisk forskellige humane alfa interferoner er blevet identificeret. IntronA er blevet klassificeret som rekombinant interferon alfa-2b.

Interferoner udøver deres cellulære aktiviteter ved at binde sig til specifikke membranreceptorer på celleoverfladen. Humane interferonreceptorer isolerede fra humane lymfoblast (Daudi) celler synes at være stærkt asymmetriske proteiner. De udviser selektivitet over for humane, men ikke murine interferoner, og viser således artsspecificitet. Undersøgelser med andre interferoner har vist artsspecificitet. Imidlertid er visse abearter, såsom rhesus aber, modtagelige for farmakodynamisk stimulation ved udsættelse for human type 1 interferoner.

Resultaterne af adskillige undersøgelser antyder, at når interferon er bundet til cellemembranen starter en kompleks sekvens af intracellulære reaktioner, som omfatter induktion af visse enzymer. Det formodes, at denne proces, i det mindste delvis, er ansvarlig for de forskellige cellulære reaktioner på interferon, inklusiv hæmning af virusreplikation i virusinficerede celler, suppression af celledeling og sådanne immunmodulerende aktiviteter som øgning af den fagocytære aktivitet af makrofager og øgning af den specifikke cytotoxicitet af lymfocytter på målcellerne. Nogle eller alle af disse aktiviteter kan være medvirkende til interferons terapeutiske virkning.

Rekombinant interferon alfa-2b har vist antiproliferative virkninger i undersøgelser under anvendelse af både animale og humane cellekultursystemer, såvel som humane tumor xentotransplantater på dyr. Det har vist signifikant immunmodulerende aktivitet *in vitro*.

Rekombinant interferon alfa-2b hæmmer også viral replikation *in vitro* og *in vivo*. Skønt den nøjagtige antivirale virkningsmekanisme af rekombinant alfa-2b er ukendt, synes det at ændre værtscellemetabolismen. Denne virkning hæmmer virusreplikation, eller hvis replikation er i gang, er de dannede virioner ude af stand til at forlade cellen.

Kronisk hepatitis B

Nuværende kliniske erfaringer med patienter, som forbliver i interferon alfa-2b behandling i 4 til 6 måneder, viser, at behandlingen kan give elimination af serum HBV-DNA. Forbedring i leverhistologien er set. Hos voksne patienter med nedsættelse af HbeAg og HBV-DNA er set en signifikant reduktion i morbiditet og mortalitet.

Interferon alfa-2b (6 MIE/m² 3 gange om ugen i 6 måneder) er blevet givet til børn med kronisk aktiv hepatitis B. På grund af en metodesvagthed, kunne virkning ikke påvises. Herudover fik børn behandlet med interferon alfa-2b en nedsat væksthastighed og nogle tilfælde af depression sås.

Kronisk hepatitis C hos voksne patienter

Hos voksne patienter, som modtager interferon i kombination med ribavirin, er den opnåede vedvarende responsrate 47 %. Bedre virkning er blevet demonstreret med kombinationen af pegyleret interferon med ribavirin (vedvarende responsrate 61 % opnået i en undersøgelse udført hos naive patienter med en ribavirin dosis > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

IntronA alene eller i kombination med ribavirin er blevet undersøgt i 4 randomiserede fase III kliniske undersøgelser hos 2.552 interferon-naive patienter med kronisk hepatitis C. Undersøgelserne sammenlignede virkningen af IntronA anvendt alene eller i kombination med ribavirin. Virkning blev defineret som vedvarende virologisk respons 6 måneder efter afsluttet behandling. Patienter, der kunne indgå i disse undersøgelser, havde kronisk hepatitis C bekræftet ved en positiv HCV-RNA polymerasekædereaktions assay (PCR) (> 100 kopier/ml), en leverbiopsi i overensstemmelse med en histologisk diagnose med kronisk hepatitis uden anden årsag til den kroniske hepatitis, og abnorm serum ALAT.

IntronA blev indgivet i en dosis på 3 MIE 3 gange om ugen som monoterapi eller i kombination med ribavirin. De fleste patienter i disse kliniske undersøgelser blev behandlet i et år. Alle patienter blev fulgt i yderligere 6 måneder efter afsluttet behandling for bestemmelse af vedvarende virologisk respons. Vedvarende virologiske responsrater for behandlingsgrupper behandlet i et år med IntronA alene eller i kombination med ribavirin (fra to undersøgelser) er vist i **Tabel 3**.

Samtidig indgift af IntronA med ribavirin øgede virkningen af IntronA til mindst det dobbelte ved behandling af kronisk hepatitis C hos naive patienter. HCV genotype og *baseline* virusmængde er prognostiske faktorer, som er kendt for at kunne påvirke responsrater. Den øgede responsrate ved kombinationen af IntronA + ribavirin, sammenlignet med IntronA alene, er opretholdt på tværs af alle undergrupper. Den relative gevinst af kombinationsbehandling med IntronA + ribavirin er særlig signifikant i de undergrupper af patienter, der er vanskeligst at behandle (genotype 1 og høj virusmængde) (**Tabel 3**).

Responsrater i disse undersøgelser steg med compliance. Uafhængigt af genotype havde patienter, som fik IntronA i kombination med ribavirin og fik ≥ 80 % af deres behandling, et højere vedvarende respons 6 måneder efter 1 års behandling end dem, der anvendte < 80 % af deres behandling (56 % mod 32 % i undersøgelse C/I98-580).

Tabel 3 Vedvarende virologiske responsrater med IntronA + ribavirin (et års behandling) efter genotype og virusmængde			
HCV Genotype	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alle genotyper	16 %	41 %	47 %
Genotype 1	9 %	29 %	33 %
Genotype 1 ≤ 2 millioner kopier/ml	25 %	33 %	45 %
Genotype 1 > 2 millioner kopier/ml	3 %	27 %	29 %
Genotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MIE 3 gange om ugen)

I/R IntronA (3 MIE 3 gange om ugen) + ribavirin (1.000/1.200 mg/dag)

Samtidig infektion med HCV/hiv

Der har været udført to undersøgelser af patienter med samtidig infektion af hiv og HCV. I begge undersøgelser var patienter, der fik IntronA plus ribavirin overordnet mindre tilbøjelige til at respondere end patienter, der fik pegyleret interferon alfa-2b med ribavirin. Respons på behandlingen i begge disse undersøgelser er vist i **Tabel 4**. Undersøgelse 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiseret multicenterundersøgelse, der inkluderede 412 tidligere ubehandlede voksne patienter med kronisk hepatitis C, der samtidig var inficeret med hiv. Patienterne blev randomiseret til enten at få pegyleret interferon alfa 2b (1,5 μ g/kg/uge) plus ribavirin (800 mg/dag) eller IntronA (3 MIE TIW) plus ribavirin (800 mg/dag) i 48 uger med en opfølgingsperiode på 6 måneder. Undersøgelse 2 (P02080) var en randomiseret enkeltcenterundersøgelse, der inkluderede 95 tidligere ubehandlede voksne patienter med kronisk hepatitis C, der samtidig var inficeret med hiv. Patienterne blev randomiseret til at få enten pegyleret interferon alfa-2b (100 eller 150 μ g/uge baseret på vægt) plus ribavirin (800-1.200 mg/dag baseret på vægt) eller IntronA (3 MIE TIW) plus ribavirin (800-1.200 mg/dag baseret på vægt). Behandlingsvarigheden var 48 uger med en opfølgingsperiode på 6 måneder med undtagelse af de patienter, der var inficeret med genotype 2 og 3 og en virusbelastning < 800.000 IE/ml (Amplicor), som blev behandlet i 24 uger med en opfølgingsperiode på 6 måneder.

Tabel 4 Vedvarende virologisk respons baseret på genotype efter IntronA i kombination med ribavirin versus pegyleret interferon alfa-2b i kombination med ribavirin hos patienter med samtidig infektion af HCV/hiv						
	Undersøgelse 1¹			Undersøgelse 2²		
	peglyeret interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/uge) + ribavirin (800 mg)	IntronA (3 MIE TIW) + ribavirin (800 mg)	p værdi ^a	peglyeret interferon alfa-2b (100 eller 150 ^c µg/uge) + ribavirin (800-1.200 mg) ^d	IntronA (3 MIE TIW) + ribavirin (800-1.200 mg) ^d	p værdi ^b
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 = millioner internationale enheder; TIW = tre gange ugentlig.

a: p værdi baseret på Cochran-Mantel Haenszel Chi kvadrat-test.

b: p værdi baseret på chi-kvadrat-test.

c: forsøgspersoner < 75 kg fik 100 µg/uge peglyeret interferon alfa-2b og forsøgspersoner ≥ 75 kg fik 150 µg/uge peglyeret interferon alfa-2b.

d: ribavirin dosering var 800 mg for patienter < 60 kg, 1.000 mg for patienter 60-75 kg og 1.200 mg for patienter > 75 kg.

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

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

Relaps-patienter

I alt 345 interferon alfa relaps-patienter blev behandlet i to kliniske undersøgelser med IntronA monoterapi eller i kombination med ribavirin. Hos disse patienter øgede tillæg af ribavirin til IntronA helt op til 10 gange virkningen af IntronA anvendt alene i behandlingen af kronisk hepatitis C (48,6 % mod 4,7 %). Denne forøgelse af virkningen omfattede tab af serum HCV (< 100 kopier/ml ved PCR), forbedring i leverinflammation og normalisering af ALAT, og var opretholdt ved måling 6 måneder efter afsluttet behandling.

Langtidsdata

I en stor undersøgelse, blev 1.071 patienter inkluderet efter behandling i en tidligere ikke peglyeret interferon alfa-2b eller ikke peglyeret interferon alfa-2b/ribavirin undersøgelse for at evaluere varigheden af vedvarende virologisk respons og bestemme virkningen af fortsat viral negativitet på kliniske resultater. 462 patienter fuldførte mindst 5 års langtidsopfølgning, og kun 12 vedvarende respondenter ud af 492 fik tilbagefald under denne undersøgelse.

Kaplan-Meier estimatet for fortsat vedvarende respons over 5 år for alle patienter er 97 % med et 95 % konfidensinterval på [95 %, 99 %].

SVR efter behandling af kronisk HCV med ikke peglyeret interferon alfa-2b (med eller uden ribavirin) resulterer i langtidsclearance af virus, hvilket medfører resolution af den hepatiske infektion og klinisk 'helbredelse' af kronisk HCV. Dette udelukker dog ikke forekomsten af hepatiske hændelser hos patienter med cirrose (herunder hepatocellulært karcinom).

Kronisk hepatitis C hos børn og unge

Der er udført tre kliniske undersøgelser med børn og unge; to med standard-interferon og ribavirin og en med peglyeret interferon og ribavirin. Det var mindre sandsynligt, at patienter, der fik IntronA plus ribavirin, responderede, end patienter, der fik peglyeret interferon alfa-2b og ribavirin.

Børn og unge i alderen 3 til 16 år med kompenseret kronisk hepatitis C og påviselig HCV RNA (målt hos et centrallaboratorium ved brug af en forskningsbaseret RT-PCR-analyse) blev inkluderet i to multicenter undersøgelser og fik IntronA 3 MIE/m² tre gange om ugen plus ribavirin 15 mg/kg per dag

i 1 år efterfulgt af 6 måneders opfølgning efter behandling. I alt 118 patienter blev inkluderet: 57 % mænd, 80 % kaukasiske og 78 % genotype 1, 64 % i alderen ≤ 12 år. Den inkluderede population bestod hovedsageligt af børn med mild til moderat hepatitis C. I de to multicenterforsøg var vedvarende virologiske responsrater hos børn og unge svarede til dem, der sås hos voksne. Grundet manglende resultater fra de to multicenterforsøg for børn med alvorlig sygdomsprogression, samt muligheden for bivirkninger, bør forholdet mellem fordele og ulemper af kombinationen ribavirin og interferon alfa-2b overvejes nøje i denne population (se pkt. 4.1, 4.4 og 4.8).

Undersøgelsesresultater er opsummeret i **Tabel 5**.

Tabel 5 Vedvarende virologisk respons hos tidligere ubehandlede børn og unge	
	IntronA 3 MIE/m² 3 gange om ugen + ribavirin 15 mg/kg/dag
Samlet respons ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Antal (%) patienter

^a Defineret som HCV-RNA under detektionsgrænsen ved brug af en forskningsbaseret RT-PCR-analyse ved afslutningen af behandlingen og i opfølgningsperioden

Langtidsdata

Et fem-års langvarigt observatorisk opfølgningsstudie indrullerede 97 pædiatriske kronisk hepatitis C patienter, efter behandling i et standard-interferon multicenterforsøg. Halvfjerds procent (68/97) af alle indrullerede forsøgspersoner fuldførte undersøgelsen, hvoraf 75 % (42/56) var vedholdende respondenter. Formålet med undersøgelsen var årligt at vurdere varigheden af vedvarende virologisk respons (SVR) og vurdere virkningen af fortsat viral negativitet på de kliniske resultater hos patienter, der var vedholdende respondenter 24 uger efter behandling med interferon alfa-2b og ribavirin i 48-uger. Alle på nær en af de pædiatriske patienter forblev vedvarende virologisk respondenter under den langvarige opfølgning efter afslutning af behandling med interferon alfa-2b plus ribavirin. Kaplan-Meier estimatet for fortsat vedvarende respons i 5 år er 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] for pædiatriske patienter behandlet med interferon alfa-2b og ribavirin. Hertil kommer, at 98 % (51/52) med normale ALAT niveauer ved opfølgningsuge 24 havde normal ALAT-niveau ved deres sidste besøg. SVR efter behandling af kronisk HCV med ikke-pegylet interferon alfa-2b med ribavirin resulterede i langtids-clearance af virus, som resulterede i opløsning af den hepatiske infektion og klinisk 'helbredelse' af kronisk HCV. Dette udelukker dog ikke forekomsten af hepatiske hændelser hos patienter med cirrose (herunder hepatocellulært karcinom).

Resultater fra den kliniske undersøgelse med pegylet interferon alfa-2b og ribavirin

I et multicenterforsøg blev børn og unge i alderen 3 til 17 år med kompenseret kronisk hepatitis C og påviselig HCV-RNA behandlet med peginterferon alfa-2b 60 µg/m² én gang ugentligt plus ribavirin 15 mg/kg per dag i 24 eller 48 uger, baseret på HCV-genotype og virusbelastning ved *baseline*. Alle patienter skulle følges i 24 uger efter behandlingen. I alt 107 patienter fik behandling, hvoraf 52 % var kvinder, 89 % var kaukasiske, 67 % havde HCV-genotype 1, og 63 % var < 12 år. Populationen, der var tilmeldt, bestod hovedsageligt af børn med mild til moderat hepatitis C. På grund af mangel på data hos børn med svær sygdomsprogression og risikoen for bivirkninger skal forholdet mellem fordele og risici for kombinationen peginterferon alfa-2b og ribavirin overvejes nøje hos denne population (se pkt. 4.4. i produktresuméerne for peginterferon alfa-2b og ribavirin). Undersøgelsens resultater er sammenfattet i **Tabel 6**.

Tabel 6 Vedvarende virologisk responsrate (n,a,b (%)) hos tidligere ubehandlede børn og unge efter genotype og behandlingsvarighed – Alle forsøgspersoner n = 107		
	24 uger	48 uger
Alle genotyper	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotype 1	-	38/72 (53 %)
Genotype 2	14/15 (93 %)	-
Genotype 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotype 4	-	4/5 (80 %)

a: Respons på behandling blev defineret som ikke-detekterbar HCV-RNA ved uge 24 efter behandling, nedre detektionsgrænse = 125 IE/ml.

b: n = antallet af respondenter/antal patienter med given genotype, og fastsat behandlingsvarighed.

c: Patienter med genotype 3 og lav virusbelastning (< 600.000 IE/ml) skulle have behandling i 24 uger, mens patienter med genotype 3 og høj virusbelastning (≥ 600.000 IE/ml) skulle have behandling i 48 uger.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken af IntronA blev undersøgt hos raske forsøgspersoner efter enkelt doser på 5 millioner IE/m² og 10 millioner IE indgivet subkutant, ved doser på 5 millioner IE/m² indgivet intramuskulært og som en 30 minutters intravenøs infusion. De gennemsnitlige serumkoncentrationer af interferon efter subkutane og intramuskulære injektioner var sammenlignelige. C_{max} sås tre til 12 timer efter den laveste dosis og seks til otte timer efter den højeste dosis. Eliminationshalveringstiden af interferon-injektioner var henholdsvis cirka to til tre timer og seks til syv timer. Serumniveauerne var under detektionsgrænsen efter henholdsvis 16 og 24 timer efter injektionen. Både subkutan og intramuskulær indgift gav en biotilgængelighed på mere end 100 %.

Efter intravenøs indgift sås det maksimale interferonniveau (135-273 IE/ml) ved slutningen af infusionen, og herefter faldt det med en lidt hurtigere hastighed end efter subkutan eller intramuskulær indgift, idet det ikke kunne påvises fire timer efter infusion. Eliminationshalveringstiden var cirka to timer.

Urinkoncentrationen af interferon var under detektionsgrænsen efter indgift ved alle tre indgiftsmåder.

Undersøgelser af interferonneutraliserende faktor har været udført på serumprøver fra patienter, som fik IntronA i kliniske undersøgelser udført af Schering-Plough. Interferonneutraliserende faktorer er antistoffer, som neutraliserer den antivirale virkning af interferon. Den kliniske hyppighed af neutraliserende faktorer, som udvikledes hos cancerpatienter, der blev behandlet systemisk, var 2,9 % og hos patienter med kronisk hepatitis 6,2 %. De fundne titre var lave i næsten alle tilfælde og har normalt ikke medført tab af respons eller andre autoimmune fænomener. Hos patienter med hepatitis er der ikke observeret tab af respons, tilsyneladende på grund af de lave titre.

Børn og unge

Flerdosis farmakokinetiske egenskaber for IntronA injektionsvæske og ribavirin kapsler hos børn og unge med kronisk hepatitis C i alderen 5 til 16 år er opsummeret i **Tabel 7**. Farmakokinetikken for IntronA og ribavirin (dosis-normaliseret) er ens hos voksne og børn eller unge.

Tabel 7 Gennemsnitlig (% CV) flerdosis farmakokinetiske parametre for IntronA og ribavirin kapsler ved indgift til børn eller unge med kronisk hepatitis C		
PARAMETER	Ribavirin 15 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (n = 17)	IntronA 3 MIE/m ² 3 gange om ugen (n = 54)
T _{max} (timer)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Tilsyneladende clearance l/time/kg	0,27 (27)	Ikke udført

*AUC₁₂ (ng.time/ml) for ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IE.time/ml) for IntronA

Overførsel til sædvæske

Der er foretaget undersøgelser af overførsel af ribavirin via sæd. Ribavirin-koncentrationen i sædvæske er cirka to gange højere end i serum. Den systemiske eksponering for ribavirin er imidlertid blevet vurderet hos en kvindelig partner efter samleje med en behandlet patient, og den forbliver yderst begrænset sammenlignet med den terapeutiske plasma-koncentration af ribavirin.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Skønt interferon almindeligvis anerkendes som værende artsspecifik, blev toksikologiske undersøgelser i dyr udført. Injektioner med human rekombinant interferon alfa-2b i op til tre måneder har ikke vist tegn på toksicitet hos mus, rotter og kaniner. Daglige doser til cynomolgus aber med 20×10^6 IE/kg/dag i 3 måneder forårsagede ingen mærkbar toksicitet. Toksicitet blev påvist i aber, der fik 100×10^6 IE/kg/dag i 3 måneder.

I undersøgelser af interferon anvendelse i ikke-humane primater har forstyrrelser i menstruationscyklus været set (se pkt. 4.4).

Resultater fra dyrereproduktionsundersøgelser indikerer, at rekombinant interferon alfa-2b ikke var teratogent hos rotter eller kaniner, ej heller påvirkede det i skadelig grad graviditet, fosterudvikling eller reproduktionsevne i efterkommere af behandlede rotter. Interferon alfa-2b er vist til at have abortfremkaldende virkninger hos *Macaca mulatta* (rhesus aber) ved 90 og 180 gange den anbefalede intramuskulære eller subkutane dosis på 2 millioner IE/m². Abort blev observeret i alle dosisgrupper (7,5 millioner, 15 millioner og 30 millioner IE/kg), og var statistisk signifikant mod kontrolgruppen for medium- og højdosisgrupperne (svarende til 90 og 180 gange den anbefalede intramuskulære eller subkutane dosis på 2 millioner IE/m²). Høje doser af andre former af interferon alfa og beta er kendt for at producere dosisrelateret anovulatorisk og abortfremkaldende virkning hos rhesus aber.

Mutagenicitetsundersøgelser med interferon alfa-2b afslørede ingen bivirkninger.

IntronA plus ribavirin

Ingen undersøgelser er blevet udført i unge dyr med henblik på at undersøge virkningen af behandling med interferon alfa-2b på vækst, udvikling, seksuel modning og opførsel. Non-kliniske toksicitetsresultater i unge dyr viste en mindre dosisrelateret nedsættelse i den totale vækst hos neonatale rotter behandlet med ribavirin (se pkt. 5.3 af produktresuméet for Rebetol, hvis IntronA skal gives i kombination med ribavirin).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Dinatriumphosphat vandfri
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Dinatriumedetat

Natriumchlorid
M-cresol
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

2 år

Efter første anvendelse: Fysisk-kemisk stabilitet under brug er vist i 28 dage ved 2°C - 8°C. Fra et mikrobiologisk synspunkt kan produktet når det er åbnet opbevares i maksimalt 28 dage ved 2°C - 8°C. Andre opbevaringstider og betingelser under brugen sker på brugers ansvar. Inden for holdbarhedsperioden kan opløsningen under transport opbevares ved eller under 25°C i op til syv dage inden anvendelse. IntronA kan sættes tilbage i køleskab på et hvilket som helst tidspunkt i denne syv dages periode. Hvis præparatet ikke anvendes i løbet af denne syv dages periode, kan det ikke sættes tilbage i køleskabet, men skal destrueres.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Må ikke nedfryses.

For opbevaringsforhold for lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

2,5 ml opløsning (svarende til 25 MIE) er emballeret i et flerdosis hætteglas (type I glas), med en prop (halobutylgummi) i et aftageligt segl (aluminium) med en hætte (polypropylen).

IntronA fås som:

- Pakning med 1 hætteglas
- Pakning med 1 hætteglas, 6 injektionssprøjter a 1 ml, 6 kanyler og 12 renseservietter
- Pakning med 1 hætteglas, 6 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyler og kanylehætte og 12 renseservietter
- Pakning med 1 hætteglas, 6 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyler og 12 renseservietter
- Pakning med 2 hætteglas
- Pakning med 2 hætteglas, 12 injektionssprøjter a 1 ml, 12 kanyler og 24 renseservietter
- Pakning med 2 hætteglas, 12 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyler og kanylehætte og 24 renseservietter
- Pakning med 2 hætteglas, 12 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyler og 24 renseservietter
- Pakning med 12 hætteglas
- Pakning med 12 hætteglas, 72 injektionssprøjter a 1 ml, 72 kanyler og 144 renseservietter
- Pakning med 12 hætteglas, 72 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyler og kanylehætte og 144 renseservietter
- Pakning med 12 hætteglas, 72 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyler og 144 renseservietter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke alle formuleringer og styrker er hensigtsmæssige for visse indikationer. Vær sikker på at vælge en hensigtsmæssig formulering og styrke.

IntronA injektionsvæske-/infusionsvæske, opløsning kan injiceres direkte efter at den foreskrevne dosis er trukket op fra hætteglasset med en steril injektionssprøjte.

Detaljerede instruktioner til den subkutane anvendelse af præparatet følger med indlægssedlen (se ”Sådan injicerer du selv IntronA”).

Tilberedning af IntronA til intravenøs infusion: Infusionsvæsken bør tilberedes umiddelbart før brug. Enhver størrelse hætteglas kan anvendes til at måle den nødvendige dosis, men slutkoncentrationen af interferon i natriumchloridopløsning må ikke være mindre end 0,3 millioner IE/ml. Den beregnede mængde IntronA trækkes op af hætteglasset (glassene), tilsættes til 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske, opløsning i en PVC pose eller glasflaske til intravenøs anvendelse og indgives over 20 minutter

Intet andet lægemiddel må infunderes samtidig med IntronA.

I lighed med alle parenterale lægemidler undersøges IntronA, injektionsvæske-/infusionsvæske, opløsning visuelt for partikler og misfarvning før brugen. Opløsningen skal være klar og farveløs.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/99/127/027
EU/1/99/127/028
EU/1/99/127/029
EU/1/99/127/030
EU/1/99/127/043
EU/1/99/127/044
EU/1/99/127/048
EU/1/99/127/049
EU/1/99/127/050
EU/1/99/127/051
EU/1/99/127/052
EU/1/99/127/053

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 9. marts 2000

Dato for seneste fornyelse: 9. marts 2010

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Brinny)
Brinny
Innishannon
Co. Cork
Irland

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

IntronA 3 millioner IE/0,5 ml injektionsvæske/infusionsvæske, opløsning
interferon alfa-2b

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 3 millioner IE interferon alfa-2b i 0,5 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: dinatriumphosphat vandfri, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumedetat, natriumchlorid, m-cresol, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

3 millioner IE/0,5 ml injektionsvæske eller til infusionsvæske

1 endosis hætteglas

1 endosis hætteglas, 1 injektionssprøjte a 1 ml, 1 kanyler og 1 renseserviet

6 endosis hætteglas, 6 injektionssprøjter a 1 ml, 6 kanyler og 6 renseservietter

12 endosis hætteglas, 12 injektionssprøjter a 1 ml, 12 kanyler og 12 renseservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan eller intravenøs anvendelse.

Fortyndes før intravenøs anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Efter optrækning af dosis, skal eventuel restopløsning bortkastes.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/99/127/011 1 endosis hætteglas
EU/1/99/127/012 1 endosis hætteglas, 1 injektionssprøjte a 1 ml, 1 kanyler og 1 renseserviet
EU/1/99/127/013 6 endosis hætteglas, 6 injektionssprøjter a 1 ml, 6 kanyler og 6 renseservietter
EU/1/99/127/014 12 endosis hætteglas, 12 injektionssprøjter a 1 ml, 12 kanyler og 12 renseservietter.

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

IntronA 3 MIE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Hætteglas etiket****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

IntronA 3 millioner IE/0,5 ml injektionsvæske/infusionsvæske, opløsning
interferon alfa-2b
s.c./i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

3 millioner IE/0,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

IntronA 5 millioner IE/0,5 ml injektionsvæske/infusionsvæske, opløsning
interferon alfa-2b

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 5 millioner IE interferon alfa-2b i 0,5 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: dinatriumphosphat vandfri, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumedetat, natriumchlorid, m-cresol, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 millioner IE/0,5 ml injektionsvæske eller til infusionsvæske

1 endosis hætteglas

1 endosis hætteglas, 1 injektionssprøjte a 1 ml, 1 kanyler og 1 renseserviet

6 endosis hætteglas, 6 injektionssprøjter a 1 ml, 6 kanyler og 6 renseservietter

12 endosis hætteglas, 12 injektionssprøjter a 1 ml, 12 kanyler og 12 renseservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan eller intravenøs anvendelse.

Fortyndes før intravenøs anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Efter optrækning af dosis, skal eventuel restopløsning bortkastes.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/99/127/015 1 endosis hætteglas
EU/1/99/127/016 1 endosis hætteglas, 1 injektionssprøjte a 1 ml, 1 kanyler og 1 renseserviet
EU/1/99/127/017 6 endosis hætteglas, 6 injektionssprøjter a 1 ml, 6 kanyler og 6 renseservietter
EU/1/99/127/018 12 endosis hætteglas 12 injektionssprøjter a 1 ml, 12 kanyler og 12 renseservietter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

IntronA 5 MIE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Hætteglas etiket****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

IntronA 5 millioner IE/0,5 ml injektionsvæske/infusionsvæske, opløsning
interferon alfa-2b
s.c./i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

5 millioner IE/0,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

IntronA 10 millioner IE/ml injektionsvæske/infusionsvæske, opløsning
interferon alfa-2b

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 10 millioner IE interferon alfa-2b i 1 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: dinatriumphosphat vandfri, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumedetat, natriumchlorid, m-cresol, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 millioner IE/ml injektionsvæske eller til infusionsvæske

1 endosis hætteglas

1 endosis hætteglas, 1 injektionssprøjte a 2 ml, 1 kanyl og 1 renseserviet

6 endosis hætteglas, 6 injektionssprøjter a 2 ml, 6 kanyler og 6 renseservietter

12 endosis hætteglas, 12 injektionssprøjter a 2 ml, 12 kanyler og 12 renseservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan eller intravenøs anvendelse.

Fortyndes før intravenøs anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Efter optrækning af dosis, skal eventuel restopløsning bortkastes.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/99/127/019 1 endosis hætteglas
EU/1/99/127/020 1 endosis hætteglas, 1 injektionssprøjte a 2 ml, 1 kanyler og 1 renseserviet
EU/1/99/127/021 6 endosis hætteglas, 6 injektionssprøjter a 2 ml, 6 kanyler og 6 renseservietter
EU/1/99/127/022 12 endosis hætteglas, 12 injektionssprøjter a 2 ml, 12 kanyler og 12 renseservietter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

IntronA 10 MIE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Hætteglas etiket****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

IntronA 10 millioner IE/ml injektionsvæske/infusionsvæske, opløsning
interferon alfa-2b
s.c./i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10 millioner IE/ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

IntronA 18 millioner IE/3 ml injektionsvæske/infusionsvæske, opløsning
interferon alfa-2b

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 18 millioner IE interferon alfa-2b i 3 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: dinatriumphosphat vandfri, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumedetat, natriumchlorid, m-cresol, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

18 millioner IE/3 ml injektionsvæske eller til infusionsvæske
1 flerdosis hætteglas
1 flerdosis hætteglas, 6 injektionssprøjter a 1 ml, 6 kanyler og 12 renseservietter
1 flerdosis hætteglas, 6 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyle og kanylehætte og 12 renseservietter
2 flerdosis hætteglas
2 flerdosis hætteglas, 12 injektionssprøjter a 1 ml, 12 kanyler og 24 renseservietter
2 flerdosis hætteglas, 12 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyle og kanylehætte og 24 renseservietter
12 flerdosis hætteglas
12 flerdosis hætteglas, 72 injektionssprøjter a 1 ml, 72 kanyler og 144 renseservietter
12 flerdosis hætteglas, 72 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyle og kanylehætte og 144 renseservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan eller intravenøs anvendelse.
Fortyndes for intravenøs anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/99/127/023 1 flerdosis hætteglas
EU/1/99/127/024 1 flerdosis hætteglas, 6 injektionssprøjter a 1 ml, 6 kanyler og 12 renseservietter
EU/1/99/127/045 1 flerdosis hætteglas, 6 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyle og kanylehætte og 12 renseservietter
EU/1/99/127/025 2 flerdosis hætteglas
EU/1/99/127/041 2 flerdosis hætteglas, 12 injektionssprøjter a 1 ml, 12 kanyler og 24 renseservietter
EU/1/99/127/046 2 flerdosis hætteglas, 12 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyle og kanylehætte og 24 renseservietter
EU/1/99/127/026 12 flerdosis hætteglas
EU/1/99/127/042 12 flerdosis hætteglas, 72 injektionssprøjter a 1 ml, 72 kanyler og 144 renseservietter
EU/1/99/127/047 12 flerdosis hætteglas, 72 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyle og kanylehætte og 144 renseservietter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

IntronA 18 MIE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Hætteglas etiket****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

IntronA 18 millioner IE/3 ml injektionsvæske/infusionsvæske, opløsning
interferon alfa-2b
s.c./i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

18 millioner IE/3 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

IntronA 25 millioner IE/2,5 ml injektionsvæske/infusionsvæske, opløsning
interferon alfa-2b

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 25 millioner IE interferon alfa-2b i 2,5 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: dinatriumphosphat vandfri, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumedetat, natriumchlorid, m-cresol, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

25 millioner IE/2,5 ml injektionsvæske eller til infusionsvæske
1 flerdosis hætteglas
1 flerdosis hætteglas, 6 injektionssprøjter a 1 ml, 6 kanyler og 12 renseservietter
1 flerdosis hætteglas, 6 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyle og kanylehætte og 12 renseservietter
1 flerdosis hætteglas, 6 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyle og 12 renseservietter
2 flerdosis hætteglas
2 flerdosis hætteglas, 12 injektionssprøjter a 1 ml, 12 kanyler og 24 renseservietter
2 flerdosis hætteglas, 12 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyle og kanylehætte og 24 renseservietter
2 flerdosis hætteglas, 12 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyle og 24 renseservietter
12 flerdosis hætteglas
12 flerdosis hætteglas, 72 injektionssprøjter a 1 ml, 72 kanyler og 144 renseservietter
12 flerdosis hætteglas, 72 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyle og kanylehætte og 144 renseservietter
12 flerdosis hætteglas, 72 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyle og 144 renseservietter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan eller intravenøs anvendelse.
Fortyndes før intravenøs anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/99/127/027 1 flerdosis hætteglas
EU/1/99/127/028 1 flerdosis hætteglas, 6 injektionssprøjter a 1 ml, 6 kanyler og 12 renseservietter
EU/1/99/127/048 1 flerdosis hætteglas, 6 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyle og kanylehætte og 12 renseservietter
EU/1/99/127/051 1 flerdosis hætteglas, 6 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyle og 12 renseservietter
EU/1/99/127/029 2 flerdosis hætteglas
EU/1/99/127/043 2 flerdosis hætteglas, 12 injektionssprøjter a 1 ml, 12 kanyler og 24 renseservietter
EU/1/99/127/049 2 flerdosis hætteglas, 12 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyle og kanylehætte og 24 renseservietter
EU/1/99/127/052 2 flerdosis hætteglas, 12 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyle og 24 renseservietter
EU/1/99/127/030 12 flerdosis hætteglas
EU/1/99/127/044 12 flerdosis hætteglas, 72 injektionssprøjter a 1 ml, 72 kanyler og 144 renseservietter
EU/1/99/127/050 12 flerdosis hætteglas, 72 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyle og kanylehætte og 144 renseservietter
EU/1/99/127/053 12 flerdosis hætteglas, 72 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyle og 144 renseservietter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

IntronA 25 MIE

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Hætteglas etiket****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

IntronA 25 millioner IE/2,5 ml injektionsvæske/infusionsvæske, opløsning
interferon alfa-2b
s.c./i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

25 millioner IE/2,5 ml

6. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

IntronA 3 millioner IE/0,5 ml injektionsvæske-/infusionsvæske, opløsning interferon alfa-2b

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere du vil vide.
- Lægen har ordineret IntronA til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage IntronA
3. Sådan skal du tage IntronA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

IntronA (interferon alfa-2b) supplerer reaktionen fra kroppens immunsystem med henblik på at bekæmpe infektioner og alvorlige sygdomme.

IntronA anvendes hos voksne patienter til at behandle visse lidelser, der påvirker blodet, knoglemarven, lymfekirtler eller huden og kan spredes i kroppen. Omfattet er hårcelleleukæmi, kronisk myeloid leukæmi, myelomatose, follikulært lymfom, karcinoid tumor og malignt melanom.

IntronA anvendes også hos voksne patienter til behandling af kronisk hepatitis B og C, der er virusinfektioner i leveren.

IntronA anvendes i kombination med ribavirin hos børn i alderen 3 år eller ældre og unge, som har tidligere ubehandlet kronisk hepatitis C.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage IntronA

Tag ikke IntronA

- hvis du er allergisk over for interferon eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis du har alvorlig hjertesygdom.
- hvis du har dårlig nyre- eller leverfunktion.
- hvis du har fremskreden ubehandlet (ukontrolleret) leversygdom.
- hvis du har leverbetændelse og er blevet behandlet for nylig med medicin, der undertrykker immunsystemet (andet end korttidsbehandling med cortisonlignende medicin).
- hvis du tidligere har haft anfald (kramper).
- hvis du tidligere har haft autoimmun sygdom, eller har fået en organtransplantation og anvender medicin, der undertrykker dit immunsystem (dit immunsystem hjælper med at beskytte dig mod infektioner).
- hvis du har en sygdom i skjoldbruskkirtlen, der ikke er velkontrolleret.
- hvis du er i behandling med telbivudin (se punktet "Brug af anden medicin sammen med IntronA").

Børn og unge:

- hvis du har haft alvorlig nervøs eller mental sygdom, såsom alvorlig depression eller selvmordstanker.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager IntronA.

- hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid (se punktet ”Graviditet og amning”).
- hvis du er i behandling for mental sygdom eller tidligere har fået behandling for anden nervøs eller mental lidelse herunder depression (såsom følelse af tristhed, modløshed) eller selvmords- eller drabstanker (se punkt 4 ”Bivirkninger”). Anvendelse af interferon alfa-2b hos børn og unge med nuværende eller tidligere alvorlige psykiske forstyrrelser er kontraindiceret (se punktet ”Tag ikke IntronA”).
- hvis du har skrumpelever eller andre leversygdomme (ud over hepatitis B eller C).
- hvis du har psoriasis, kan den forværres under behandling med IntronA.
- når du får IntronA, kan du midlertidigt have en større risiko for at få en infektion. Spørg din læge til råds, hvis du tror, at du er ved at få en infektion.
- hvis du udvikler symptomer i forbindelse med en forkølelse eller anden luftvejsinfektion, såsom feber, hoste eller besvær med vejtrækningen, så fortæl din læge det.
- hvis du bemærker usædvanlig blødning eller blå mærker, så spørg straks din læge til råds.
- hvis du udvikler symptomer på en alvorlig allergisk reaktion (såsom vejtrækningsbesvær, hiven efter vejret eller udslæt) under behandling med denne medicin, så søg straks lægehjælp.
- hvis du også behandles for hiv (se punktet ”Brug af anden medicin sammen med IntronA”).
- hvis du har eller har haft en infektion med hepatitis B-virus, da din læge måske vil overvåge dig tættere.
- hvis du har fået foretaget en organtransplantation, enten af nyre eller lever, kan interferon-behandling øge risikoen for afstødning. Dette skal diskuteres med din læge.

Tand- og tandkødslidelser, som kan lede til tab af tænder, er blevet rapporteret hos patienter, der fik IntronA og ribavirin kombinationsbehandling. Herudover kan mundtørhed have en skadelig virkning på tænder og mundslimhinder under langtidsbehandling med kombinationen af IntronA og ribavirin. Du bør børste dine tænder omhyggeligt to gange dagligt og få foretaget regelmæssige tandeftersyn. Nogle patienter kan desuden kaste op. Hvis du gør det, så husk at skylle munden omhyggeligt bagefter.

Fortæl din læge, hvis du nogensinde har haft et hjerteanfald eller en hjertelidelse; hvis du tidligere har haft vejtrækningsbesvær eller lungebetændelse, problemer med blodstørkningen, leverfunktionen, thyroidealidelser, diabetes, eller højt eller lavt blodtryk.

Fortæl din læge, hvis du nogensinde er blevet behandlet for depression eller andre psykiske lidelser, forvirring, bevidstløshed, selvmordstanker eller selvmordsforsøg, eller tidligere har haft et misbrug (f.eks. af alkohol eller stoffer).

Det er vigtigt at fortælle din læge, hvis du tager den kinesiske urtemedicin shosaikoto.

Brug af anden medicin sammen med IntronA

IntronA vil forøge virkningerne af stoffer, der hæmmer dit nervesystem, muligvis ved at forårsage døsighed. Spørg derfor din læge eller apotekspersonalet til råds om indtagelse af alkoholiske drikkevarer eller anvendelse af sovepiller, beroligende eller stærkt smertestillende medicin.

Fortæl din læge, om du anvender theophyllin eller aminophyllin for astma, og om al anden medicin, du anvender, eller for nylig har anvendt, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler, idet dosis af visse lægemidler eventuelt skal justeres, mens du behandles med IntronA.

Patienter, som også har hiv-infektion: Mælkesyreacidose og nedsat leverfunktion er bivirkninger, som er forbundet med højaktiv anti-retroviral terapi (HAART), en hiv-behandling. Hvis du modtager HAART, kan tilføjelse af IntronA og ribavirin øge din risiko for mælkesyreacidose og leversvigt. Din

læge vil kontrollere dig for sygdomstegn og symptomer på disse tilstande (Læs endelig også ribavirin indlægssedlen). Patienter behandlet med IntronA og ribavirin kombinationsbehandling og zidovudin kan herudover have en øget risiko for at udvikle anæmi (lavt antal røde blodceller).

Hvis du tager telbivudin sammen med pegyleret interferon alfa-2a eller en anden form for interferonmedicin til injektion, har du større risiko for at udvikle perifer neuropati (følelsesløshed, snurrende og/eller brændende fornemmelse i arme og/eller ben). Denne bivirkning kan også være mere alvorlig. Kombinationen af IntronA og telbivudin er derfor kontraindiceret.

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Brug af IntronA sammen med mad, drikke og alkohol

Din læge kan anbefale dig at drikke ekstra væske for at hjælpe med at forebygge lavt blodtryk.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. I undersøgelser på drægtige dyr har interferoner undertiden forårsaget abort. Virkningen på graviditet hos mennesker er ukendt.

Hvis du har fået foreskrevet IntronA i kombination med ribavirin, kan ribavirin være yderst skadelig for et ufødt barn, og både kvindelige og mandlige patienter skal derfor tage særlige forholdsregler i deres seksuelle aktivitet, hvis der er nogen mulighed for, at en graviditet kan opstå:

- hvis du er en **pige** eller **kvinde** i den fødedygtige alder, skal du have en negativ graviditetstest før behandling, hver måned under behandling og i 4 måneder efter behandlingen er stoppet. Du skal anvende effektiv antikonception i den periode, hvor du tager ribavirin, og i 4 måneder efter behandlingen er afsluttet. Du kan diskutere dette med din læge.
- hvis du er en **mand**, der tager ribavirin, så hav ikke samleje med en gravid kvinde, medmindre du bruger kondom. Dette vil reducere muligheden for, at ribavirin efterlades i kvindens krop. Hvis din kvindelige partner ikke er gravid nu, men er i den fødedygtige alder, skal hun testes for graviditet hver måned under behandling, og i 7 måneder efter behandlingen er stoppet. Du kan diskutere dette med din læge. Hvis du er en mandlig patient, skal du eller din partner bruge effektiv antikonception i den periode, du tager ribavirin og i 7 måneder efter behandlingen er stoppet. Du kan diskutere dette med din læge.

Det er uvist, om dette lægemiddel udskilles i mælken hos mennesker. Am derfor ikke et spædbarn, hvis du tager IntronA. I kombinationsbehandling med ribavirin, bemærk da de respektive informerende tekster vedrørende lægemidler indeholdende ribavirin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kør ikke bil og betjen ikke værktøj eller maskiner, hvis du bliver døsigt, træt eller forvirret af denne medicin.

IntronA indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per 0,5 ml, dvs. det er i det væsentlige "natrium-fri".

3. Sådan skal du tage IntronA

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Din læge har ordineret IntronA specielt til dig og din nuværende tilstand; del ikke denne medicin med andre.

Din læge har bestemt den nøjagtige dosering for indgift af IntronA efter dit individuelle behov. Doseringen vil afhænge af sygdommen, der behandles.

Hvis du selv injicerer IntronA, så vær sikker på, at den dosis, der er blevet foreskrevet til dig, angives tydeligt på den lægemiddelpakning, du modtager. Doser, der skal indgives 3 gange om ugen, gives bedst hver anden dag.

Den sædvanlige begyndelsesdosis for hver sygdom angives nedenfor, men de individuelle doser kan variere, og lægen kan ændre din dosis på grund af dit specielle behov:

Kronisk hepatitis B: 5 til 10 millioner IE 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Kronisk hepatitis C: *Voksne* - 3 millioner IE 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden) i kombination med ribavirin eller alene. *Børn og unge i alderen 3 år eller ældre* - 3 millioner IE/m² 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden) i kombination med ribavirin (se venligst også ribavirin indlægssedlen).

Hårcelleleukæmi: 2 millioner IE/m² 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Kronisk myeloid leukæmi: 4-5 millioner IE/m² daglig injiceret subkutan (under huden).

Myelomatose: 3 millioner IE/m² 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Follikulært lymfom: Supplerende til kemoterapi, 5 millioner IE 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Carcinoid tumor: 5 millioner IE 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Malignt melanom: Induktionsbehandling: 20 millioner IE/m² intravenøst givet daglig i 5 dage om ugen i en 4 ugers periode. Vedligeholdelsesbehandling: 10 millioner IE/m² 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Din læge kan ordinere en anden dosis af IntronA alene eller i kombination med andre lægemidler (såsom cytarabin, ribavirin). Hvis du har fået ordineret IntronA i kombination med et andet lægemiddel, så læs venligst også indlægssedlen for det lægemiddel, der skal anvendes i kombinationen. Din læge vil bestemme den nøjagtige dosering og kur afhængig af dit behov. Hvis du mener, at virkningerne af IntronA er for kraftige eller for svage, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet herom.

Subkutan anvendelse:

IntronA er sædvanligvis beregnet til subkutan anvendelse. Dette betyder, at IntronA injiceres med en kort kanyle i fedtvævet lige under huden. Hvis du selv injicerer denne medicin, vil du blive instrueret i at tilberede og indgive injektionen. Detaljerede vejledninger i subkutan indgift gives med denne indlægsseddel (se punktet "Sådan injicerer du selv IntronA" sidst i indlægssedlen).

Intravenøs infusion:

Infusionsvæsken skal tilberedes umiddelbart før brug. Enhver størrelse hætteglas kan anvendes til at måle den nødvendige dosis, men slutkoncentrationen af interferon i natriumchloridinjektionsvæsken må ikke være under 0,3 millioner IE/ml. Den beregnede mængde IntronA trækkes op af hætteglasset (glassene), tilsættes til 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske i en PVC-pose eller glasflaske til intravenøs anvendelse og indgives over 20 minutter.

Intet andet lægemiddel må infunderes samtidig med IntronA.

En dosis af IntronA gives på hver fastlagt dag. IntronA gives enten dagligt (5 eller 7 gange ugentligt), eller tre gange ugentlig, hveranden dag, for eksempel mandag, onsdag og fredag. Interferoner kan forårsage usædvanlig træthed; hvis du selv injicerer denne medicin, eller giver den til et barn, bør du gøre det før sengetid.

Anvend IntronA nøjagtigt som foreskrevet af din læge. Overskrid ikke den anbefalede dosering, og anvend IntronA så længe som ordineret.

Hvis du har taget for meget IntronA

Kontakt snarest muligt din læge eller sygeplejersken.

Hvis du har glemt at tage IntronA

Hvis du selv injicerer behandlingen, eller hvis du tager dig af et barn, der anvender IntronA i kombination med ribavirin, så injicer den anbefalede dosis, så snart du husker det og fortsæt behandlingen som sædvanligt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Hvis du skal injicere dette lægemiddel hver dag, og du ved et uheld kommer til at springe en hel dagsdosis over, så fortsæt behandling med den sædvanlige dosis næste dag. Kontakt din læge eller apotekspersonalet efter behov.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Selv om ikke alle disse bivirkninger forekommer, kan de, hvis de forekommer, kræve medicinsk overvågning.

Psykiske sygdomme og sygdomme i centralnervesystemet:

Nogle mennesker bliver deprimerede, når de anvender IntronA alene eller i kombinationsbehandling med ribavirin, og i nogle tilfælde har personer haft tanker om at true andre mennesker på livet, selvmordstanker eller aggressiv opførsel (sometider rettet mod andre). Nogle patienter har endda begået selvmord. Søg endelig akut hjælp, hvis du bemærker, at du bliver deprimeret eller har selvmordstanker eller ændrer din opførsel. Du kunne overveje at bede et familiemedlem eller en nær ven hjælpe dig med at være opmærksom på tegn på depression eller ændringer i din opførsel.

Børn og teenagere er særligt udsatte for at udvikle depression, når de behandles med IntronA og ribavirin. Pårørende til børn og unge skal straks kontakte læge eller skadestue, hvis de bemærker nogen som helst tegn på usædvanlig opførsel, depression eller aggressiv adfærd rettet mod sig selv eller andre.

Vækst og udvikling (børn og teenagere):

I løbet af det ene år i kombinationsbehandling med IntronA og ribavirin voksede nogle børn og unge ikke eller havde ikke den vægtstigning, som var forventet. Nogle børn nåede ikke den forventede højde inden for 10-12 år efter behandlingen.

Hvis en af følgende bivirkninger forekommer, så ophør med at anvende IntronA og kontakt omgående din læge eller tag på skadestuen på det nærmeste hospital:

- hævelse af hænder, fødder, ankler, ansigt, læber, mund eller hals, hvilket kan give besvær med at synke eller trække vejret; kløende udslæt; besvimelse.

Disse er alle meget alvorlige bivirkninger. Hvis du har dem, kan du have fået en alvorlig allergisk reaktion over for IntronA. Du kan have behov for hurtig lægehjælp eller hospitalsindlæggelse. Disse meget alvorlige bivirkninger er meget sjældne.

Kontakt din læge så hurtigt som muligt, hvis en af følgende bivirkninger forekommer:

- brystsmerte eller vedvarende og svær hoste; uregelmæssige eller hurtige hjerteslag; åndedrætsbesvær, forvirring, besvær med at forblive opmærksom, følelsesløshed eller prikkende fornemmelse eller smerte i hænder eller fødder; anfald (kramper); besvær med at sove, tænke eller koncentrere sig, ændret mental status; selvmordstanker, selvmordsforsøg, ændret opførsel eller aggressiv opførsel (sometider rettet mod andre); hallucinationer; kraftig mavesmerte; sorte eller tjærelignende afføringer; blod i afføring eller urin, kraftig næseblod; voksagtig bleghed, højt sukkerniveau i blodet, feber eller kulderystelser begyndende efter få ugers behandling, lavtsiddende ryg- eller sidesmerte, vanskelig vandladning, problemer med dine øjne, syn eller hørelse, høretab, kraftig eller smertefuld rødme eller ømhed på din hud eller slimhinde.

Ovennævnte kan være tegn på alvorlige bivirkninger, som kan kræve hurtig lægehjælp. Din læge vil undersøge dit blod for at sikre, at antallet af hvide blodlegemer (celler, som bekæmper infektion) og røde blodlegemer (celler, som bærer jern og ilt), blodplader (blodstørkningsceller) og andre laboratorieværdier er på acceptable niveauer. Der er set moderat og sædvanligvis reversibel reduktion i alle 3 blodbestanddele - hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader.

I begyndelsen af behandlingen med IntronA kan du få en influenzalignende reaktion med feber, træthed, hovedpine, muskelømhed, ledsmerter og kulderystelser. Din læge kan anbefale, at du tager paracetamol, hvis du udvikler disse symptomer.

Mulige bivirkninger er anført nedenfor og grupperet efter hyppighed:

Meget	(påvirker flere end 1 af 10 brugere)
almindelig	
Almindelig	(påvirker 1 til 10 af 100 brugere)
Ikke almindelig	(påvirker 1 til 10 af 1.000 brugere)
Sjælden	(påvirker 1 til 10 af 10.000 brugere)
Meget sjælden	(påvirker mindre end 1 af 10.000 brugere)
Ikke kendt	(frekvensen kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret

Meget almindelige bivirkninger:

smerte, hævelse og rødme eller hudskade på injektionsstedet, hårtab, svimmelhed, ændret appetit, mave- eller abdominalsmerter, diarré, kvalme (følelse af at være syg), virusinfektion, depression, emotionel ustabilitet, søvnløshed, angst, ondt i halsen og smertefuld synken, træthed, kulderystelse/stivhed, feber, influenzalignende reaktion, følelse af generelt ubehag, hovedpine, vægttab, opkastning, irritabilitet, svaghed, humørsvingninger, hoste (i nogle tilfælde kraftig), kortåndethed, kløe, tør hud, udslæt, pludselig og kraftig muskelsmerte, ledsmerter, smerte i bevægeapparatet, ændringer i laboratorieblodværdier inklusive nedsat antal hvide blodlegemer. Nogle børn har haft et fald i deres væksthastighed (højde og vægt).

Almindelige bivirkninger:

tørst, dehydrering, højt blodtryk, migræne, opsvulmede kirtler, rødmen, menstruationslidelser, nedsat seksuallyst, vaginallidelse, brystsmerte, testikelsmerte, skjoldbruskkirtel-lidelser, rødt tandkød, mundtørhed, rødme eller ømhed af mund eller tunge, tandpine eller tandlidelse, forkølelsessår (herpes simplex), ændret smagsopfattelse, mavetilfælde, halsbrand (dyspepsi), forstoppelse, forstørret lever (leverlidelser, undertiden alvorlige), løse afføringer, sengevædning hos børn, bihulebetændelse, bronkitis, øjensmerte, problemer med dine tårekanaler, konjunktivitis ("røde øjne"), uro, søvnighed, søvngænger, adfærdsproblemer, nervøsitet, tæt eller løbende næse, nysen, hurtigt åndedræt, bleg eller rødmende hud, blå mærker, hud- eller negleproblemer, psoriasis (ny eller forværret), øget svedtendens, øget vandladningstrang, let rysten, nedsat følsomhed ved berøring, gigt.

Ikke almindelige bivirkninger:

bakterieinfektion, en prikkende og stikkende fornemmelse og perikarditis (betændelse i hjertesækken).

Sjældne bivirkninger:

lungebetændelse.

Meget sjældne bivirkninger:

lavt blodtryk, opsvulmet ansigt, diabetes, benkramper, rygsmerter, nyreproblemer, nerveødelæggelse, blødende tandkød, aplastisk anæmi. Pure red cell aplasia, en tilstand, hvor kroppen er ophørt med eller har nedsat produktion af røde blodlegemer, er blevet rapporteret. Dette forårsager svær anæmi, og symptomer herpå vil omfatte usædvanlig træthed og mangel på energi.

I meget sjældne tilfælde er der rapporteret sarcoidosis (en sygdom karakteriseret ved længerevarende feber, vægttab, ledsmerter og -opsvulmen, hudskader og opsvulmede kirtler). Tab af bevidsthed er forekommet meget sjældent, for det meste hos ældre patienter, behandlet med høje doser. Slagtilfælde

(cerebrovaskulære tilfælde) er blevet rapporteret. Kontakt straks din læge, hvis du har et af disse symptomer.

Ikke kendte bivirkninger:

periodontal (lidelse som påvirker gummerne) og tandlidelser, ændring i tungens farve, ændring i mental tilstand, tab af bevidsthed, akutte overfølsomhedsreaktioner inklusive urticaria (udslæt), angioødem (hævelse af hænder, fødder, ankler, ansigt, læber, mund eller hals, som kan medføre synkebesvær eller besværet vejrtrækning), bronkokonstriktion og anafylakse (en kraftig allergisk reaktion over hele kroppen) har været rapporteret, men hyppigheden er ukendt.

Desuden er følgende set ved behandling med IntronA: Vogt-Koyanagi-Harada syndrom (en autoimmun inflammatorisk lidelse, der påvirker øjnene, huden og membraner i ører, hjerne og rygmarg), tanker om at true andre mennesker på livet, mani (unormalt stor eller unødvendig entusiasme), bipolare lidelser (humørsvingninger karakteriseret ved vekslende episoder af tungsind og begejstring), hjertesvigt, perikardie-effusion (væskeansamling mellem perikardiet (hjertesækken) og selve hjertet), lungefibrose (dannelse af arvæv i lungerne) og reaktivering af hepatitis B hos patienter med samtidig infektion med HCV og HBV (tilbagevenden af hepatitis B-sygdom).

Pulmonal arteriel hypertension – en sygdom, der medfører svær forsnævring af blodkarrene i lungerne med deraf følgende højt blodtryk i de blodkar, der fører blodet fra hjertet til lungerne. Dette kan navnlig forekomme hos patienter med risikofaktorer såsom hivinfektion eller svære leverproblemer (cirrose). Bivirkningerne kan indtræde på forskellige tidspunkter under behandlingen, typisk flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen med IntronA.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Må ikke nedfryses.

For kortvarig transport kan opløsningen opbevares uden for køleskab ved temperaturer på 25°C eller derunder i en periode på op til syv dage inden anvendelse. IntronA kan sættes tilbage i køleskabet på et hvilket som helst tidspunkt i denne syv dages periode. Hvis præparatet ikke anvendes i denne syv dages periode, skal det kasseres.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker ændringer i udseendet af IntronA.

Ikke anvendt lægemiddel efter udtrækning af dosis skal kasseres.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

IntronA indeholder:

- Aktivt stof: Rekombinant interferon alfa-2b. Hvert hætteglas indeholder 3 millioner IE i 0,5 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: Dinatriumphosphat vandfri, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumedetat, natriumchlorid, m-cresol, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

IntronA findes som injektionsvæske-/infusionsvæske, opløsning
Den klare og farveløse opløsning er emballeret i et glas hætteglas.

IntronA fås i 4 forskellige pakningsstørrelser:

- Pakning med 1 hætteglas
- Pakning med 1 hætteglas, 1 injektionssprøjte a 1 ml, 1 kanyler og 1 renseserviet
- Pakning med 6 hætteglas, 6 injektionssprøjter a 1 ml, 6 kanyler og 6 renseservietter
- Pakning med 12 hætteglas, 12 injektionssprøjter a 1 ml, 12 kanyler og 12 renseservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

Fremstiller:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

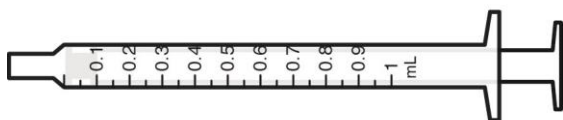
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

SÅDAN INJICERER DU SELV INTRONA

Injektionssprøjte uden påsat kanyle



Følgende vejledninger forklarer, hvordan du selv injicerer IntronA. Læs venligst vejledningerne omhyggeligt og følg dem trin for trin. Din læge eller hans/hendes assistent vil instruere dig i, hvordan du selv injicerer IntronA. Forsøg ikke selv at injicere med mindre du er sikker på, at du forstår proceduren og forudsætningen for selv-injektion.

Forberedelse

Saml det nødvendige udstyr, før du begynder:

- et hætteglas med IntronA injektionsvæske, opløsning,
- en sprøjte (for eksempel 1 ml),
- en kanyle til den subkutane injektion (for eksempel 0,4 × 13 mm [27 gauge 0,5 tomme]),
- en renseserviet.

Vask dine hænder omhyggeligt.

Afmåling af IntronA dosis fra det færdigtilberedte pulver til injektionsvæske

Fjern låget fra hætteglasset. Rens gummimembranen øverst på hætteglasset, der indeholder den færdigtilberedte opløsning IntronA, med en renseserviet.

Tag sprøjten ud af emballagen. Rør ikke ved spidsen af sprøjten. Tag kanylen og sæt den fast på spidsen af sprøjten.

Fjern kanylehætten uden at røre ved kanylen, og fyld sprøjten med luft ved at trække stemplet til det niveau, der svarer til din dosis som foreskrevet af din læge.

Hold IntronA hætteglasset lodret uden at røre den rensede top af hætteglasset med dine hænder.

Indfør kanylen i hætteglasset indeholdende IntronA opløsningen og injicer luft i hætteglasset.

Vend hætteglasset og sprøjten med bunden i vejret i den ene hånd. Se efter, at spidsen af kanylen er i IntronA opløsningen. Din anden hånd vil være fri til at bevæge stemplet. Træk stemplet langsomt tilbage for at udtage den rigtige dosis, som foreskrevet af din læge, i sprøjten.

Fjern kanylen fra hætteglasset og se efter luftbobler i sprøjten. Hvis du ser nogle bobler, træk stemplet lidt tilbage; bank let på sprøjten, med kanylen pegende opad, indtil boblerne forsvinder. Tryk stemplet langsomt op tilbage til den korrekte dosis. Sæt kanylehætten på igen og læg sprøjten med kanylen på en jævn overflade.

Vær sikker på, at opløsningen har stuetemperatur op til 25°C. Hvis opløsningen er kold, så varm sprøjten mellem dine håndflader. Undersøg den færdigtilberedte opløsning før indgift: den skal være klar og farveløs. Anvend den ikke i tilfælde af misfarvning eller tilstedeværelse af bundfald. Du er nu klar til at injicere dosis.

Injektion af opløsningen

Vælg injektionsstedet. De bedste steder til injektion er væv med et fedtlag mellem hud og muskel: Lår, ydersiden af overarmen (du skal eventuelt have hjælp af en anden person for at bruge dette sted), underlivet (undtagen navlen og taljen). Hvis du er usædvanligt tynd, så brug kun låret eller ydersiden af overarmen til injektion.

Varier dit injektionssted hver gang.

Rens og desinficer huden, hvor injektionen skal foretages. Vent til området er tørt. Fjern kanylehætten. Med den ene hånd klemmes en fold af løs hud. Hold sprøjten med din anden hånd, som du ville holde en blyant. Stik kanylen ind i den sammenklemte hud i en vinkel på 45° til 90°. Injicer opløsningen ved blidt at trykke stemplet helt i bund.

Træk kanylen lige ud af huden. Pres på injektionsstedet med en lille forbinding eller steril gaze om nødvendigt i adskillige sekunder. Masser ikke injektionsstedet. Hvis der er blødning, så dæk med et plaster.

Hætteglasset og injektionsmaterialerne beregnet til engangsbrug skal bortkastes. Smid sprøjten og kanylerne sikkert ud i en lukket beholder.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til brugeren

IntronA 5 millioner IE/0,5 ml injektionsvæske-/infusionsvæske, opløsning interferon alfa-2b

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere du vil vide.
- Lægen har ordineret IntronA til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage IntronA
3. Sådan skal tage IntronA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

IntronA (interferon alfa-2b) supplerer reaktionen fra kroppens immunsystem med henblik på at bekæmpe infektioner og alvorlige sygdomme.

IntronA anvendes hos voksne patienter til at behandle visse lidelser, der påvirker blodet, knoglemarven, lymfekirtler eller huden og kan spredes i kroppen. Omfattet er hårcelleleukæmi, kronisk myeloid leukæmi, myelomatose, follikulært lymfom, karcinoid tumor og malignt melanom.

IntronA anvendes også hos voksne patienter til behandling af kronisk hepatitis B og C, der er virusinfektioner i leveren.

IntronA anvendes i kombination med ribavirin hos børn i alderen 3 år eller ældre og unge, som har tidligere ubehandlet kronisk hepatitis C.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage IntronA

Tag ikke IntronA

- hvis du er allergisk over for interferon eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis du har alvorlig hjertesygdom.
- hvis du har dårlig nyre- eller leverfunktion.
- hvis du har fremskreden ubehandlet (ukontrolleret) leversygdom.
- hvis du har leverbetændelse og er blevet behandlet for nylig med medicin, der undertrykker immunsystemet (andet end korttidsbehandling med cortisonlignende medicin).
- hvis du tidligere har haft anfald (kramper).
- hvis du tidligere har haft autoimmun sygdom, eller har fået en organtransplantation og anvender medicin, der undertrykker dit immunsystem (dit immunsystem hjælper med at beskytte dig mod infektioner).
- hvis du har en sygdom i skjoldbruskkirtlen, der ikke er velkontrolleret.
- hvis du er i behandling med telbivudin (se punktet "Brug af anden medicin sammen med IntronA").

Børn og unge:

- hvis du har haft alvorlig nervøs eller mental sygdom, såsom alvorlig depression eller selvmordstanker.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager IntronA.

- hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid (se punktet ”Graviditet og amning”).
- hvis du er i behandling for mental sygdom eller tidligere har fået behandling for anden nervøs eller mental lidelse herunder depression (såsom følelse af tristhed, modløshed) eller selvmords- eller drabstanker (se punkt 4 ”Bivirkninger”). Anvendelse af interferon alfa-2b hos børn og unge med nuværende eller tidligere alvorlige psykiske forstyrrelser er kontraindiceret (se punktet ”Tag ikke IntronA”).
- hvis du har skrumpelever eller andre leversygdomme (ud over hepatitis B eller C).
- hvis du har psoriasis, kan den forværres under behandling med IntronA.
- når du får IntronA, kan du midlertidigt have en større risiko for at få en infektion. Spørg din læge til råds, hvis du tror, at du er ved at få en infektion.
- hvis du udvikler symptomer i forbindelse med en forkølelse eller anden luftvejsinfektion, såsom feber, hoste eller besvær med vejtrækningen, så fortæl din læge det.
- hvis du bemærker usædvanlig blødning eller blå mærker, så spørg straks din læge til råds.
- hvis du udvikler symptomer på en alvorlig allergisk reaktion (såsom vejtrækningsbesvær, hiven efter vejret eller udslæt) under behandling med denne medicin, så søg straks lægehjælp.
- hvis du også behandles for hiv (se punktet ”Brug af anden medicin sammen med IntronA”).
- hvis du har eller har haft en infektion med hepatitis B-virus, da din læge måske vil overvåge dig tættere.
- hvis du har fået foretaget en organtransplantation, enten af nyre eller lever, kan interferon-behandling øge risikoen for afstødning. Dette skal diskuteres med din læge.

Tand- og tandkødslidelser, som kan lede til tab af tænder, er blevet rapporteret hos patienter, der fik IntronA og ribavirin kombinationsbehandling. Herudover kan mundtørhed have en skadelig virkning på tænder og mundslimhinder under langtidsbehandling med kombinationen af IntronA og ribavirin. Du bør børste dine tænder omhyggeligt to gange dagligt og få foretaget regelmæssige tandeftersyn. Nogle patienter kan desuden kaste op. Hvis du gør det, så husk at skylle munden omhyggeligt bagefter.

Fortæl din læge, hvis du nogensinde har haft et hjerteanfald eller en hjertelidelse; hvis du tidligere har haft vejtrækningsbesvær eller lungebetændelse, problemer med blodstørkningen, leverfunktionen, thyroidealidelser, diabetes, eller højt eller lavt blodtryk.

Fortæl din læge, hvis du nogensinde er blevet behandlet for depression eller andre psykiske lidelser, forvirring, bevidstløshed, selvmordstanker eller selvmordsforsøg, eller tidligere har haft et misbrug (f.eks. af alkohol eller stoffer).

Det er vigtigt at fortælle din læge, hvis du tager den kinesiske urtemedicin shosaikoto.

Brug af anden medicin sammen med IntronA

IntronA vil forøge virkningerne af stoffer, der hæmmer dit nervesystem, muligvis ved at forårsage døsighed. Spørg derfor din læge eller apotekspersonalet til råds om indtagelse af alkoholiske drikkevarer eller anvendelse af sovepiller, beroligende eller stærkt smertestillende medicin.

Fortæl din læge, om du anvender theophyllin eller aminophyllin for astma, og om al anden medicin, du anvender, eller for nylig har anvendt, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler, idet dosis af visse lægemidler eventuelt skal justeres, mens du behandles med IntronA.

Patienter, som også har hiv-infektion: Mælkesyreacidose og nedsat leverfunktion er bivirkninger, som er forbundet med højaktiv anti-retroviral terapi (HAART), en hiv-behandling. Hvis du modtager HAART, kan tilføjelse af IntronA og ribavirin øge din risiko for mælkesyreacidose og leversvigt. Din

læge vil kontrollere dig for sygdomstegn og symptomer på disse tilstande (Læs endelig også ribavirin indlægssedlen). Patienter behandlet med IntronA og ribavirin kombinationsbehandling og zidovudin kan herudover have en øget risiko for at udvikle anæmi (lavt antal røde blodceller).

Hvis du tager telbivudin sammen med pegyleret interferon alfa-2a eller en anden form for interferonmedicin til injektion, har du større risiko for at udvikle perifer neuropati (følelsesløshed, snurrende og/eller brændende fornemmelse i arme og/eller ben). Denne bivirkning kan også være mere alvorlig. Kombinationen af IntronA og telbivudin er derfor kontraindiceret.

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Brug af IntronA sammen med mad, drikke og alkohol

Din læge kan anbefale dig at drikke ekstra væske for at hjælpe med at forebygge lavt blodtryk.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. I undersøgelser på drægtige dyr har interferoner undertiden forårsaget abort. Virkningen på graviditet hos mennesker er ukendt.

Hvis du har fået foreskrevet IntronA i kombination med ribavirin, kan ribavirin være yderst skadelig for et ufødt barn, og både kvindelige og mandlige patienter skal derfor tage særlige forholdsregler i deres seksuelle aktivitet, hvis der er nogen mulighed for, at en graviditet kan opstå:

- hvis du er en **pige** eller **kvinde** i den fødedygtige alder, skal du have en negativ graviditetstest før behandling, hver måned under behandling og i 4 måneder efter behandlingen er stoppet. Du skal anvende effektiv antikonception i den periode, hvor du tager ribavirin, og i 4 måneder efter behandlingen er afsluttet. Du kan diskutere dette med din læge.
- hvis du er en **mand**, der tager ribavirin, så hav ikke samleje med en gravid kvinde, medmindre du bruger kondom. Dette vil reducere muligheden for, at ribavirin efterlades i kvindens krop. Hvis din kvindelige partner ikke er gravid nu, men er i den fødedygtige alder, skal hun testes for graviditet hver måned under behandling, og i 7 måneder efter behandlingen er stoppet. Du kan diskutere dette med din læge. Hvis du er en mandlig patient, skal du eller din partner bruge effektiv antikonception i den periode, du tager ribavirin og i 7 måneder efter behandlingen er stoppet. Du kan diskutere dette med din læge.

Det er uvist, om dette lægemiddel udskilles i mælken hos mennesker. Am derfor ikke et spædbarn, hvis du tager IntronA. I kombinationsbehandling med ribavirin, bemærk da de respektive informerende tekster vedrørende lægemidler indeholdende ribavirin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kør ikke bil og betjen ikke værktøj eller maskiner, hvis du bliver døsigt, træt eller forvirret af denne medicin.

IntronA indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per 0,5 ml, dvs. det er i det væsentlige "natrium-fri".

3. Sådan skal du tage IntronA

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Din læge har ordineret IntronA specielt til dig og din nuværende tilstand; del ikke denne medicin med andre.

Din læge har bestemt den nøjagtige dosering for indgift af IntronA efter dit individuelle behov. Doseringen vil afhænge af sygdommen, der behandles.

Hvis du selv injicerer IntronA, så vær sikker på, at den dosis, der er blevet foreskrevet til dig, angives tydeligt på den lægemiddelpakning, du modtager. Doser, der skal indgives 3 gange om ugen, gives bedst hver anden dag.

Den sædvanlige begyndelsesdosis for hver sygdom angives nedenfor, men de individuelle doser kan variere, og lægen kan ændre din dosis på grund af dit specielle behov:

Kronisk hepatitis B: 5 til 10 millioner IE 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Kronisk hepatitis C: *Voksne* - 3 millioner IE 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden) i kombination med ribavirin eller alene. *Børn og unge i alderen 3 år eller ældre* - 3 millioner IE/m² 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden) i kombination med ribavirin (se venligst også ribavirin indlægssedlen).

Hårcelleleukæmi: 2 millioner IE/m² 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Kronisk myeloid leukæmi: 4-5 millioner IE/m² daglig injiceret subkutan (under huden).

Myelomatose: 3 millioner IE/m² 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Follikulært lymfom: Supplerende til kemoterapi, 5 millioner IE 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Carcinoid tumor: 5 millioner IE 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Malignt melanom: Induktionsbehandling: 20 millioner IE/m² intravenøst givet daglig i 5 dage om ugen i en 4 ugers periode. Vedligeholdelsesbehandling: 10 millioner IE/m² 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Din læge kan ordinere en anden dosis af IntronA alene eller i kombination med andre lægemidler (såsom cytarabin, ribavirin). Hvis du har fået ordineret IntronA i kombination med et andet lægemiddel, så læs venligst også indlægssedlen for det lægemiddel, der skal anvendes i kombinationen. Din læge vil bestemme den nøjagtige dosering og kur afhængig af dit behov. Hvis du mener, at virkningerne af IntronA er for kraftige eller for svage, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet herom.

Subkutan anvendelse:

IntronA er sædvanligvis beregnet til subkutan anvendelse. Dette betyder, at IntronA injiceres med en kort kanyle i fedtvævet lige under huden. Hvis du selv injicerer denne medicin, vil du blive instrueret i at tilberede og indgive injektionen. Detaljerede vejledninger i subkutan indgift gives med denne indlægsseddel (se punktet "Sådan injicerer du selv IntronA" sidst i indlægssedlen).

Intravenøs infusion:

Infusionsvæsken skal tilberedes umiddelbart før brug. Enhver størrelse hætteglas kan anvendes til at måle den nødvendige dosis, men slutkoncentrationen af interferon i natriumchloridinjektionsvæsken må ikke være under 0,3 millioner IE/ml. Den beregnede mængde IntronA trækkes op af hætteglasset (glassene), tilsættes til 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske i en PVC-pose eller glasflaske til intravenøs anvendelse og indgives over 20 minutter.

Intet andet lægemiddel må infunderes samtidig med IntronA.

En dosis af IntronA gives på hver fastlagt dag. IntronA gives enten dagligt (5 eller 7 gange ugentligt), eller tre gange ugentlig, hveranden dag, for eksempel mandag, onsdag og fredag. Interferoner kan forårsage usædvanlig træthed; hvis du selv injicerer denne medicin, eller giver den til et barn, bør du gøre det før sengetid.

Anvend IntronA nøjagtigt som foreskrevet af din læge. Overskrid ikke den anbefalede dosering, og anvend IntronA så længe som ordineret.

Hvis du har taget for meget IntronA

Kontakt snarest muligt din læge eller sygeplejersken.

Hvis du har glemt at tage IntronA

Hvis du selv injicerer behandlingen, eller hvis du tager dig af et barn, der anvender IntronA i kombination med ribavirin, så injicer den anbefalede dosis, så snart du husker det og fortsæt behandlingen som sædvanligt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Hvis du skal injicere dette lægemiddel hver dag, og du ved et uheld kommer til at springe en hel dagsdosis over, så fortsæt behandling med den sædvanlige dosis næste dag. Kontakt din læge eller apotekspersonalet efter behov.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Selv om ikke alle disse bivirkninger forekommer, kan de, hvis de forekommer, kræve medicinsk overvågning.

Psykiske sygdomme og sygdomme i centralnervesystemet:

Nogle mennesker bliver deprimerede, når de anvender IntronA alene eller i kombinationsbehandling med ribavirin, og i nogle tilfælde har personer haft tanker om at true andre mennesker på livet, selvmordstanker eller aggressiv opførsel (sometider rettet mod andre). Nogle patienter har endda begået selvmord. Søg endelig akut hjælp, hvis du bemærker, at du bliver deprimeret eller har selvmordstanker eller ændrer din opførsel. Du kunne overveje at bede et familiemedlem eller en nær ven hjælpe dig med at være opmærksom på tegn på depression eller ændringer i din opførsel.

Børn og teenagere er særligt udsatte for at udvikle depression, når de behandles med IntronA og ribavirin. Pårørende til børn og unge skal straks kontakte læge eller skadestue, hvis de bemærker nogen som helst tegn på usædvanlig opførsel, depression eller aggressiv adfærd rettet mod sig selv eller andre.

Vækst og udvikling (børn og teenagere):

I løbet af det ene år i kombinationsbehandling med IntronA og ribavirin voksede nogle børn og unge ikke eller havde ikke den vægtstigning, som var forventet. Nogle børn nåede ikke den forventede højde inden for 10-12 år efter behandlingen.

Hvis en af følgende bivirkninger forekommer, så ophør med at anvende IntronA og kontakt omgående din læge eller tag på skadestuen på det nærmeste hospital:

- hævelse af hænder, fødder, ankler, ansigt, læber, mund eller hals, hvilket kan give besvær med at synke eller trække vejret; kløende udslæt; besvimelse.

Disse er alle meget alvorlige bivirkninger. Hvis du har dem, kan du have fået en alvorlig allergisk reaktion over for IntronA. Du kan have behov for hurtig lægehjælp eller hospitalsindlæggelse. Disse meget alvorlige bivirkninger er meget sjældne.

Kontakt din læge så hurtigt som muligt, hvis en af følgende bivirkninger forekommer:

- brystsmerte eller vedvarende og svær hoste; uregelmæssige eller hurtige hjerteslag; åndedrætsbesvær, forvirring, besvær med at forblive opmærksom, følelsesløshed eller prikkende fornemmelse eller smerte i hænder eller fødder; anfald (kramper); besvær med at sove, tænke eller koncentrere sig, ændret mental status; selvmordstanker, selvmordsforsøg, ændret opførsel eller aggressiv opførsel (sometider rettet mod andre); hallucinationer; kraftig mavesmerte; sorte eller tjærelignende afføringer; blod i afføring eller urin, kraftig næseblod; voksagtig bleghed, højt sukkerniveau i blodet, feber eller kulderystelser begyndende efter få ugers behandling, lavtsiddende ryg- eller sidesmerte, vanskelig vandladning, problemer med dine øjne, syn eller hørelse, høretab, kraftig eller smertefuld rødme eller ømhed på din hud eller slimhinde.

Ovennævnte kan være tegn på alvorlige bivirkninger, som kan kræve hurtig lægehjælp. Din læge vil undersøge dit blod for at sikre, at antallet af hvide blodlegemer (celler, som bekæmper infektion) og røde blodlegemer (celler, som bærer jern og ilt), blodplader (blodstørkningsceller) og andre laboratorieværdier er på acceptable niveauer. Der er set moderat og sædvanligvis reversibel reduktion i alle 3 blodbestanddele - hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader.

I begyndelsen af behandlingen med IntronA kan du få en influenzalignende reaktion med feber, træthed, hovedpine, muskelømhed, ledsmerter og kulderystelser. Din læge kan anbefale, at du tager paracetamol, hvis du udvikler disse symptomer.

Mulige bivirkninger er anført nedenfor og grupperet efter hyppighed:

Meget almindelig	(påvirker flere end 1 af 10 brugere)
Almindelig	(påvirker 1 til 10 af 100 brugere)
Ikke almindelig	(påvirker 1 til 10 af 1.000 brugere)
Sjælden	(påvirker 1 til 10 af 10.000 brugere)
Meget sjælden	(påvirker mindre end 1 af 10.000 brugere)
Ikke kendt	(frekvensen kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret

Meget almindelige bivirkninger:

smerte, hævelse og rødme eller hudskade på injektionsstedet, hårtab, svimmelhed, ændret appetit, mave- eller abdominalsmerter, diarré, kvalme (følelse af at være syg), virusinfektion, depression, emotionel ustabilitet, søvnløshed, angst, ondt i halsen og smertefuld synken, træthed, kulderystelse/stivhed, feber, influenzalignende reaktion, følelse af generelt ubehag, hovedpine, vægttab, opkastning, irritabilitet, svaghed, humørsvingninger, hoste (i nogle tilfælde kraftig), kortåndethed, kløe, tør hud, udslæt, pludselig og kraftig muskelsmerte, ledsmerter, smerte i bevægeapparatet, ændringer i laboratorieblodværdier inklusive nedsat antal hvide blodlegemer. Nogle børn har haft et fald i deres væksthastighed (højde og vægt).

Almindelige bivirkninger:

tørst, dehydrering, højt blodtryk, migræne, opsvulmede kirtler, rødmen, menstruationslidelser, nedsat seksuallyst, vaginallidelse, brystsmerte, testikelsmerte, skjoldbruskkirtel-lidelser, rødt tandkød, mundtørhed, rødme eller ømhed af mund eller tunge, tandpine eller tandlidelse, forkølelsessår (herpes simplex), ændret smagsopfattelse, mavetilfælde, halsbrand (dyspepsi), forstoppelse, forstørret lever (leverlidelser, undertiden alvorlige), løse afføringer, sengevædning hos børn, bihulebetændelse, bronkitis, øjensmerte, problemer med dine tårekanaler, konjunktivitis ("røde øjne"), uro, søvnighed, søvngænger, adfærdsproblemer, nervøsitet, tæt eller løbende næse, nysen, hurtigt åndedræt, bleg eller rødmende hud, blå mærker, hud- eller negleproblemer, psoriasis (ny eller forværret), øget svedtendens, øget vandladningstrang, let rysten, nedsat følsomhed ved berøring, gigt.

Ikke almindelige bivirkninger:

bakterieinfektion, en prikkende og stikkende fornemmelse og perikarditis (betændelse i hjertesækken).

Sjældne bivirkninger:

lungebetændelse.

Meget sjældne bivirkninger:

lavt blodtryk, opsvulmet ansigt, diabetes, benkramper, rygsmerter, nyreproblemer, nerveødelæggelse, blødende tandkød, aplastisk anæmi. Pure red cell aplasia, en tilstand, hvor kroppen er ophørt med eller har nedsat produktion af røde blodlegemer, er blevet rapporteret. Dette forårsager svær anæmi, og symptomer herpå vil omfatte usædvanlig træthed og mangel på energi.

I meget sjældne tilfælde er der rapporteret sarcoidosis (en sygdom karakteriseret ved længerevarende feber, vægttab, ledsmerter og -opsvulmen, hudskader og opsvulmede kirtler). Tab af bevidsthed er forekommet meget sjældent, for det meste hos ældre patienter, behandlet med høje doser. Slagtilfælde

(cerebrovaskulære tilfælde) er blevet rapporteret. Kontakt straks din læge, hvis du har et af disse symptomer.

Ikke kendte bivirkninger:

periodontal (lidelse som påvirker gummerne) og tandlidelser, ændring i tungens farve, ændring i mental tilstand, tab af bevidsthed, akutte overfølsomhedsreaktioner inklusive urticaria (udslæt), angioødem (hævelse af hænder, fødder, ankler, ansigt, læber, mund eller hals, som kan medføre synkebesvær eller besværet vejrtrækning), bronkokonstriktion og anafylakse (en kraftig allergisk reaktion over hele kroppen) har været rapporteret, men hyppigheden er ukendt.

Desuden er følgende set ved behandling med IntronA: Vogt-Koyanagi-Harada syndrom (en autoimmun inflammatorisk lidelse, der påvirker øjnene, huden og membraner i ører, hjerne og rygmarg), tanker om at true andre mennesker på livet, mani (unormalt stor eller unødvendig entusiasme), bipolare lidelser (humørsvingninger karakteriseret ved vekslende episoder af tungsind og begejstring), hjertesvigt, perikardie-effusion (væskeansamling mellem perikardiet (hjertesækken) og selve hjertet), lungefibrose (dannelse af arvæv i lungerne) og reaktivering af hepatitis B hos patienter med samtidig infektion med HCV og HBV (tilbagevenden af hepatitis B-sygdom).

Pulmonal arteriel hypertension – en sygdom, der medfører svær forsnævring af blodkarrene i lungerne med deraf følgende højt blodtryk i de blodkar, der fører blodet fra hjertet til lungerne. Dette kan navnlig forekomme hos patienter med risikofaktorer såsom hivinfektion eller svære leverproblemer (cirrose). Bivirkningerne kan indtræde på forskellige tidspunkter under behandlingen, typisk flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen med IntronA.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Må ikke nedfryses.

For kortvarig transport kan opløsningen opbevares uden for køleskab ved temperaturer på 25°C eller derunder i en periode på op til syv dage inden anvendelse. IntronA kan sættes tilbage i køleskabet på et hvilket som helst tidspunkt i denne syv dages periode. Hvis præparatet ikke anvendes i denne syv dages periode, skal det kasseres.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker ændringer i udseendet af IntronA.

Ikke anvendt lægemiddel efter udtrækning af dosis skal kasseres.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

IntronA indeholder

- Aktivt stof: Rekombinant interferon alfa-2b. Hvert hætteglas indeholder 5 millioner IE i 0,5 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: Dinatriumphosphat vandfri, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumedetat, natriumchlorid, m-cresol, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

IntronA findes som injektionsvæske-/infusionsvæske, opløsning
Den klare og farveløse opløsning er emballeret i et glas hætteglas.

IntronA fås i 4 forskellige pakningsstørrelser:

- Pakning med 1 hætteglas
- Pakning med 1 hætteglas, 1 injektionssprøjte a 1 ml, 1 kanyler og 1 renseserviet
- Pakning med 6 hætteglas, 6 injektionssprøjter a 1 ml, 6 kanyler og 6 renseservietter
- Pakning med 12 hætteglas, 12 injektionssprøjter a 1 ml, 12 kanyler og 12 renseservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

Fremstiller:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

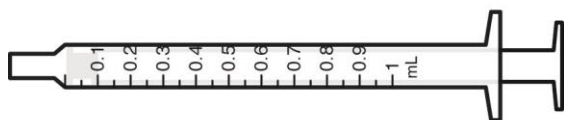
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

SÅDAN INJICERER DU SELV INTRONA

Injektionssprøjte uden påsat kanyle



Følgende vejledninger forklarer, hvordan du selv injicerer IntronA. Læs venligst vejledningerne omhyggeligt og følg dem trin for trin. Din læge eller hans/hendes assistent vil instruere dig i, hvordan du selv injicerer IntronA. Forsøg ikke selv at injicere med mindre du er sikker på, at du forstår proceduren og forudsætningen for selv-injektion.

Forberedelse

Saml det nødvendige udstyr, før du begynder:

- et hætteglas med IntronA injektionsvæske, opløsning,
- en 1 sprøjte (for eksempel 1 ml),
- en kanyle til den subkutane injektion (for eksempel 0,4 × 13 mm [27 gauge 0,5 tomme]),
- en renseserviet.

Vask dine hænder omhyggeligt.

Afmåling af IntronA dosis fra det færdigtilberedte pulver til injektionsvæske

Fjern låget fra hætteglasset. Rens gummimembranen øverst på hætteglasset, der indeholder den færdigtilberedte opløsning IntronA, med en renseserviet.

Tag sprøjten ud af emballagen. Rør ikke ved spidsen af sprøjten. Tag kanylen og sæt den fast på spidsen af sprøjten.

Fjern kanylehætten uden at røre ved kanylen, og fyld sprøjten med luft ved at trække stemplet til det niveau, der svarer til din dosis som foreskrevet af din læge.

Hold IntronA hætteglasset lodret uden at røre den rensede top af hætteglasset med dine hænder.

Indfør kanylen i hætteglasset indeholdende IntronA opløsningen og injicer luft i hætteglasset.

Vend hætteglasset og sprøjten med bunden i vejret i den ene hånd. Se efter, at spidsen af kanylen er i IntronA opløsningen. Din anden hånd vil være fri til at bevæge stemplet. Træk stemplet langsomt tilbage for at udtage den rigtige dosis, som foreskrevet af din læge, i sprøjten.

Fjern kanylen fra hætteglasset og se efter luftbobler i sprøjten. Hvis du ser nogle bobler, træk stemplet lidt tilbage; bank let på sprøjten, med kanylen pegende opad, indtil boblerne forsvinder. Tryk stemplet langsomt op tilbage til den korrekte dosis. Sæt kanylehætten på igen og læg sprøjten med kanylen på en jævn overflade.

Vær sikker på, at opløsningen har stuetemperatur op til 25°C. Hvis opløsningen er kold, så varm sprøjten mellem dine håndflader. Undersøg den færdigtilberedte opløsning før indgift: den skal være klar og farveløs. Anvend den ikke i tilfælde af misfarvning eller tilstedeværelse af bundfald. Du er nu klar til at injicere dosis.

Injektion af opløsningen

Vælg injektionsstedet. De bedste steder til injektion er væv med et fedtlag mellem hud og muskel: Lår, ydersiden af overarmen (du skal eventuelt have hjælp af en anden person for at bruge dette sted), underlivet (undtagen navlen og taljen). Hvis du er usædvanligt tynd, så brug kun låret eller ydersiden af overarmen til injektion.

Varier dit injektionssted hver gang.

Rens og desinficer huden, hvor injektionen skal foretages. Vent til området er tørt. Fjern kanylehætten. Med den ene hånd klemmes en fold af løs hud. Hold sprøjten med din anden hånd, som du ville holde en blyant. Stik kanylen ind i den sammenklemte hud i en vinkel på 45° til 90°. Injicer opløsningen ved blidt at trykke stemplet helt i bund.

Træk kanylen lige ud af huden. Pres på injektionsstedet med en lille forbinding eller steril gaze om nødvendigt i adskillige sekunder. Masser ikke injektionsstedet. Hvis der er blødning, så dæk med et plaster.

Hætteglasset og injektionsmaterialerne beregnet til engangsbrug skal bortkastes. Smid sprøjten og kanylerne sikkert ud i en lukket beholder.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til brugeren

IntronA 10 millioner IE/ml injektionsvæske-/infusionsvæske, opløsning interferon alfa-2b

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere du vil vide.
- Lægen har ordineret IntronA til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage IntronA
3. Sådan skal du tage IntronA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

IntronA (interferon alfa-2b) supplerer reaktionen fra kroppens immunsystem med henblik på at bekæmpe infektioner og alvorlige sygdomme.

IntronA anvendes hos voksne patienter til at behandle visse lidelser, der påvirker blodet, knoglemarven, lymfekirtler eller huden og kan spredes i kroppen. Omfattet er hårcelleleukæmi, kronisk myeloid leukæmi, myelomatose, follikulært lymfom, karcinoid tumor og malignt melanom.

IntronA anvendes også hos voksne patienter til behandling af kronisk hepatitis B og C, der er virusinfektioner i leveren.

IntronA anvendes i kombination med ribavirin hos børn i alderen 3 år eller ældre og unge, som har tidligere ubehandlet kronisk hepatitis C.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage IntronA

Tag ikke IntronA

- hvis du er allergisk over for interferon eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis du har alvorlig hjertesygdom.
- hvis du har dårlig nyre- eller leverfunktion.
- hvis du har fremskreden ubehandlet (ukontrolleret) leversygdom.
- hvis du har leverbetændelse og er blevet behandlet for nylig med medicin, der undertrykker immunsystemet (andet end korttidsbehandling med cortisonlignende medicin).
- hvis du tidligere har haft anfald (kramper).
- hvis du tidligere har haft autoimmun sygdom, eller har fået en organtransplantation og anvender medicin, der undertrykker dit immunsystem (dit immunsystem hjælper med at beskytte dig mod infektioner).
- hvis du har en sygdom i skjoldbruskkirtlen, der ikke er velkontrolleret.
- hvis du er i behandling med telbivudin (se punktet "Brug af anden medicin sammen med IntronA").

Børn og unge:

- hvis du har haft alvorlig nervøs eller mental sygdom, såsom alvorlig depression eller selvmordstanker.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager IntronA.

- hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid (se punktet ”Graviditet og amning”).
- hvis du er i behandling for mental sygdom eller tidligere har fået behandling for anden nervøs eller mental lidelse herunder depression (såsom følelse af tristhed, modløshed) eller selvmords- eller drabstanker (se punkt 4 ”Bivirkninger”). Anvendelse af interferon alfa-2b hos børn og unge med nuværende eller tidligere alvorlige psykiske forstyrrelser er kontraindiceret (se punktet ”Tag ikke IntronA”).
- hvis du har skrumpelever eller andre leversygdomme (ud over hepatitis B eller C).
- hvis du har psoriasis, kan den forværres under behandling med IntronA.
- når du får IntronA, kan du midlertidigt have en større risiko for at få en infektion. Spørg din læge til råds, hvis du tror, at du er ved at få en infektion.
- hvis du udvikler symptomer i forbindelse med en forkølelse eller anden luftvejsinfektion, såsom feber, hoste eller besvær med vejtrækningen, så fortæl din læge det.
- hvis du bemærker usædvanlig blødning eller blå mærker, så spørg straks din læge til råds.
- hvis du udvikler symptomer på en alvorlig allergisk reaktion (såsom vejtrækningsbesvær, hiven efter vejret eller udslæt) under behandling med denne medicin, så søg straks lægehjælp.
- hvis du også behandles for hiv (se punktet ”Brug af anden medicin sammen med IntronA”).
- hvis du har eller har haft en infektion med hepatitis B-virus, da din læge måske vil overvåge dig tættere.
- hvis du har fået foretaget en organtransplantation, enten af nyre eller lever, kan interferon-behandling øge risikoen for afstødning. Dette skal diskuteres med din læge.

Tand- og tandkødslidelser, som kan lede til tab af tænder, er blevet rapporteret hos patienter, der fik IntronA og ribavirin kombinationsbehandling. Herudover kan mundtørhed have en skadelig virkning på tænder og mundslimhinder under langtidsbehandling med kombinationen af IntronA og ribavirin. Du bør børste dine tænder omhyggeligt to gange dagligt og få foretaget regelmæssige tandeftersyn. Nogle patienter kan desuden kaste op. Hvis du gør det, så husk at skylle munden omhyggeligt bagefter.

Fortæl din læge, hvis du nogensinde har haft et hjerteanfald eller en hjertelidelse; hvis du tidligere har haft vejtrækningsbesvær eller lungebetændelse, problemer med blodstørkningen, leverfunktionen, thyroidealidelser, diabetes, eller højt eller lavt blodtryk.

Fortæl din læge, hvis du nogensinde er blevet behandlet for depression eller andre psykiske lidelser, forvirring, bevidstløshed, selvmordstanker eller selvmordsforsøg, eller tidligere har haft et misbrug (f.eks. af alkohol eller stoffer).

Det er vigtigt at fortælle din læge, hvis du tager den kinesiske urtemedicin shosaikoto.

Brug af anden medicin sammen med IntronA

IntronA vil forøge virkningerne af stoffer, der hæmmer dit nervesystem, muligvis ved at forårsage døsighed. Spørg derfor din læge eller apotekspersonalet til råds om indtagelse af alkoholiske drikkevarer eller anvendelse af sovepiller, beroligende eller stærkt smertestillende medicin.

Fortæl din læge, om du anvender theophyllin eller aminophyllin for astma, og om al anden medicin, du anvender, eller for nylig har anvendt, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler, idet dosis af visse lægemidler eventuelt skal justeres, mens du behandles med IntronA.

Patienter, som også har hiv-infektion: Mælkesyreacidose og nedsat leverfunktion er bivirkninger, som er forbundet med højaktiv anti-retroviral terapi (HAART), en hiv-behandling. Hvis du modtager HAART, kan tilføjelse af IntronA og ribavirin øge din risiko for mælkesyreacidose og leversvigt. Din

læge vil kontrollere dig for sygdomstegn og symptomer på disse tilstande (Læs endelig også ribavirin indlægssedlen). Patienter behandlet med IntronA og ribavirin kombinationsbehandling og zidovudin kan herudover have en øget risiko for at udvikle anæmi (lavt antal røde blodceller).

Hvis du tager telbivudin sammen med pegyleret interferon alfa-2a eller en anden form for interferonmedicin til injektion, har du større risiko for at udvikle perifer neuropati (følelsesløshed, snurrende og/eller brændende fornemmelse i arme og/eller ben). Denne bivirkning kan også være mere alvorlig. Kombinationen af IntronA og telbivudin er derfor kontraindiceret.

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Brug af IntronA sammen med mad, drikke og alkohol

Din læge kan anbefale dig at drikke ekstra væske for at hjælpe med at forebygge lavt blodtryk.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. I undersøgelser på drægtige dyr har interferoner undertiden forårsaget abort. Virkningen på graviditet hos mennesker er ukendt.

Hvis du har fået foreskrevet IntronA i kombination med ribavirin, kan ribavirin være yderst skadelig for et ufødt barn, og både kvindelige og mandlige patienter skal derfor tage særlige forholdsregler i deres seksuelle aktivitet, hvis der er nogen mulighed for, at en graviditet kan opstå:

- hvis du er en **pige** eller **kvinde** i den fødedygtige alder, skal du have en negativ graviditetstest før behandling, hver måned under behandling og i 4 måneder efter behandlingen er stoppet. Du skal anvende effektiv antikonception i den periode, hvor du tager ribavirin, og i 4 måneder efter behandlingen er afsluttet. Du kan diskutere dette med din læge.
- hvis du er en **mand**, der tager ribavirin, så hav ikke samleje med en gravid kvinde, medmindre du bruger kondom. Dette vil reducere muligheden for, at ribavirin efterlades i kvindens krop. Hvis din kvindelige partner ikke er gravid nu, men er i den fødedygtige alder, skal hun testes for graviditet hver måned under behandling, og i 7 måneder efter behandlingen er stoppet. Du kan diskutere dette med din læge. Hvis du er en mandlig patient, skal du eller din partner bruge effektiv antikonception i den periode, du tager ribavirin og i 7 måneder efter behandlingen er stoppet. Du kan diskutere dette med din læge.

Det er uvist, om dette lægemiddel udskilles i mælken hos mennesker. Am derfor ikke et spædbarn, hvis du tager IntronA. I kombinationsbehandling med ribavirin, bemærk da de respektive informerende tekster vedrørende lægemidler indeholdende ribavirin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kør ikke bil og betjen ikke værktøj eller maskiner, hvis du bliver døsigt, træt eller forvirret af denne medicin.

IntronA indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per 1 ml, dvs. det er i det væsentlige "natrium-fri".

3. Sådan skal du tage IntronA

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Din læge har ordineret IntronA specielt til dig og din nuværende tilstand; del ikke denne medicin med andre.

Din læge har bestemt den nøjagtige dosering for indgift af IntronA efter dit individuelle behov. Doseringen vil afhænge af sygdommen, der behandles.

Hvis du selv injicerer IntronA, så vær sikker på, at den dosis, der er blevet foreskrevet til dig, angives tydeligt på den lægemiddelpakning, du modtager. Doser, der skal indgives 3 gange om ugen, gives bedst hver anden dag.

Den sædvanlige begyndelsesdosis for hver sygdom angives nedenfor, men de individuelle doser kan variere, og lægen kan ændre din dosis på grund af dit specielle behov:

Kronisk hepatitis B: 5 til 10 millioner IE 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Kronisk hepatitis C: *Voksne* - 3 millioner IE 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden) i kombination med ribavirin eller alene. *Børn og unge i alderen 3 år eller ældre* - 3 millioner IE/m² 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden) i kombination med ribavirin (se venligst også ribavirin indlægssedlen).

Hårcelleleukæmi: 2 millioner IE/m² 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Kronisk myeloid leukæmi: 4-5 millioner IE/m² daglig injiceret subkutan (under huden).

Myelomatose: 3 millioner IE/m² 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Follikulært lymfom: Supplerende til kemoterapi, 5 millioner IE 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Carcinoid tumor: 5 millioner IE 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Malignt melanom: Induktionsbehandling: 20 millioner IE/m² intravenøst givet daglig i 5 dage om ugen i en 4 ugers periode. Vedligeholdelsesbehandling: 10 millioner IE/m² 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Din læge kan ordinere en anden dosis af IntronA alene eller i kombination med andre lægemidler (såsom cytarabin, ribavirin). Hvis du har fået ordineret IntronA i kombination med et andet lægemiddel, så læs venligst også indlægssedlen for det lægemiddel, der skal anvendes i kombinationen. Din læge vil bestemme den nøjagtige dosering og kur afhængig af dit behov. Hvis du mener, at virkningerne af IntronA er for kraftige eller for svage, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet herom.

Subkutan anvendelse:

IntronA er sædvanligvis beregnet til subkutan anvendelse. Dette betyder, at IntronA injiceres med en kort kanyle i fedtvævet lige under huden. Hvis du selv injicerer denne medicin, vil du blive instrueret i at tilberede og indgive injektionen. Detaljerede vejledninger i subkutan indgift gives med denne indlægsseddel (se punktet "Sådan injicerer du selv IntronA" sidst i indlægssedlen).

Intravenøs infusion:

Infusionsvæsken skal tilberedes umiddelbart før brug. Enhver størrelse hætteglas kan anvendes til at måle den nødvendige dosis, men slutkoncentrationen af interferon i natriumchloridinjektionsvæsken må ikke være under 0,3 millioner IE/ml. Den beregnede mængde IntronA trækkes op af hætteglasset (glassene), tilsættes til 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid injektionsvæske i en PVC pose eller glasflaske til intravenøs anvendelse og indgives over 20 minutter.

Intet andet lægemiddel må infunderes samtidig med IntronA.

En dosis af IntronA gives på hver fastlagt dag. IntronA gives enten dagligt (5 eller 7 gange ugentligt), eller tre gange ugentlig, hveranden dag, for eksempel mandag, onsdag og fredag. Interferoner kan forårsage usædvanlig træthed; hvis du selv injicerer denne medicin, eller giver den til et barn, bør du gøre det før sengetid.

Anvend IntronA nøjagtigt som foreskrevet af din læge. Overskrid ikke den anbefalede dosering, og anvend IntronA så længe som ordineret.

Hvis du har taget for meget IntronA

Kontakt snarest muligt din læge eller sygeplejersken.

Hvis du har glemt at tage IntronA

Hvis du selv injicerer behandlingen, eller hvis du tager dig af et barn, der anvender IntronA i kombination med ribavirin, så injicer den anbefalede dosis, så snart du husker det og fortsæt behandlingen som sædvanligt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Hvis du skal injicere dette lægemiddel hver dag, og du ved et uheld kommer til at springe en hel dagsdosis over, så fortsæt behandling med den sædvanlige dosis næste dag. Kontakt din læge eller apotekspersonalet efter behov.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Selv om ikke alle disse bivirkninger forekommer, kan de, hvis de forekommer, kræve medicinsk overvågning.

Psykiske sygdomme og sygdomme i centralnervesystemet:

Nogle mennesker bliver deprimerede, når de anvender IntronA alene eller i kombinationsbehandling med ribavirin, og i nogle tilfælde har personer haft tanker om at true andre mennesker på livet, selvmordstanker eller aggressiv opførsel (sometider rettet mod andre). Nogle patienter har endda begået selvmord. Søg endelig akut hjælp, hvis du bemærker, at du bliver deprimeret eller har selvmordstanker eller ændrer din opførsel. Du kunne overveje at bede et familiemedlem eller en nær ven hjælpe dig med at være opmærksom på tegn på depression eller ændringer i din opførsel.

Børn og teenagere er særligt udsatte for at udvikle depression, når de behandles med IntronA og ribavirin. Pårørende til børn og unge skal straks kontakte læge eller skadestue, hvis de bemærker nogen som helst tegn på usædvanlig opførsel, depression eller aggressiv adfærd rettet mod sig selv eller andre.

Vækst og udvikling (børn og teenagere):

I løbet af det ene år i kombinationsbehandling med IntronA og ribavirin voksede nogle børn og unge ikke eller havde ikke den vægtstigning, som var forventet. Nogle børn nåede ikke den forventede højde inden for 10-12 år efter behandlingen.

Hvis en af følgende bivirkninger forekommer, så ophør med at anvende IntronA og kontakt omgående din læge eller tag på skadestuen på det nærmeste hospital:

- hævelse af hænder, fødder, ankler, ansigt, læber, mund eller hals, hvilket kan give besvær med at synke eller trække vejret; kløende udslæt; besvimelse.

Disse er alle meget alvorlige bivirkninger. Hvis du har dem, kan du have fået en alvorlig allergisk reaktion over for IntronA. Du kan have behov for hurtig lægehjælp eller hospitalsindlæggelse. Disse meget alvorlige bivirkninger er meget sjældne.

Kontakt din læge så hurtigt som muligt, hvis en af følgende bivirkninger forekommer:

- brystsmerte eller vedvarende og svær hoste; uregelmæssige eller hurtige hjerteslag; åndedrætsbesvær, forvirring, besvær med at forblive opmærksom, følelsesløshed eller prikkende fornemmelse eller smerte i hænder eller fødder; anfald (kramper); besvær med at sove, tænke eller koncentrere sig, ændret mental status; selvmordstanker, selvmordsforsøg, ændret opførsel eller aggressiv opførsel (sometider rettet mod andre); hallucinationer; kraftig mavesmerte; sorte eller tjærelignende afføringer; blod i afføring eller urin, kraftig næseblod; voksagtig bleghed, højt sukkerniveau i blodet, feber eller kulderystelser begyndende efter få ugers behandling, lavtsiddende ryg- eller sidesmerte, vanskelig vandladning, problemer med dine øjne, syn eller hørelse, høretab, kraftig eller smertefuld rødme eller ømhed på din hud eller slimhinde.

Ovennævnte kan være tegn på alvorlige bivirkninger, som kan kræve hurtig lægehjælp. Din læge vil undersøge dit blod for at sikre, at antallet af hvide blodlegemer (celler, som bekæmper infektion) og røde blodlegemer (celler, som bærer jern og ilt), blodplader (blodstørkningsceller) og andre laboratorieværdier er på acceptable niveauer. Der er set moderat og sædvanligvis reversibel reduktion i alle 3 blodbestanddele - hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader.

I begyndelsen af behandlingen med IntronA kan du få en influenzalignende reaktion med feber, træthed, hovedpine, muskelømhed, ledsmerter og kulderystelser. Din læge kan anbefale, at du tager paracetamol, hvis du udvikler disse symptomer.

Mulige bivirkninger er anført nedenfor og grupperet efter hyppighed:

Meget	(påvirker flere end 1 af 10 brugere)
almindelig	
Almindelig	(påvirker 1 til 10 af 100 brugere)
Ikke almindelig	(påvirker 1 til 10 af 1.000 brugere)
Sjælden	(påvirker 1 til 10 af 10.000 brugere)
Meget sjælden	(påvirker mindre end 1 af 10.000 brugere)
Ikke kendt	(frekvensen kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret

Meget almindelige bivirkninger:

smerte, hævelse og rødme eller hudskade på injektionsstedet, hårtab, svimmelhed, ændret appetit, mave- eller abdominalsmerter, diarré, kvalme (følelse af at være syg), virusinfektion, depression, emotionel ustabilitet, søvnløshed, angst, ondt i halsen og smertefuld synken, træthed, kulderystelse/stivhed, feber, influenzalignende reaktion, følelse af generelt ubehag, hovedpine, vægttab, opkastning, irritabilitet, svaghed, humørsvingninger, hoste (i nogle tilfælde kraftig), kortåndethed, kløe, tør hud, udslæt, pludselig og kraftig muskelsmerte, ledsmerter, smerte i bevægeapparatet, ændringer i laboratorieblodværdier inklusive nedsat antal hvide blodlegemer. Nogle børn har haft et fald i deres væksthastighed (højde og vægt).

Almindelige bivirkninger:

tørst, dehydrering, højt blodtryk, migræne, opsvulmede kirtler, rødmen, menstruationslidelser, nedsat seksuallyst, vaginallidelse, brystsmerte, testikelsmerte, skjoldbruskkirtel-lidelser, rødt tandkød, mundtørhed, rødme eller ømhed af mund eller tunge, tandpine eller tandlidelse, forkølelsessår (herpes simplex), ændret smagsopfattelse, mavetilfælde, halsbrand (dyspepsi), forstoppelse, forstørret lever (leverlidelser, undertiden alvorlige), løse afføringer, sengevædning hos børn, bihulebetændelse, bronkitis, øjensmerte, problemer med dine tårekanaler, konjunktivitis ("røde øjne"), uro, søvnighed, søvngænger, adfærdsproblemer, nervøsitet, tæt eller løbende næse, nysen, hurtigt åndedræt, bleg eller rødmende hud, blå mærker, hud- eller negleproblemer, psoriasis (ny eller forværret), øget svedtendens, øget vandladningstrang, let rysten, nedsat følsomhed ved berøring, gigt.

Ikke almindelige bivirkninger:

bakterieinfektion, en prikkende og stikkende fornemmelse og perikarditis (betændelse i hjertesækken).

Sjældne bivirkninger:

lungebetændelse.

Meget sjældne bivirkninger:

lavt blodtryk, opsvulmet ansigt, diabetes, benkramper, rygsmerter, nyreproblemer, nerveødelæggelse, blødende tandkød, aplastisk anæmi. Pure red cell aplasia, en tilstand, hvor kroppen er ophørt med eller har nedsat produktion af røde blodlegemer, er blevet rapporteret. Dette forårsager svær anæmi, og symptomer herpå vil omfatte usædvanlig træthed og mangel på energi.

I meget sjældne tilfælde er der rapporteret sarcoidosis (en sygdom karakteriseret ved længerevarende feber, vægttab, ledsmerter og -opsvulmen, hudskader og opsvulmede kirtler). Tab af bevidsthed er forekommet meget sjældent, for det meste hos ældre patienter, behandlet med høje doser. Slagtilfælde

(cerebrovaskulære tilfælde) er blevet rapporteret. Kontakt straks din læge, hvis du har et af disse symptomer.

Ikke kendte bivirkninger:

periodontal (lidelse som påvirker gummerne) og tandlidelser, ændring i tungens farve, ændring i mental tilstand, tab af bevidsthed, akutte overfølsomhedsreaktioner inklusive urticaria (udslæt), angioødem (hævelse af hænder, fødder, ankler, ansigt, læber, mund eller hals, som kan medføre synkebesvær eller besværet vejrtrækning), bronkokonstriktion og anafylakse (en kraftig allergisk reaktion over hele kroppen) har været rapporteret, men hyppigheden er ukendt.

Desuden er følgende set ved behandling med IntronA: Vogt-Koyanagi-Harada syndrom (en autoimmun inflammatorisk lidelse, der påvirker øjnene, huden og membraner i ører, hjerne og rygmarg), tanker om at true andre mennesker på livet, mani (unormalt stor eller unødvendig entusiasme), bipolare lidelser (humørsvingninger karakteriseret ved vekslende episoder af tungsind og begejstring), hjertesvigt, perikardie-effusion (væskeansamling mellem perikardiet (hjertesækken) og selve hjertet), lungefibrose (dannelse af arvæv i lungerne) og reaktivering af hepatitis B hos patienter med samtidig infektion med HCV og HBV (tilbagevenden af hepatitis B-sygdom).

Pulmonal arteriel hypertension – en sygdom, der medfører svær forsnævring af blodkarrene i lungerne med deraf følgende højt blodtryk i de blodkar, der fører blodet fra hjertet til lungerne. Dette kan navnlig forekomme hos patienter med risikofaktorer såsom hivinfektion eller svære leverproblemer (cirrose). Bivirkningerne kan indtræde på forskellige tidspunkter under behandlingen, typisk flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen med IntronA.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Må ikke nedfryses.

For kortvarig transport kan opløsningen opbevares uden for køleskab ved temperaturer på 25°C eller derunder i en periode på op til syv dage inden anvendelse. IntronA kan sættes tilbage i køleskabet på et hvilket som helst tidspunkt i denne syv dages periode. Hvis præparatet ikke anvendes i denne syv dages periode, skal det kasseres.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker ændringer i udseendet af IntronA.

Ikke anvendt lægemiddel efter udtrækning af dosis skal kasseres.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

IntronA indeholder

- Aktivt stof: Rekombinant interferon alfa-2b. Hvert hætteglas indeholder 10 millioner IE i 1 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: Dinatriumphosphat vandfri, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumedetat, natriumchlorid, m-cresol, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

IntronA findes som injektionsvæske-/infusionsvæske, opløsning
Den klare og farveløse opløsning er emballeret i et glas hætteglas.

IntronA fås i 4 forskellige pakningsstørrelser:

- Pakning med 1 hætteglas
- Pakning med 1 hætteglas, 1 injektionssprøjte a 2 ml, 1 kanyler og 1 renseserviet
- Pakning med 6 hætteglas, 6 injektionssprøjter a 2 ml, 6 kanyler og 6 renseservietter
- Pakning med 12 hætteglas, 12 injektionssprøjter a 2 ml, 12 kanyler og 12 renseservietter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

Fremstiller:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medicalinformationuk@merck.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

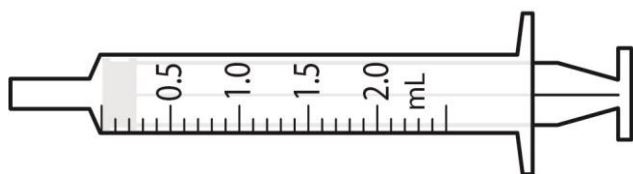
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

SÅDAN INJICERER DU SELV INTRONA

Injektionssprøjte uden påsat nål



Følgende vejledninger forklarer, hvordan du selv injicerer IntronA. Læs venligst vejledningerne omhyggeligt og følg dem trin for trin. Din læge eller hans/hendes assistent vil instruere dig i, hvordan du selv injicerer IntronA. Forsøg ikke selv at injicere med mindre du er sikker på, at du forstår proceduren og forudsætningen for selv-injektion.

Forberedelse

Saml det nødvendige udstyr, før du begynder:

- et hætteglas med IntronA injektionsvæske, opløsning,
- en injektionssprøjte (for eksempel 2 ml),
- en kanyle til den subkutane injektion (for eksempel 0,4 × 13 mm [27 gauge 0,5 tomme]),
- en renseserviet.

Vask dine hænder omhyggeligt.

Afmåling af IntronA dosis fra det færdigtilberedte pulver til injektionsvæske

Fjern låget fra hætteglasset. Rens gummimembranen øverst på hætteglasset, der indeholder den færdigtilberedte opløsning IntronA, med en renseserviet.

Tag sprøjten ud af emballagen. Rør ikke ved spidsen af sprøjten. Tag kanylen og sæt den fast på spidsen af sprøjten.

Fjern kanylehætten uden at røre ved kanylen, og fyld sprøjten med luft ved at trække stemplet til det niveau, der svarer til din dosis som foreskrevet af din læge.

Hold IntronA hætteglasset lodret uden at røre den rensede top af hætteglasset med dine hænder.

Indfør kanylen i hætteglasset indeholdende IntronA opløsningen og injicer luft i hætteglasset.

Vend hætteglasset og sprøjten med bunden i vejret i den ene hånd. Se efter, at spidsen af kanylen er i IntronA opløsningen. Din anden hånd vil være fri til at bevæge stemplet. Træk stemplet langsomt tilbage for at udtage den rigtige dosis, som foreskrevet af din læge, i sprøjten.

Fjern kanylen fra hætteglasset og se efter luftbobler i sprøjten. Hvis du ser nogle bobler, træk stemplet lidt tilbage; bank let på sprøjten, med kanylen pegende opad, indtil boblerne forsvinder. Tryk stemplet langsomt op tilbage til den korrekte dosis. Sæt kanylehætten på igen og læg sprøjten med kanylen på en jævn overflade.

Vær sikker på, at opløsningen har stuetemperatur op til 25°C. Hvis opløsningen er kold, så varm sprøjten mellem dine håndflader. Undersøg den færdigtilberedte opløsning før indgift: den skal være klar og farveløs. Anvend den ikke i tilfælde af misfarvning eller tilstedeværelse af bundfald. Du er nu klar til at injicere dosis.

Injektion af opløsningen

Vælg injektionsstedet. De bedste steder til injektion er væv med et fedtlag mellem hud og muskel: Lår, ydersiden af overarmen (du skal eventuelt have hjælp af en anden person for at bruge dette sted), underlivet (undtagen navlen og taljen). Hvis du er usædvanligt tynd, så brug kun låret eller ydersiden af overarmen til injektion.

Varier dit injektionssted hver gang.

Rens og desinficer huden, hvor injektionen skal foretages. Vent til området er tørt. Fjern kanylehætten. Med den ene hånd klemmes en fold af løs hud. Hold sprøjten med din anden hånd, som du ville holde en blyant. Stik kanylen ind i den sammenklemte hud i en vinkel på 45° til 90°. Injicer opløsningen ved blidt at trykke stemplet helt i bund.

Træk kanylen lige ud af huden. Pres på injektionsstedet med en lille forbinding eller steril gaze om nødvendigt i adskillige sekunder. Masser ikke injektionsstedet. Hvis der er blødning, så dæk med et plaster.

Hætteglasset og injektionsmaterialerne beregnet til engangsbrug skal bortkastes. Smid sprøjten og kanylerne sikkert ud i en lukket beholder.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Indlægsseddel: Information til brugeren

IntronA 18 millioner IE/3 ml injektionsvæske-/infusionsvæske, opløsning interferon alfa-2b

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere du vil vide.
- Lægen har ordineret IntronA til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage IntronA
3. Sådan skal du tage IntronA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

IntronA (interferon alfa-2b) supplerer reaktionen fra kroppens immunsystem med henblik på at bekæmpe infektioner og alvorlige sygdomme.

IntronA anvendes hos voksne patienter til at behandle visse lidelser, der påvirker blodet, knoglemarven, lymfekirtler eller huden og kan spredes i kroppen. Omfattet er hårcelleleukæmi, kronisk myeloid leukæmi, myelomatose, follikulært lymfom, karcinoid tumor og malignt melanom.

IntronA anvendes også hos voksne patienter til behandling af kronisk hepatitis B og C, der er virusinfektioner i leveren.

IntronA anvendes i kombination med ribavirin hos børn i alderen 3 år eller ældre og unge, som har tidligere ubehandlet kronisk hepatitis C.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage IntronA

Tag ikke IntronA

- hvis du er allergisk over for interferon eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis du har alvorlig hjertesygdom.
- hvis du har dårlig nyre- eller leverfunktion.
- hvis du har fremskreden ubehandlet (ukontrolleret) leversygdom.
- hvis du har leverbetændelse og er blevet behandlet for nylig med medicin, der undertrykker immunsystemet (andet end korttidsbehandling med cortisonlignende medicin).
- hvis du tidligere har haft anfald (kramper).
- hvis du tidligere har haft autoimmun sygdom, eller har fået en organtransplantation og anvender medicin, der undertrykker dit immunsystem (dit immunsystem hjælper med at beskytte dig mod infektioner).
- hvis du har en sygdom i skjoldbruskkirtlen, der ikke er velkontrolleret.
- hvis du er i behandling med telbivudin (se punktet "Brug af anden medicin sammen med IntronA").

Børn og unge:

- hvis du har haft alvorlig nervøs eller mental sygdom, såsom alvorlig depression eller selvmordstanker.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager IntronA.

- hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid (se punktet ”Graviditet og amning”).
- hvis du er i behandling for mental sygdom eller tidligere har fået behandling for anden nervøs eller mental lidelse herunder depression (såsom følelse af tristhed, modløshed) eller selvmords- eller drabstanker (se punkt 4 ”Bivirkninger”). Anvendelse af interferon alfa-2b hos børn og unge med nuværende eller tidligere alvorlige psykiske forstyrrelser er kontraindiceret (se punktet ”Tag ikke IntronA”).
- hvis du har skrumpelever eller andre leversygdomme (ud over hepatitis B eller C).
- hvis du har psoriasis, kan den forværres under behandling med IntronA.
- når du får IntronA, kan du midlertidigt have en større risiko for at få en infektion. Spørg din læge til råds, hvis du tror, at du er ved at få en infektion.
- hvis du udvikler symptomer i forbindelse med en forkølelse eller anden luftvejsinfektion, såsom feber, hoste eller besvær med vejtrækningen, så fortæl din læge det.
- hvis du bemærker usædvanlig blødning eller blå mærker, så spørg straks din læge til råds.
- hvis du udvikler symptomer på en alvorlig allergisk reaktion (såsom vejtrækningsbesvær, hiven efter vejret eller udslæt) under behandling med denne medicin, så søg straks lægehjælp.
- hvis du også behandles for hiv (se punktet ”Brug af anden medicin sammen med IntronA”).
- hvis du har eller har haft en infektion med hepatitis B-virus, da din læge måske vil overvåge dig tættere.
- hvis du har fået foretaget en organtransplantation, enten af nyre eller lever, kan interferon-behandling øge risikoen for afstødning. Dette skal diskuteres med din læge.

Tand- og tandkødslidelser, som kan lede til tab af tænder, er blevet rapporteret hos patienter, der fik IntronA og ribavirin kombinationsbehandling. Herudover kan mundtørhed have en skadelig virkning på tænder og mundslimhinder under langtidsbehandling med kombinationen af IntronA og ribavirin. Du bør børste dine tænder omhyggeligt to gange dagligt og få foretaget regelmæssige tandeftersyn. Nogle patienter kan desuden kaste op. Hvis du gør det, så husk at skylle munden omhyggeligt bagefter.

Fortæl din læge, hvis du nogensinde har haft et hjerteanfald eller en hjertelidelse; hvis du tidligere har haft vejtrækningsbesvær eller lungebetændelse, problemer med blodstørkningen, leverfunktionen, thyroidealidelser, diabetes, eller højt eller lavt blodtryk.

Fortæl din læge, hvis du nogensinde er blevet behandlet for depression eller andre psykiske lidelser, forvirring, bevidstløshed, selvmordstanker eller selvmordsforsøg, eller tidligere har haft et misbrug (f.eks. af alkohol eller stoffer).

Det er vigtigt at fortælle din læge, hvis du tager den kinesiske urtemedicin shosaikoto.

Brug af anden medicin sammen med IntronA

IntronA vil forøge virkningerne af stoffer, der hæmmer dit nervesystem, muligvis ved at forårsage døsighed. Spørg derfor din læge eller apotekspersonalet til råds om indtagelse af alkoholiske drikkevarer eller anvendelse af sovepiller, beroligende eller stærkt smertestillende medicin.

Fortæl din læge, om du anvender theophyllin eller aminophyllin for astma, og om al anden medicin, du anvender, eller for nylig har anvendt, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler, idet dosis af visse lægemidler eventuelt skal justeres, mens du behandles med IntronA.

Patienter, som også har hiv-infektion: Mælkesyreacidose og nedsat leverfunktion er bivirkninger, som er forbundet med højaktiv anti-retroviral terapi (HAART), en hiv-behandling. Hvis du modtager HAART, kan tilføjelse af IntronA og ribavirin øge din risiko for mælkesyreacidose og leversvigt. Din

læge vil kontrollere dig for sygdomstegn og symptomer på disse tilstande (Læs endelig også ribavirin indlægssedlen). Patienter behandlet med IntronA og ribavirin kombinationsbehandling og zidovudin kan herudover have en øget risiko for at udvikle anæmi (lavt antal røde blodceller).

Hvis du tager telbivudin sammen med pegyleret interferon alfa-2a eller en anden form for interferonmedicin til injektion, har du større risiko for at udvikle perifer neuropati (følelsesløshed, snurrende og/eller brændende fornemmelse i arme og/eller ben). Denne bivirkning kan også være mere alvorlig. Kombinationen af IntronA og telbivudin er derfor kontraindiceret.

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Brug af IntronA sammen med mad, drikke og alkohol

Din læge kan anbefale dig at drikke ekstra væske for at hjælpe med at forebygge lavt blodtryk.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. I undersøgelser på drægtige dyr har interferoner undertiden forårsaget abort. Virkningen på graviditet hos mennesker er ukendt.

Hvis du har fået foreskrevet IntronA i kombination med ribavirin, kan ribavirin være yderst skadelig for et ufødt barn, og både kvindelige og mandlige patienter skal derfor tage særlige forholdsregler i deres seksuelle aktivitet, hvis der er nogen mulighed for, at en graviditet kan opstå:

- hvis du er en **pige** eller **kvinde** i den fødedygtige alder, skal du have en negativ graviditetstest før behandling, hver måned under behandling og i 4 måneder efter behandlingen er stoppet. Du skal anvende effektiv antikonception i den periode, hvor du tager ribavirin, og i 4 måneder efter behandlingen er afsluttet. Du kan diskutere dette med din læge.
- hvis du er en **mand**, der tager ribavirin, så hav ikke samleje med en gravid kvinde, medmindre du bruger kondom. Dette vil reducere muligheden for, at ribavirin efterlades i kvindens krop. Hvis din kvindelige partner ikke er gravid nu, men er i den fødedygtige alder, skal hun testes for graviditet hver måned under behandling, og i 7 måneder efter behandlingen er stoppet. Du kan diskutere dette med din læge. Hvis du er en mandlig patient, skal du eller din partner bruge effektiv antikonception i den periode, du tager ribavirin og i 7 måneder efter behandlingen er stoppet. Du kan diskutere dette med din læge.

Det er uvist, om dette lægemiddel udskilles i mælken hos mennesker. Am derfor ikke et spædbarn, hvis du tager IntronA. I kombinationsbehandling med ribavirin, bemærk da de respektive informerende tekster vedrørende lægemidler indeholdende ribavirin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kør ikke bil og betjen ikke værktøj eller maskiner, hvis du bliver døsigt, træt eller forvirret af denne medicin.

IntronA indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per 3 ml, dvs. det er i det væsentlige "natrium-fri".

3. Sådan skal du tage IntronA

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Din læge har ordineret IntronA specielt til dig og din nuværende tilstand; del ikke denne medicin med andre.

Din læge har bestemt den nøjagtige dosering for indgift af IntronA efter dit individuelle behov. Doseringen vil afhænge af sygdommen, der behandles.

Hvis du selv injicerer IntronA, så vær sikker på, at den dosis, der er blevet foreskrevet til dig, angives tydeligt på den lægemiddelpakning, du modtager. Doser, der skal indgives 3 gange om ugen, gives bedst hver anden dag.

Den sædvanlige begyndelsesdosis for hver sygdom angives nedenfor, men de individuelle doser kan variere, og lægen kan ændre din dosis på grund af dit specielle behov:

Kronisk hepatitis B: 5 til 10 millioner IE 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Kronisk hepatitis C: *Voksne* - 3 millioner IE 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden) i kombination med ribavirin eller alene. *Børn og unge i alderen 3 år eller ældre* - 3 millioner IE/m² 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden) i kombination med ribavirin (se venligst også ribavirin indlægssedlen).

Hårcelleleukæmi: 2 millioner IE/m² 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Kronisk myeloid leukæmi: 4-5 millioner IE/m² daglig injiceret subkutan (under huden).

Myelomatose: 3 millioner IE/m² 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Follikulært lymfom: Supplerende til kemoterapi, 5 millioner IE 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Carcinoid tumor: 5 millioner IE 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Malignt melanom: Induktionsbehandling: 20 millioner IE/m² intravenøst givet daglig i 5 dage om ugen i en 4 ugers periode. Vedligeholdelsesbehandling: 10 millioner IE/m² 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Din læge kan ordinere en anden dosis af IntronA alene eller i kombination med andre lægemidler (såsom cytarabin, ribavirin). Hvis du har fået ordineret IntronA i kombination med et andet lægemiddel, så læs venligst også indlægssedlen for det lægemiddel, der skal anvendes i kombinationen. Din læge vil bestemme den nøjagtige dosering og kur afhængig af dit behov. Hvis du mener, at virkningerne af IntronA er for kraftige eller for svage, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet herom.

Subkutan anvendelse:

IntronA er sædvanligvis beregnet til subkutan anvendelse. Dette betyder, at IntronA injiceres med en kort kanyle i fedtvævet lige under huden. Hvis du selv injicerer denne medicin, vil du blive instrueret i at tilberede og indgive injektionen. Detaljerede vejledninger i subkutan indgift gives med denne indlægsseddel (se punktet "Sådan injicerer du selv IntronA" sidst i indlægssedlen).

Intravenøs infusion:

Infusionsvæsken skal tilberedes umiddelbart før brug. Enhver størrelse hætteglas kan anvendes til at måle den nødvendige dosis, men slutkoncentrationen af interferon i natriumchloridinjektionsvæsken må ikke være under 0,3 millioner IE/ml. Den beregnede mængde IntronA trækkes op af hætteglasset (glassene), tilsættes til 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske i en PVC pose eller glasflaske til intravenøs anvendelse og indgives over 20 minutter.

Intet andet lægemiddel må infunderes samtidig med IntronA.

En dosis af IntronA gives på hver fastlagt dag. IntronA gives enten dagligt (5 eller 7 gange ugentligt), eller tre gange ugentlig, hveranden dag, for eksempel mandag, onsdag og fredag. Interferoner kan forårsage usædvanlig træthed; hvis du selv injicerer denne medicin, eller giver den til et barn, bør du gøre det før sengetid.

Anvend IntronA nøjagtigt som foreskrevet af din læge. Overskrid ikke den anbefalede dosering, og anvend IntronA så længe som ordineret.

Hvis du har taget for meget IntronA

Kontakt snarest muligt din læge eller sygeplejersken.

Hvis du har glemt at tage IntronA

Hvis du selv injicerer behandlingen, eller hvis du tager dig af et barn, der anvender IntronA i kombination med ribavirin, så injicer den anbefalede dosis, så snart du husker det og fortsæt behandlingen som sædvanligt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Hvis du skal injicere dette lægemiddel hver dag, og du ved et uheld kommer til at springe en hel dagsdosis over, så fortsæt behandling med den sædvanlige dosis næste dag. Kontakt din læge eller apotekspersonalet efter behov.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Selv om ikke alle disse bivirkninger forekommer, kan de, hvis de forekommer, kræve medicinsk overvågning.

Psykiske sygdomme og sygdomme i centralnervesystemet:

Nogle mennesker bliver deprimerede, når de anvender IntronA alene eller i kombinationsbehandling med ribavirin, og i nogle tilfælde har personer haft tanker om at true andre mennesker på livet, selvmordstanker eller aggressiv opførsel (sometider rettet mod andre). Nogle patienter har endda begået selvmord. Søg endelig akut hjælp, hvis du bemærker, at du bliver deprimeret eller har selvmordstanker eller ændrer din opførsel. Du kunne overveje at bede et familiemedlem eller en nær ven hjælpe dig med at være opmærksom på tegn på depression eller ændringer i din opførsel.

Børn og teenagere er særligt udsatte for at udvikle depression, når de behandles med IntronA og ribavirin. Pårørende til børn og unge skal straks kontakte læge eller skadestue, hvis de bemærker nogen som helst tegn på usædvanlig opførsel, depression eller aggressiv adfærd rettet mod sig selv eller andre.

Vækst og udvikling (børn og teenagere):

I løbet af det ene år i kombinationsbehandling med IntronA og ribavirin voksede nogle børn og unge ikke eller havde ikke den vægtstigning, som var forventet. Nogle børn nåede ikke den forventede højde inden for 10-12 år efter behandlingen.

Hvis en af følgende bivirkninger forekommer, så ophør med at anvende IntronA og kontakt omgående din læge eller tag på skadestuen på det nærmeste hospital:

- hævelse af hænder, fødder, ankler, ansigt, læber, mund eller hals, hvilket kan give besvær med at synke eller trække vejret; kløende udslæt; besvimelse.

Disse er alle meget alvorlige bivirkninger. Hvis du har dem, kan du have fået en alvorlig allergisk reaktion over for IntronA. Du kan have behov for hurtig lægehjælp eller hospitalsindlæggelse. Disse meget alvorlige bivirkninger er meget sjældne.

Kontakt din læge så hurtigt som muligt, hvis en af følgende bivirkninger forekommer:

- brystsmerte eller vedvarende og svær hoste; uregelmæssige eller hurtige hjerteslag; åndedrætsbesvær, forvirring, besvær med at forblive opmærksom, følelsesløshed eller prikkende fornemmelse eller smerte i hænder eller fødder; anfald (kramper); besvær med at sove, tænke eller koncentrere sig, ændret mental status; selvmordstanker, selvmordsforsøg, ændret opførsel eller aggressiv opførsel (sometider rettet mod andre); hallucinationer; kraftig mavesmerte; sorte eller tjærelignende afføringer; blod i afføring eller urin, kraftig næseblod; voksagtig bleghed, højt sukkerniveau i blodet, feber eller kulderystelser begyndende efter få ugers behandling, lavtsiddende ryg- eller sidesmerte, vanskelig vandladning, problemer med dine øjne, syn eller hørelse, høretab, kraftig eller smertefuld rødme eller ømhed på din hud eller slimhinde.

Ovennævnte kan være tegn på alvorlige bivirkninger, som kan kræve hurtig lægehjælp. Din læge vil undersøge dit blod for at sikre, at antallet af hvide blodlegemer (celler, som bekæmper infektion) og røde blodlegemer (celler, som bærer jern og ilt), blodplader (blodstørkningsceller) og andre laboratorieværdier er på acceptable niveauer. Der er set moderat og sædvanligvis reversibel reduktion i alle 3 blodbestanddele - hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader.

I begyndelsen af behandlingen med IntronA kan du få en influenzalignende reaktion med feber, træthed, hovedpine, muskelømhed, ledsmerter og kulderystelser. Din læge kan anbefale, at du tager paracetamol, hvis du udvikler disse symptomer.

Mulige bivirkninger er anført nedenfor og grupperet efter hyppighed:

Meget almindelig	(påvirker flere end 1 af 10 brugere)
Almindelig	(påvirker 1 til 10 af 100 brugere)
Ikke almindelig	(påvirker 1 til 10 af 1.000 brugere)
Sjælden	(påvirker 1 til 10 af 10.000 brugere)
Meget sjælden	(påvirker mindre end 1 af 10.000 brugere)
Ikke kendt	(frekvensen kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret

Meget almindelige bivirkninger:

smerte, hævelse og rødme eller hudskade på injektionsstedet, hårtab, svimmelhed, ændret appetit, mave- eller abdominalsmerter, diarré, kvalme (følelse af at være syg), virusinfektion, depression, emotionel ustabilitet, søvnløshed, angst, ondt i halsen og smertefuld synken, træthed, kulderystelse/stivhed, feber, influenzalignende reaktion, følelse af generelt ubehag, hovedpine, vægttab, opkastning, irritabilitet, svaghed, humørsvingninger, hoste (i nogle tilfælde kraftig), kortåndethed, kløe, tør hud, udslæt, pludselig og kraftig muskelsmerte, ledsmerter, smerte i bevægeapparatet, ændringer i laboratorieblodværdier inklusive nedsat antal hvide blodlegemer. Nogle børn har haft et fald i deres væksthastighed (højde og vægt).

Almindelige bivirkninger:

tørst, dehydrering, højt blodtryk, migræne, opsvulmede kirtler, rødmen, menstruationslidelser, nedsat seksuallyst, vaginallidelse, brystsmerte, testikelsmerte, skjoldbruskkirtel-lidelser, rødt tandkød, mundtørhed, rødme eller ømhed af mund eller tunge, tandpine eller tandlidelse, forkølelsessår (herpes simplex), ændret smagsopfattelse, mavetilfælde, halsbrand (dyspepsi), forstoppelse, forstørret lever (leverlidelser, undertiden alvorlige), løse afføringer, sengevædning hos børn, bihulebetændelse, bronkitis, øjensmerte, problemer med dine tårekanaler, konjunktivitis ("røde øjne"), uro, søvnighed, søvngænger, adfærdsproblemer, nervøsitet, tæt eller løbende næse, nysen, hurtigt åndedræt, bleg eller rødmende hud, blå mærker, hud- eller negleproblemer, psoriasis (ny eller forværret), øget svedtendens, øget vandladningstrang, let rysten, nedsat følsomhed ved berøring, gigt.

Ikke almindelige bivirkninger:

bakterieinfektion, en prikkende og stikkende fornemmelse og perikarditis (betændelse i hjertesækken).

Sjældne bivirkninger:

lungebetændelse.

Meget sjældne bivirkninger:

lavt blodtryk, opsvulmet ansigt, diabetes, benkramper, rygsmerter, nyreproblemer, nerveødelæggelse, blødende tandkød, aplastisk anæmi. Pure red cell aplasia, en tilstand, hvor kroppen er ophørt med eller har nedsat produktion af røde blodlegemer, er blevet rapporteret. Dette forårsager svær anæmi, og symptomer herpå vil omfatte usædvanlig træthed og mangel på energi.

I meget sjældne tilfælde er der rapporteret sarcoidosis (en sygdom karakteriseret ved længerevarende feber, vægttab, ledsmerter og -opsvulmen, hudskader og opsvulmede kirtler). Tab af bevidsthed er forekommet meget sjældent, for det meste hos ældre patienter, behandlet med høje doser. Slagtilfælde

(cerebrovaskulære tilfælde) er blevet rapporteret. Kontakt straks din læge, hvis du har et af disse symptomer.

Ikke kendte bivirkninger:

periodontal (lidelse som påvirker gummerne) og tandlidelser, ændring i tungens farve, ændring i mental tilstand, tab af bevidsthed, akutte overfølsomhedsreaktioner inklusive urticaria (udslæt), angioødem (hævelse af hænder, fødder, ankler, ansigt, læber, mund eller hals, som kan medføre synkebesvær eller besværet vejrtrækning), bronkokonstriktion og anafylakse (en kraftig allergisk reaktion over hele kroppen) har været rapporteret, men hyppigheden er ukendt.

Desuden er følgende set ved behandling med IntronA: Vogt-Koyanagi-Harada syndrom (en autoimmun inflammatorisk lidelse, der påvirker øjnene, huden og membraner i ører, hjerne og rygmarv), tanker om at true andre mennesker på livet, mani (unormalt stor eller unødvendig entusiasme), bipolare lidelser (humørsvingninger karakteriseret ved vekslende episoder af tungsind og begejstring), hjertesvigt, perikardie-effusion (væskeansamling mellem perikardiet (hjertesækken) og selve hjertet), lungefibrose (dannelse af arvæv i lungerne) og reaktivering af hepatitis B hos patienter med samtidig infektion med HCV og HBV (tilbagevenden af hepatitis B-sygdom).

Pulmonal arteriel hypertension – en sygdom, der medfører svær forsnævring af blodkarrene i lungerne med deraf følgende højt blodtryk i de blodkar, der fører blodet fra hjertet til lungerne. Dette kan navnlig forekomme hos patienter med risikofaktorer såsom hivinfektion eller svære leverproblemer (cirrose). Bivirkningerne kan indtræde på forskellige tidspunkter under behandlingen, typisk flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen med IntronA.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Må ikke nedfryses.

For kortvarig transport kan opløsningen opbevares uden for køleskab ved temperaturer på 25°C eller derunder i en periode på op til syv dage inden anvendelse. IntronA kan sættes tilbage i køleskabet på et hvilket som helst tidspunkt i denne syv dages periode. Hvis præparatet ikke anvendes i denne syv dages periode, skal det kasseres.

Produktet kan, når det er åbnet, opbevares i maksimalt 28 dage ved 2°C - 8°C.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker ændringer i udseendet af IntronA.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

IntronA indeholder

- Aktivt stof: Rekombinant interferon alfa-2b. Hvert hætteglas indeholder 18 millioner IE i 3 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: Dinatriumphosphat vandfri, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumedetat, natriumchlorid, m-cresol, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.
- En ml opløsning indeholder 6 millioner IE interferon alfa-2b

Udseende og pakningsstørrelser

IntronA findes som injektionsvæske-/infusionsvæske, opløsning
Den klare og farveløse opløsning er emballeret i et glas hætteglas.

IntronA er tilgængelig i ni forskellige pakningsstørrelser:

- Pakning a 1 hætteglas
- Pakning a 1 hætteglas, 6 injektionssprøjter a 1 ml, 6 kanyler og 12 renseservietter
- Pakning a 1 hætteglas, 6 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyle og kanylehætte og 12 renseservietter
- Pakning a 2 hætteglas
- Pakning a 2 hætteglas, 12 injektionssprøjter a 1 ml, 12 kanyler og 24 renseservietter
- Pakning a 2 hætteglas, 12 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyle og kanylehætte og 24 renseservietter
- Pakning a 12 hætteglas
- Pakning a 12 hætteglas, 72 injektionssprøjter a 1 ml, 72 kanyler og 144 renseservietter
- Pakning a 12 hætteglas, 72 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyle og kanylehætte og 144 renseservietter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

Fremstiller:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364224

msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

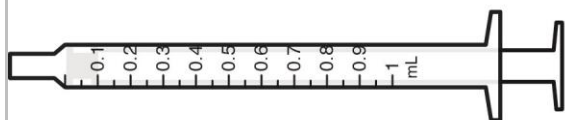
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

SÅDAN INJICERER DU SELV INTRONA

Injektionssprøjte uden påsat kanyle



Følgende vejledninger forklarer, hvordan du selv injicerer IntronA. Læs venligst vejledningerne omhyggeligt og følg dem trin for trin. Din læge eller hans/hendes assistent vil instruere dig i, hvordan du selv injicerer IntronA. Forsøg ikke selv at injicere med mindre du er sikker på, at du forstår proceduren og forudsætningen for selv-injektion.

Forberedelse

Saml det nødvendige udstyr, før du begynder:

- et hætteglas med IntronA injektionsvæske, opløsning,
- en sprøjte (for eksempel 1 ml),
- en kanyle til den subkutane injektion (for eksempel $0,4 \times 13$ mm [27 gauge 0,5 tomme]),
- en renseserviet.

Vask dine hænder omhyggeligt.

Afmåling af IntronA dosis fra det færdigtilberedte pulver til injektionsvæske

Fjern låget fra hætteglasset. Hvis dette er et flerdosis hætteglas, skal du kun fjerne låget ved forberedelse af den første dosis. Rens gummimembranen øverst på hætteglasset, der indeholder den færdigtilberedte opløsning IntronA, med en renseserviet.

Tag sprøjten ud af emballagen. Rør ikke ved spidsen af sprøjten. Tag kanylen og sæt den fast på spidsen af sprøjten.

Fjern kanylehætten uden at røre ved kanylen, og fyld sprøjten med luft ved at trække stemplet til det niveau, der svarer til din dosis som foreskrevet af din læge.

Hold IntronA hætteglasset lodret uden at røre den rensede top af hætteglasset med dine hænder.

Indfør kanylen i hætteglasset indeholdende IntronA opløsningen og injicer luft i hætteglasset.

Vend hætteglasset og sprøjten med bunden i vejret i den ene hånd. Se efter, at spidsen af kanylen er i IntronA opløsningen. Din anden hånd vil være fri til at bevæge stemplet. Træk stemplet langsomt tilbage for at udtage den rigtige dosis, som foreskrevet af din læge, i sprøjten.

Fjern kanylen fra hætteglasset og se efter luftbobler i sprøjten. Hvis du ser nogle bobler, træk stemplet lidt tilbage; bank let på sprøjten, med kanylen pegende opad, indtil boblerne forsvinder. Tryk stemplet langsomt op tilbage til den korrekte dosis.

Mængde som skal udtrækkes svarende til dosen:

Mængde (ml)	Korresponderende dosis (million IE) ved brug af IntronA 18 million IE/3 ml injektionsvæske eller infusionsvæske
-------------	---

0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Sæt kanylehætten på igen og læg sprøjten med kanylen på en jævn overflade.

Vær sikker på, at opløsningen har stuetemperatur op til 25°C. Hvis opløsningen er kold, så varm sprøjten mellem dine håndflader. Undersøg den færdigtilberedte opløsning før indgift: den skal være klar og farveløs. Anvend den ikke i tilfælde af misfarvning eller tilstedeværelse af bundfald. Du er nu klar til at injicere dosis.

Injektion af opløsningen

Vælg injektionsstedet. De bedste steder til injektion er væv med et fedtlag mellem hud og muskel: Lår, ydersiden af overarmen (du skal eventuelt have hjælp af en anden person for at bruge dette sted), underlivet (undtagen navlen og taljen). Hvis du er usædvanligt tynd, så brug kun låret eller ydersiden af overarmen til injektion.

Varier dit injektionssted hver gang.

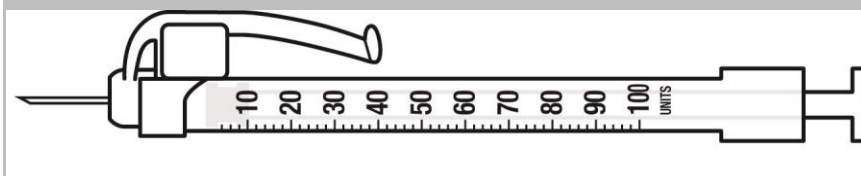
Rens og desinficer huden, hvor injektionen skal foretages. Vent til området er tørt. Fjern kanylehætten. Med den ene hånd klemmes en fold af løs hud. Hold sprøjten med din anden hånd, som du ville holde en blyant. Stik kanylen ind i den sammenklemte hud i en vinkel på 45° til 90°. Injicer opløsningen ved blidt at trykke stemplet helt i bund.

Træk kanylen lige ud af huden. Pres på injektionsstedet med en lille forbinding eller steril gaze om nødvendigt i adskillige sekunder. Masser ikke injektionsstedet. Hvis der er blødning, så dæk med et plaster.

Hætteglasset og injektionsmaterialerne beregnet til engangsbrug skal bortkastes. Smid sprøjten og kanylerne sikkert ud i en lukket beholder. Ved flerdosis hætteglas, husk at sætte hætteglasset tilbage i køleskabet.

SÅDAN INJICERER DU SELV INTRONA

Injektionssprøjte med påsat kanyle og kanylehætte



Følgende vejledninger forklarer, hvordan du selv injicerer IntronA. Læs venligst vejledningerne omhyggeligt og følg dem trin for trin. Din læge eller hans/hendes assistent vil instruere dig i, hvordan du selv injicerer IntronA. Forsøg ikke selv at injicere med mindre du er sikker på, at du forstår proceduren og forudsætningen for selv-injektion.

Forberedelse

Saml det nødvendige udstyr, før du begynder:

- et hætteglas med IntronA injektionsvæske, opløsning,
- en 1 ml sprøjte med påsat kanyle og kanylehætte (BD SafetyGlide injektionssprøjte),
- en renseserviet.

Vask dine hænder omhyggeligt.

Afmåling af IntronA dosis fra det færdigtilberedte pulver til injektionsvæske

Fjern låget fra hætteglasset. Hvis dette er et flerdosis hætteglas, skal du kun fjerne låget ved forberedelse af den første dosis. Rens gummimembranen øverst på hætteglasset, der indeholder den færdigtilberedte opløsning IntronA, med en renseserviet.

Tag sprøjten ud af emballagen. Drej kanylehætten for placering af kanylespidsen eller for at kunne læse skalaen.

Fjern kanylehætten uden at røre ved kanylen, og fyld sprøjten med luft ved at trække stemplet til det niveau, der svarer til din dosis som foreskrevet af din læge.

Hold IntronA hætteglasset lodret uden at røre den rensede top af hætteglasset med dine hænder.

Indfør kanylen i hætteglasset indeholdende IntronA opløsningen og injicer luft i hætteglasset.

Vend hætteglasset og sprøjten med bunden i vejret i den ene hånd. Se efter, at spidsen af kanylen er i IntronA opløsningen. Din anden hånd vil være fri til at bevæge stemplet. Træk stemplet langsomt tilbage for at udtage den rigtige dosis, som foreskrevet af din læge, i sprøjten (Diagram A).

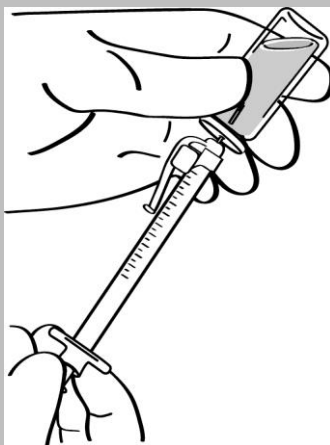


Diagram A

Fjern kanylen fra hætteglasset og se efter luftbobler i sprøjten. Hvis du ser nogle bobler, træk stemplet lidt tilbage; bank let på sprøjten, med kanylen pegende opad, indtil boblerne forsvinder. Tryk stemplet langsomt op tilbage til den korrekte dosis.

Mængde som skal udtrækkes svarende til dosen:

Mængde (ml)	Korresponderende dosis (million IE) ved brug af IntronA 18 million IE/3 ml injektionsvæske eller infusionsvæske
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Sæt kanylehætten på igen og læg sprøjten med kanylen på en jævn overflade.

Vær sikker på, at opløsningen har stuetemperatur op til 25°C. Hvis opløsningen er kold, så varm sprøjten mellem dine håndflader. Undersøg den færdigtilberedte opløsning før indgift: den skal være klar og farveløs. Anvend den ikke i tilfælde af misfarvning eller tilstedeværelse af bundfald. Du er nu klar til at injicere dosis.

Injektion af opløsningen

Vælg injektionsstedet. De bedste steder til injektion er væv med et fedtlag mellem hud og muskel: Lår, ydersiden af overarmen (du skal eventuelt have hjælp af en anden person for at bruge dette sted), underlivet (undtagen navlen og taljen). Hvis du er usædvanligt tynd, så brug kun låret eller ydersiden af overarmen til injektion.

Varier dit injektionssted hver gang.

Rens og desinficer huden, hvor injektionen skal foretages. Vent til området er tørt. Fjern kanylehætten. For nemheds skyld kan kanylehætten drejes, så det er lettere at injicere (Diagram B).

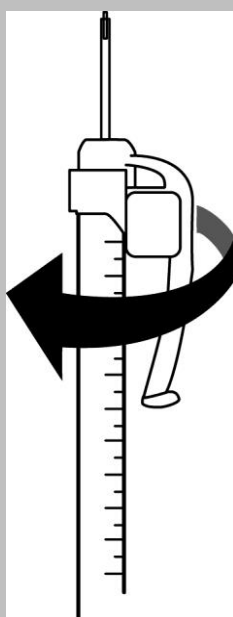


Diagram B

Med den ene hånd klemmes en fold af løs hud. Hold sprøjten med din anden hånd, som du ville holde en blyant. Stik kanylen ind i den sammenklemte hud i en vinkel på 45° til 90°. Injicer opløsningen ved blidt at trykke stemplet helt i bund (Diagram C).

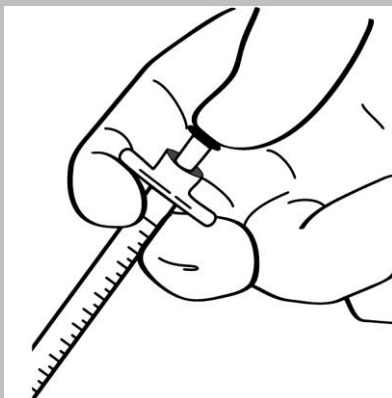


Diagram C

Træk kanylen lige ud af huden. Pres på injektionsstedet med en lille forbinding eller steril gaze om nødvendigt i adskillige sekunder. Masser ikke injektionsstedet. Hvis der er blødning, så dæk med et plaster.

Hætteglasset og injektionsmaterialerne beregnet til engangsbrug skal bortkastes. Aktiver sprøjten sikkerhedsmekanisme, efter du har fjernet den fra injektionsstedet ved at bevæge trykstangen helt frem, indtil trykstangen er helt udstrakt, og kanylespidsen er dækket (Diagram D). Se efter, om trykstangen er helt fremme, og kanylespidsen er dækket. Hvis det ikke er muligt at aktivere sikkerhedsmekanismen, så smid straks sprøjten i en godkendt beholder til skarpe genstande. Smid sprøjten og kanylerne sikkert ud i en lukket beholder. Ved flerdosis hætteglas, husk at sætte hætteglasset tilbage i køleskabet.



Diagram D

Autoriseret repræsentant:
BD, Laagstraat 57, B-9140
Temse, Belgien

Indlægsseddel: Information til brugeren

IntronA 25 millioner IE/2,5 ml injektionsvæske-/infusionsvæske, opløsning interferon alfa-2b

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere du vil vide.
- Lægen har ordineret IntronA til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage IntronA
3. Sådan skal du tage IntronA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

IntronA (interferon alfa-2b) supplerer reaktionen fra kroppens immunsystem med henblik på at bekæmpe infektioner og alvorlige sygdomme.

IntronA anvendes hos voksne patienter til at behandle visse lidelser, der påvirker blodet, knoglemarven, lymfekirtler eller huden og kan spredes i kroppen. Omfattet er hårcelleleukæmi, kronisk myeloid leukæmi, myelomatose, follikulært lymfom, karcinoid tumor og malignt melanom.

IntronA anvendes også hos voksne patienter til behandling af kronisk hepatitis B og C, der er virusinfektioner i leveren.

IntronA anvendes i kombination med ribavirin hos børn i alderen 3 år eller ældre og unge, som har tidligere ubehandlet kronisk hepatitis C.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage IntronA

Tag ikke IntronA

- hvis du er allergisk over for interferon eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis du har alvorlig hjertesygdom.
- hvis du har dårlig nyre- eller leverfunktion.
- hvis du har fremskreden ubehandlet (ukontrolleret) leversygdom.
- hvis du har leverbetændelse og er blevet behandlet for nylig med medicin, der undertrykker immunsystemet (andet end korttidsbehandling med cortisonlignende medicin).
- hvis du tidligere har haft anfald (kramper).
- hvis du tidligere har haft autoimmun sygdom, eller har fået en organtransplantation og anvender medicin, der undertrykker dit immunsystem (dit immunsystem hjælper med at beskytte dig mod infektioner).
- hvis du har en sygdom i skjoldbruskkirtlen, der ikke er velkontrolleret.
- hvis du er i behandling med telbivudin (se punktet "Brug af anden medicin sammen med IntronA").

Børn og unge:

- hvis du har haft alvorlig nervøs eller mental sygdom, såsom alvorlig depression eller selvmordstanker.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager IntronA.

- hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid (se punktet "Graviditet og amning").
- hvis du er i behandling for mental sygdom eller tidligere har fået behandling for anden nervøs eller mental lidelse herunder depression (såsom følelse af tristhed, modløshed) eller selvmords- eller drabstanker (se punkt 4 "Bivirkninger"). Anvendelse af interferon alfa-2b hos børn og unge med nuværende eller tidligere alvorlige psykiske forstyrrelser er kontraindiceret (se punktet "Tag ikke IntronA").
- hvis du har skrumpelever eller andre leversygdomme (ud over hepatitis B eller C).
- hvis du har psoriasis, kan den forværres under behandling med IntronA.
- når du får IntronA, kan du midlertidigt have en større risiko for at få en infektion. Spørg din læge til råds, hvis du tror, at du er ved at få en infektion.
- hvis du udvikler symptomer i forbindelse med en forkølelse eller anden luftvejsinfektion, såsom feber, hoste eller besvær med vejtrækningen, så fortæl din læge det.
- hvis du bemærker usædvanlig blødning eller blå mærker, så spørg straks din læge til råds.
- hvis du udvikler symptomer på en alvorlig allergisk reaktion (såsom vejtrækningsbesvær, hiven efter vejret eller udslæt) under behandling med denne medicin, så søg straks lægehjælp.
- hvis du også behandles for hiv (se punktet "Brug af anden medicin sammen med IntronA").
- hvis du har eller har haft en infektion med hepatitis B-virus, da din læge måske vil overvåge dig tættere.
- hvis du har fået foretaget en organtransplantation, enten af nyre eller lever, kan interferon-behandling øge risikoen for afstødning. Dette skal diskuteres med din læge.

Tand- og tandkødslidelser, som kan lede til tab af tænder, er blevet rapporteret hos patienter, der fik IntronA og ribavirin kombinationsbehandling. Herudover kan mundtørhed have en skadelig virkning på tænder og mundslimhinder under langtidsbehandling med kombinationen af IntronA og ribavirin. Du bør børste dine tænder omhyggeligt to gange dagligt og få foretaget regelmæssige tandeftersyn. Nogle patienter kan desuden kaste op. Hvis du gør det, så husk at skylle munden omhyggeligt bagefter.

Fortæl din læge, hvis du nogensinde har haft et hjerteanfald eller en hjertelidelse; hvis du tidligere har haft vejtrækningsbesvær eller lungebetændelse, problemer med blodstørkningen, leverfunktionen, thyroidealidelser, diabetes, eller højt eller lavt blodtryk.

Fortæl din læge, hvis du nogensinde er blevet behandlet for depression eller andre psykiske lidelser, forvirring, bevidstløshed, selvmordstanker eller selvmordsforsøg, eller tidligere har haft et misbrug (f.eks. af alkohol eller stoffer).

Det er vigtigt at fortælle din læge, hvis du tager den kinesiske urtemedicin shosaikoto.

Brug af anden medicin sammen med IntronA

IntronA vil forøge virkningerne af stoffer, der hæmmer dit nervesystem, muligvis ved at forårsage døsighed. Spørg derfor din læge eller apotekspersonalet til råds om indtagelse af alkoholiske drikkevarer eller anvendelse af sovepiller, beroligende eller stærkt smertestillende medicin.

Fortæl din læge, om du anvender theophyllin eller aminophyllin for astma, og om al anden medicin, du anvender, eller for nylig har anvendt, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler, idet dosis af visse lægemidler eventuelt skal justeres, mens du behandles med IntronA.

Patienter, som også har hiv-infektion: Mælkesyreacidose og nedsat leverfunktion er bivirkninger, som er forbundet med højaktiv anti-retroviral terapi (HAART), en hiv-behandling. Hvis du modtager HAART, kan tilføjelse af IntronA og ribavirin øge din risiko for mælkesyreacidose og leversvigt. Din

læge vil kontrollere dig for sygdomstegn og symptomer på disse tilstande (Læs endelig også ribavirin indlægssedlen). Patienter behandlet med IntronA og ribavirin kombinationsbehandling og zidovudin kan herudover have en øget risiko for at udvikle anæmi (lavt antal røde blodceller).

Hvis du tager telbivudin sammen med pegyleret interferon alfa-2a eller en anden form for interferonmedicin til injektion, har du større risiko for at udvikle perifer neuropati (følelsesløshed, snurrende og/eller brændende fornemmelse i arme og/eller ben). Denne bivirkning kan også være mere alvorlig. Kombinationen af IntronA og telbivudin er derfor kontraindiceret.

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Brug af IntronA sammen med mad, drikke og alkohol

Din læge kan anbefale dig at drikke ekstra væske for at hjælpe med at forebygge lavt blodtryk.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Undersøgelser på drægtige dyr har interferoner undertiden forårsaget abort. Virkningen på graviditet hos mennesker er ukendt.

Hvis du har fået foreskrevet IntronA i kombination med ribavirin, kan ribavirin være yderst skadelig for et ufødt barn, og både kvindelige og mandlige patienter skal derfor tage særlige forholdsregler i deres seksuelle aktivitet, hvis der er nogen mulighed for, at en graviditet kan opstå:

- hvis du er en **pige** eller **kvinde** i den fødedygtige alder, skal du have en negativ graviditetstest før behandling, hver måned under behandling og i 4 måneder efter behandlingen er stoppet. Du skal anvende effektiv antikonception i den periode, hvor du tager ribavirin, og i 4 måneder efter behandlingen er afsluttet. Du kan diskutere dette med din læge.
- hvis du er en **mand**, der tager ribavirin, så hav ikke samleje med en gravid kvinde, medmindre du bruger kondom. Dette vil reducere muligheden for, at ribavirin efterlades i kvindens krop. Hvis din kvindelige partner ikke er gravid nu, men er i den fødedygtige alder, skal hun testes for graviditet hver måned under behandling, og i 7 måneder efter behandlingen er stoppet. Du kan diskutere dette med din læge. Hvis du er en mandlig patient, skal du eller din partner bruge effektiv antikonception i den periode, du tager ribavirin og i 7 måneder efter behandlingen er stoppet. Du kan diskutere dette med din læge.

Det er uvist, om dette lægemiddel udskilles i mælken hos mennesker. Am derfor ikke et spædbarn, hvis du tager IntronA. I kombinationsbehandling med ribavirin, bemærk da de respektive informerende tekster vedrørende lægemidler indeholdende ribavirin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kør ikke bil og betjen ikke værktøj eller maskiner, hvis du bliver døsigt, træt eller forvirret af denne medicin.

IntronA indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per 2,5 ml, dvs. det er i det væsentlige "natrium-fri".

3. Sådan skal du tage IntronA

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Din læge har ordineret IntronA specielt til dig og din nuværende tilstand; del ikke denne medicin med andre.

Din læge har bestemt den nøjagtige dosering for indgift af IntronA efter dit individuelle behov. Doseringen vil afhænge af sygdommen, der behandles.

Hvis du selv injicerer IntronA, så vær sikker på, at den dosis, der er blevet foreskrevet til dig, angives tydeligt på den lægemiddelpakning, du modtager. Doser, der skal indgives 3 gange om ugen, gives bedst hver anden dag.

Den sædvanlige begyndelsesdosis for hver sygdom angives nedenfor, men de individuelle doser kan variere, og lægen kan ændre din dosis på grund af dit specielle behov:

Kronisk hepatitis B: 5 til 10 millioner IE 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Kronisk hepatitis C: *Voksne* - 3 millioner IE 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden) i kombination med ribavirin eller alene. *Børn og unge i alderen 3 år eller ældre* - 3 millioner IE/m² 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden) i kombination med ribavirin (se venligst også ribavirin indlægssedlen).

Hårcelleleukæmi: 2 millioner IE/m² 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Kronisk myeloid leukæmi: 4-5 millioner IE/m² daglig injiceret subkutan (under huden).

Myelomatose: 3 millioner IE/m² 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Follikulært lymfom: Supplerende til kemoterapi, 5 millioner IE 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Carcinoid tumor: 5 millioner IE 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Malignt melanom: Induktionsbehandling: 20 millioner IE/m² intravenøst givet daglig i 5 dage om ugen i en 4 ugers periode. Vedligeholdelsesbehandling: 10 millioner IE/m² 3 gange om ugen (hver anden dag) injiceret subkutan (under huden).

Din læge kan ordinere en anden dosis af IntronA alene eller i kombination med andre lægemidler (såsom cytarabin, ribavirin). Hvis du har fået ordineret IntronA i kombination med et andet lægemiddel, så læs venligst også indlægssedlen for det lægemiddel, der skal anvendes i kombinationen. Din læge vil bestemme den nøjagtige dosering og kur afhængig af dit behov. Hvis du mener, at virkningerne af IntronA er for kraftige eller for svage, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet herom.

Subkutan anvendelse:

IntronA er sædvanligvis beregnet til subkutan anvendelse. Dette betyder, at IntronA injiceres med en kort kanyle i fedtvævet lige under huden. Hvis du selv injicerer denne medicin, vil du blive instrueret i at tilberede og indgive injektionen. Detaljerede vejledninger i subkutan indgift gives med denne indlægsseddel (se punktet "Sådan injicerer du selv IntronA" sidst i indlægssedlen).

Intravenøs infusion:

Infusionsvæsken skal tilberedes umiddelbart før brug. Enhver størrelse hætteglas kan anvendes til at måle den nødvendige dosis, men slutkoncentrationen af interferon i natriumchloridinjektionsvæsken må ikke være under 0,3 millioner IE/ml. Den beregnede mængde IntronA trækkes op af hætteglasset (glassene), tilsættes til 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridinjektionsvæske i en PVC-pose eller glasflaske til intravenøs anvendelse og indgives over 20 minutter.

Intet andet lægemiddel må infunderes samtidig med IntronA.

En dosis af IntronA gives på hver fastlagt dag. IntronA gives enten dagligt (5 eller 7 gange ugentligt), eller tre gange ugentlig, hveranden dag, for eksempel mandag, onsdag og fredag. Interferoner kan forårsage usædvanlig træthed; hvis du selv injicerer denne medicin, eller giver den til et barn, bør du gøre det før sengetid.

Anvend IntronA nøjagtigt som foreskrevet af din læge. Overskrid ikke den anbefalede dosering, og anvend IntronA så længe som ordineret.

Hvis du har taget for meget IntronA

Kontakt snarest muligt din læge eller sygeplejersken.

Hvis du har glemt at tage IntronA

Hvis du selv injicerer behandlingen, eller hvis du tager dig af et barn, der anvender IntronA i kombination med ribavirin, så injicer den anbefalede dosis, så snart du husker det og fortsæt behandlingen som sædvanligt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Hvis du skal injicere dette lægemiddel hver dag, og du ved et uheld kommer til at springe en hel dagsdosis over, så fortsæt behandling med den sædvanlige dosis næste dag. Kontakt din læge eller apotekspersonalet efter behov.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Selv om ikke alle disse bivirkninger forekommer, kan de, hvis de forekommer, kræve medicinsk overvågning.

Psykiske sygdomme og sygdomme i centralnervesystemet:

Nogle mennesker bliver deprimerede, når de anvender IntronA alene eller i kombinationsbehandling med ribavirin, og i nogle tilfælde har personer haft tanker om at true andre mennesker på livet, selvmordstanker eller aggressiv opførsel (sometider rettet mod andre). Nogle patienter har endda begået selvmord. Søg endelig akut hjælp, hvis du bemærker, at du bliver deprimeret eller har selvmordstanker eller ændrer din opførsel. Du kunne overveje at bede et familiemedlem eller en nær ven hjælpe dig med at være opmærksom på tegn på depression eller ændringer i din opførsel.

Børn og teenagere er særligt udsatte for at udvikle depression, når de behandles med IntronA og ribavirin. Pårørende til børn og unge skal straks kontakte læge eller skadestue, hvis de bemærker nogen som helst tegn på usædvanlig opførsel, depression eller aggressiv adfærd rettet mod sig selv eller andre.

Vækst og udvikling (børn og teenagere):

I løbet af det ene år i kombinationsbehandling med IntronA og ribavirin voksede nogle børn og unge ikke eller havde ikke den vægtstigning, som var forventet. Nogle børn nåede ikke den forventede højde inden for 10-12 år efter behandlingen.

Hvis en af følgende bivirkninger forekommer, så ophør med at anvende IntronA og kontakt omgående din læge eller tag på skadestuen på det nærmeste hospital:

- hævelse af hænder, fødder, ankler, ansigt, læber, mund eller hals, hvilket kan give besvær med at synke eller trække vejret; kløende udslæt; besvimelse.

Disse er alle meget alvorlige bivirkninger. Hvis du har dem, kan du have fået en alvorlig allergisk reaktion over for IntronA. Du kan have behov for hurtig lægehjælp eller hospitalsindlæggelse. Disse meget alvorlige bivirkninger er meget sjældne.

Kontakt din læge så hurtigt som muligt, hvis en af følgende bivirkninger forekommer:

- brystsmerte eller vedvarende og svær hoste; uregelmæssige eller hurtige hjerteslag; åndedrætsbesvær, forvirring, besvær med at forblive opmærksom, følelsesløshed eller prikkende fornemmelse eller smerte i hænder eller fødder; anfald (kramper); besvær med at sove, tænke eller koncentrere sig, ændret mental status; selvmordstanker, selvmordsforsøg, ændret opførsel eller aggressiv opførsel (sometider rettet mod andre); hallucinationer; kraftig mavesmerte; sorte eller tjærelignende afføringer; blod i afføring eller urin, kraftig næseblod; voksagtig bleghed, højt sukkerniveau i blodet, feber eller kulderystelser begyndende efter få ugers behandling, lavtsiddende ryg- eller sidesmerte, vanskelig vandladning, problemer med dine øjne, syn eller hørelse, høretab, kraftig eller smertefuld rødme eller ømhed på din hud eller slimhinde.

Ovennævnte kan være tegn på alvorlige bivirkninger, som kan kræve hurtig lægehjælp. Din læge vil undersøge dit blod for at sikre, at antallet af hvide blodlegemer (celler, som bekæmper infektion) og røde blodlegemer (celler, som bærer jern og ilt), blodplader (blodstørkningsceller) og andre laboratorieværdier er på acceptable niveauer. Der er set moderat og sædvanligvis reversibel reduktion i alle 3 blodbestanddele - hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader.

I begyndelsen af behandlingen med IntronA kan du få en influenzalignende reaktion med feber, træthed, hovedpine, muskelømhed, ledsmerter og kulderystelser. Din læge kan anbefale, at du tager paracetamol, hvis du udvikler disse symptomer.

Mulige bivirkninger er anført nedenfor og grupperet efter hyppighed:

Meget	(påvirker flere end 1 af 10 brugere)
almindelig	
Almindelig	(påvirker 1 til 10 af 100 brugere)
Ikke almindelig	(påvirker 1 til 10 af 1.000 brugere)
Sjælden	(påvirker 1 til 10 af 10.000 brugere)
Meget sjælden	(påvirker mindre end 1 af 10.000 brugere)
Ikke kendt	(frekvensen kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret

Meget almindelige bivirkninger:

smerte, hævelse og rødme eller hudskade på injektionsstedet, hårtab, svimmelhed, ændret appetit, mave- eller abdominalsmerter, diarré, kvalme (følelse af at være syg), virusinfektion, depression, emotionel ustabilitet, søvnløshed, angst, ondt i halsen og smertefuld synken, træthed, kulderystelse/stivhed, feber, influenzalignende reaktion, følelse af generelt ubehag, hovedpine, vægttab, opkastning, irritabilitet, svaghed, humørsvingninger, hoste (i nogle tilfælde kraftig), kortåndethed, kløe, tør hud, udslæt, pludselig og kraftig muskelsmerte, ledsmerter, smerte i bevægeapparatet, ændringer i laboratorieblodværdier inklusive nedsat antal hvide blodlegemer. Nogle børn har haft et fald i deres væksthastighed (højde og vægt).

Almindelige bivirkninger:

tørst, dehydrering, højt blodtryk, migræne, opsvulmede kirtler, rødmen, menstruationslidelser, nedsat seksuallyst, vaginallidelse, brystsmerte, testikelsmerte, skjoldbruskkirtel-lidelser, rødt tandkød, mundtørhed, rødme eller ømhed af mund eller tunge, tandpine eller tandlidelse, forkølelsessår (herpes simplex), ændret smagsopfattelse, mavetilfælde, halsbrand (dyspepsi), forstoppelse, forstørret lever (leverlidelser, undertiden alvorlige), løse afføringer, sengevædning hos børn, bihulebetændelse, bronkitis, øjensmerte, problemer med dine tårekanaler, konjunktivitis ("røde øjne"), uro, søvnighed, søvngænger, adfærdsproblemer, nervøsitet, tæt eller løbende næse, nysen, hurtigt åndedræt, bleg eller rødmende hud, blå mærker, hud- eller negleproblemer, psoriasis (ny eller forværret), øget svedtendens, øget vandladningstrang, let rysten, nedsat følsomhed ved berøring, gigt.

Ikke almindelige bivirkninger:

bakterieinfektion, en prikkende og stikkende fornemmelse og perikarditis (betændelse i hjertesækken).

Sjældne bivirkninger:

lungebetændelse.

Meget sjældne bivirkninger:

lavt blodtryk, opsvulmet ansigt, diabetes, benkramper, rygsmerter, nyreproblemer, nerveødelæggelse, blødende tandkød, aplastisk anæmi. Pure red cell aplasia, en tilstand, hvor kroppen er ophørt med eller har nedsat produktion af røde blodlegemer, er blevet rapporteret. Dette forårsager svær anæmi, og symptomer herpå vil omfatte usædvanlig træthed og mangel på energi.

I meget sjældne tilfælde er der rapporteret sarcoidosis (en sygdom karakteriseret ved længerevarende feber, vægttab, ledsmerter og -opsvulmen, hudskader og opsvulmede kirtler). Tab af bevidsthed er forekommet meget sjældent, for det meste hos ældre patienter, behandlet med høje doser. Slagtilfælde

(cerebrovaskulære tilfælde) er blevet rapporteret. Kontakt straks din læge, hvis du har et af disse symptomer.

Ikke kendte bivirkninger:

periodontal (lidelse som påvirker gummerne) og tandlidelser, ændring i tungens farve, ændring i mental tilstand, tab af bevidsthed, akutte overfølsomhedsreaktioner inklusive urticaria (udslæt), angioødem (hævelse af hænder, fødder, ankler, ansigt, læber, mund eller hals, som kan medføre synkebesvær eller besværet vejrtrækning), bronkokonstriktion og anafylakse (en kraftig allergisk reaktion over hele kroppen) har været rapporteret, men hyppigheden er ukendt.

Desuden er følgende set ved behandling med IntronA: Vogt-Koyanagi-Harada syndrom (en autoimmun inflammatorisk lidelse, der påvirker øjnene, huden og membraner i ører, hjerne og rygmarg), tanker om at true andre mennesker på livet, mani (unormalt stor eller unødvendig entusiasme), bipolare lidelser (humørsvingninger karakteriseret ved vekslende episoder af tungsind og begejstring), hjertesvigt, perikardie-effusion (væskeansamling mellem perikardiet (hjertesækken) og selve hjertet), lungefibrose (dannelse af arvæv i lungerne) og reaktivering af hepatitis B hos patienter med samtidig infektion med HCV og HBV (tilbagevenden af hepatitis B-sygdom).

Pulmonal arteriel hypertension – en sygdom, der medfører svær forsnævring af blodkarrene i lungerne med deraf følgende højt blodtryk i de blodkar, der fører blodet fra hjertet til lungerne. Dette kan navnlig forekomme hos patienter med risikofaktorer såsom hivinfektion eller svære leverproblemer (cirrose). Bivirkningerne kan indtræde på forskellige tidspunkter under behandlingen, typisk flere måneder efter påbegyndelse af behandlingen med IntronA.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C).

Må ikke nedfryses.

For kortvarig transport kan opløsningen opbevares uden for køleskab ved temperaturer på 25°C eller derunder i en periode på op til syv dage inden anvendelse. IntronA kan sættes tilbage i køleskabet på et hvilket som helst tidspunkt i denne syv dages periode. Hvis præparatet ikke anvendes i denne syv dages periode, skal det kasseres.

Produktet kan, når det er åbnet, opbevares i maksimalt 28 dage ved 2°C - 8°C.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker ændringer i udseendet af IntronA.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

IntronA indeholder

- Aktivt stof: Rekombinant interferon alfa-2b. Hvert hætteglas indeholder 25 millioner IE i 2,5 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: Dinatriumphosphat vandfri, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, dinatriumedetat, natriumchlorid, m-cresol, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.
- En ml opløsning indeholder 10 millioner UI interferon alfa-2b

Udseende og pakningsstørrelser

IntronA findes som injektionsvæske-/infusionsvæske, opløsning
Den klare og farveløse opløsning er emballeret i et glas hætteglas.

IntronA er tilgængelig i tolv forskellige pakningsstørrelser:

- Pakning a 1 hætteglas
- Pakning a 1 hætteglas, 6 injektionssprøjter a 1 ml, 6 kanyler og 12 renseservietter
- Pakning a 1 hætteglas, 6 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyle og kanylehætte og 12 renseservietter
- Pakning a 1 hætteglas, 6 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyle og 12 renseservietter
- Pakning a 2 hætteglas
- Pakning a 2 hætteglas, 12 injektionssprøjter a 1 ml, 12 kanyler og 24 renseservietter
- Pakning a 2 hætteglas, 12 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyle og kanylehætte og 24 renseservietter
- Pakning a 2 hætteglas, 12 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyle og 24 renseservietter
- Pakning a 12 hætteglas
- Pakning a 12 hætteglas, 72 injektionssprøjter a 1 ml, 72 kanyler og 144 renseservietter
- Pakning a 12 hætteglas, 72 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyle og kanylehætte og 144 renseservietter
- Pakning a 12 hætteglas, 72 injektionssprøjter a 1 ml med påsat kanyle og 144 renseservietter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

Fremstiller:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

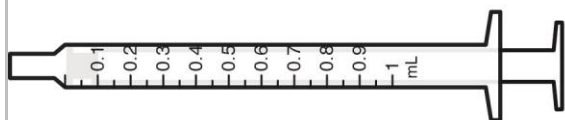
Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

SÅDAN INJICERER DU SELV INTRONA

Injektionssprøjte uden påsat kanyle



Følgende vejledninger forklarer, hvordan du selv injicerer IntronA. Læs venligst vejledningerne omhyggeligt og følg dem trin for trin. Din læge eller hans/hendes assistent vil instruere dig i, hvordan du selv injicerer IntronA. Forsøg ikke selv at injicere med mindre du er sikker på, at du forstår proceduren og forudsætningen for selv-injektion.

Forberedelse

Saml det nødvendige udstyr, før du begynder:

- et hætteglas med IntronA injektionsvæske, opløsning,
- en sprøjte (for eksempel 1 ml),
- en kanyle til den subkutane injektion (for eksempel $0,4 \times 13$ mm [27 gauge 0,5 tomme]),
- en renseserviet.

Vask dine hænder omhyggeligt.

Afmåling af IntronA dosis fra det færdigtilberedte pulver til injektionsvæske

Fjern låget fra hætteglasset. Hvis dette er et flerdosis hætteglas, skal du kun fjerne låget ved forberedelse af den første dosis. Rens gummimembranen øverst på hætteglasset, der indeholder den færdigtilberedte opløsning IntronA, med en renseserviet.

Tag sprøjten ud af emballagen. Rør ikke ved spidsen af sprøjten. Tag kanylen og sæt den fast på spidsen af sprøjten.

Fjern kanylehætten uden at røre ved kanylen, og fyld sprøjten med luft ved at trække stemplet til det niveau, der svarer til din dosis som foreskrevet af din læge.

Hold IntronA hætteglasset lodret uden at røre den rensede top af hætteglasset med dine hænder.

Indfør kanylen i hætteglasset indeholdende IntronA opløsningen og injicer luft i hætteglasset.

Vend hætteglasset og sprøjten med bunden i vejret i den ene hånd. Se efter, at spidsen af kanylen er i IntronA opløsningen. Din anden hånd vil være fri til at bevæge stemplet. Træk stemplet langsomt tilbage for at udtage den rigtige dosis, som foreskrevet af din læge, i sprøjten.

Fjern kanylen fra hætteglasset og se efter luftbobler i sprøjten. Hvis du ser nogle bobler, træk stemplet lidt tilbage; bank let på sprøjten, med kanylen pegende opad, indtil boblerne forsvinder. Tryk stemplet langsomt op tilbage til den korrekte dosis.

Mængde som skal udtrækkes svarende til dosen:

Mængde (ml)	Korresponderende dosis (million IE) ved brug af IntronA 25 million IE/2,5 ml injektionsvæske eller infusionsvæske
-------------	---

0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Sæt kanylehætten på igen og læg sprøjten med kanylen på en jævn overflade.

Vær sikker på, at opløsningen har stuetemperatur op til 25°C. Hvis opløsningen er kold, så varm sprøjten mellem dine håndflader. Undersøg den færdigtillberedte opløsning før indgift: den skal være klar og farveløs. Anvend den ikke i tilfælde af misfarvning eller tilstedeværelse af bundfald. Du er nu klar til at injicere dosis.

Injektion af opløsningen

Vælg injektionsstedet. De bedste steder til injektion er væv med et fedtlag mellem hud og muskel: Lår, ydersiden af overarmen (du skal eventuelt have hjælp af en anden person for at bruge dette sted), underlivet (undtagen navlen og taljen). Hvis du er usædvanligt tynd, så brug kun låret eller ydersiden af overarmen til injektion.

Varier dit injektionssted hver gang.

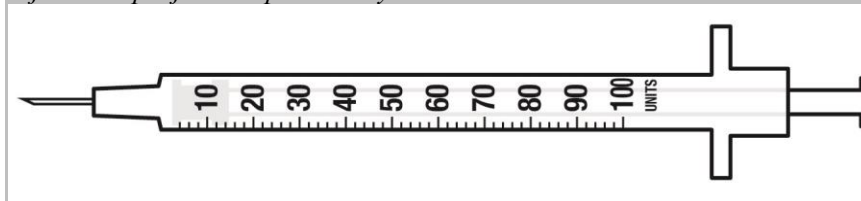
Rens og desinficer huden, hvor injektionen skal foretages. Vent til området er tørt. Fjern kanylehætten. Med den ene hånd klemmes en fold af løs hud. Hold sprøjten med din anden hånd, som du ville holde en blyant. Stik kanylen ind i den sammenklemte hud i en vinkel på 45° til 90°. Injicer opløsningen ved blidt at trykke stemplet helt i bund.

Træk kanylen lige ud af huden. Pres på injektionsstedet med en lille forbinding eller steril gaze om nødvendigt i adskillige sekunder. Masser ikke injektionsstedet. Hvis der er blødning, så dæk med et plaster.

Hætteglasset og injektionsmaterialerne beregnet til engangsbrug skal bortkastes. Smid sprøjten og kanylerne sikkert ud i en lukket beholder. Ved flerdosis hætteglas, husk at sætte hætteglasset tilbage i køleskabet.

SÅDAN INJICERER DU SELV INTRONA

Injektionssprøjte med påsat kanyle



Følgende vejledninger forklarer, hvordan du selv injicerer IntronA. Læs venligst vejledningerne omhyggeligt og følg dem trin for trin. Din læge eller hans/hendes assistent vil instruere dig i, hvordan du selv injicerer IntronA. Forsøg ikke selv at injicere med mindre du er sikker på, at du forstår proceduren og forudsætningen for selv-injektion.

Forberedelse

Saml det nødvendige udstyr, før du begynder:

- et hætteglas med IntronA injektionsvæske, opløsning,
- en sprøjte med påsat kanyle til subkutan injektion,
- en renseserviet.

Vask dine hænder omhyggeligt.

Afmåling af IntronA dosis fra det færdigtilberedte pulver til injektionsvæske

Fjern låget fra hætteglasset. Hvis dette er et flerdosis hætteglas, skal du kun fjerne låget ved forberedelse af den første dosis. Rens gummimembranen øverst på hætteglasset, der indeholder den færdigtilberedte opløsning IntronA, med en renseserviet.

Tag sprøjten ud af emballagen. Du skal sikre dig, at kanylen med kanylehætten sidder fast på sprøjten ved at skubbe, mens du drejer kanylehætten.

Fjern kanylehætten uden at røre ved kanylen, og fyld sprøjten med luft ved at trække stemplet til det niveau, der svarer til din dosis som foreskrevet af din læge.

Hold IntronA hætteglasset lodret uden at røre den rensede top af hætteglasset med dine hænder.

Indfør kanylen i hætteglasset indeholdende IntronA opløsningen og injicer luft i hætteglasset.

Vend hætteglasset og sprøjten med bunden i vejret i den ene hånd. Se efter, at spidsen af kanylen er i IntronA opløsningen. Din anden hånd vil være fri til at bevæge stemplet. Træk stemplet langsomt tilbage for at udtage den rigtige dosis, som foreskrevet af din læge, i sprøjten.

Fjern kanylen fra hætteglasset og se efter luftbobler i sprøjten. Hvis du ser nogle bobler, træk stemplet lidt tilbage; bank let på sprøjten, med kanylen pegende opad, indtil boblerne forsvinder. Tryk stemplet langsomt op tilbage til den korrekte dosis.

Mængde som skal udtrækkes svarende til dosen:

Mængde (ml)	Korresponderende dosis (million IE) ved brug af IntronA 25 million IE/2,5 ml injektionsvæske eller infusionsvæske
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Sæt kanylehætten på igen og læg sprøjten med kanylen på en jævn overflade.

Vær sikker på, at opløsningen har stuetemperatur op til 25°C. Hvis opløsningen er kold, så varm sprøjten mellem dine håndflader. Undersøg den færdigtilberedte opløsning før indgift: den skal være klar og farveløs. Anvend den ikke i tilfælde af misfarvning eller tilstedeværelse af bundfald. Du er nu klar til at injicere dosis.

Injektion af opløsningen

Vælg injektionsstedet. De bedste steder til injektion er væv med et fedtlag mellem hud og muskel: Lår, ydersiden af overarmen (du skal eventuelt have hjælp af en anden person for at bruge dette sted), underlivet (undtagen navlen og taljen). Hvis du er usædvanligt tynd, så brug kun låret eller ydersiden af overarmen til injektion.

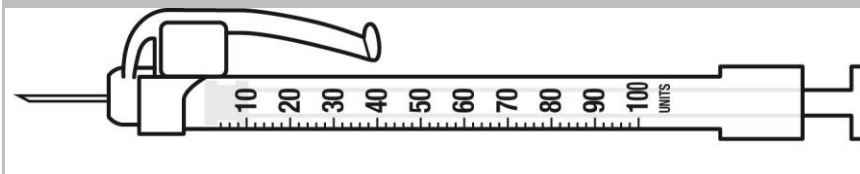
Varier dit injektionssted hver gang.

Rens og desinficer huden, hvor injektionen skal foretages. Vent til området er tørt. Fjern kanylenæften. Med den ene hånd klemmes en fold af løs hud. Hold sprøjten med din anden hånd, som du ville holde en blyant. Stik kanylen ind i den sammenklemte hud i en vinkel på 45° til 90°. Injicer opløsningen ved blidt at trykke stemplet helt i bund. Træk kanylen lige ud af huden. Pres på injektionsstedet med en lille forbinding eller steril gaze om nødvendigt i adskillige sekunder. Masser ikke injektionsstedet. Hvis der er blødning, så dæk med et plaster.

Hætteglasset og injektionsmaterialerne beregnet til engangsbrug skal bortkastes. Smid sprøjten og kanylerne sikkert ud i en lukket beholder. Ved flerdosis hætteglas, husk at sætte hætteglasset tilbage i køleskabet.

SÅDAN INJICERER DU SELV INTRONA

Injektionssprøjte med påsat kanyle og kanylehætte



Følgende vejledninger forklarer, hvordan du selv injicerer IntronA. Læs venligst vejledningerne omhyggeligt og følg dem trin for trin. Din læge eller hans/hendes assistent vil instruere dig i, hvordan du selv injicerer IntronA. Forsøg ikke selv at injicere med mindre du er sikker på, at du forstår proceduren og forudsætningen for selv-injektion.

Forberedelse

Saml det nødvendige udstyr, før du begynder:

- et hætteglas med IntronA injektionsvæske, opløsning,
- en 1 ml sprøjte med påsat kanyle og kanylehætte (BD SafetyGlide injektionssprøjte),
- en renseserviet.

Vask dine hænder omhyggeligt.

Afmåling af IntronA dosis fra det færdigtilberedte pulver til injektionsvæske

Fjern låget fra hætteglasset. Hvis dette er et flerdosis hætteglas, skal du kun fjerne låget ved forberedelse af den første dosis. Rens gummimembranen øverst på hætteglasset, der indeholder den færdigtilberedte opløsning IntronA, med en renseserviet.

Tag sprøjten ud af emballagen. Drej kanylehætten for placering af kanylespidsen eller for at kunne læse skalaen.

Fjern kanylehætten uden at røre ved kanylen, og fyld sprøjten med luft ved at trække stemplet til det niveau, der svarer til din dosis som foreskrevet af din læge.

Hold IntronA hætteglasset lodret uden at røre den rensede top af hætteglasset med dine hænder.

Indfør kanylen i hætteglasset indeholdende IntronA opløsningen og injicer luft i hætteglasset.

Vend hætteglasset og sprøjten med bunden i vejret i den ene hånd. Se efter, at spidsen af kanylen er i IntronA opløsningen. Din anden hånd vil være fri til at bevæge stemplet. Træk stemplet langsomt tilbage for at udtage den rigtige dosis, som foreskrevet af din læge, i sprøjten (Diagram A).

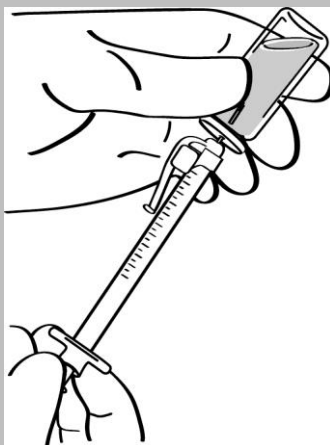


Diagram A

Fjern kanylen fra hætteglasset og se efter luftbobler i sprøjten. Hvis du ser nogle bobler, træk stemplet lidt tilbage; bank let på sprøjten, med kanylen pegende opad, indtil boblerne forsvinder. Tryk stemplet langsomt op tilbage til den korrekte dosis.

Mængde som skal udtrækkes svarende til dosen:

Mængde (ml)	Korresponderende dosis (million IE) ved brug af IntronA 25 million IE/2,5 ml injektionsvæske eller infusionsvæske
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Sæt kanylehætten på igen og læg sprøjten med kanylen på en jævn overflade.

Vær sikker på, at opløsningen har stuetemperatur op til 25°C. Hvis opløsningen er kold, så varm sprøjten mellem dine håndflader. Undersøg den færdigtilberedte opløsning før indgift: den skal være klar og farveløs. Anvend den ikke i tilfælde af misfarvning eller tilstedeværelse af bundfald. Du er nu klar til at injicere dosis.

Injektion af opløsningen

Vælg injektionsstedet. De bedste steder til injektion er væv med et fedtlag mellem hud og muskel: Lår, ydersiden af overarmen (du skal eventuelt have hjælp af en anden person for at bruge dette sted), underlivet (undtagen navlen og taljen). Hvis du er usædvanligt tynd, så brug kun låret eller ydersiden af overarmen til injektion.

Varier dit injektionssted hver gang.

Rens og desinficer huden, hvor injektionen skal foretages. Vent til området er tørt. Fjern kanylehætten. For nemheds skyld kan kanylehætten drejes, så det er lettere at injicere (Diagram B).

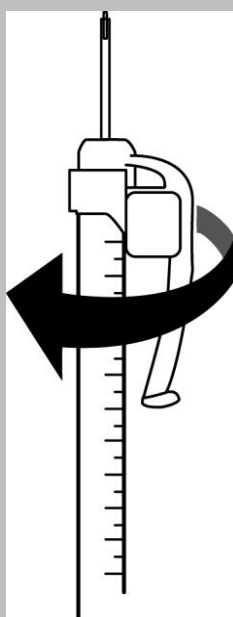


Diagram B

Med den ene hånd klemmes en fold af løs hud. Hold sprøjten med din anden hånd, som du ville holde en blyant. Stik kanylen ind i den sammenklemte hud i en vinkel på 45° til 90°. Injicer opløsningen ved blidt at trykke stemplet helt i bund (Diagram C).

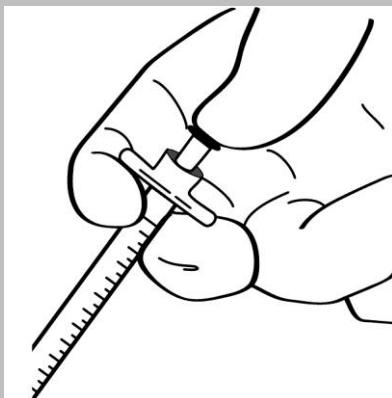


Diagram C

Træk kanylen lige ud af huden. Pres på injektionsstedet med en lille forbinding eller steril gaze om nødvendigt i adskillige sekunder. Masser ikke injektionsstedet. Hvis der er blødning, så dæk med et plaster.

Hætteglasset og injektionsmaterialerne beregnet til engangsbrug skal bortkastes. Aktiver sprøjten sikkerhedsmekanisme, efter du har fjernet den fra injektionsstedet ved at bevæge trykstangen helt frem, indtil trykstangen er helt udstrakt, og kanylespidsen er dækket (Diagram D). Se efter, om trykstangen er helt fremme, og kanylespidsen er dækket. Hvis det ikke er muligt at aktivere sikkerhedsmekanismen, så smid straks sprøjten i en godkendt beholder til skarpe genstande. Smid sprøjten og kanylerne sikkert ud i en lukket beholder. Ved flerdosis hætteglas, husk at sætte hætteglasset tilbage i køleskabet.



Diagram D

Autoriseret repræsentant:
BD, Laagstraat 57, B-9140
Temse, Belgien