

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IntronA 3 εκατομμύρια IU/0,5 ml ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο του ενέσιμου ή προς έγχυση διαλύματος περιέχει 3 εκατομμύρια IU ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b παραχθείσας με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε *E. coli*, σε 0,5 ml διαλύματος.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα.
Διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Χρόνια ηπατίτιδα B

Θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα B συνδεδεμένη με απόδειξη αντιγραφής του ιού της ηπατίτιδας B (προυσία DNA του ιού της ηπατίτιδας B (HBV-DNA) και αντιγόνου ηπατίτιδας B (HbeAg), αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) και ιστολογικά αποδεδειγμένη ενεργό ηπατική φλεγμονή και/ή ίνωση.

Χρόνια ηπατίτιδα C

Πριν την έναρξη της θεραπείας με IntronA, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα αποτελέσματα από τις κλινικές δοκιμές που συγκρίνουν το IntronA με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (βλ. παράγραφο 5.1).

Ενήλικες ασθενείς

Το IntronA ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν αυξημένες τρανσαμινάσες χωρίς άρση της ηπατικής αντιρρόπησης και που είναι θετικοί στο RNA του ιού της ηπατίτιδας C (HCV-RNA) (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο καλύτερος τρόπος χρήσης του IntronA σε αυτήν την ένδειξη είναι σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι

Το IntronA ενδείκνυται, για θεραπευτική αγωγή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για τη θεραπεία παιδιών ηλικίας 3 ετών και άνω και εφήβων, οι οποίοι έχουν χρόνια ηπατίτιδα C, χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αντιμετώπιση, χωρίς άρση της ηπατικής αντιρρόπησης, και οι οποίοι είναι θετικοί στο HCV-RNA.

Όταν αποφασίζεται να μην παραταθεί η θεραπεία μέχρι την ενηλικίωση, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι η θεραπεία συνδυασμού προκάλεσε αναστολή της ανάπτυξης, η οποία οδήγησε σε μειωμένο τελικό ύψος ενήλικα σε μερικούς ασθενείς.

Η απόφαση για θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται ανά περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων

Θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα.

Χρόνια μυελογενής λευχαιμία

Μονοθεραπεία

Θεραπευτική αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με χρόνια μυελογενή λευχαιμία θετική στο χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας ή χρωμοσωματική μετατόπιση bcr/abl.

Η κλινική εμπειρία δείχνει ότι στην πλειονότητα των αντιμετωπισθέντων θεραπευτικά ασθενών επιτυγχάνεται αιματολογική και κυτταρογενετική μείζων/ελάσσων ανταπόκριση. Η μέγιστη κυτταρογενετική ανταπόκριση καθορίζεται με < 34 % Ph+ λευχαιμικά κύτταρα στο μυελό των οστών, ενώ μια ελάχιστη ανταπόκριση είναι ≥ 34 %, αλλά < 90 % Ph+ κύτταρα στο μυελό.

Συνδυασμένη θεραπεία

Έχειδειχθεί ότι ο συνδυασμός ιντερφερόνης άλφα-2b και κυτταραβίνης (Ara-C) χορηγούμενος κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 μηνών της θεραπείας αυξάνει σημαντικά το βαθμό της μέγιστης κυτταρογενετικής ανταπόκρισης και επιμηκύνει σημαντικά την ολική επιβίωση στα τρία χρόνια, όταν συγκρίνεται με τη μονοθεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b.

Πολλαπλό μύελωμα

Ως αγωγή συντήρησης στους ασθενείς στους οποίους έχει επιτευχθεί αντικειμενική ύφεση της νόσου (άνω του 50 % μείωση της πρωτεΐνης του μυελώματος) μετά την αρχική χημειοθεραπεία εφόδου.

Η τρέχουσα κλινική εμπειρία δείχνει ότι η θεραπεία συντήρησης με ιντερφερόνη άλφα-2b παρατείνει τη φάση σταθεροποίησης. Όμως, δεν έχει σαφώς τεκμηριωθεί η επίδραση της θεραπείας στη συνολική επιβίωση.

Οζώδες λέμφωμα

Θεραπευτική αντιμετώπιση οζωδών λεμφωμάτων με υψηλό φορτίο όγκου, ως συμπληρωματική αγωγή μιας κατάλληλης συνδυασμένης χημειοθεραπείας εφόδου, όπως ενός χημειοθεραπευτικού σχήματος του τύπου CHOP. Ως υψηλό φορτίο όγκου καθορίζεται η ύπαρξη τουλάχιστον ενός εκ των κάτωθι: ευμεγέθους νεοπλαστικής μάζας (> 7 cm), διήθησης τριών ή περισσότερων λεμφαδενικών θέσεων (έκαστη μεγέθους > 3 cm), συστηματικών συμπτωμάτων (απώλεια βάρους > 10 %, πυρεξία > 38°C για περισσότερο από 8 ημέρες ή νυκτερινές εφιδρώσεις), σπληνομεγαλίας όπου ο κάτω πόλος του σπλήνα εξικνείται κάτωθεν νοητού οριζοντίου επιπέδου διερχομένου δια του ομφαλού, συνδρόμου απόφραξης ή συμπίεσης μείζονος σημασίας οργάνων, κογχικής ή επισκληριδίου διήθησης, ορώδης συλλογή ή λευχαιμία.

Καρκινοειδής όγκος

Θεραπευτική αντιμετώπιση καρκινοειδών όγκων με λεμφαδενικές ή ηπατικές μεταστάσεις και με «καρκινοειδές σύνδρομο».

Κακόηθες μελάνωμα

Ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς οι οποίοι έχουν καταστεί ελεύθεροι νόσου μετά από χειρουργική επέμβαση, αλλά διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης συστηματικής υποτροπής της νόσου, π.χ. ασθενείς με πρωτοπαθή ή εξ υποτροπής (κλινική ή παθολογική) λεμφαδενική διήθηση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά από έναν γιατρό έμπειρο στο χειρισμό της νόσου.

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Πρέπει να επιλέγεται κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA για οποιαδήποτε ένδειξη, εκδηλωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες τροποποιείτε τη δόση ή διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί επιμονή ή καθ' υποτροπή δυσανεξία μετά την επαρκή προσαρμογή της δόσης, ή επιδείνωση της νόσου, διακόψτε τη θεραπεία με IntronA. Επαφίεται στην κρίση του θεράποντος γιατρού η δυνατότητα να χορηγεί ο ίδιος ο ασθενής τη συνιστώμενη δόση για θεραπευτικά σχήματα συντήρησης χορηγούμενα υποδορίως.

Χρόνια ηπατίτιδα Β

Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες κυμαίνεται μεταξύ 5 έως 10 εκατομμύρια IU χορηγούμενα υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) για χρονικό διάστημα 4 έως 6 μηνών.

Σε περίπτωση εμφάνισης αιματολογικών διαταραχών, η χορηγούμενη δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 50 % (λευκά αιμοσφαίρια < 1.500/mm³, κοκκιοκύτταρα < 1.000/mm³, αιμοπετάλια < 100.000/mm³). Σε περίπτωση σοβαρής λευκοπενίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί (< 1.200/mm³), σοβαρή ουδετεροπενία (< 750/mm³) ή σοβαρή θρομβοπενία (< 70.000/mm³).

Για όλους τους ασθενείς, εάν δεν παρατηρηθεί βελτίωση του HBV-DNA στον ορό μετά από θεραπεία διάρκειας τριών έως τεσσάρων μηνών (στη μέγιστη ανεκτή δόση), διακόψτε τη θεραπεία IntronA.

Χρόνια ηπατίτιδα C

Ενήλικες

Το IntronA χορηγείται υποδορίως, σε δόση 3 εκατομμυρίων IU, τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη ημέρα) σε ενήλικες ασθενείς, είτε όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι

Το IntronA 3 MIU/m² χορηγείται υποδόρια 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη ημέρα) σε συνδυασμό με καψάκια ή πόσιμο διάλυμα ριμπαβιρίνης χορηγούμενης από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις καθημερινά με τροφή (πρωί και βράδυ).

(Βλ. ΠΧΠ για τα καψάκια ριμπαβιρίνης για τη δόση ριμπαβιρίνης σε καψάκια και κατευθυντήριες γραμμές τροποποίησης δόσης για θεραπεία συνδυασμού. Για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν < 47 kg, ή δεν είναι σε θέση να καταπιούν καψάκια, βλ. ΠΧΠ για πόσιμο διάλυμα ριμπαβιρίνης.)

Ασθενείς που υποτροπιάζουν (ενήλικες)

Το IntronA χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Με βάση τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πρώτη φορά (ενήλικες)

Η αποτελεσματικότητα του IntronA ενισχύεται όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Το IntronA θα πρέπει να χορηγείται μόνο του κυρίως στην περίπτωση μη ανοχής ή αντένδειξης στη ριμπαβιρίνη.

- IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη

Με βάση τα δεδομένα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 12 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες τουλάχιστον.

Σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν αρνητικό HCV-RNA κατά τον 6 μήνα, και με ιικό γονότυπο 1 (όπως έχει προσδιορισθεί στο δείγμα πριν από τη θεραπευτική αγωγή) και υψηλό ιικό φορτίο πριν από τη θεραπευτική αγωγή, η θεραπευτική αγωγή, θα πρέπει να συνεχίζεται για άλλη μια περίοδο 6 μηνών (δηλ. συνολικά 12 μήνες).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν άλλοι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες (ηλικία > 40 ετών, άρρεν φύλο, γεφυροποιός ίνωση) για να παραταθεί η θεραπεία στους 12 μήνες.

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, ασθενείς οι οποίοι απέτυχαν να εμφανίσουν ιολογική ανταπόκριση μετά από 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού), δεν είχαν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού) έξι μήνες μετά τη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής).

- IntronA μόνο του

Η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας με μόνο IntronA, δεν έχει ακόμα καθοριστεί πλήρως, συνιστάται όμως μια θεραπεία μεταξύ 12 και 18 μηνών.

Συνιστάται όπως οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με μόνο IntronA επί 3 έως 4 μήνες τουλάχιστον και στο σημείο αυτό θα πρέπει να γίνεται προσδιορισμός της κατάστασης ως προς το HCV-RNA. Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται σε ασθενείς που εμφανίζουν αρνητικά HCV-RNA.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πρώτη φορά (παιδιά και έφηβοι)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του IntronA σε συνδυασμό με την ριμπαβιρίνη μελετήθηκε σε παιδιά και εφήβους που δεν είχαν θεραπευθεί προηγούμενα για χρόνια ηπατίτιδα C.

Διάρκεια της θεραπείας για παιδιά και εφήβους

- Γονότυπος 1: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 1 έτος. Οι ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ιολογική ανταπόκριση σε 12 εβδομάδες είναι ιδιαίτερα απίθανο να παρουσιάσουν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (αρνητική προγνωστική αξία 96 %). Συνεπώς, συνιστάται τα παιδιά και οι έφηβοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό IntronA/ριμπαβιρίνης να τερματίζουν τη θεραπεία εάν το HCV-RNA τους την εβδομάδα 12 πέσει $< 2 \log_{10}$ συγκριτικά με πριν τη θεραπεία, ή εάν έχουν ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα θεραπείας 24.
- Γονότυπος 2/3: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 24 εβδομάδες.

Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων

Η συνιστώμενη δόση είναι 2 εκατομμύρια IU/m², χορηγούμενα υποδόρια, τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) και για τους ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε σπληνεκτομή, και για τους ασθενείς οι οποίοι δεν υποβλήθηκαν σε σπληνεκτομή. Στους περισσότερους ασθενείς με λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων, ομαλοποίηση ενός ή περισσότερων αιματολογικών παραμέτρων παρατηρείται εντός διαστήματος ενός ή δύο μηνών από την αγωγή με IntronA. Η βελτίωση και στις τρεις αιματολογικές παραμέτρους (δηλαδή του αριθμού των κοκκιοκυττάρων, του αριθμού των αιμοπεταλίων και του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης) μπορεί να απαιτήσει 6 μήνες ή περισσότερο. Αυτό το σχήμα πρέπει να διατηρείται, εκτός και αν η νόσος αρχίσει να επιδεινώνεται γρήγορα, ή εκδηλωθεί σοβαρή δυσανεξία.

Χρόνια μυελογενής λευχαιμία

Η συνιστώμενη δόση του IntronA, είναι 4 έως 5 εκατομμύρια IU/m², χορηγούμενα υποδορίως ημερησίως. Έχει δείχθει ότι μερικοί ασθενείς ωφελήθηκαν από τη χορήγηση IntronA 5 εκατομμύρια IU/m² υποδορίως ημερησίως, σε συνδυασμό με κυτταραβίνη (Ara-C) 20 mg/m² χορηγούμενη υποδορίως ημερησίως επί 10 ημέρες τον μήνα (μέχρι μέγιστη ημερήσια δόση 40 mg). Όταν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων ελέγχεται, χορηγήστε τη μέγιστη ανεκτή δόση IntronA (4 έως 5 εκατομμύρια IU/m² ημερησίως) για να διατηρηθεί η αιματολογική ύφεση.

Η θεραπεία IntronA πρέπει να διακοπεί μετά από 8 έως 12 εβδομάδες θεραπείας εάν δεν επιτευχθεί τουλάχιστον μερική αιματολογική ύφεση ή κάποιο κλινικά σημαντικό κυτταρομειωτικό αποτέλεσμα.

Πολυπλό μυέλωμα

Αγωγή συντήρησης

Σε ασθενείς που βρίσκονται στη φάση σταθεροποίησης ($> 50\%$ μείωση της πρωτεΐνης του μυελώματος) μετά την αρχική χημειοθεραπεία εφόδου, η ιντερφερόνη άλφα-2b μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία, υποδόρια, σε δόση των 3 εκατομμυρίων IU/m² τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα).

Οζώδες λέμφωμα

Ως συμπληρωματική αγωγή της χημειοθεραπείας, η ιντερφερόνη άλφα-2b μπορεί να χορηγηθεί υποδορίως, σε δόση των 5 εκατομμυρίων IU τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) για διάστημα 18 μηνών. Συνιστάται η εφαρμογή κάποιων χημειοθεραπευτικών σχημάτων του τύπου

CHOP, αλλά κλινική εμπειρία υπάρχει μόνο με το σχήμα CHVP (συνδυασμός κυκλοφωσφαμίδης, δοξορουβικίνης, τενιποζίδης και πρεδνιζολόνης).

Καρκινοειδής όγκος

Η συνήθης δόσης είναι 5 εκατομμύρια IU (3 έως 9 εκατομμύρια IU) χορηγούμενα υποδόρια τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα). Ασθενείς με προχωρημένη νόσο μπορεί να απαιτήσουν ημερήσια δόση 5 εκατομμυρίων IU. Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί προσωρινά κατά τη διάρκεια και μετά τη χειρουργική επέμβαση. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί για όσο χρονικό διάστημα ο ασθενής ανταποκρίνεται στη θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b.

Κακόηθες μελάνωμα

Ως θεραπεία εφόδου, η ιντερφερόνη άλφα-2b χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 20 εκατομμυρίων IU/m² ημερησίως για πέντε ημέρες την εβδομάδα και για χρονικό διάστημα τεσσάρων εβδομάδων. Η υπολογιζόμενη δόση της ιντερφερόνης άλφα-2b προστίθεται σε ενέσιμο διάλυμα γλυκώχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) και χορηγείται ως 20-λεπτη έγχυση (βλ. παράγραφο 6.6). Για θεραπεία συντήρησης, η συνιστώμενη δόση είναι 10 εκατομμύρια IU/m², χορηγούμενη υποδόρια τρεις ημέρες την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) για 48 εβδομάδες.

Εάν εμφανισθούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b, ειδικά εάν μειωθούν τα κοκκιοκύτταρα < 500/mm³ ή η αλανινική αμινοτρανσφεράση/ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (ALT/AST) αυξηθεί > 5 φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο, διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b πρέπει να ξαναρχίσει με το 50 % της προηγούμενης θεραπείας. Εάν η δυσανεξία επιμένει μετά την αναπροσαρμογή της δόσης ή εάν τα κοκκιοκύτταρα μειωθούν σε < 250/mm³ ή η ALT/AST αυξηθεί > 10 φορές πάνω από το φυσιολογικό όριο, διακόψτε τη θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b.

Αν και η βέλτιστη (ελάχιστη) δόση για πλήρες κλινικό όφελος είναι άγνωστη, οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με τη συνιστώμενη δόση, με μείωση της δόσης όσον αφορά την τοξικότητα, όπως ήδη περιγράφηκε.

Το IntronA μπορεί να χορηγηθεί χρησιμοποιώντας είτε γυάλινες ή πλαστικές σύριγγες για ενέσεις της μίας χρήσης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ιστορικό σοβαρής προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου, π.χ. μη ελεγχόμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, σοβαρές διαταραχές τύπου αρρυθμίας.
- Σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης αυτής που προκλήθηκε από μεταστάσεις.
- Επιληψία και/ή διαταραχή της λειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Χρόνια ηπατίτιδα με μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος.
- Χρόνια ηπατίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν ή έχουν λάβει πρόσφατα αγωγή με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, εκτός από τη βραχυχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών η οποία έχει τερματιστεί.
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα ή ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς μετά από μεταμόσχευση.
- Προϋπάρχουσα θυρεοειδική νόσος, εκτός αν αυτή μπορεί να ελεγχθεί με συμβατική θεραπεία.
- Συνδυασμός του IntronA με τελμπιβουδίνη.

Παιδιά και έφηβοι

- Ύπαρξη, ή ιστορικό σοβαρής ψυχιατρικής κατάστασης, ειδικότερα σοβαρή κατάθλιψη, ιδεασμός αυτοκτονίας, ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη

Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ψυχιατρικές και από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)

Σοβαρές επιδράσεις στο ΚΝΣ, ιδιαίτερα κατάθλιψη, ιδεασμός αυτοκτονίας και απόπειρα αυτοκτονίας έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA, ακόμα και μετά τη διακοπή της θεραπείας κυρίως κατά τη διάρκεια της 6-μηνιας περιόδου παρακολούθησης. Μεταξύ των παιδιών και εφήβων υπό θεραπεία με IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ιδεασμός αυτοκτονίας ή απόπειρες αυτοκτονίας αναφέρθηκαν πιο συχνά έναντι των ενηλίκων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της αγωγής και κατά τη διάρκεια της εξάμηνιας παρακολούθησης μετά την αγωγή. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι παρουσίασαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία). Άλλες επιδράσεις στο ΚΝΣ που παρατηρήθηκαν με τις ιντερφερόνες άλφα συμπεριλάμβαναν επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων όπως ιδεασμός ανθρωποκτονίας), διπολικές διαταραχές, μανία, σύγχυση και μεταβολές της ψυχικής κατάστασης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ψυχιατρικών διαταραχών. Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, η δυνητική σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από το συνταγογραφούντα γιατρό και θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη για επαρκή θεραπευτική αντιμετώπιση. Εάν τα ψυχιατρικά συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινώνονται, ή εάν ταυτοποιηθεί ιδεασμός αυτοκτονίας ή ανθρωποκτονίας, συνιστάται να διακοπεί η θεραπεία με IntronA, και η παρακολούθηση του ασθενούς, με ψυχιατρική παρέμβαση όπως κρίνεται κατάλληλα.

Ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων:

Εάν η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b έχει κριθεί απαραίτητη σε ενήλικες ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων, τότε αυτή πρέπει να ξεκινήσει μόνον μετά την πιστοποίηση μιας κατάλληλης εξατομικευμένης διάγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης της ψυχιατρικής κατάστασης.

- Η χορήγηση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς που κάνουν χρήση κατάχρηση ουσιών:

Ασθενείς με λοίμωξη ΗCV, οι οποίοι εμφανίζουν συνυπάρχουσα διαταραχή χρήσης ουσιών (οινόπνευμα, κάνναβη κ.λπ.), εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ψυχιατρικών διαταραχών ή παρόξυνσης ήδη υπαρχουσών ψυχιατρικών διαταραχών όταν λαμβάνουν θεραπεία με άλφα ιντερφερόνη. Εάν η θεραπεία με άλφα ιντερφερόνη κριθεί απαραίτητη σε αυτούς τους ασθενείς, η παρουσία ψυχιατρικών συν-νοσηροτήτων και η πιθανότητα χρήσης άλλων ουσιών πρέπει να εκτιμηθούν προσεκτικά και να αντιμετωπιστούν επαρκώς πριν την έναρξη της θεραπείας. Εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διεπιστημονικής προσέγγισης για την αξιολόγηση, θεραπεία και παρακολούθηση του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένης της αναζήτησης συμβουλής από έναν επαγγελματία του τομέα ψυχικής υγείας ή έναν ειδικό στον εθισμό. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ακόμα και μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνιστάται έγκαιρη παρέμβαση σε περίπτωση επανεμφάνισης ή ανάπτυξης ψυχιατρικών διαταραχών και χρήσης ουσιών.

Παιδιατρικός και εφηβικός πληθυσμός: Ανάπτυξη και εξέλιξη (χρόνια ηπατίτιδα C)

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με θεραπεία συνδυασμού ιντερφερόνης (απλής και πεγκυλιωμένης)/ριμπαβιρίνης διάρκειας έως 48 εβδομάδων σε ασθενείς ηλικίας 3 έως και 17 ετών, η απώλεια σωματικού βάρους και η αναστολή της ανάπτυξης ήταν κοινές (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Τα μακροπρόθεσμα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με απλή ιντερφερόνη/ριμπαβιρίνη είναι επίσης ενδεικτικά της σημαντικής καθυστέρησης στην ανάπτυξη

(μείωση > 15 ποσοστημοριακές μονάδες στο εκατοστημόριο ύψος συγκριτικά με την έναρξη θεραπείας) στο 21 % των παιδιών (n=20) παρόλο που ήταν εκτός θεραπείας για περισσότερο από 5 χρόνια. Τελικό ύψος ενήλικα επιτεύχθηκε για 14 από εκείνα τα παιδιά και αποδείχθηκε ότι 12 συνέχισαν να εμφανίζουν έλλειμμα ύψους > 15 τοις εκατό, 10 έως 12 έτη μετά το τέλος της θεραπείας.

Αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου σε παιδιά κατά περίπτωση

Το αναμενόμενο όφελος της θεραπείας θα πρέπει να ζυγισθεί προσεκτικά έναντι των ευρημάτων ασφάλειας που παρατηρήθηκαν για τα παιδιά και τους εφήβους στις κλινικές δοκιμές (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

- Είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι η θεραπεία συνδυασμού προκάλεσε αναστολή της ανάπτυξης, η οποία οδήγησε σε μειωμένο τελικό ύψος ενήλικα σε μερικούς ασθενείς.
- Ο κίνδυνος αυτός θα πρέπει να ζυγισθεί έναντι των χαρακτηριστικών της νόσου του παιδιού, όπως στοιχεία εξέλιξης της νόσου (κυρίως ίνωση), συν-νοσηρότητες που μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την εξέλιξη της νόσου (όπως συν-λοίμωξη με HIV), καθώς και προγνωστικοί παράγοντες ανταπόκρισης, (γονότυπος HCV και ιικό φορτίο).

Όποτε είναι δυνατό το παιδί θα πρέπει να λαμβάνει θεραπεία μετά την απότομη ανάπτυξη κατά την εφηβεία, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος αναστολής της ανάπτυξης. Δεν υπάρχουν στοιχεία για τις μακροχρόνιες επιδράσεις στη σεξουαλική ωρίμανση.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σπάνια έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με IntronA οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην ιντερφερόνη άλφα-2b (π.χ. κνίδωση, αγγειοίδημα, βρογχόσπασμος, αναφυλαξία). Σε περίπτωση που θα εμφανισθεί μια τέτοια αντίδραση, διακόψτε το φάρμακο και αρχίστε την κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Παροδικά εξανθήματα δεν απαιτούν τη διακοπή της θεραπείας.

Ανεπιθύμητες εμπειρίες που περιλαμβάνουν παράταση των δεικτών πήξης του αίματος και ηπατικές ανωμαλίες

Για τις μέτριες έως σοβαρές ανεπιθύμητες εμπειρίες μπορεί να χρειαστεί τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος του ασθενούς ή σε ορισμένες περιπτώσεις, τερματισμός της θεραπείας με το IntronA. Το IntronA αυξάνει τον κίνδυνο άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης και θανάτου σε ασθενείς με κίρρωση.

Διακόψτε τη θεραπεία με IntronA σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα οι οποίοι αναπτύσσουν παράταση των δεικτών πήξης του αίματος, οι οποίοι θα μπορούσαν να υποδηλώνουν μη αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια.

Οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA πρέπει να υποβάλλεται σε στενή παρακολούθηση και η θεραπεία να διακοπεί εάν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου προοδεύσουν.

Τα ηπατικά ένζυμα και η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε κίρρωτικούς ασθενείς.

Υπόταση

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με το IntronA ή και μέχρι 2 ημέρες μετά το πέρας της αγωγής μπορεί να εμφανισθεί υπόταση, και ενδέχεται να απαιτηθεί κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

Ανάγκη για επαρκή ενυδάτωση

Πρέπει να διατηρείται επαρκής ενυδάτωση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το IntronA, μια και σε μερικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί υπόταση σχετιζόμενη με ανεπάρκεια υγρών. Μπορεί να απαιτηθεί συμπλήρωση υγρών.

Πυρεξία

Παρά το γεγονός ότι η πυρεξία μπορεί να συσχετίζεται με το γριππώδες σύνδρομο που παρουσιάζεται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη, πρέπει να αποκλεισθούν άλλες αιτίες επίμονης πυρεξίας.

Ασθενείς με νοσήματα συνοδευόμενα από εξασθένιση

Το IntronA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νοσήματα συνοδευόμενα από εξασθένιση, όπως σε αυτούς με ιστορικό πνευμονικής πάθησης (π.χ. με χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο) ή σακχαρώδη διαβήτη επιρρεπή στην κετο-οξέωση. Προσοχή απαιτείται επίσης σε ασθενείς με διαταραχές στην πήξη του αίματος (π.χ. θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονική εμβολή) ή σοβαρή μυελοκαταστολή.

Πνευμονικές καταστάσεις

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με IntronA. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.5). Οποιοσδήποτε ασθενής ο οποίος αναπτύσσει πυρεξία, βήχα, δύσπνοια ή άλλα συμπτώματα του αναπνευστικού πρέπει να κάνει μια ακτινογραφία θώρακος. Εάν η ακτινογραφία θώρακος δείχνει πνευμονικές διηθήσεις ή υπάρχουν στοιχεία βλάβης της αναπνευστικής λειτουργίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, και αν αυτό κριθεί απαραίτητο, να διακόψει την ιντερφερόνη άλφα. Παρ' όλο που αυτό έχει αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, έχει επίσης αναφερθεί και σε ασθενείς με ογκολογικές παθήσεις, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα. Άμεση διακοπή της χορήγησης ιντερφερόνης άλφα και θεραπευτική αντιμετώπιση με κορτικοστεροειδή φαίνεται ότι συσχετίζεται με αποκατάσταση των πνευμονολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οφθαλμολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι οφθαλμολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8) συμπεριλαμβανομένων της αιμορραγίας του αμφιβληστροειδούς, των βαμβακοειδών κηλίδων, της ορώδους αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς και της απόφραξης της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας έχουν παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις έπειτα από θεραπεία με άλφα ιντερφερόνες. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να έχουν υποβληθεί σε οφθαλμολογική εξέταση στην έναρξη της θεραπείας. Όποιος ασθενής παραπονεθεί για αλλαγές στην οπτική οξύτητα ή στα οπτικά πεδία ή αναφέρει άλλα οφθαλμολογικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA, πρέπει να κάνει άμεση και γενική οφθαλμολογική εξέταση. Συνιστάται μια γενική κλινική οφθαλμολογική εξέταση πριν την έναρξη της θεραπείας με IntronA ιδιαιτέρως σε ασθενείς με διαταραχές που μπορεί να σχετίζονται με αμφιβληστροειδοπάθεια, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή η υπέρταση. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή του IntronA σε ασθενείς που εμφανίζουν νέες ή επιδεινούμενες οφθαλμολογικές διαταραχές.

Διαταραχή της συνείδησης, κόμα και εγκεφαλοπάθεια

Σε μερικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με υψηλότερες δόσεις έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερου βαθμού διαταραχή της συνείδησης και κόμα, περιλαμβανομένων περιστατικών εγκεφαλοπάθειας. Ενώ αυτού του τύπου οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικώς αναστρέψιμες, σε μερικούς ασθενείς για την πλήρη υποχώρησή τους απαιτήθηκαν μέχρι τρεις εβδομάδες. Πολύ σπάνια, έχουν εμφανισθεί επιληπτικές κρίσεις με υψηλές δόσεις IntronA.

Ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές ανωμαλίες

Ενήλικες ασθενείς που έχουν ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, εμφράγματος του μυοκαρδίου και/ή προηγούμενο ή παρόν ιστορικό διαταραχών του καρδιακού ρυθμού, και χρειάζονται θεραπεία με IntronA πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται εκείνοι οι ασθενείς οι οποίοι έχουν προϋπάρχουσες καρδιακές ανωμαλίες και/ή βρίσκονται σε προχωρημένα στάδια καρκίνου, πρέπει να υποβάλλονται σε ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι καρδιακές αρρυθμίες (κυρίως οι υπερκοιλιακές) συνήθως ανταποκρίνονται σε συμβατική θεραπεία, αλλά μπορεί να απαιτήσουν διακοπή της θεραπείας με το IntronA. Δεν υπάρχουν στοιχεία σε παιδιά ή εφήβους με ιστορικό καρδιακής νόσου.

Υπερτριγλυκεριδαιμία

Έχει παρατηρηθεί υπερτριγλυκεριδαιμία και επιδείνωση της υπερτριγλυκεριδαιμίας, η οποία μερικές φορές είναι σοβαρή. Επομένως συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων των λιπιδίων.

Ασθενείς με ψωρίαση και σαρκοείδωση

Λόγω αναφορών παρόξυνσης της προϋπάρχουσας ψωριασικής νόσου και σαρκοείδωσης από την ιντερφερόνη άλφα, η χρήση του IntronA σε ασθενείς με ψωρίαση ή σαρκοείδωση, συνιστάται μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο.

Απόρριψη νεφρικού και ηπατικού μοσχεύματος

Προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν ότι η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα μπορεί να συνδέεται με αυξημένο ποσοστό απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος. Απόρριψη ηπατικού μοσχεύματος έχει επίσης αναφερθεί.

Αυτο-αντισώματα και αυτοάνοσες διαταραχές

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη αυτο-αντισωμάτων και αυτοάνοσων διαταραχών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλφα ιντερφερόνες. Ασθενείς με προδιάθεση στην ανάπτυξη αυτοάνοσων διαταραχών μπορεί να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο. Ασθενείς με σημεία ή συμπτώματα συμβατά με αυτοάνοσες διαταραχές θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά, καθώς και να επανεκτιμηθεί η σχέση οφέλους-κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας με ιντερφερόνες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Χρόνια ηπατίτιδα C, Μονοθεραπεία (ανωμαλίες θυρεοειδούς) και παράγραφο 4.8).

Περιπτώσεις συνδρόμου Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη. Αυτό το σύνδρομο είναι μια κοκκιοματώδης φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει του οφθαλμούς, το ακουστικό σύστημα, τα μηνίγγια και το δέρμα. Εάν υπάρχουν υποψίες για σύνδρομο VKH, η αντιική θεραπεία θα πρέπει να αποσύρεται και να εξετάζεται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.8).

Συνοδός χημειοθεραπεία

Η χορήγηση του IntronA σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (π.χ. Ara-C, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, τενιποσίδη) είναι δυνατόν να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας (μεγαλύτερης βαρύτητας και διάρκειας), η οποία μπορεί να καταστεί απειλητική για τη ζωή των ασθενών ή ακόμα και θανατηφόρα, ως αποτέλεσμα του ταυτόχρονα χορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος. Οι πιο συχνά αναφερθείσες δυνητικά απειλητικές για τη ζωή ή μοιραίες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν βλεννογονίτιδα, διάρροια, ουδετεροπενία, νεφρική δυσλειτουργία και ηλεκτρολυτική διαταραχή. Λόγω του κινδύνου αυξημένης τοξικότητας, απαιτούνται προσεκτικές προσαρμογές των δόσεων του IntronA καθώς και των ταυτόχρονα χορηγούμενων χημειοθεραπευτικών παραγόντων (βλ. παράγραφο 4.5). Όταν το IntronA χρησιμοποιείται με υδροξυουρία, η συχνότητα και η σοβαρότητα της επιδερμικής αγγειίτιδας μπορεί να αυξηθούν.

Χρόνια ηπατίτιδα C

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη

Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Όλοι οι ασθενείς πριν να ενταχθούν στις μελέτες για χρόνια ηπατίτιδα C είχαν μια ηπατική βιοψία, αλλά σε ορισμένα περιστατικά (π.χ. ασθενείς με γονότυπο 2 και 3), μπορεί η θεραπεία να ξεκινήσει χωρίς ιστολογική τεκμηρίωση. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν οι τρέχουσες οδηγίες θεραπείας για το αν χρειάζεται ηπατική βιοψία πριν την έναρξη της θεραπείας.

Μονοθεραπεία

Σπανίως, ενήλικες ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για χρόνια ηπατίτιδα C με IntronA, ανέπτυξαν διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς, είτε υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό. Σε κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιήθηκε θεραπεία IntronA, 2,8 % του συνόλου των ασθενών εμφάνισε διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Οι διαταραχές ελέγχθηκαν με συμβατική θεραπεία για θυρεοειδική δυσλειτουργία. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το IntronA μπορεί να μεταβάλλει την κατάσταση του θυρεοειδούς παραμένει άγνωστος. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με IntronA για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C, αξιολογήστε τα επίπεδα της ορμόνης του θυρεοειδούς (TSH) στον ορό. Οποιαδήποτε διαταραχή της λειτουργίας του θυρεοειδούς ανιχνευθεί τότε, πρέπει να αντιμετωπισθεί με τη συμβατική θεραπεία. Η θεραπεία IntronA μπορεί να ξεκινήσει εάν τα επίπεδα της TSH είναι δυνατόν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των

τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Καθορίστε τα επίπεδα της TSH εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα συμβατά με πιθανή θυρεοειδική δυσλειτουργία. Επί παρουσίας θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, η θεραπεία με IntronA μπορεί να συνεχιστεί, εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Η διακοπή της θεραπείας με IntronA δεν ανέστρεψε τη θυρεοειδική δυσλειτουργία που εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. επίσης Συμπληρωματική παρακολούθηση του θυρεοειδούς ειδική για παιδιά και εφήβους).

Συμπληρωματική παρακολούθηση του θυρεοειδούς ειδική για παιδιά και εφήβους

Περίπου 12 % των παιδιών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη ανέπτυξε αύξηση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Ένα άλλο 4 % είχε μια παροδική μείωση κάτω από το ελάχιστο φυσιολογικό όριο. Πριν από την έναρξη της αγωγής με IntronA, θα πρέπει να αξιολογούνται τα επίπεδα της TSH και κάθε ανωμαλία του θυρεοειδούς που ανιχνεύεται εκείνη τη χρονική στιγμή πρέπει να αντιμετωπίζεται με συμβατική αγωγή. Η αγωγή με IntronA μπορεί να αρχίσει, εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός των φυσιολογικών ορίων με φαρμακευτική αγωγή. Έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς. Εάν ανιχνευθούν ανωμαλίες του θυρεοειδούς, η κατάσταση του θυρεοειδούς του ασθενούς θα πρέπει να αξιολογείται και να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά όπως κρίνεται κλινικά κατάλληλα. Τα παιδιά και οι έφηβοι θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 3 μήνες για ένδειξη δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς (π.χ. TSH).

Συν-λοίμωξη HCV-HIV

Ασθενείς με συν-λοίμωξη που λαμβάνουν Αντι-ρετροϊκή Θεραπεία Υψηλής Δραστηριότητας (HAART) μπορούν να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για γαλακτική σξέωση. Συνιστάται προσοχή όταν προστίθεται IntronA και ριμπαβιρίνη στη θεραπεία (HAART) (βλ. ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης). Ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με IntronA και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας.

Ασθενείς με συν-λοίμωξη και προχωρημένη κίρρωση που λαμβάνουν HAART μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένο κίνδυνο άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης ή θανάτου. Η προσθήκη μονοθεραπείας με ιντερφερόνες άλφα ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σε αυτή την υποομάδα ασθενών.

Συν-λοίμωξη HCV/HBV

Περιπτώσεις επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β (μερικές με σοβαρές επιπτώσεις) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με συν-λοίμωξη με τους ιούς της ηπατίτιδας Β και C που λάμβαναν θεραπεία με ιντερφερόνη. Η συχνότητα μιας τέτοιας επανενεργοποίησης φαίνεται να είναι χαμηλή. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για ηπατίτιδα Β πριν την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη για την ηπατίτιδα C. Οι ασθενείς με συν-λοίμωξη με ηπατίτιδα Β και C θα πρέπει έπειτα να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία IntronA και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στομάχου κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό IntronA και ριμπαβιρίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να βουρτσίζουν τα δόντια τους επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να υποβάλλονται σε τακτικές οδοντιατρικές εξετάσεις. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν συμβεί αυτή η αντίδραση, θα πρέπει να τους συμβουλευσετε να ξεπλύνουν μετά επιμελώς το στόμα τους.

Εργαστηριακές Εξετάσεις

Σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε συστηματική θεραπεία με το IntronA, πρέπει πριν από την έναρξη της θεραπείας και περιοδικά κατά τη διάρκειά της να γίνονται οι κλασικές αιματολογικές εξετάσεις και οι βιοχημικές εξετάσεις του αίματος (γενική αίματος και διαφορικός τύπος κυττάρων αίματος, αριθμός αιμοπεταλίων, ηλεκτρολύτες, ηπατικά ένζυμα, πρωτεΐνη ορού, χολερυθρίνη ορού και κρεατινίνη ορού).

Κατά τη διάρκεια της αγωγής ενός ασθενούς με ηπατίτιδα Β ή C, συνιστάται τακτικός εργαστηριακός έλεγχος τις εβδομάδες 1, 2, 4, 8, 12, 16 και μήνα παρά μήνα στη συνέχεια, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Σε περίπτωση που κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA παρατηρηθεί «αναζωπύρωση» της δραστηριότητας της ALT σε τιμές μεγαλύτερες ή ίσες με 2 φορές την τιμή στην έναρξη της θεραπείας, η θεραπεία με IntronA μπορεί να συνεχιστεί, εκτός και εμφανισθούν σημεία ή συμπτώματα ηπατικής ανεπάρκειας. Κατά τη διάρκεια της περιόδου «αναζωπύρωσης» της δραστηριότητας της ALT, οι παρακάτω έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας πρέπει να παρακολουθούνται κατά διαστήματα δύο εβδομάδων: ALT, χρόνος προθρομβίνης, αλκαλική φωσφατάση, λευκωματίνη και χολερυθρίνη.

Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά για κακόηθες μελάνωμα, πρέπει να ελέγχεται η ηπατική λειτουργία, καθώς και ο αριθμός και ο διαφορικός τύπος των λευκοκυττάρων, κάθε εβδομάδα κατά τη διάρκεια της φάσης εφόδου της θεραπείας και κάθε μήνα κατά τη φάση συντήρησης της θεραπείας.

Επίδραση στη γονιμότητα

Η ιντερφερόνη μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του IntronA

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 0,5 ml, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Ναρκωτικά, υπνωτικά ή ηρεμιστικά πρέπει να χορηγούνται με προσοχή όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με IntronA.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του IntronA και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων δεν έχουν πλήρως αξιολογηθεί. Επιστάται προσοχή όταν χορηγείται IntronA σε συνδυασμό με άλλους δυνητικά μυελοκατασταλτικούς παράγοντες.

Οι ιντερφερόνες μπορεί να επηρεάσουν τον οξειδωτικό μεταβολισμό. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από την ίδια οδό, όπως τα παράγωγα ξανθίνης, θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με παράγωγα ξανθίνης, τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στον ορό πρέπει να ελέγχονται και εάν είναι απαραίτητο, η δόση να προσαρμόζεται.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με IntronA. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χορήγηση του IntronA σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (π.χ. Ara-C, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, τενιποσίδη) είναι δυνατόν να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας (μεγαλύτερης βαρύτητας και διάρκειας) (βλ. παράγραφο 4.4).

Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Μια κλινική δοκιμή που διερευνούσε τον συνδυασμό τελμπιβουδίνης, 600 mg ημερησίως, με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α, 180 μικρογραμμάρια μία φορά την εβδομάδα με υποδόρια χορήγηση, υποδεικνύει ότι αυτός ο συνδυασμός σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης περιφερικής νευροπάθειας. Ο μηχανισμός πίσω από αυτά τα συμβάματα δεν είναι γνωστός (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5 της ΠΧΠ της τελμπιβουδίνης). Επιπλέον, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τελμπιβουδίνης σε συνδυασμό με ιντερφερόνες για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β δεν έχουν τεκμηριωθεί. Συνεπώς, ο συνδυασμός του IntronA με τελμπιβουδίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Έχουν αναφερθεί μειωμένες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης και προγεστερόνης ορού σε γυναίκες που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη ανθρώπινων λευκοκυττάρων.

Το IntronA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε γόνιμους άνδρες.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη

Η ριμπαβιρίνη προκαλεί σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες όταν λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη φροντίδα για την αποφυγή εγκυμοσύνης σε θήλεις ασθενείς ή σε συντρόφους αρρένων ασθενών που λαμβάνουν IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Θήλεις σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Άρρενες ασθενείς ή οι θήλεις σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης).

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της ιντερφερόνης άλφα-2b σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το IntronA πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη

Η θεραπεία με ριμπαβιρίνη αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε θηλάζοντα βρέφη, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν κούραση, υπνηλία, ή σύγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA, και επομένως συνιστάται να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δείτε την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης για τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη ριμπαβιρίνη εάν πρόκειται να χορηγηθεί IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν σε ένα ευρύ φάσμα ενδείξεων και με ένα ευρύ φάσμα δόσεων (από 6 εκατομμύρια IU/m²/εβδομάδα σε λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων μέχρι 100 εκατομμύρια IU/m²/εβδομάδα σε μελάνωμα), οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες

αντιδράσεις ήταν πυρεξία, κόπωση, πονοκέφαλος και μυαλγίες. Η πυρεξία και η κόπωση ήταν συχνά αναστρέψιμα εντός 72 ωρών από τη προσωρινή διακοπή ή τη διακοπή της θεραπείας.

Ενήλικες

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν στον πληθυσμό με ηπατίτιδα C, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μόνο με IntronA ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς σε αυτές τις δοκιμές έλαβαν 3 εκατομμύρια IU IntronA τρεις φορές την εβδομάδα. Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζεται η συχνότητα με την οποία οι ασθενείς ανέφεραν (σχετιζόμενες με τη θεραπεία) ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αγωγή και που έλαβαν αγωγή για ένα έτος. Η σοβαρότητα ήταν γενικά ήπια έως μέτρια. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 1** βασίζονται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ή ύστερα από τη χρήση του IntronA μετά τη κυκλοφορία μόνου του ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες: Μη γνωστές:	Φαρυγγίτιδα*, ιογενής λοίμωξη* Βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, έρπης απλός (αντίσταση), ρινίτιδα Βακτηριακή λοίμωξη Πνευμονία*, σήψη Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας B σε ασθενείς με συνλοίμωξη HCV/HBV
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Λευκοπενία Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια, λεμφοπενία Απλαστική αναιμία Αμυγής απλασία της ερυθράς σειράς, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος[§] Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Σαρκοείδωση, παρόξυνση σαρκοείδωσης Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, αγγειίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινωθείσα), σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης, αγγειοοίδημα, βρογχοσπασμός, αναφυλαξία [§]
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υποθυρεοειδισμός [§] , υπερθυρεοειδισμός [§] Διαβήτης, επιδεινωθείς διαβήτης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ανορεξία Υπασβεστιαμία, αφυδάτωση, υπερουριχαιμία, δίψα Υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία [§] , αυξημένη όρεξη

Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος, συναισθηματική αστάθεια*, διέγερση, νευρική κατάσταση Σύγχυση, διαταραχή ύπνου, γενετήσια ορμή μειωμένη Ιδεασμός αυτοκτονίας Αυτοκτονία, απόπειρες αυτοκτονίας, επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), ψύχωση συμπεριλαμβανομένων παραισθήσεων Ιδεασμός ανθρωποκτονίας, μεταβολή της νοητικής κατάστασης [§] , μανία, διπολικές διαταραχές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές: Συχνές: Όχι συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Ζάλη, κεφαλαλγία, συγκέντρωση διαταραγμένη, ξηροστομία Τρόμος, παραισθησία, υπαισθησία, ημικρανία, έξαψη, υπνηλία, απώλεια γεύσης Περιφερική νευροπάθεια Εγκεφαλοαγγειακή αιμορραγία, εγκεφαλοαγγειακή ισχαιμία, επιληπτική κρίση, διαταραχή συνείδησης, εγκεφαλοπάθεια Μονονευροπάθειες, κώμα [§]
Οφθαλμικές διαταραχές Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες: Μη γνωστές:	Όραση θαμπή Επιπεφυκίτιδα, όραση ανώμαλη, διαταραχή του δακρυϊκού αδένος, πόνος του οφθαλμού Αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς [§] , αμφιβληστροειδοπάθειες (συμπεριλαμβανομένου του κηλιδώδους διότηματος), απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας [§] , οπτική νευρίτιδα, οίδημα της οπτικής θηλής, απώλεια της οπτικής οξύτητας ή των οπτικών πεδίων, βαμβανοειδείς κηλίδες [§] Ορώδης αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ίλιγγος, εμβοές Απώλεια ακοής, διαταραχή της ακοής
Καρδιακές διαταραχές Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία Περικαρδίτιδα Καρδιομυοπάθεια Έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ισχαιμία Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, περικαρδιακή συλλογή, αρρυθμία
Αγγειακές διαταραχές Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υπέρταση Περιφερική ισχαιμία, υπόταση [§]
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Δύσπνοια*, βήχας* Επίσταξη, διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, βήχας μη παραγωγικός Πνευμονικές διηθήσεις [§] , πνευμονίτιδα [§] Πνευμονική ίνωση, πνευμονική αρτηριακή υπέρταση [#]

Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Ναυτία/έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, στοματίτιδα, δυσπεψία Ελκώδης στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, γλωσσίτιδα, ουλίτιδα, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα Παγκρεατίτιδα, ισχαιμική κολίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, αιμορραγία των ούλων Περιοδοντική διαταραχή MAK, οδοντική διαταραχή MAK [§] , μελάγχρωση γλώσσας
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ηπατομεγαλία Ηπατοτοξικότητα, (συμπεριλαμβανομένης της μοιραίας)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Αλωπεκία, κνησμός*, ξηροδερμία*, εξάνθημα*, εφίδρωση αυξημένη Ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα) [§] , εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα ερυθρηματοειδές, έκζεμα, ερύθημα, διαταραχή του δέρματος Σύνδρομο Stevens Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Μυαλγία, αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος Αρθρίτιδα Ραβδομυόλυση, μυοσίτιδα, κράμπες στα πόδια, οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Σηψαιμία Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	Αμηνόρροια, μαστοδυνία, δυσμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κολπική διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης*, κόπωση, ρίγη, πυρεξία [§] , γριππώδη συμπτώματα [§] , εξασθένιση, ευερεθιστότητα, θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας Άλγος της θέσης ένεσης Νέκρωση της θέσης ένεσης, οίδημα προσώπου
Παράκλινικές εξετάσεις Πολύ συχνές:	Μείωση βάρους

* Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μόνο συχνές με το IntronA μόνο του

[§] Βλ. παράγραφο 4.4

[#] Κατηγοριοποίηση επισημάνσης για τα προϊόντα ιντερφερόνης, βλ. ακολούθως Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί με το IntronA μόνο του.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες παρατηρούνται στην ηπατίτιδα C είναι αντιπροσωπευτικές εκείνων που αναφέρονται όταν το IntronA χορηγείται σε άλλες ενδείξεις, με κάποιες αναμενόμενες δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις της συχνότητας εμφάνισης. Για παράδειγμα σε μια δοκιμή επικουρικής θεραπείας με IntronA σε ασθενείς με μελάνωμα, η συχνότητα εμφάνισης της κόπωσης, πυρεξίας,

μυαλγίας, ουδετεροπενίας/αναιμίας, ανορεξίας, ναυτίας και εμέτου, διάρροιας, ριγών, γριππωδών συμπτωμάτων, κατάθλιψης, αλωπεκίας, διαταραχής της γεύσης και ζάλης ήταν υψηλότερη από αυτές που παρατηρήθηκαν σε δοκιμές στην ηπατίτιδα C. Η σοβαρότητα επίσης αυξήθηκε με τη θεραπεία σε υψηλές δόσεις (Βαθμός ΠΟΥ 3 και 4 σε 66 % και 14 % των ασθενών, αντίστοιχα), σε σύγκριση με την ήπια έως μέτρια σοβαρότητα που συνήθως συνδέεται με τις χαμηλότερες δόσεις. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες συνήθως αντιμετωπίζονταν με προσαρμογή της δόσης.

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα αρρυθμία, φαίνεται να συσχετίζονται κυρίως με την ύπαρξη προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου, και με προηγηθείσα θεραπεία με καρδιοτοξικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4). Καρδιομυοπάθεια, που μπορεί να είναι αναστρέψιμη επί διακοπής της ιντερφερόνης άλφα, έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που δεν εμφάνισαν στο παρελθόν σημεία καρδιακής νόσου (βλ. παράγραφο 4.4).

Περιστατικά πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) έχουν αναφερθεί με προϊόντα ιντερφερόνης άλφα, κυρίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ΠΑΥ (όπως πυλαία υπέρταση, λοίμωξη HIV, κίρρωση). Τα συμβάντα παρατηρήθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία, συνήθως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα.

Ένα ευρύ φάσμα αυτοάνοσων και ανοσοσχετιζόμενων διαταραχών έχει αναφερθεί με τις άλφα ιντερφερόνες, συμπεριλαμβανομένων διαταραχών του θυρεοειδούς, συστηματικού ερυθηματώδους λύκου, ρευματοειδούς αρθρίτιδας (νέα ή επιδεινούμενη), ιδιοπαθούς και θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας, αγγειίτιδας, νευροπαθειών συμπεριλαμβανομένων μονονευροπαθειών (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Στις κλινικά σημαντικές εργαστηριακές ανωμαλίες, οι οποίες παρατηρούνται συχνότερα σε δόσεις άνω των 10 εκατομμυρίων IU ημερησίως περιλαμβάνονται η μείωση του αριθμού των κοκκιοκυττάρων και των λευκών αιμοσφαιρίων, η μείωση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης και του αριθμού των αιμοπεταλίων, η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, της LDH, της κρεατινίνης στον ορό και των επιπέδων της ουρίας στον ορό. Έχει αναφερθεί μέτρια και συνήθως αναστρέψιμη πανκυτταροπενία. Αύξηση των επιπέδων ALT/AST (SGPT/SGOT) στον ορό έχει παρατηρηθεί σαν μια ανωμαλία σε ορισμένα άτομα που δεν πάσχουν από ηπατίτιδα καθώς και σε ορισμένους ασθενείς που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα B κατά το χρόνο κάθαρσης της DNAp του ιού.

Παιδιατρικός και εφηβικός πληθυσμός

Χρόνια Ηπατίτιδα C - Θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη

Σε κλινικές μελέτες με 118 παιδιά και εφήβους (ηλικίας 3 έως 16 ετών), το 6 % διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Γενικά, το προφίλ ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον περιορισμένο πληθυσμό των παιδιών και των εφήβων που μελετήθηκε ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικους, αν και υπάρχει μια ειδική παιδιατρική ανησυχία όσον αφορά την αναστολή της ανάπτυξης, καθώς μείωση του εκατοστημόριου ύψους (μέση εκατοστημόρια μείωση κατά 9 ποσοστημοριακές μονάδες) και του εκατοστημόριου βάρους (μέση εκατοστημόρια μείωση κατά 13 ποσοστημοριακές μονάδες) παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της αγωγής. Εντός των 5 ετών της περιόδου παρακολούθησης μετά τη θεραπεία, τα παιδιά είχαν ένα μέσο ύψος στο 44^ο εκατοστημόριο, το οποίο ήταν κάτω από το διάμεσο του ομαλοποιημένου πληθυσμού και μικρότερο από το μέσο ύψος τους στην έναρξη της θεραπείας (48^ο εκατοστημόριο). Είκοσι (21 %) από τα 97 παιδιά είχαν μείωση > 15 ποσοστημοριακές μονάδες του εκατοστημόριου ύψους, εκ των οποίων 10 από τα 20 παιδιά είχαν μείωση > 30 ποσοστημοριακές μονάδες του εκατοστημόριου ύψους τους από την έναρξη της θεραπείας μέχρι το τέλος της μακροχρόνιας περιόδου παρακολούθησης (μέχρι 5 χρόνια). Τελικό ύψος ενήλικα επιτεύχθηκε για 14 από εκείνα τα παιδιά και αποδείχθηκε ότι 12 συνέχισαν να εμφανίζουν έλλειμμα ύψους > 15 τοις εκατό, 10 έως 12 έτη μετά το τέλος της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια θεραπείας συνδυασμού μέχρι 48 εβδομάδες με IntronA και ριμπαβιρίνη, παρατηρήθηκε αναστολή της ανάπτυξης, η οποία οδήγησε σε μειωμένο τελικό ύψος ενήλικα σε μερικούς ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα, η μείωση του μέσου εκατοστημόριου ύψους από την τιμή στην έναρξη της θεραπείας μέχρι το τέλος της μακροχρόνιας περιόδου παρακολούθησης ήταν περισσότερο εμφανής σε παιδιά ηλικίας πριν την εφηβεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιπλέον, ιδεασμός αυτοκτονίας ή απόπειρες αυτοκτονίας αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενηλίκων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της εξάμηνης παρακολούθησης μετά τη θεραπεία. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι επίσης εμφάνισαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία) (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπρόσθετα, διαταραχές στο σημείο της ένεσης, πυρεξία, ανορεξία, έμετος, και συναισθηματική αστάθεια εμφανίστηκαν συχνότερα σε παιδιά και εφήβους συγκριτικά με ενήλικους ασθενείς. Τροποποιήσεις της δόσης χρειάστηκαν στο 30 % των ασθενών, πιο συχνά για αναιμία και ουδετεροπενία.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 2** βασίζονται στην εμπειρία από τις δύο πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν πολύ συχνά και συχνά σε κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Intropin® σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές:	Ιογενής λοίμωξη, φαρυγγίτιδα Μυκητιασική λοίμωξη, βακτηριακή λοίμωξη, πνευμονική λοίμωξη, μέση ωτίτιδα, οδοντικό απόστημα, έρπης απλός, ουρολοίμωξη, κολπίτιδα, γαστρεντερίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) Συχνές:	Νεόπλασμα (μη καθορισμένο)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Αναιμία, ουδετεροπενία Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Υποθυρεοειδισμός [§] Υπερθυρεοειδισμός [§] , ανδρογενετισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές:	Ανορεξία Υπερτριγλυκεριδαιμία [§] , υπερουριχαιμία, αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία Ιδεασμός αυτοκτονίας, επιθετική αντίδραση, σύγχυση, διαταραχή συμπεριφοράς, διέγερση, υπνοβασία, άγχος, νευρικότητα, διαταραχή ύπνου, μη φυσιολογικά όνειρα, απάθεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη Υπερκινησία, τρόμος, δυσφωνία, παραισθησία, υπαισθησία, υπεραίσθησία, διαταραχή συγκέντρωσης, υπνηλία

Οφθαλμικές διαταραχές Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα, πόνος του οφθαλμού, ανώμαλη όραση, διαταραχή του δακρυϊκού αδένα
Αγγειακές διαταραχές Συχνές:	Εξάψεις, ωχρότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Συχνές:	Δύσπνοια, ταχύπνοια, επίσταξη, βήχας, ρινική συμφόρηση, ρινικός ερεθισμός, ρινόρροια, πταρμός
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Συχνές:	Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος Εξέλκωση του στόματος, ελκώδης στοματίτιδα, στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, δυσπεψία, γλωσσίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διαταραχή του ορθού, γαστρεντερική διαταραχή, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα, οδονταλγία, διαταραχή οδόντος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές:	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές:	Αλωπεκία, εξάνθημα Αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλικοβλατιδώδες εξάνθημα, έκζεμα, ακμή, διαταραχή δέρματος, διαταραχή όνυχα, δυσχρωματισμός δέρματος, κνησμός, ξηροδερμία, ερύθημα, μώλωπας, εφίδρωση αυξημένη
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία, μυοσκελετικός πόνος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές:	Ενούρηση, διαταραχή ούρησης, ακράτεια ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	<u>Θήλυ</u> : αμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κολπική διαταραχή <u>Άρρεν</u> : άλγος όρχεων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές: Συχνές:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρεξία [§] , γριπώδη συμπτώματα [§] , αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα Θωρακικό άλγος, εξασθένιση, οίδημα, άλγος της θέσης ένεσης
Παρακλινικές εξετάσεις Πολύ συχνές:	Μείωση του ρυθμού ανάπτυξης (μείωση ύψους και/ή βάρους για την ηλικία) [§]
Κακώσεις και δηλητηριάσεις Συχνές:	Ρήξη δέρματος

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας που να έχει οδηγήσει σε οξείες κλινικές εκδηλώσεις. Παρ' όλα αυτά, όπως ισχύει και για οποιαδήποτε άλλη φαρμακολογικά δραστική ουσία, ενδείκνυται συμπτωματική θεραπεία με συχνό έλεγχο των ζωτικών σημείων, καθώς και στενή παρακολούθηση του ασθενή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ιντερφερόνη άλφα-2b, κωδικός ATC: L03AB05

Το IntronA είναι ένα στείρο, σταθερό σκεύασμα ιντερφερόνης άλφα-2b υψηλής καθαρότητας, που παράγεται με τεχνικές ανασυνδυασμού του DNA. Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b είναι μια υδατοδιαλυτή πρωτεΐνη με ένα μοριακό βάρος περίπου 19.300 daltons. Λαμβάνεται από έναν κλώνο E. coli, που φέρει πλασμίδιο υβριδοποιημένο με γονίδιο άλφα-2b ιντερφερόνης από ανθρώπινα λευκοκύτταρα και το οποίο έχει παρασκευασθεί με μεθόδους γενετικής μηχανικής.

Η δραστηριότητα του IntronA εκφράζεται σε IU, όπου 1mg ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b πρωτεΐνης αντιστοιχεί σε $2,6 \times 10^8$ IU. Οι Διεθνείς Μονάδες (IU) καθορίζονται μετά από σύγκριση της δραστηριότητας της ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b με τη δραστηριότητα του διεθνούς προτύπου παρασκευάσματος αναφοράς της ανθρώπινης λευκοκυτταρικής ιντερφερόνης, που έχει καθιερωθεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας.

Οι ιντερφερόνες αποτελούν μια οικογένεια μικρών πρωτεϊνικών μορίων με μοριακά βάρη που κυμαίνονται από 15.000 έως 21.000 daltons περίπου. Παράγονται και εκκρίνονται από κύτταρα ως απάντηση σε διάφορες ιογενείς λοιμώξεις ή σε διάφορους συνθετικούς και βιολογικούς επαγωγείς. Έχουν προσδιορισθεί τρεις κύριες κατηγορίες ιντερφερονών: άλφα, βήτα και γάμμα. Οι τρεις κύριες αυτές κατηγορίες δεν είναι από μόνες τους ομοιογενείς και μπορεί να περιέχουν αρκετά διαφορετικά μοριακά είδη ιντερφερονών. Έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη άνω των 14 γενετικά διαφορετικών ανθρώπινων άλφα ιντερφερονών. Το IntronA έχει ταξινομηθεί ως ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

Οι ιντερφερόνες ασκούν τις κυτταρικές τους δράσεις κατόπιν σύνδεσής τους με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς πάνω στην κυτταρική επιφάνεια. Οι υποδοχείς της ανθρώπινης ιντερφερόνης, όπως απομονώνονται από λεμφοβλαστοειδή (Daudi) κύτταρα του ανθρώπου, διαπιστώνεται ότι είναι σε υψηλό βαθμό ασύμμετρες πρωτεΐνες. Εμφανίζουν εκλεκτικότητα για τις ιντερφερόνες του ανθρώπου, αλλά όχι του ποντικού, γεγονός που υποδηλώνει ειδικότητα ως προς το είδος προέλευσης. Μελέτες με άλλες ιντερφερόνες έχουν καταδείξει ειδικότητα του είδους. Όμως ορισμένα είδη πιθήκων, π.χ. οι πίθηκοι rhesus, είναι ευαίσθητοι σε φαρμακοδυναμική διέγερση κατά την έκθεσή τους σε ανθρώπινες τύπου 1 ιντερφερόνες.

Τα αποτελέσματα αρκετών μελετών δείχνουν ότι, αφότου η ιντερφερόνη προσδεθεί στην κυτταρική μεμβράνη, διεγείρεται μια πολύπλοκη διαδοχή ενδοκυτταρικών γεγονότων μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται η επαγωγή ορισμένων ενζύμων. Πιστεύεται ότι η διεργασία αυτή, είναι τουλάχιστον εν μέρει υπεύθυνη για τις ποικίλες κυτταρικές ανταποκρίσεις της ιντερφερόνης συμπεριλαμβανομένων της αναστολής της αντιγραφής του ιού μέσα στα μολυσμένα από ιό κύτταρα, της καταστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και για μια σειρά ανοσοτροποποιητικών δράσεων,

όπως η διέγερση της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας των μακροφάγων και η επαύξηση της ειδικής κυτταροτοξικότητας των λεμφοκυττάρων για συγκεκριμένα κύτταρα. Οποιαδήποτε από τις ανωτέρω δράσεις ή και όλες μαζί, συμβάλλουν στην επίτευξη των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της ιντερφερόνης.

Σε μελέτες που έγιναν με συστήματα καλλιέργειών από ζωικά και ανθρώπινα κύτταρα καθώς και με ξενομοσχεύματα ανθρωπίνων όγκων σε πειραματόζωα αποδείχθηκε ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b εμφανίζει ανασταλτική επί του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αντineοπλασματική δράση και σημαντική ανοσοτροποποιητική δράση *in vitro*.

Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b αναστέλλει επίσης την αντιγραφή του ιού *in vitro* και *in vivo*. Αν και ο ακριβής τρόπος αντιικής δράσης της ιντερφερόνης άλφα-2b δεν είναι γνωστός, φαίνεται ότι η ιντερφερόνη τροποποιεί τον μεταβολισμό των κυττάρων του ξενιστή. Αυτή η δράση αναστέλλει την αντιγραφή του ιού, ή εάν συνεχίζεται η αντιγραφή, τα ιικά σωματίδια που σχηματίζονται, δεν έχουν την ικανότητα να εξέλθουν από το κύτταρο.

Χρόνια ηπατίτιδα Β

Η τρέχουσα κλινική εμπειρία σε ασθενείς που παραμένουν σε ιντερφερόνη άλφα-2b για 4 έως 6 μήνες υποδεικνύει ότι η θεραπεία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα κάθαρση του HBV-DNA του ορού. Έχει παρατηρηθεί μια βελτίωση στην ιστολογική εικόνα του ήπατος. Σε ενήλικες ασθενείς με απώλεια του HbeAg και του HBV-DNA, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η ιντερφερόνη άλφα-2b (6 εκατομμύρια IU/m² 3 φορές την εβδομάδα για 6 μήνες) χορηγήθηκε σε παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα Β. Λόγω μιας μεθοδολογικής ατέλει, δεν μπορούσε ναδειχθεί αποτελεσματικότητα. Επιπλέον σε παιδιά που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη άλφα-2b παρατηρήθηκαν μειωμένος ρυθμός ανάπτυξης και μερικές περιπτώσεις κατάθλιψης.

Χρόνια ηπατίτιδα C σε ενήλικες ασθενείς

Σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν ιντερφερόνη σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, το επιτυγχανόμενο ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης είναι 47 %. Ανώτερη αποτελεσματικότητα έχειδειχθεί με το συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης με ριμπαβιρίνη (ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης 61 % επιτευχθέν σε μια μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μια δόση ριμπαβιρίνης > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Το IntronA, μόνο και σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, μελετήθηκε σε 4 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές Φάσης III, επί 2.552 ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενης θεραπείας με ιντερφερόνη. Οι δοκιμές συνέκριναν την αποτελεσματικότητα του IntronA, όταν χρησιμοποιείται μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Ως αποτελεσματικότητα ορίστηκε η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση, 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Οι ασθενείς που θα μπορούσαν να επιλεγούν για τις δοκιμές αυτές, είχαν χρόνια ηπατίτιδα C, επιβεβαιωμένη με θετική μέτρηση αντίδρασης αλύσου πολυμεράσης για HCV-RNA (PCR) (> 100 αντίγραφα/ml), βιοψία ήπατος συμβατή με ιστολογική διάγνωση χρόνιας ηπατίτιδας χωρίς καμία άλλη αιτία για χρόνια ηπατίτιδα και μη φυσιολογική ALT του ορού.

Το IntronA χορηγήθηκε σε δόση 3 εκατομμυρίων IU 3 φορές την εβδομάδα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Η πλειοψηφία των ασθενών σε αυτές τις κλινικές δοκιμές έλαβε θεραπεία για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για επιπλέον 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας για τον προσδιορισμό της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης. Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζονται τα ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης θεραπευτικών ομάδων που έλαβαν αγωγή με IntronA μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα έτος (από δύο μελέτες).

Η ταυτόχρονη χορήγηση του IntronA με ριμπαβιρίνη αύξησε κατά τουλάχιστον δύο φορές την αποτελεσματικότητα του IntronA, για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή. Ο γονότυπος του HCV και το ιικό φορτίο στην έναρξη της θεραπείας είναι προγνωστικοί παράγοντες που είναι γνωστοί ότι επηρεάζουν τα ποσοστά της ανταπόκρισης. Το αυξημένο ποσοστό ανταπόκρισης του συνδυασμού του IntronA + ριμπαβιρίνη, συγκρινόμενο με το IntronA μόνο του, διατηρείται σε όλες τις υποομάδες. Το σχετικό όφελος της

συνδυασμένης θεραπείας με IntronA + ριμπαβιρίνη είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην υποομάδα των ασθενών που είναι περισσότερο δύσκολο να αντιμετωπισθούν (γονότυπος 1 και υψηλό ιικό φορτίο) (**Πίνακας 3**).

Τα ποσοστά ανταπόκρισης σ' αυτές τις δοκιμές αυξάνονταν με τη συμμόρφωση. Άσχετα με το γονότυπο, οι ασθενείς που έλαβαν IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και έλαβαν ≥ 80 % της αγωγής τους είχαν υψηλότερη παρατεταμένη ανταπόκριση 6 μήνες μετά από 1 έτους θεραπεία σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν < 80 % της θεραπείας τους (56 % έναντι 32 % στην δοκιμή C/I98-580).

Πίνακας 3 Ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης με IntronA + ριμπαβιρίνη (ένας χρόνος θεραπείας) ανά γονότυπο και ιικό φορτίο			
Γονότυπος HCV	I N=503 C95-132/I95-143	I/P N=505 C95-132/I95-143	I/P N=505 C/I98-580
Όλοι οι γονότυποι	16 %	41 %	47 %
Γονότυπος 1	9 %	29 %	33 %
Γονότυπος 1 ≤ 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	25 %	33 %	45 %
Γονότυπος 1 > 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	3 %	27 %	29 %
Γονότυπος 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα)

I/P IntronA (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg/ημέρα)

Ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV

Δύο δοκιμές έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV και HCV. Συνολικά, και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν IntronA συν ριμπαβιρίνη, ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν απ' ό,τι οι ασθενείς που έλαβαν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b με ριμπαβιρίνη. Η ανταπόκριση στη θεραπεία και στις δύο αυτές δοκιμές παρουσιάζεται στον **Πίνακα 4**. Η Μελέτη 1 (RIBAVIC, P01017) ήταν μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη στην οποία ήταν ενταγμένοι 412 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν συν-λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μ g/kg/εβδομάδα) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) ή IntronA (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) για 48 εβδομάδες με περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών. Η Μελέτη 2 (P02080) ήταν μια τυχαιοποιημένη, μελέτη ενός κέντρου στην οποία ήταν ενταγμένοι 95 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν συν-λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 μ g/εβδομάδα βάσει σωματικού βάρους) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους) ή IntronA (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 48 εβδομάδες με περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών με εξαίρεση τους ασθενείς με λοίμωξη με γονότυπους 2 ή 3 και ιικό φορτίο < 800.000 IU/ml (Amplicor) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες με περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών.

Πίνακας 4 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση βάσει γονοτύπου μετά το IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη έναντι πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV						
	Μελέτη 1¹			Μελέτη 2²		
	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	IntronA (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	τιμή p ^α	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 ^γ μg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg) ^δ	IntronA (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg) ^δ	τιμή p ^β
Όλοι οι ασθενείς	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Γονότυπος 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Γονότυπος 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = εκατομμύρια διεθνών μονάδων, TIW = τρεις φορές την εβδομάδα.

α: τιμή p βάσει του τεστ Cochran-Mantel Haenszel χ^2 .

β: τιμή p βάσει του τεστ χ^2 .

γ: άτομα < 75 kg έλαβαν 100 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και άτομα ≥ 75 kg έλαβαν 150 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

δ: η δοσολογία της ριμπαβιρίνης ήταν 800 mg για ασθενείς < 60 kg, 1.000 mg για ασθενείς 60-75 kg και 1.200 mg για ασθενείς > 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(15): F27-F36.

Ασθενείς που υποτροπίασαν

Ένα σύνολο 345 ασθενών που υποτροπίασαν μετά από θεραπεία με ιντερφερόνη έλαβαν θεραπεία σε δύο κλινικές δοκιμές με μονοθεραπεία με IntronA ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σ' αυτούς τους ασθενείς, η προσθήκη της ριμπαβιρίνης στο IntronA αύξησε κατά 10 φορές την αποτελεσματικότητα του IntronA χρησιμοποιούμενου μόνου στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (48,6 % έναντι 4,7 %). Αυτή η ενίσχυση της αποτελεσματικότητας περιλάμβανε απώλεια του HCV του ορού (< 100 αντίγραφα/ml με PCR), βελτίωση στη ηπατική φλεγμονή, και επάνοδο της ALT στις φυσιολογικές τιμές και διατηρείτο όταν μετρήθηκε 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

Σε μια μεγάλη μελέτη, 1.071 ασθενείς εντάχθηκαν μετά τη θεραπεία σε μια προγενέστερη μελέτη με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b ή με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b/ριμπαβιρίνη για να αξιολογηθεί η ανθεκτικότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στα κλινικά αποτελέσματα. 462 ασθενείς συμπλήρωσαν τουλάχιστον 5 χρόνια μακροχρόνιας παρακολούθησης και μόνο 12 «παρατεταμένως ανταποκριθέντες» από τους 492 υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 χρόνια για όλους τους ασθενείς είναι 97 % με ένα 95 % Διάστημα Εμπιστοσύνης [95 %, 99 %]. Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) μετά τη θεραπεία χρόνιας HCV με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας υποχώρηση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «ίαση» από χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών επεισοδίων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου ηπατοκαρκινώματος).

Χρόνια ηπατίτιδα C σε παιδιατρικό και εφηβικό πληθυσμό

Έχουν διεξαχθεί τρεις κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους, δύο με απλή ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη και μία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη. Οι ασθενείς που έλαβαν IntronA συν ριμπαβιρίνη ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν από τους ασθενείς που έλαβαν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 16 ετών με αντιρροπούμενη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA (που αξιολογήθηκε από ένα κεντρικό εργαστήριο που χρησιμοποιεί μια τεχνική RT-PCR βασισμένη στην έρευνα) εντάχθηκαν σε δύο πολυκεντρικές μελέτες και έλαβαν IntronA 3 MIU/m² 3 φορές εβδομαδιαίως και ριμπαβιρίνη 15 mg/kg ανά ημέρα για 1 έτος και ακολούθησε εξάμηνη παρακολούθηση μετά τη θεραπεία. Συνολικά εντάχθηκαν 118 ασθενείς: 57 % άρρενες, 80 % Καυκάσιοι, και 78 % με γονότυπο 1, 64 % ηλικίας ≤ 12 ετών. Ο ενταγμένος πληθυσμός αποτελείτο κυρίως από παιδιά με ήπια έως μέτρια ηπατίτιδα C. Στις δύο πολυκεντρικές δοκιμές τα ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης στα παιδιά και τους εφήβους ήταν παρόμοια με αυτά των ενηλίκων. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε αυτές τις δύο πολυκεντρικές δοκιμές για παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου, και την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 4.8).

Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 5**.

Πίνακας 5 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση σε παιδιά και εφήβους χωρίς προηγούμενη θεραπεία	
	IntronA 3 MIU/m² 3 φορές την εβδομάδα + ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα
Συνολική ανταπόκριση ^a (n=118)	54 (46 %)*
Γονότυπος 1 (n=92)	33 (36 %)*
Γονότυπος 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Αριθμός (%) ασθενών

^aΟρίζεται ως το HCV-RNA κάτω από το όριο ανίχνευσης με τεχνική βασισμένη στη μέθοδο RT-PCR στο τέλος της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

Σε μια πενταετή, μη παρεμβατική, μελέτη μακροχρόνιας παρακολούθησης εντάχθηκαν 97 παιδιατρικοί ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C μετά τη θεραπεία στις δύο πολυκεντρικές δοκιμές με απλή ιντερφερόνη. Το εβδομήντα τοις εκατό (68/97) των ατόμων που εντάχθηκαν ολοκλήρωσε αυτή τη μελέτη εκ των οποίων το 75 % (42/56) είχε παρατεταμένη ανταπόκριση. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί ετησίως η σταθερότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στην κλινική έκβαση για ασθενείς που είχαν παρατεταμένη ανταπόκριση 24 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας των 48 εβδομάδων με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Όλοι εκτός από έναν από τους παιδιατρικούς ασθενείς παρέμειναν με παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας παρακολούθησης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b συν ριμπαβιρίνη. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 χρόνια είναι 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] για παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Επιπλέον, το 98 % (51/52) με φυσιολογικά επίπεδα ALT την εβδομάδα παρακολούθησης 24 διατήρησε τα φυσιολογικά επίπεδα ALT στην τελευταία του επίσκεψη. Η SVR μετά τη θεραπεία της χρόνιας HCV με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b με ριμπαβιρίνη οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας υποχώρηση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «ίαση» από τη χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών συμβαμάτων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου του ηπατοκαρκινώματος).

Αποτελέσματα από την κλινική δοκιμή που διεξήχθη με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη

Σε μια πολυκεντρική δοκιμή παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 17 ετών με αντιρροπούμενη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA έλαβαν θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b 60 μg/m² συν ριμπαβιρίνη 15 mg/kg ανά ημέρα μία φορά την εβδομάδα για 24 ή 48 εβδομάδες, βάσει γονότυπου HCV και ιικό φορτίο στην έναρξη θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς επρόκειτο να παρακολουθηθούν για 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Ένα σύνολο 107 ασθενών έλαβαν θεραπεία εκ των οποίων 52 % ήταν θήλειες, 89 % Καυκάσιοι, 67 % με HCV Γονότυπο 1 και 63 % ηλικίας < 12 ετών. Ο ενταγμένος πληθυσμός αποτελούνταν κυρίως από παιδιά με ήπια προς μέτρια ηπατίτιδα C. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου και της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού της πεγκιντερφερόνης άλφα-2b με ριμπαβιρίνη πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. τις ΠΧΠ της πεγκιντερφερόνης άλφα-2b και της ριμπαβιρίνης παράγραφο 4.4). Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 6**.

Πίνακας 6 Ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (n ^{aβ} (%)) σε παιδιά που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και σε εφήβους κατά γονότυπο και διάρκεια θεραπείας – Όλα τα άτομα n = 107		
	24 εβδομάδες	48 εβδομάδες
Όλοι οι γονότυποι	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Γονότυπος 1	-	38/72 (53 %)
Γονότυπος 2	14/15 (93 %)	-
Γονότυπος 3 ^γ	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Γονότυπος 4	-	4/5 (80 %)

α: Η ανταπόκριση στη θεραπεία ορίστηκε ως μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στις 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία, ελάχιστο όριο ανίχνευσης = 125 IU/ml.

β: n = αριθμός των ανταποκριθέντων/αριθμός των ατόμων με δεδομένο γονότυπο και καθορισμένη διάρκεια θεραπείας.

γ: Οι ασθενείς με γονότυπο 3 χαμηλό ιικό φορτίο (< 600.000 IU/ml) έλαβαν θεραπεία 24 εβδομάδων ενώ αυτοί με γονότυπο 3 και υψηλό ιικό φορτίο (≥ 600.000 IU/ml) έλαβαν θεραπεία 48 εβδομάδων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του IntronA μελετήθηκε σε υγιείς εθελοντές μετά από τη χορήγηση μεμονωμένων δόσεων 5 εκατομμυρίων IU/m² και 10 εκατομμύρια IU υποδορίως, των 5 εκατομμυρίων IU/m² χορηγούμενων ενδομυϊκώς και ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Οι μέσες συγκεντρώσεις ιντερφερόνης στον ορό, μετά την υποδόρια και την ενδομυϊκή χορήγησή της, ήταν παρόμοιες. Η C_{max} σημειώθηκε τρεις έως 12 ώρες μετά τη χορήγηση της χαμηλότερης δόσης και έξι έως οκτώ ώρες μετά τη χορήγηση της υψηλότερης δόσης. Οι χρόνοι ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης, μετά από την χορήγησή της, ήταν περίπου δύο έως τρεις ώρες και έξι έως επτά ώρες αντιστοίχως. Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έφευγαν κάτω από τα όρια ανίχνευσης 16 και 24 ώρες αντιστοίχως μετά την ένεση του φαρμάκου. Τόσο με την υποδόρια όσο και με την ενδομυϊκή χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου υπερέβαινε το 100 %.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έφθαναν στο μέγιστο (135 έως 273 IU/ml) κατά το πέρας της έγχυσης, στη συνέχεια μειώθηκαν με ελαφρώς ταχύτερο ρυθμό απ' ό,τι μετά την υποδόρια ή ενδομυϊκή χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και έφευγαν κάτω από τα όρια ανίχνευσης τέσσερις ώρες μετά την έγχυση. Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης ήταν περίπου δύο ώρες.

Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στα ούρα ήταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης, μετά την χορήγηση της ιντερφερόνης και με τις τρεις οδούς χορήγησης.

Στις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν υπό την εποπτεία της Schering-Plough, έγινε έλεγχος στα δείγματα ορού των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε IntronA, για την ανίχνευση παραγόντων που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης. Οι παράγοντες που εξουδετερώνουν τη δράση της

ιντερφερόνης είναι αντισώματα τα οποία εξουδετερώνουν την αντιική δράση της ιντερφερόνης. Η κλινική συχνότητα ανάπτυξης εξουδετερωτικών παραγόντων στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με συστηματική χορήγηση ήταν στους καρκινοπαθείς 2,9 % και στους ασθενείς που έπασχαν από ηπατίτιδα 6,2 %. Οι ανιχνεύσιμοι τίτλοι είναι χαμηλοί σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις και δεν σχετίζονται κατά κανόνα με απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης ή με οποιοδήποτε άλλο αυτοάνοσο φαινόμενο. Στους ασθενείς με ηπατίτιδα, δεν παρατηρήθηκε απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης, προφανώς λόγω των χαμηλών τίτλων.

Παιδιατρικός και εφηβικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλών δόσεων από IntronA και καψάκια ριμπαβιρίνης σε παιδιά και εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C, ηλικίας μεταξύ 5 και 16 ετών συνοψίζονται στον **Πίνακα 7**. Οι φαρμακοκινητικές του IntronA και της ριμπαβιρίνης (τιτλοποιημένη δόση) είναι παρόμοιες σε ενήλικες και παιδιά ή εφήβους.

Πίνακας 7 Μέση τιμή (% CV) φαρμακοκινητικών παραμέτρων πολλαπλών δόσεων για το IntronA και ριμπαβιρίνη σε καψάκια όταν χορηγούνται σε παιδιά ή εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C		
Παράμετρος	Ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα σε 2 διαιρεμένες δόσεις (n = 17)	IntronA 3 MIU/m ² 3 φορές την εβδομάδα (n = 54)
T _{max} (hr)	1.9 (83)	5.9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Κάθαρση l/hr/kg	0.27 (27)	Δεν ελέγχθηκε

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) για τη ριμπαβιρίνη, AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) για το IntronA

Μεταφορά στο σπερματικό υγρό

Έχει μελετηθεί η μεταφορά της ριμπαβιρίνης στο σπέρμα. Η συγκέντρωση της ριμπαβιρίνης στο σπερματικό υγρό είναι περίπου δύο φορές υψηλότερη σε σύγκριση με τη συγκέντρωσή της στον ορό. Ωστόσο, έχει εκτιμηθεί η συστηματική έκθεση στη ριμπαβιρίνη μιας θήλεος συντρόφου έπειτα από σεξουαλική επαφή με ασθενή που έχει λάβει θεραπεία με ριμπαβιρίνη και παραμένει εξαιρετικά περιορισμένη σε σύγκριση με τη θεραπευτική συγκέντρωση της ριμπαβιρίνης στο πλάσμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αν και η ιντερφερόνη γενικά αναγνωρίζεται ότι έχει δράση ειδική στα είδη, έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας σε πειραματόζωα. Ενέσεις ανθρώπινης ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b για έως και τρεις μήνες δεν έχουν δείξει στοιχεία τοξικότητας σε ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια. Η ημερήσια χορήγηση σε cynomolgus πιθήκους με 20 x 10⁶ IU/kg/ημέρα για 3 μήνες δεν προκάλεσε αξιοσημείωτη τοξικότητα. Δεν εμφανίστηκε τοξικότητα σε πιθήκους που χορηγήθηκαν 100 x 10⁶ IU/kg/ημέρα για 3 μήνες.

Σε μελέτες με χρήση ιντερφερόνης σε μη-ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά, παρατηρήθηκαν διαταραχές του καταμήνιου κύκλου (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα αποτελέσματα από μελέτες αναπαραγωγής που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b δεν έχει τερατογόνο δράση σε αρουραίους και σε κουνέλια, ούτε επηρεάζει δυσμενώς την κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή την αναπαραγωγική ικανότητα των απογόνων αρουραίων που έλαβαν θεραπεία. Η ιντερφερόνη άλφα-2b, απεδείχθη ότι έχει δράση που προκαλεί εκτρώσεις επί του *Macaca mulatta* (πίθηκοι rhesus) σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων IU/m². Έκτρωση παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες δόσης (7,5 εκατομμύρια, 15 εκατομμύρια και 30 εκατομμύρια IU/kg) και ήταν στατιστικά σημαντική έναντι του ελέγχου, στις ομάδες μέσης και υψηλής δόσης (αντιστοιχούσα σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων IU/m²). Υψηλές δόσεις άλλων μορφών ιντερφερονών άλφα και

βήτα είναι γνωστό ότι προκαλούν ανωορρηκτικά και εκτρωσιογόνα αποτελέσματα επί των πιθήκων rhesus, τα οποία είναι ανάλογα με τη δόση.

Μελέτες μεταλλαξιογόνου δράσης με ιντερφερόνης άλφα-2b δεν αποκάλυψαν ανεπιθύμητα αποτελέσματα.

IntronA συν ριμπαβιρίνη

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε νεαρά πειραματόζωα για να εξετασθούν οι επιδράσεις της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b στην ανάπτυξη, την εξέλιξη, τη σεξουαλική ωρίμαση, και τη συμπεριφορά. Προκλινικά αποτελέσματα τοξικότητας της νεανικής ηλικίας έχουν δείξει μια μικρή, σχετιζόμενη με τη δόση μείωση στη συνολική ανάπτυξη στους νεαρούς επίμυες που έλαβαν ριμπαβιρίνη (βλ. παράγραφο 5.3 της ΠΧΠ του Rebetol αν το IntronA πρόκειται να χορηγηθεί σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανυδρο φωσφορικό δινάτριο
Νάτριο φωσφορικό δισόξινο μονοϋδρικό
Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας
Νάτριο χλωριούχο
μ-κρεσόλη
Πολυσορβικό 80
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες.

Εντός της διάρκειας ζωής του, όταν πρόκειται να μεταφερθεί, το διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί στους 25°C και κάτω για μια περίοδο έως και επτά ημερών πριν από τη χρήση. Το IntronA μπορεί να τοποθετηθεί ξανά στο ψυγείο οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου των επτά ημερών. Εάν το προϊόν δεν ανασυσταθεί κατά τη διάρκεια αυτών των επτά ημερών, δεν μπορεί να τοποθετηθεί εκ νέου στο ψυγείο για μια νέα περίοδο αποθήκευσης και πρέπει να απορριφθεί.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

0,5 ml διαλύματος (που αντιστοιχεί σε 3 MIU) περιέχονται σε ένα φιαλίδιο μίας δόσης (γυαλί τύπου I) με ένα πώμα εισχώρησης (αλοβουτυλικό ελαστικό) σε μια κάψα τύπου flip-off (αλουμίνιο) με ένα πώμα (πολυπροπυλένιο).

Το IntronA διατίθεται ως:

- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου
- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου, 1 σύριγγας ένεσης του 1 ml, 1 βελόνης σύριγγας και 1 επιθέματος καθαρισμού

- Συσκευασία των 6 φιαλιδίων, 6 συριγγών ένεσης του 1 ml, 6 βελόνων σύριγγας και 6 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 12 φιαλιδίων, 12 συριγγών ένεσης του 1 ml, 12 βελόνων σύριγγας και 12 επιθεμάτων καθαρισμού

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Το IntronA ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα μπορεί να ενεθεί αμέσως μετά την αναρρόφηση των κατάλληλων δόσεων από το φιαλίδιο με μια στείρα σύριγγα ένεσης.

Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χρήση του προϊόντος χορηγούνται με το φύλλο οδηγιών χρήσης (αναφερθείτε στο «Πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση IntronA»).

Προετοιμασία του IntronA για ενδοφλέβια έγχυση: Το διάλυμα για έγχυση πρέπει να προετοιμαστεί πριν από τη χρήση. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιοδήποτε μέγεθος φιαλιδίου για να μετρηθεί η απαιτούμενη δόση. Παρ' όλα αυτά, η τελική συγκέντρωση της ιντερφερόνης στο διάλυμα χλωριούχου νατρίου δεν πρέπει να είναι λιγότερο από 0,3 εκατομμύρια IU/ml. Η κατάλληλη δόση του IntronA αναρροφάται από το(τα) φιαλίδιο(α), προστίθεται σε 50 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) μέσα σε μια σακούλα PVC ή σε γυάλινη φιάλη για ενδοφλέβια χρήση και χορηγείται μέσα σε 20 λεπτά.

Κανένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν δεν μπορεί να εγχύεται ταυτόχρονα με το IntronA.

Όπως με όλα τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα, πριν από τη χορήγηση ελέγξτε οπτικά το IntronA ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα για ύπαρξη τυχόν σωματιδιακής ύλης και αποχρωματισμό. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να απορρίπτεται μετά την αφαίρεση της δόσης και σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 9 Μαρτίου 2000
 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 9 Μαρτίου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IntronA 5 εκατομμύρια IU/0,5 ml ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο του ενέσιμου ή προς έγχυση διαλύματος περιέχει 5 εκατομμύρια IU ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b παραχθείσας με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε *E. coli*, σε 0,5 ml διαλύματος.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα.
Διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Χρόνια ηπατίτιδα B

Θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα B συνδυασμένη με απόδειξη αντιγραφής του ιού της ηπατίτιδας B (προυσία DNA του ιού της ηπατίτιδας B (HBV-DNA) και αντιγόνου ηπατίτιδας B (HbeAg), αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) και ιστολογικά αποδεδειγμένη ενεργό ηπατική φλεγμονή και/ή ίνωση.

Χρόνια ηπατίτιδα C

Πριν την έναρξη της θεραπείας με IntronA, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα αποτελέσματα από τις κλινικές δοκιμές που συγκρίνουν το IntronA με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (βλ. παράγραφο 5.1).

Ενήλικες ασθενείς

Το IntronA ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν αυξημένες τρανσαμινάσες χωρίς άρση της ηπατικής αντιρρόπησης και που είναι θετικοί στο RNA του ιού της ηπατίτιδας C (HCV-RNA) (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο καλύτερος τρόπος χρήσης του IntronA σε αυτήν την ένδειξη είναι σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι

Το IntronA ενδείκνυται, για θεραπευτική αγωγή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για τη θεραπεία παιδιών ηλικίας 3 ετών και άνω και εφήβων, οι οποίοι έχουν χρόνια ηπατίτιδα C, χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αντιμετώπιση, χωρίς άρση της ηπατικής αντιρρόπησης, και οι οποίοι είναι θετικοί στο HCV-RNA.

Όταν αποφασίζεται να μην παραταθεί η θεραπεία μέχρι την ενηλικίωση, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι η θεραπεία συνδυασμού προκάλεσε αναστολή της ανάπτυξης, η οποία οδήγησε σε μειωμένο τελικό ύψος ενήλικα σε μερικούς ασθενείς.

Η απόφαση για θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται ανά περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων

Θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα.

Χρόνια μυελογενής λευχαιμία

Μονοθεραπεία

Θεραπευτική αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με χρόνια μυελογενή λευχαιμία θετική στο χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας ή χρωμοσωματική μετατόπιση bcr/abl.

Η κλινική εμπειρία δείχνει ότι στην πλειονότητα των αντιμετωπισθέντων θεραπευτικά ασθενών επιτυγχάνεται αιματολογική και κυτταρογενετική μείζων/ελάσσων ανταπόκριση. Η μέγιστη κυτταρογενετική ανταπόκριση καθορίζεται με < 34 % Ph+ λευχαιμικά κύτταρα στο μυελό των οστών, ενώ μια ελάχιστη ανταπόκριση είναι ≥ 34 %, αλλά < 90 % Ph+ κύτταρα στο μυελό.

Συνδυασμένη θεραπεία

Έχειδειχθεί ότι ο συνδυασμός ιντερφερόνης άλφα-2b και κυτταραβίνης (Ara-C) χορηγούμενος κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 μηνών της θεραπείας αυξάνει σημαντικά το βαθμό της μέγιστης κυτταρογενετικής ανταπόκρισης και επιμηκύνει σημαντικά την ολική επιβίωση στα τρία χρόνια, όταν συγκρίνεται με τη μονοθεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b.

Πολλαπλό μύελωμα

Ως αγωγή συντήρησης στους ασθενείς στους οποίους έχει επιτευχθεί αντικειμενική ύφεση της νόσου (άνω του 50 % μείωση της πρωτεΐνης του μυελώματος) μετά την αρχική χημειοθεραπεία εφόδου.

Η τρέχουσα κλινική εμπειρία δείχνει ότι η θεραπεία συντήρησης με ιντερφερόνη άλφα-2b παρατείνει τη φάση σταθεροποίησης. Όμως, δεν έχει σαφώς τεκμηριωθεί η επίδραση της θεραπείας στη συνολική επιβίωση.

Οζώδες λέμφωμα

Θεραπευτική αντιμετώπιση οζωδών λεμφωμάτων με υψηλό φορτίο όγκου, ως συμπληρωματική αγωγή μιας κατάλληλης συνδυασμένης χημειοθεραπείας εφόδου, όπως ενός χημειοθεραπευτικού σχήματος του τύπου CHOP. Ως υψηλό φορτίο όγκου καθορίζεται η ύπαρξη τουλάχιστον ενός εκ των κάτωθι: ευμεγέθους νεοπλαστικής μάζας (> 7 cm), διήθησης τριών ή περισσότερων λεμφαδενικών θέσεων (έκαστη μεγέθους > 3 cm), συστηματικών συμπτωμάτων (απώλεια βάρους > 10 %, πυρεξία > 38°C για περισσότερο από 8 ημέρες ή νυκτερινές εφιδρώσεις), σπληνομεγαλίας όπου ο κάτω πόλος του σπλήνα εξικνείται κάτωθεν νοητού οριζοντίου επιπέδου διερχομένου δια του ομφαλού, συνδρόμου απόφραξης ή συμπίεσης μείζονος σημασίας οργάνων, κογχικής ή επισκληριδίου διήθησης, ορώδης συλλογή ή λευχαιμίας.

Καρκινοειδής όγκος

Θεραπευτική αντιμετώπιση καρκινοειδών όγκων με λεμφαδενικές ή ηπατικές μεταστάσεις και με «καρκινοειδές σύνδρομο».

Κακόηθες μελάνωμα

Ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς οι οποίοι έχουν καταστεί ελεύθεροι νόσου μετά από χειρουργική επέμβαση, αλλά διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης συστηματικής υποτροπής της νόσου, π.χ. ασθενείς με πρωτοπαθή ή εξ υποτροπής (κλινική ή παθολογική) λεμφαδενική διήθηση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά από έναν γιατρό έμπειρο στο χειρισμό της νόσου.

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Πρέπει να επιλέγεται κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA για οποιαδήποτε ένδειξη, εκδηλωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες τροποποιείστε τη δόση ή διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί επιμονή ή καθ' υποτροπή δυσανεξία μετά την επαρκή προσαρμογή της δόσης, ή επιδείνωση της νόσου, διακόψτε τη θεραπεία με IntronA. Επαφίεται στην κρίση του θεράποντος γιατρού η δυνατότητα να χορηγεί ο ίδιος ο ασθενής τη συνιστώμενη δόση για θεραπευτικά σχήματα συντήρησης χορηγούμενα υποδορίως.

Χρόνια ηπατίτιδα Β

Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες κυμαίνεται μεταξύ 5 έως 10 εκατομμύρια IU χορηγούμενα υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) για χρονικό διάστημα 4 έως 6 μηνών.

Σε περίπτωση εμφάνισης αιματολογικών διαταραχών, η χορηγούμενη δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 50 % (λευκά αιμοσφαίρια $< 1.500/\text{mm}^3$, κοκκιοκύτταρα $< 1.000/\text{mm}^3$, αιμοπετάλια $< 100.000/\text{mm}^3$). Σε περίπτωση σοβαρής λευκοπενίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί ($< 1.200/\text{mm}^3$), σοβαρή ουδετεροπενία ($< 750/\text{mm}^3$) ή σοβαρή θρομβοπενία ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Για όλους τους ασθενείς, εάν δεν παρατηρηθεί βελτίωση του HBV-DNA στον ορό μετά από θεραπεία διάρκειας τριών έως τεσσάρων μηνών (στη μέγιστη ανεκτή δόση), διακόψτε τη θεραπεία IntronA.

Χρόνια ηπατίτιδα C

Ενήλικες

Το IntronA χορηγείται υποδορίως, σε δόση 3 εκατομμυρίων IU, τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη ημέρα) σε ενήλικες ασθενείς, είτε όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι

Το IntronA 3 MIU/m² χορηγείται υποδόρια 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη ημέρα) σε συνδυασμό με καψάκια ή πόσιμο διάλυμα ριμπαβιρίνης χορηγούμενης από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις καθημερινά με τροφή (πρωί και βράδυ).

(Βλ. ΠΧΠ για τα καψάκια ριμπαβιρίνης για τη δόση ριμπαβιρίνης σε καψάκια και κατευθυντήριες γραμμές τροποποίησης δόσης για θεραπεία συνδυασμού. Για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν $< 47 \text{ kg}$, ή δεν είναι σε θέση να καταπιούν καψάκια, βλ. ΠΧΠ για πόσιμο διάλυμα ριμπαβιρίνης.)

Ασθενείς που υποτροπιάζουν (ενήλικες)

Το IntronA χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Με βάση τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πρώτη φορά (ενήλικες)

Η αποτελεσματικότητα του IntronA ενισχύεται όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Το IntronA θα πρέπει να χορηγείται μόνο του κυρίως στην περίπτωση μη ανοχής ή αντένδειξης στη ριμπαβιρίνη.

- IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη

Με βάση τα δεδομένα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 12 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες τουλάχιστον.

Σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν αρνητικό HCV-RNA κατά τον 6 μήνα, και με ιικό γονότυπο 1 (όπως έχει προσδιορισθεί στο δείγμα πριν από τη θεραπευτική αγωγή) και υψηλό ιικό φορτίο πριν από τη θεραπευτική αγωγή, η θεραπευτική αγωγή, θα πρέπει να συνεχίζεται για άλλη μια περίοδο 6 μηνών (δηλ. συνολικά 12 μήνες).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν άλλοι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες (ηλικία > 40 ετών, άρρεν φύλο, γεφυροποιός ίνωση) για να παραταθεί η θεραπεία στους 12 μήνες.

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, ασθενείς οι οποίοι απέτυχαν να εμφανίσουν ιολογική ανταπόκριση μετά από 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού), δεν είχαν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού) έξι μήνες μετά τη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής).

- IntronA μόνο του

Η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας με μόνο IntronA, δεν έχει ακόμα καθοριστεί πλήρως, συνιστάται όμως μια θεραπεία μεταξύ 12 και 18 μηνών.

Συνιστάται όπως οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με μόνο IntronA επί 3 έως 4 μήνες τουλάχιστον και στο σημείο αυτό θα πρέπει να γίνεται προσδιορισμός της κατάστασης ως προς το HCV-RNA. Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται σε ασθενείς που εμφανίζουν αρνητικά HCV-RNA.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πρώτη φορά (παιδιά και έφηβοι)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του IntronA σε συνδυασμό με την ριμπαβιρίνη μελετήθηκε σε παιδιά και εφήβους που δεν είχαν θεραπευθεί προηγούμενα για χρόνια ηπατίτιδα C.

Διάρκεια της θεραπείας για παιδιά και εφήβους

- Γονότυπος 1: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 1 έτος. Οι ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ιολογική ανταπόκριση σε 12 εβδομάδες είναι ιδιαίτερα απίθανο να παρουσιάσουν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (αρνητική προγνωστική αξία 96 %). Συνεπώς, συνιστάται τα παιδιά και οι έφηβοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό IntronA/ριμπαβιρίνης να τερματίζουν τη θεραπεία εάν το HCV-RNA τους την εβδομάδα 12 πέσει $< 2 \log_{10}$ συγκριτικά με πριν τη θεραπεία, ή εάν έχουν ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα θεραπείας 24.
- Γονότυπος 2/3: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 24 εβδομάδες.

Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων

Η συνιστώμενη δόση είναι 2 εκατομμύρια IU/m², χορηγούμενα υποδόρια, τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) και για τους ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε σπληνεκτομή, και για τους ασθενείς οι οποίοι δεν υποβλήθηκαν σε σπληνεκτομή. Στους περισσότερους ασθενείς με λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων, ομαλοποίηση ενός ή περισσότερων αιματολογικών παραμέτρων παρατηρείται εντός διαστήματος ενός ή δύο μηνών από την αγωγή με IntronA. Η βελτίωση και στις τρεις αιματολογικές παραμέτρους (δηλαδή του αριθμού των κοκκιοκυττάρων, του αριθμού των αιμοπεταλίων και του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης) μπορεί να απαιτήσει 6 μήνες ή περισσότερο. Αυτό το σχήμα πρέπει να διατηρείται, εκτός και αν η νόσος αρχίσει να επιδεινώνεται γρήγορα, ή εκδηλωθεί σοβαρή δυσανεξία.

Χρόνια μυελογενής λευχαιμία

Η συνιστώμενη δόση του IntronA, είναι 4 έως 5 εκατομμύρια IU/m², χορηγούμενα υποδορίως ημερησίως. Έχει δείχθει ότι μερικοί ασθενείς ωφελήθηκαν από τη χορήγηση IntronA 5 εκατομμύρια IU/m² υποδορίως ημερησίως, σε συνδυασμό με κυτταραβίνη (Ara-C) 20 mg/m² χορηγούμενη υποδορίως ημερησίως επί 10 ημέρες τον μήνα (μέχρι μέγιστη ημερήσια δόση 40 mg). Όταν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων ελέγχεται, χορηγήστε τη μέγιστη ανεκτή δόση IntronA (4 έως 5 εκατομμύρια IU/m² ημερησίως) για να διατηρηθεί η αιματολογική ύφεση.

Η θεραπεία IntronA πρέπει να διακοπεί μετά από 8 έως 12 εβδομάδες θεραπείας εάν δεν επιτευχθεί τουλάχιστον μερική αιματολογική ύφεση ή κάποιο κλινικά σημαντικό κυτταρομειωτικό αποτέλεσμα.

Πολυπλό μυέλωμα

Αγωγή συντήρησης

Σε ασθενείς που βρίσκονται στη φάση σταθεροποίησης ($> 50\%$ μείωση της πρωτεΐνης του μυελώματος) μετά την αρχική χημειοθεραπεία εφόδου, η ιντερφερόνη άλφα-2b μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία, υποδόρια, σε δόση των 3 εκατομμυρίων IU/m² τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα).

Οζώδες λέμφωμα

Ως συμπληρωματική αγωγή της χημειοθεραπείας, η ιντερφερόνη άλφα-2b μπορεί να χορηγηθεί υποδορίως, σε δόση των 5 εκατομμυρίων IU τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) για διάστημα 18 μηνών. Συνιστάται η εφαρμογή κάποιων χημειοθεραπευτικών σχημάτων του τύπου

CHOP, αλλά κλινική εμπειρία υπάρχει μόνο με το σχήμα CHVP (συνδυασμός κυκλοφωσφαμίδης, δοξορουβικίνης, τενιποζίδης και πρεδνιζολόνης).

Καρκινοειδής όγκος

Η συνήθης δόσης είναι 5 εκατομμύρια IU (3 έως 9 εκατομμύρια IU) χορηγούμενα υποδόρια τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα). Ασθενείς με προχωρημένη νόσο μπορεί να απαιτήσουν ημερήσια δόση 5 εκατομμυρίων IU. Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί προσωρινά κατά τη διάρκεια και μετά τη χειρουργική επέμβαση. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί για όσο χρονικό διάστημα ο ασθενής ανταποκρίνεται στη θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b.

Κακόηθες μελάνωμα

Ως θεραπεία εφόδου, η ιντερφερόνη άλφα-2b χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 20 εκατομμυρίων IU/m² ημερησίως για πέντε ημέρες την εβδομάδα και για χρονικό διάστημα τεσσάρων εβδομάδων. Η υπολογιζόμενη δόση της ιντερφερόνης άλφα-2b προστίθεται σε ενέσιμο διάλυμα γλυκωρούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) και χορηγείται ως 20-λεπτη έγχυση (βλ. παράγραφο 6.6). Για θεραπεία συντήρησης, η συνιστώμενη δόση είναι 10 εκατομμύρια IU/m², χορηγούμενη υποδόρια τρεις ημέρες την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) για 48 εβδομάδες.

Εάν εμφανισθούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b, ειδικά εάν μειωθούν τα κοκκιοκύτταρα < 500/mm³ ή η αλανινική αμινοτρανσφεράση/ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (ALT/AST) αυξηθεί > 5 φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο, διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b πρέπει να ξαναρχίσει με το 50 % της προηγούμενης θεραπείας. Εάν η δυσανεξία επιμένει μετά την αναπροσαρμογή της δόσης ή εάν τα κοκκιοκύτταρα μειωθούν σε < 250/mm³ ή η ALT/AST αυξηθεί > 10 φορές πάνω από το φυσιολογικό όριο, διακόψτε τη θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b.

Αν και η βέλτιστη (ελάχιστη) δόση για πλήρες κλινικό όφελος είναι άγνωστη, οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με τη συνιστώμενη δόση, με μείωση της δόσης όσον αφορά την τοξικότητα, όπως ήδη περιγράφηκε.

Το IntronA μπορεί να χορηγηθεί χρησιμοποιώντας είτε γυάλινες ή πλαστικές σύριγγες για ενέσεις της μίας χρήσης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ιστορικό σοβαρής προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου, π.χ. μη ελεγχόμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, σοβαρές διαταραχές τύπου αρρυθμίας.
- Σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης αυτής που προκλήθηκε από μεταστάσεις.
- Επιληψία και/ή διαταραχή της λειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Χρόνια ηπατίτιδα με μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος.
- Χρόνια ηπατίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν ή έχουν λάβει πρόσφατα αγωγή με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, εκτός από τη βραχυχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών η οποία έχει τερματιστεί.
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα ή ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς μετά από μεταμόσχευση.
- Προϋπάρχουσα θυρεοειδική νόσος, εκτός αν αυτή μπορεί να ελεγχθεί με συμβατική θεραπεία.
- Συνδυασμός του IntronA με τελμπιβουδίνη.

Παιδιά και έφηβοι

- Ύπαρξη, ή ιστορικό σοβαρής ψυχιατρικής κατάστασης, ειδικότερα σοβαρή κατάθλιψη, ιδεασμός αυτοκτονίας, ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη

Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ψυχιατρικές και από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)

Σοβαρές επιδράσεις στο ΚΝΣ, ιδιαίτερα κατάθλιψη, ιδεασμός αυτοκτονίας και απόπειρα αυτοκτονίας έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA, ακόμα και μετά τη διακοπή της θεραπείας κυρίως κατά τη διάρκεια της 6-μηνιας περιόδου παρακολούθησης. Μεταξύ των παιδιών και εφήβων υπό θεραπεία με IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ιδεασμός αυτοκτονίας ή απόπειρες αυτοκτονίας αναφέρθηκαν πιο συχνά έναντι των ενηλίκων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της αγωγής και κατά τη διάρκεια της εξάμηνιας παρακολούθησης μετά την αγωγή. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι παρουσίασαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία). Άλλες επιδράσεις στο ΚΝΣ που παρατηρήθηκαν με τις ιντερφερόνες άλφα συμπεριλάμβαναν επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων όπως ιδεασμός ανθρωποκτονίας), διπολικές διαταραχές, μανία, σύγχυση και μεταβολές της ψυχικής κατάστασης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ψυχιατρικών διαταραχών. Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, η δυνητική σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από το συνταγογραφούντα γιατρό και θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη για επαρκή θεραπευτική αντιμετώπιση. Εάν τα ψυχιατρικά συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινώνονται, ή εάν ταυτοποιηθεί ιδεασμός αυτοκτονίας ή ανθρωποκτονίας, συνιστάται να διακοπεί η θεραπεία με IntronA, και η παρακολούθηση του ασθενούς, με ψυχιατρική παρέμβαση όπως κρίνεται κατάλληλα.

Ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων:

Εάν η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b έχει κριθεί απαραίτητη σε ενήλικες ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων, τότε αυτή πρέπει να ξεκινήσει μόνον μετά την πιστοποίηση μιας κατάλληλης εξατομικευμένης διάγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης της ψυχιατρικής κατάστασης.

- Η χορήγηση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς που κάνουν χρήση κατάχρηση ουσιών:

Ασθενείς με λοίμωξη ΗCV, οι οποίοι εμφανίζουν συνυπάρχουσα διαταραχή χρήσης ουσιών (οινόπνευμα, κάνναβη κ.λπ.), εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ψυχιατρικών διαταραχών ή παρόξυνσης ήδη υπαρχουσών ψυχιατρικών διαταραχών όταν λαμβάνουν θεραπεία με άλφα ιντερφερόνη. Εάν η θεραπεία με άλφα ιντερφερόνη κριθεί απαραίτητη σε αυτούς τους ασθενείς, η παρουσία ψυχιατρικών συν-νοσηροτήτων και η πιθανότητα χρήσης άλλων ουσιών πρέπει να εκτιμηθούν προσεκτικά και να αντιμετωπιστούν επαρκώς πριν την έναρξη της θεραπείας. Εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διεπιστημονικής προσέγγισης για την αξιολόγηση, θεραπεία και παρακολούθηση του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένης της αναζήτησης συμβουλής από έναν επαγγελματία του τομέα ψυχικής υγείας ή έναν ειδικό στον εθισμό. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ακόμα και μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνιστάται έγκαιρη παρέμβαση σε περίπτωση επανεμφάνισης ή ανάπτυξης ψυχιατρικών διαταραχών και χρήσης ουσιών.

Παιδιατρικός και εφηβικός πληθυσμός: Ανάπτυξη και εξέλιξη (χρόνια ηπατίτιδα C)

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με θεραπεία συνδυασμού ιντερφερόνης (απλής και πεγκυλιωμένης)/ριμπαβιρίνης διάρκειας έως 48 εβδομάδων σε ασθενείς ηλικίας 3 έως και 17 ετών, η απώλεια σωματικού βάρους και η αναστολή της ανάπτυξης ήταν κοινές (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Τα μακροπρόθεσμα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με απλή ιντερφερόνη/ριμπαβιρίνη είναι επίσης ενδεικτικά της σημαντικής καθυστέρησης στην ανάπτυξη

(μείωση > 15 ποσοστημοριακές μονάδες στο εκατοστημόριο ύψος συγκριτικά με την έναρξη θεραπείας) στο 21 % των παιδιών (n=20) παρόλο που ήταν εκτός θεραπείας για περισσότερο από 5 χρόνια. Τελικό ύψος ενήλικα επιτεύχθηκε για 14 από εκείνα τα παιδιά και αποδείχθηκε ότι 12 συνέχισαν να εμφανίζουν έλλειμμα ύψους > 15 τοις εκατό, 10 έως 12 έτη μετά το τέλος της θεραπείας.

Αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου σε παιδιά κατά περίπτωση

Το αναμενόμενο όφελος της θεραπείας θα πρέπει να ζυγισθεί προσεκτικά έναντι των ευρημάτων ασφάλειας που παρατηρήθηκαν για τα παιδιά και τους εφήβους στις κλινικές δοκιμές (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

- Είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι η θεραπεία συνδυασμού προκάλεσε αναστολή της ανάπτυξης, η οποία οδήγησε σε μειωμένο τελικό ύψος ενήλικα σε μερικούς ασθενείς.
- Ο κίνδυνος αυτός θα πρέπει να ζυγισθεί έναντι των χαρακτηριστικών της νόσου του παιδιού, όπως στοιχεία εξέλιξης της νόσου (κυρίως ίνωση), συν-νοσηρότητες που μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την εξέλιξη της νόσου (όπως συν-λοίμωξη με HIV), καθώς και προγνωστικοί παράγοντες ανταπόκρισης, (γονότυπος HCV και ιικό φορτίο).

Όποτε είναι δυνατό το παιδί θα πρέπει να λαμβάνει θεραπεία μετά την απότομη ανάπτυξη κατά την εφηβεία, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος αναστολής της ανάπτυξης. Δεν υπάρχουν στοιχεία για τις μακροχρόνιες επιδράσεις στη σεξουαλική ωρίμανση.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σπάνια έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με IntronA οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην ιντερφερόνη άλφα-2b (π.χ. κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος, αναφυλαξία). Σε περίπτωση που θα εμφανισθεί μια τέτοια αντίδραση, διακόψτε το φάρμακο και αρχίστε την κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Παροδικά εξανθήματα δεν απαιτούν τη διακοπή της θεραπείας.

Ανεπιθύμητες εμπειρίες που περιλαμβάνουν παράταση των δεικτών πήξης του αίματος και ηπατικές ανωμαλίες

Για τις μέτριες έως σοβαρές ανεπιθύμητες εμπειρίες μπορεί να χρειαστεί τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος του ασθενούς ή σε ορισμένες περιπτώσεις, τερματισμός της θεραπείας με το IntronA. Το IntronA αυξάνει τον κίνδυνο άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης και θανάτου σε ασθενείς με κίρρωση.

Διακόψτε τη θεραπεία με IntronA σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα οι οποίοι αναπτύσσουν παράταση των δεικτών πήξης του αίματος, οι οποίοι θα μπορούσαν να υποδηλώνουν μη αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια.

Οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA πρέπει να υποβάλλεται σε στενή παρακολούθηση και η θεραπεία να διακοπεί εάν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου προοδεύσουν.

Τα ηπατικά ένζυμα και η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε κίρρωτικούς ασθενείς.

Υπόταση

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με το IntronA ή και μέχρι 2 ημέρες μετά το πέρας της αγωγής μπορεί να εμφανισθεί υπόταση, και ενδέχεται να απαιτηθεί κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

Ανάγκη για επαρκή ενυδάτωση

Πρέπει να διατηρείται επαρκής ενυδάτωση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το IntronA, μια και σε μερικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί υπόταση σχετιζόμενη με ανεπάρκεια υγρών. Μπορεί να απαιτηθεί συμπλήρωση υγρών.

Πυρεξία

Παρά το γεγονός ότι η πυρεξία μπορεί να συσχετίζεται με το γριππώδες σύνδρομο που παρουσιάζεται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη, πρέπει να αποκλεισθούν άλλες αιτίες επίμονης πυρεξίας.

Ασθενείς με νοσήματα συνοδευόμενα από εξασθένιση

Το IntronA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νοσήματα συνοδευόμενα από εξασθένιση, όπως σε αυτούς με ιστορικό πνευμονικής πάθησης (π.χ. με χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο) ή σακχαρώδη διαβήτη επιρρεπή στην κετο-οξέωση. Προσοχή απαιτείται επίσης σε ασθενείς με διαταραχές στην πήξη του αίματος (π.χ. θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονική εμβολή) ή σοβαρή μυελοκαταστολή.

Πνευμονικές καταστάσεις

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με IntronA. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.5). Οποιοσδήποτε ασθενής ο οποίος αναπτύσσει πυρεξία, βήχα, δύσπνοια ή άλλα συμπτώματα του αναπνευστικού πρέπει να κάνει μια ακτινογραφία θώρακος. Εάν η ακτινογραφία θώρακος δείχνει πνευμονικές διηθήσεις ή υπάρχουν στοιχεία βλάβης της αναπνευστικής λειτουργίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, και αν αυτό κριθεί απαραίτητο, να διακόψει την ιντερφερόνη άλφα. Παρ' όλο που αυτό έχει αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, έχει επίσης αναφερθεί και σε ασθενείς με ογκολογικές παθήσεις, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα. Άμεση διακοπή της χορήγησης ιντερφερόνης άλφα και θεραπευτική αντιμετώπιση με κορτικοστεροειδή φαίνεται ότι συσχετίζεται με αποκατάσταση των πνευμονολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οφθαλμολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι οφθαλμολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8) συμπεριλαμβανομένων της αιμορραγίας του αμφιβληστροειδούς, των βαμβακοειδών κηλίδων, της ορώδους αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς και της απόφραξης της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας έχουν παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις έπειτα από θεραπεία με άλφα ιντερφερόνες. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να έχουν υποβληθεί σε οφθαλμολογική εξέταση στην έναρξη της θεραπείας. Όποιος ασθενής παραπονεθεί για αλλαγές στην οπτική οξύτητα ή στα οπτικά πεδία ή αναφέρει άλλα οφθαλμολογικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA, πρέπει να κάνει άμεση και γενική οφθαλμολογική εξέταση. Συνιστάται μια γενική κλινική οφθαλμολογική εξέταση πριν την έναρξη της θεραπείας με IntronA ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαταραχές που μπορεί να σχετίζονται με αμφιβληστροειδοπάθεια, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή η υπέρταση. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή του IntronA σε ασθενείς που εμφανίζουν νέες ή επιδεινούμενες οφθαλμολογικές διαταραχές.

Διαταραχή της συνείδησης, κόμα και εγκεφαλοπάθεια

Σε μερικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με υψηλότερες δόσεις έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερου βαθμού διαταραχή της συνείδησης και κόμα, περιλαμβανομένων περιστατικών εγκεφαλοπάθειας. Ενώ αυτού του τύπου οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικώς αναστρέψιμες, σε μερικούς ασθενείς για την πλήρη υποχώρησή τους απαιτήθηκαν μέχρι τρεις εβδομάδες. Πολύ σπάνια, έχουν εμφανισθεί επιληπτικές κρίσεις με υψηλές δόσεις IntronA.

Ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές ανωμαλίες

Ενήλικες ασθενείς που έχουν ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, εμφράγματος του μυοκαρδίου και/ή προηγούμενο ή παρόν ιστορικό διαταραχών του καρδιακού ρυθμού, και χρειάζονται θεραπεία με IntronA πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται εκείνοι οι ασθενείς οι οποίοι έχουν προϋπάρχουσες καρδιακές ανωμαλίες και/ή βρίσκονται σε προχωρημένα στάδια καρκίνου, πρέπει να υποβάλλονται σε ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι καρδιακές αρρυθμίες (κυρίως οι υπερκοιλιακές) συνήθως ανταποκρίνονται σε συμβατική θεραπεία, αλλά μπορεί να απαιτήσουν διακοπή της θεραπείας με το IntronA. Δεν υπάρχουν στοιχεία σε παιδιά ή εφήβους με ιστορικό καρδιακής νόσου.

Υπερτριγλυκεριδαιμία

Έχει παρατηρηθεί υπερτριγλυκεριδαιμία και επιδείνωση της υπερτριγλυκεριδαιμίας, η οποία μερικές φορές είναι σοβαρή. Επομένως συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων των λιπιδίων.

Ασθενείς με ψωρίαση και σαρκοείδωση

Λόγω αναφορών παρόξυνσης της προϋπάρχουσας ψωριασικής νόσου και σαρκοείδωσης από την ιντερφερόνη άλφα, η χρήση του IntronA σε ασθενείς με ψωρίαση ή σαρκοείδωση, συνιστάται μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο.

Απόρριψη νεφρικού και ηπατικού μοσχεύματος

Προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν ότι η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα μπορεί να συνδέεται με αυξημένο ποσοστό απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος. Απόρριψη ηπατικού μοσχεύματος έχει επίσης αναφερθεί.

Αυτο-αντισώματα και αυτοάνοσες διαταραχές

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη αυτο-αντισωμάτων και αυτοάνοσων διαταραχών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλφα ιντερφερόνες. Ασθενείς με προδιάθεση στην ανάπτυξη αυτοάνοσων διαταραχών μπορεί να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο. Ασθενείς με σημεία ή συμπτώματα συμβατά με αυτοάνοσες διαταραχές θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά, καθώς και να επανεκτιμηθεί η σχέση οφέλους-κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας με ιντερφερόνες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Χρόνια ηπατίτιδα C, Μονοθεραπεία (ανωμαλίες θυρεοειδούς) και παράγραφο 4.8). Περιπτώσεις συνδρόμου Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη. Αυτό το σύνδρομο είναι μια κοκκιοματώδης φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει του οφθαλμούς, το ακουστικό σύστημα, τα μηνίγγια και το δέρμα. Εάν υπάρχουν υποψίες για σύνδρομο VKH, η αντιική θεραπεία θα πρέπει να αποσύρεται και να εξετάζεται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.8).

Συνοδός χημειοθεραπεία

Η χορήγηση του IntronA σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (π.χ. Ara-C, κυκλοφωσφamide, δοξορουβικίνη, τενιποσίδη) είναι δυνατόν να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας (μεγαλύτερης βαρύτητας και διάρκειας), η οποία μπορεί να καταστεί απειλητική για τη ζωή των ασθενών ή ακόμα και θανατηφόρα, ως αποτέλεσμα του ταυτόχρονα χορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος. Οι πιο συχνά αναφερθείσες δυνητικά απειλητικές για τη ζωή ή μοιραίες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν βλεννογονίτιδα, διάρροια, ουδετεροπενία, νεφρική δυσλειτουργία και ηλεκτρολυτική διαταραχή. Λόγω του κινδύνου αυξημένης τοξικότητας, απαιτούνται προσεκτικές προσαρμογές των δόσεων του IntronA καθώς και των ταυτόχρονα χορηγούμενων χημειοθεραπευτικών παραγόντων (βλ. παράγραφο 4.5). Όταν το IntronA χρησιμοποιείται με υδροξυουρία, η συχνότητα και η σοβαρότητα της επιδερμικής αγγειίτιδας μπορεί να αυξηθούν.

Χρόνια ηπατίτιδα C

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη

Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Όλοι οι ασθενείς πριν να ενταχθούν στις μελέτες για χρόνια ηπατίτιδα C είχαν μια ηπατική βιοψία, αλλά σε ορισμένα περιστατικά (π.χ. ασθενείς με γονότυπο 2 και 3), μπορεί η θεραπεία να ξεκινήσει χωρίς ιστολογική τεκμηρίωση. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν οι τρέχουσες οδηγίες θεραπείας για το αν χρειάζεται ηπατική βιοψία πριν την έναρξη της θεραπείας.

Μονοθεραπεία

Σπανίως, ενήλικες ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για χρόνια ηπατίτιδα C με IntronA, ανέπτυξαν διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς, είτε υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό. Σε κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιήθηκε θεραπεία IntronA, 2,8 % του συνόλου των ασθενών εμφάνισε διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Οι διαταραχές ελέγχθηκαν με συμβατική θεραπεία για θυρεοειδική δυσλειτουργία. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το IntronA μπορεί να μεταβάλλει την κατάσταση του θυρεοειδούς παραμένει άγνωστος. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με IntronA για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C, αξιολογήστε τα επίπεδα της ορμόνης του θυρεοειδούς (TSH) στον ορό. Οποιαδήποτε διαταραχή της λειτουργίας του θυρεοειδούς ανιχνευθεί τότε, πρέπει να αντιμετωπισθεί με τη συμβατική θεραπεία. Η θεραπεία IntronA μπορεί να ξεκινήσει εάν τα επίπεδα της TSH είναι δυνατόν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των

τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Καθορίστε τα επίπεδα της TSH εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα συμβατά με πιθανή θυρεοειδική δυσλειτουργία. Επί παρουσίας θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, η θεραπεία με IntronA μπορεί να συνεχιστεί, εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Η διακοπή της θεραπείας με IntronA δεν ανέστρεψε τη θυρεοειδική δυσλειτουργία που εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. επίσης Συμπληρωματική παρακολούθηση του θυρεοειδούς ειδική για παιδιά και εφήβους).

Συμπληρωματική παρακολούθηση του θυρεοειδούς ειδική για παιδιά και εφήβους

Περίπου 12 % των παιδιών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη ανέπτυξε αύξηση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Ένα άλλο 4 % είχε μια παροδική μείωση κάτω από το ελάχιστο φυσιολογικό όριο. Πριν από την έναρξη της αγωγής με IntronA, θα πρέπει να αξιολογούνται τα επίπεδα της TSH και κάθε ανωμαλία του θυρεοειδούς που ανιχνεύεται εκείνη τη χρονική στιγμή πρέπει να αντιμετωπίζεται με συμβατική αγωγή. Η αγωγή με IntronA μπορεί να αρχίσει, εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός των φυσιολογικών ορίων με φαρμακευτική αγωγή. Έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς. Εάν ανιχνευθούν ανωμαλίες του θυρεοειδούς, η κατάσταση του θυρεοειδούς του ασθενούς θα πρέπει να αξιολογείται και να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά όπως κρίνεται κλινικά κατάλληλα. Τα παιδιά και οι έφηβοι θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 3 μήνες για ένδειξη δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς (π.χ. TSH).

Συν-λοίμωξη HCV-HIV

Ασθενείς με συν-λοίμωξη που λαμβάνουν Αντι-ρετροϊκή Θεραπεία Υψηλής Δραστηριότητας (HAART) μπορούν να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για γαλακτική σξέωση. Συνιστάται προσοχή όταν προστίθεται IntronA και ριμπαβιρίνη στη θεραπεία (HAART) (βλ. ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης). Ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με IntronA και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας.

Ασθενείς με συν-λοίμωξη και προχωρημένη κίρρωση που λαμβάνουν HAART μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένο κίνδυνο άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης ή θανάτου. Η προσθήκη μονοθεραπείας με ιντερφερόνες άλφα ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σε αυτή την υποομάδα ασθενών.

Συν-λοίμωξη HCV/HBV

Περιπτώσεις επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β (μερικές με σοβαρές επιπτώσεις) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με συν-λοίμωξη με τους ιούς της ηπατίτιδας Β και C που λάμβαναν θεραπεία με ιντερφερόνη. Η συχνότητα μιας τέτοιας επανενεργοποίησης φαίνεται να είναι χαμηλή. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για ηπατίτιδα Β πριν την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη για την ηπατίτιδα C. Οι ασθενείς με συν-λοίμωξη με ηπατίτιδα Β και C θα πρέπει έπειτα να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία IntronA και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στομάχου κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό IntronA και ριμπαβιρίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να βουρτσίζουν τα δόντια τους επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να υποβάλλονται σε τακτικές οδοντιατρικές εξετάσεις. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν συμβεί αυτή η αντίδραση, θα πρέπει να τους συμβουλευόσете να ξεπλύνουν μετά επιμελώς το στόμα τους.

Εργαστηριακές Εξετάσεις

Σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε συστηματική θεραπεία με το IntronA, πρέπει πριν από την έναρξη της θεραπείας και περιοδικά κατά τη διάρκειά της να γίνονται οι κλασικές αιματολογικές εξετάσεις και οι βιοχημικές εξετάσεις του αίματος (γενική αίματος και διαφορικός τύπος κυττάρων αίματος, αριθμός αιμοπεταλίων, ηλεκτρολύτες, ηπατικά ένζυμα, πρωτεΐνη ορού, χολερυθρίνη ορού και κρεατινίνη ορού).

Κατά τη διάρκεια της αγωγής ενός ασθενούς με ηπατίτιδα Β ή C, συνιστάται τακτικός εργαστηριακός έλεγχος τις εβδομάδες 1, 2, 4, 8, 12, 16 και μήνα παρά μήνα στη συνέχεια, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Σε περίπτωση που κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA παρατηρηθεί «αναζωπύρωση» της δραστηριότητας της ALT σε τιμές μεγαλύτερες ή ίσες με 2 φορές την τιμή στην έναρξη της θεραπείας, η θεραπεία με IntronA μπορεί να συνεχιστεί, εκτός και εμφανισθούν σημεία ή συμπτώματα ηπατικής ανεπάρκειας. Κατά τη διάρκεια της περιόδου «αναζωπύρωσης» της δραστηριότητας της ALT, οι παρακάτω έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας πρέπει να παρακολουθούνται κατά διαστήματα δύο εβδομάδων: ALT, χρόνος προθρομβίνης, αλκαλική φωσφατάση, λευκωματίνη και χολερυθρίνη.

Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά για κακόηθες μελάνωμα, πρέπει να ελέγχεται η ηπατική λειτουργία, καθώς και ο αριθμός και ο διαφορικός τύπος των λευκοκυττάρων, κάθε εβδομάδα κατά τη διάρκεια της φάσης εφόδου της θεραπείας και κάθε μήνα κατά τη φάση συντήρησης της θεραπείας.

Επίδραση στη γονιμότητα

Η ιντερφερόνη μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του IntronA

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 0,5 ml, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Ναρκωτικά, υπνωτικά ή ηρεμιστικά πρέπει να χορηγούνται με προσοχή όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με IntronA.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του IntronA και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων δεν έχουν πλήρως αξιολογηθεί. Επιστάται προσοχή όταν χορηγείται IntronA σε συνδυασμό με άλλους δυνητικά μυελοκατασταλτικούς παράγοντες.

Οι ιντερφερόνες μπορεί να επηρεάσουν τον οξειδωτικό μεταβολισμό. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από την ίδια οδό, όπως τα παράγωγα ξανθίνης, θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με παράγωγα ξανθίνης, τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στον ορό πρέπει να ελέγχονται και εάν είναι απαραίτητο, η δόση να προσαρμόζεται.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με IntronA. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χορήγηση του IntronA σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (π.χ. Ara-C, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, τενιποσίδη) είναι δυνατόν να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας (μεγαλύτερης βαρύτητας και διάρκειας) (βλ. παράγραφο 4.4).

Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Μια κλινική δοκιμή που διερευνούσε τον συνδυασμό τελμπιβουδίνης, 600 mg ημερησίως, με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α, 180 μικρογραμμάρια μία φορά την εβδομάδα με υποδόρια χορήγηση, υποδεικνύει ότι αυτός ο συνδυασμός σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης περιφερικής νευροπάθειας. Ο μηχανισμός πίσω από αυτά τα συμβάματα δεν είναι γνωστός (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5 της ΠΧΠ της τελμπιβουδίνης). Επιπλέον, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τελμπιβουδίνης σε συνδυασμό με ιντερφερόνες για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β δεν έχουν τεκμηριωθεί. Συνεπώς, ο συνδυασμός του IntronA με τελμπιβουδίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Έχουν αναφερθεί μειωμένες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης και προγεστερόνης ορού σε γυναίκες που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη ανθρώπινων λευκοκυττάρων.

Το IntronA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε γόνιμους άνδρες.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη

Η ριμπαβιρίνη προκαλεί σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες όταν λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη φροντίδα για την αποφυγή εγκυμοσύνης σε θήλεις ασθενείς ή σε συντρόφους αρρένων ασθενών που λαμβάνουν IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Θήλεις σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Άρρενες ασθενείς ή οι θήλεις σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης).

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της ιντερφερόνης άλφα-2b σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το IntronA πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη

Η θεραπεία με ριμπαβιρίνη αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε θηλάζοντα βρέφη, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν κούραση, υπνηλία, ή σύγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA, και επομένως συνιστάται να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δείτε την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης για τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη ριμπαβιρίνη εάν πρόκειται να χορηγηθεί IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν σε ένα ευρύ φάσμα ενδείξεων και με ένα ευρύ φάσμα δόσεων (από 6 εκατομμύρια IU/m²/εβδομάδα σε λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων μέχρι 100 εκατομμύρια IU/m²/εβδομάδα σε μελάνωμα), οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες

αντιδράσεις ήταν πυρεξία, κόπωση, πονοκέφαλος και μυαλγίες. Η πυρεξία και η κόπωση ήταν συχνά αναστρέψιμα εντός 72 ωρών από τη προσωρινή διακοπή ή τη διακοπή της θεραπείας.

Ενήλικες

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν στον πληθυσμό με ηπατίτιδα C, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μόνο με IntronA ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς σε αυτές τις δοκιμές έλαβαν 3 εκατομμύρια IU IntronA τρεις φορές την εβδομάδα. Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζεται η συχνότητα με την οποία οι ασθενείς ανέφεραν (σχετιζόμενες με τη θεραπεία) ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αγωγή και που έλαβαν αγωγή για ένα έτος. Η σοβαρότητα ήταν γενικά ήπια έως μέτρια. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 1** βασίζονται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ή ύστερα από τη χρήση του IntronA μετά τη κυκλοφορία μόνου του ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες: Μη γνωστές:	Φαρυγγίτιδα*, ιογενής λοίμωξη* Βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, έρπης απλός (αντίσταση), ρινίτιδα Βακτηριακή λοίμωξη Πνευμονία*, σήψη Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας B σε ασθενείς με συνλοίμωξη HCV/HBV
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Λευκοπενία Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια, λεμφοπενία Απλαστική αναιμία Αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος[§] Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Σαρκοείδωση, παρόξυνση σαρκοείδωσης Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, αγγειίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινωθείσα), σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης, αγγειοοίδημα, βρογχοσπασμός, αναφυλαξία [§]
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υποθυρεοειδισμός [§] , υπερθυρεοειδισμός [§] Διαβήτης, επιδεινωθείς διαβήτης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ανορεξία Υπασβεστιαμία, αφυδάτωση, υπερουριχαιμία, δίψα Υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία [§] , αυξημένη όρεξη

Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος, συναισθηματική αστάθεια*, διέγερση, νευρική κατάσταση Σύγχυση, διαταραχή ύπνου, γενετήσια ορμή μειωμένη Ιδεασμός αυτοκτονίας Αυτοκτονία, απόπειρες αυτοκτονίας, επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), ψύχωση συμπεριλαμβανομένων παραισθήσεων Ιδεασμός ανθρωποκτονίας, μεταβολή της νοητικής κατάστασης [§] , μανία, διπολικές διαταραχές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές: Συχνές: Όχι συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Ζάλη, κεφαλαλγία, συγκέντρωση διαταραγμένη, ξηροστομία Τρόμος, παραισθησία, υπαισθησία, ημικρανία, έξαψη, υπνηλία, απώλεια γεύσης Περιφερική νευροπάθεια Εγκεφαλοαγγειακή αιμορραγία, εγκεφαλοαγγειακή ισχαιμία, επιληπτική κρίση, διαταραχή συνείδησης, εγκεφαλοπάθεια Μονονευροπάθειες, κώμα [§]
Οφθαλμικές διαταραχές Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες: Μη γνωστές:	Όραση θαμπή Επιπεφυκίτιδα, όραση ανώμαλη, διαταραχή του δακρυϊκού αδένου, πόνος του οφθαλμού Αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς [§] , αμφιβληστροειδοπάθειες (συμπεριλαμβανομένου του κηλιδώδους διότηματος), απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας [§] , οπτική νευρίτιδα, οίδημα της οπτικής θηλής, απώλεια της οπτικής οξύτητας ή των οπτικών πεδίων, βαμβακοειδείς κηλίδες [§] Ορώδης αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ίλιγγος, εμβοές Απώλεια ακοής, διαταραχή της ακοής
Καρδιακές διαταραχές Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία Περικαρδίτιδα Καρδιομυοπάθεια Έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ισχαιμία Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, περικαρδιακή συλλογή, αρρυθμία
Αγγειακές διαταραχές Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υπέρταση Περιφερική ισχαιμία, υπόταση [§]
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Δύσπνοια*, βήχας* Επίσταξη, διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, βήχας μη παραγωγικός Πνευμονικές διηθήσεις [§] , πνευμονίτιδα [§] Πνευμονική ίνωση, πνευμονική αρτηριακή υπέρταση [#]

Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Ναυτία/έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, στοματίτιδα, δυσπεψία Ελκώδης στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, γλωσσίτιδα, ουλίτιδα, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα Παγκρεατίτιδα, ισχαιμική κολίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, αιμορραγία των ούλων Περιοδοντική διαταραχή MAK, οδοντική διαταραχή MAK [§] , μελάγχρωση γλώσσας
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ηπατομεγαλία Ηπατοτοξικότητα, (συμπεριλαμβανομένης της μοιραίας)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Αλωπεκία, κνησμός*, ξηροδερμία*, εξάνθημα*, εφίδρωση αυξημένη Ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα) [§] , εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα ερυθρηματοειδές, έκζεμα, ερύθημα, διαταραχή του δέρματος Σύνδρομο Stevens Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Μυαλγία, αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος Αρθρίτιδα Ραβδομυόλυση, μυοσίτιδα, κράμπες στα πόδια, οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Σηψαιμία Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	Αμηνόρροια, μαστοδυνία, δυσμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κολπική διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης*, κόπωση, ρίγη, πυρεξία [§] , γριππώδη συμπτώματα [§] , εξασθένιση, ευερεθιστότητα, θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας Άλγος της θέσης ένεσης Νέκρωση της θέσης ένεσης, οίδημα προσώπου
Παράκλινικές εξετάσεις Πολύ συχνές:	Μείωση βάρους

* Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μόνο συχνές με το IntronA μόνο του

[§] Βλ. παράγραφο 4.4

[#] Κατηγοριοποίηση επισήμανσης για τα προϊόντα ιντερφερόνης, βλ. ακολούθως Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί με το IntronA μόνο του.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες παρατηρούνται στην ηπατίτιδα C είναι αντιπροσωπευτικές εκείνων που αναφέρονται όταν το IntronA χορηγείται σε άλλες ενδείξεις, με κάποιες αναμενόμενες δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις της συχνότητας εμφάνισης. Για παράδειγμα σε μια δοκιμή επικουρικής θεραπείας με IntronA σε ασθενείς με μελάνωμα, η συχνότητα εμφάνισης της κόπωσης, πυρεξίας,

μυαλγίας, ουδετεροπενίας/αναιμίας, ανορεξίας, ναυτίας και εμέτου, διάρροιας, ριγών, γριππωδών συμπτωμάτων, κατάθλιψης, αλωπεκίας, διαταραχής της γεύσης και ζάλης ήταν υψηλότερη από αυτές που παρατηρήθηκαν σε δοκιμές στην ηπατίτιδα C. Η σοβαρότητα επίσης αυξήθηκε με τη θεραπεία σε υψηλές δόσεις (Βαθμός ΠΟΥ 3 και 4 σε 66 % και 14 % των ασθενών, αντίστοιχα), σε σύγκριση με την ήπια έως μέτρια σοβαρότητα που συνήθως συνδέεται με τις χαμηλότερες δόσεις. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες συνήθως αντιμετωπίζονταν με προσαρμογή της δόσης.

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα αρρυθμία, φαίνεται να συσχετίζονται κυρίως με την ύπαρξη προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου, και με προηγηθείσα θεραπεία με καρδιοτοξικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4). Καρδιομυοπάθεια, που μπορεί να είναι αναστρέψιμη επί διακοπής της ιντερφερόνης άλφα, έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που δεν εμφάνισαν στο παρελθόν σημεία καρδιακής νόσου (βλ. παράγραφο 4.4).

Περιστατικά πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) έχουν αναφερθεί με προϊόντα ιντερφερόνης άλφα, κυρίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ΠΑΥ (όπως πυλαία υπέρταση, λοίμωξη HIV, κίρρωση). Τα συμβάντα παρατηρήθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία, συνήθως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα.

Ένα ευρύ φάσμα αυτοάνοσων και ανοσοσχετιζόμενων διαταραχών έχει αναφερθεί με τις άλφα ιντερφερόνες, συμπεριλαμβανομένων διαταραχών του θυρεοειδούς, συστηματικού ερυθηματώδους λύκου, ρευματοειδούς αρθρίτιδας (νέα ή επιδεινούμενη), ιδιοπαθούς και θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας, αγγειίτιδας, νευροπαθειών συμπεριλαμβανομένων μονονευροπαθειών (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Στις κλινικά σημαντικές εργαστηριακές ανωμαλίες, οι οποίες παρατηρούνται συχνότερα σε δόσεις άνω των 10 εκατομμυρίων IU ημερησίως περιλαμβάνονται η μείωση του αριθμού των κοκκιοκυττάρων και των λευκών αιμοσφαιρίων, η μείωση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης και του αριθμού των αιμοπεταλίων, η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, της LDH, της κρεατινίνης στον ορό και των επιπέδων της ουρίας στον ορό. Έχει αναφερθεί μέτρια και συνήθως αναστρέψιμη πανκυτταροπενία. Αύξηση των επιπέδων ALT/AST (SGPT/SGOT) στον ορό έχει παρατηρηθεί σαν μια ανωμαλία σε ορισμένα άτομα που δεν πάσχουν από ηπατίτιδα καθώς και σε ορισμένους ασθενείς που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα B κατά το χρόνο κάθαρσης της DNAp του ιού.

Παιδιατρικός και εφηβικός πληθυσμός

Χρόνια Ηπατίτιδα C - Θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη

Σε κλινικές μελέτες με 118 παιδιά και εφήβους (ηλικίας 3 έως 16 ετών), το 6 % διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Γενικά, το προφίλ ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον περιορισμένο πληθυσμό των παιδιών και των εφήβων που μελετήθηκε ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικους, αν και υπάρχει μια ειδική παιδιατρική ανησυχία όσον αφορά την αναστολή της ανάπτυξης, καθώς μείωση του εκατοστημόριου ύψους (μέση εκατοστημόρια μείωση κατά 9 ποσοστημοριακές μονάδες) και του εκατοστημόριου βάρους (μέση εκατοστημόρια μείωση κατά 13 ποσοστημοριακές μονάδες) παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της αγωγής. Εντός των 5 ετών της περιόδου παρακολούθησης μετά τη θεραπεία, τα παιδιά είχαν ένα μέσο ύψος στο 44^ο εκατοστημόριο, το οποίο ήταν κάτω από το διάμεσο του ομαλοποιημένου πληθυσμού και μικρότερο από το μέσο ύψος τους στην έναρξη της θεραπείας (48^ο εκατοστημόριο). Είκοσι (21 %) από τα 97 παιδιά είχαν μείωση > 15 ποσοστημοριακές μονάδες του εκατοστημόριου ύψους, εκ των οποίων 10 από τα 20 παιδιά είχαν μείωση > 30 ποσοστημοριακές μονάδες του εκατοστημόριου ύψους τους από την έναρξη της θεραπείας μέχρι το τέλος της μακροχρόνιας περιόδου παρακολούθησης (μέχρι 5 χρόνια). Τελικό ύψος ενήλικα επιτεύχθηκε για 14 από εκείνα τα παιδιά και αποδείχθηκε ότι 12 συνέχισαν να εμφανίζουν έλλειμμα ύψους > 15 τοις εκατό, 10 έως 12 έτη μετά το τέλος της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια θεραπείας συνδυασμού μέχρι 48 εβδομάδες με IntronA και ριμπαβιρίνη, παρατηρήθηκε αναστολή της ανάπτυξης, η οποία οδήγησε σε μειωμένο τελικό ύψος ενήλικα σε μερικούς ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα, η μείωση του μέσου εκατοστημόριου ύψους από την τιμή στην έναρξη της θεραπείας μέχρι το τέλος της μακροχρόνιας περιόδου παρακολούθησης ήταν περισσότερο εμφανής σε παιδιά ηλικίας πριν την εφηβεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιπλέον, ιδεασμός αυτοκτονίας ή απόπειρες αυτοκτονίας αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενήλικων ασθενών (2,4% έναντι 1%) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της εξάμηνης παρακολούθησης μετά τη θεραπεία. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι επίσης εμφάνισαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία) (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπρόσθετα, διαταραχές στο σημείο της ένεσης, πυρεξία, ανορεξία, έμετος, και συναισθηματική αστάθεια εμφανίστηκαν συχνότερα σε παιδιά και εφήβους συγκριτικά με ενήλικους ασθενείς. Τροποποιήσεις της δόσης χρειάστηκαν στο 30% των ασθενών, πιο συχνά για αναιμία και ουδετεροπενία.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 2** βασίζονται στην εμπειρία από τις δύο πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν πολύ συχνά και συχνά σε κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Intropin A σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές:	Ιογενής λοίμωξη, φαρυγγίτιδα Μυκητιασική λοίμωξη, βακτηριακή λοίμωξη, πνευμονική λοίμωξη, μέση ωτίτιδα, οδοντικό απόστημα, έρπης απλός, ουρολοίμωξη, κολπίτιδα, γαστρεντερίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) Συχνές:	Νεόπλασμα (μη καθορισμένο)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Αναιμία, ουδετεροπενία Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Υποθυρεοειδισμός [§] Υπερθυρεοειδισμός [§] , ανδρογενετισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές:	Ανορεξία Υπερτριγλυκεριδαιμία [§] , υπερουριχαιμία, αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία Ιδεασμός αυτοκτονίας, επιθετική αντίδραση, σύγχυση, διαταραχή συμπεριφοράς, διέγερση, υπνοβασία, άγχος, νευρικότητα, διαταραχή ύπνου, μη φυσιολογικά όνειρα, απάθεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη Υπερκινησία, τρόμος, δυσφωνία, παραισθησία, υπαισθησία, υπεραίσθησία, διαταραχή συγκέντρωσης, υπνηλία

Οφθαλμικές διαταραχές Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα, πόνος του οφθαλμού, ανώμαλη όραση, διαταραχή του δακρυϊκού αδένος
Αγγειακές διαταραχές Συχνές:	Εξάψεις, ωχρότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Συχνές:	Δύσπνοια, ταχύπνοια, επίσταξη, βήχας, ρινική συμφόρηση, ρινικός ερεθισμός, ρινόρροια, πταρμός
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Συχνές:	Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος Εξέλκωση του στόματος, ελκώδης στοματίτιδα, στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, δυσπεψία, γλωσσίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διαταραχή του ορθού, γαστρεντερική διαταραχή, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα, οδονταλγία, διαταραχή οδόντος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές:	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές:	Αλωπεκία, εξάνθημα Αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, έκζεμα, ακμή, διαταραχή δέρματος, διαταραχή όνυχα, δυσχρωματισμός δέρματος, κνησμός, ξηροδερμία, ερύθημα, μώλωπας, εφίδρωση αυξημένη
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία, μυοσκελετικός πόνος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές:	Ενούρηση, διαταραχή ούρησης, ακράτεια ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	<u>Θήλυ</u> : αμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κολπική διαταραχή <u>Άρρεν</u> : άλγος όρχεων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές: Συχνές:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρεξία [§] , γριπώδη συμπτώματα [§] , αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα Θωρακικό άλγος, εξασθένιση, οίδημα, άλγος της θέσης ένεσης
Παρακλινικές εξετάσεις Πολύ συχνές:	Μείωση του ρυθμού ανάπτυξης (μείωση ύψους και/ή βάρους για την ηλικία) [§]
Κακώσεις και δηλητηριάσεις Συχνές:	Ρήξη δέρματος

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας που να έχει οδηγήσει σε οξείες κλινικές εκδηλώσεις. Παρ' όλα αυτά, όπως ισχύει και για οποιαδήποτε άλλη φαρμακολογικά δραστική ουσία, ενδείκνυται συμπτωματική θεραπεία με συχνό έλεγχο των ζωτικών σημείων, καθώς και στενή παρακολούθηση του ασθενή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ιντερφερόνη άλφα-2b, κωδικός ATC: L03AB05

Το IntronA είναι ένα στείρο, σταθερό σκεύασμα ιντερφερόνης άλφα-2b υψηλής καθαρότητας, που παράγεται με τεχνικές ανασυνδυασμού του DNA. Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b είναι μια υδατοδιαλυτή πρωτεΐνη με ένα μοριακό βάρος περίπου 19.300 daltons. Λαμβάνεται από έναν κλώνο E. coli, που φέρει πλασμίδιο υβριδοποιημένο με γονίδιο άλφα-2b ιντερφερόνης από ανθρώπινα λευκοκύτταρα και το οποίο έχει παρασκευασθεί με μεθόδους γενετικής μηχανικής.

Η δραστηριότητα του IntronA εκφράζεται σε IU, όπου 1mg ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b πρωτεΐνης αντιστοιχεί σε $2,6 \times 10^8$ IU. Οι Διεθνείς Μονάδες (IU) καθορίζονται μετά από σύγκριση της δραστηριότητας της ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b με τη δραστηριότητα του διεθνούς προτύπου παρασκευάσματος αναφοράς της ανθρώπινης λευκοκυτταρικής ιντερφερόνης, που έχει καθιερωθεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας.

Οι ιντερφερόνες αποτελούν μια οικογένεια μικρών πρωτεϊνικών μορίων με μοριακά βάρη που κυμαίνονται από 15.000 έως 21.000 daltons περίπου. Παράγονται και εκκρίνονται από κύτταρα ως απάντηση σε διάφορες ιογενείς λοιμώξεις ή σε διάφορους συνθετικούς και βιολογικούς επαγωγείς. Έχουν προσδιορισθεί τρεις κύριες κατηγορίες ιντερφερονών: άλφα, βήτα και γάμμα. Οι τρεις κύριες αυτές κατηγορίες δεν είναι από μόνες τους ομοιογενείς και μπορεί να περιέχουν αρκετά διαφορετικά μοριακά είδη ιντερφερονών. Έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη άνω των 14 γενετικά διαφορετικών ανθρώπινων άλφα ιντερφερονών. Το IntronA έχει ταξινομηθεί ως ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

Οι ιντερφερόνες ασκούν τις κυτταρικές τους δράσεις κατόπιν σύνδεσής τους με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς πάνω στην κυτταρική επιφάνεια. Οι υποδοχείς της ανθρώπινης ιντερφερόνης, όπως απομονώνονται από λεμφοβλαστοειδή (Daudi) κύτταρα του ανθρώπου, διαπιστώνεται ότι είναι σε υψηλό βαθμό ασύμμετρες πρωτεΐνες. Εμφανίζουν εκλεκτικότητα για τις ιντερφερόνες του ανθρώπου, αλλά όχι του ποντικού, γεγονός που υποδηλώνει ειδικότητα ως προς το είδος προέλευσης. Μελέτες με άλλες ιντερφερόνες έχουν καταδείξει ειδικότητα του είδους. Όμως ορισμένα είδη πιθήκων, π.χ. οι πίθηκοι rhesus, είναι ευαίσθητοι σε φαρμακοδυναμική διέγερση κατά την έκθεσή τους σε ανθρώπινες τύπου 1 ιντερφερόνες.

Τα αποτελέσματα αρκετών μελετών δείχνουν ότι, αφότου η ιντερφερόνη προσδεθεί στην κυτταρική μεμβράνη, διεγείρεται μια πολύπλοκη διαδοχή ενδοκυτταρικών γεγονότων μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται η επαγωγή ορισμένων ενζύμων. Πιστεύεται ότι η διεργασία αυτή, είναι τουλάχιστον εν μέρει υπεύθυνη για τις ποικίλες κυτταρικές ανταποκρίσεις της ιντερφερόνης συμπεριλαμβανομένων της αναστολής της αντιγραφής του ιού μέσα στα μολυσμένα από ιό κύτταρα, της καταστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και για μια σειρά ανοσοτροποποιητικών δράσεων,

όπως η διέγερση της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας των μακροφάγων και η επαύξηση της ειδικής κυτταροτοξικότητας των λεμφοκυττάρων για συγκεκριμένα κύτταρα. Οποιαδήποτε από τις ανωτέρω δράσεις ή και όλες μαζί, συμβάλλουν στην επίτευξη των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της ιντερφερόνης.

Σε μελέτες που έγιναν με συστήματα καλλιέργειών από ζωικά και ανθρώπινα κύτταρα καθώς και με ξενομοσχεύματα ανθρωπίνων όγκων σε πειραματόζωα αποδείχθηκε ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b εμφανίζει ανασταλτική επί του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αντineοπλασματική δράση και σημαντική ανοσοτροποποιητική δράση *in vitro*.

Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b αναστέλλει επίσης την αντιγραφή του ιού *in vitro* και *in vivo*. Αν και ο ακριβής τρόπος αντιικής δράσης της ιντερφερόνης άλφα-2b δεν είναι γνωστός, φαίνεται ότι η ιντερφερόνη τροποποιεί τον μεταβολισμό των κυττάρων του ξενιστή. Αυτή η δράση αναστέλλει την αντιγραφή του ιού, ή εάν συνεχίζεται η αντιγραφή, τα ιικά σωματίδια που σχηματίζονται, δεν έχουν την ικανότητα να εξέλθουν από το κύτταρο.

Χρόνια ηπατίτιδα Β

Η τρέχουσα κλινική εμπειρία σε ασθενείς που παραμένουν σε ιντερφερόνη άλφα-2b για 4 έως 6 μήνες υποδεικνύει ότι η θεραπεία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα κάθαρση του HBV-DNA του ορού. Έχει παρατηρηθεί μια βελτίωση στην ιστολογική εικόνα του ήπατος. Σε ενήλικες ασθενείς με απώλεια του HbeAg και του HBV-DNA, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η ιντερφερόνη άλφα-2b (6 εκατομμύρια IU/m² 3 φορές την εβδομάδα για 6 μήνες) χορηγήθηκε σε παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα Β. Λόγω μιας μεθοδολογικής ατέλειας, δεν μπορούσε ναδειχθεί αποτελεσματικότητα. Επιπλέον σε παιδιά που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη άλφα-2b παρατηρήθηκαν μειωμένος ρυθμός ανάπτυξης και μερικές περιπτώσεις κατάθλιψης.

Χρόνια ηπατίτιδα C σε ενήλικες ασθενείς

Σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν ιντερφερόνη σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, το επιτυγχανόμενο ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης είναι 47 %. Ανώτερη αποτελεσματικότητα έχειδειχθεί με το συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης με ριμπαβιρίνη (ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης 61 % επιτευχθέν σε μια μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μια δόση ριμπαβιρίνης > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Το IntronA, μόνο και σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, μελετήθηκε σε 4 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές Φάσης III, επί 2.552 ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενης θεραπείας με ιντερφερόνη. Οι δοκιμές συνέκριναν την αποτελεσματικότητα του IntronA, όταν χρησιμοποιείται μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Ως αποτελεσματικότητα ορίστηκε η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση, 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Οι ασθενείς που θα μπορούσαν να επιλεγούν για τις δοκιμές αυτές, είχαν χρόνια ηπατίτιδα C, επιβεβαιωμένη με θετική μέτρηση αντίδρασης αλύσου πολυμεράσης για HCV-RNA (PCR) (> 100 αντίγραφα/ml), βιοψία ήπατος συμβατή με ιστολογική διάγνωση χρόνιας ηπατίτιδας χωρίς καμία άλλη αιτία για χρόνια ηπατίτιδα και μη φυσιολογική ALT του ορού.

Το IntronA χορηγήθηκε σε δόση 3 εκατομμυρίων IU 3 φορές την εβδομάδα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Η πλειοψηφία των ασθενών σε αυτές τις κλινικές δοκιμές έλαβε θεραπεία για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για επιπλέον 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας για τον προσδιορισμό της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης. Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζονται τα ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης θεραπευτικών ομάδων που έλαβαν αγωγή με IntronA μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα έτος (από δύο μελέτες).

Η ταυτόχρονη χορήγηση του IntronA με ριμπαβιρίνη αύξησε κατά τουλάχιστον δύο φορές την αποτελεσματικότητα του IntronA, για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή. Ο γονότυπος του HCV και το ιικό φορτίο στην έναρξη της θεραπείας είναι προγνωστικοί παράγοντες που είναι γνωστοί ότι επηρεάζουν τα ποσοστά της ανταπόκρισης. Το αυξημένο ποσοστό ανταπόκρισης του συνδυασμού του IntronA + ριμπαβιρίνη, συγκρινόμενο με το IntronA μόνο του, διατηρείται σε όλες τις υποομάδες. Το σχετικό όφελος της

συνδυασμένης θεραπείας με IntronA + ριμπαβιρίνη είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην υποομάδα των ασθενών που είναι περισσότερο δύσκολο να αντιμετωπισθούν (γονότυπος 1 και υψηλό ιικό φορτίο) (**Πίνακας 3**).

Τα ποσοστά ανταπόκρισης σ' αυτές τις δοκιμές αυξάνονταν με τη συμμόρφωση. Άσχετα με το γονότυπο, οι ασθενείς που έλαβαν IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και έλαβαν $\geq 80\%$ της αγωγής τους είχαν υψηλότερη παρατεταμένη ανταπόκριση 6 μήνες μετά από 1 έτους θεραπεία σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν $< 80\%$ της θεραπείας τους (56 % έναντι 32 % στην δοκιμή C/I98-580).

Πίνακας 3 Ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης με IntronA + ριμπαβιρίνη (ένας χρόνος θεραπείας) ανά γονότυπο και ιικό φορτίο			
Γονότυπος HCV	I N=503 C95-132/I95-143	I/P N=505 C95-132/I95-143	I/P N=505 C/I98-580
Όλοι οι γονότυποι	16 %	41 %	47 %
Γονότυπος 1	9 %	29 %	33 %
Γονότυπος 1 ≤ 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	25 %	33 %	45 %
Γονότυπος 1 > 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	3 %	27 %	29 %
Γονότυπος 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα)

I/P IntronA (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg/ημέρα)

Ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV

Δύο δοκιμές έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV και HCV. Συνολικά, και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν IntronA συν ριμπαβιρίνη, ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν απ' ό,τι οι ασθενείς που έλαβαν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b με ριμπαβιρίνη. Η ανταπόκριση στη θεραπεία και στις δύο αυτές δοκιμές παρουσιάζεται στον **Πίνακα 4**. Η Μελέτη 1 (RIBAVIC, P01017) ήταν μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη στην οποία ήταν ενταγμένοι 412 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν συν-λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 $\mu\text{g/kg}$ /εβδομάδα) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) ή IntronA (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) για 48 εβδομάδες με περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών. Η Μελέτη 2 (P02080) ήταν μια τυχαιοποιημένη, μελέτη ενός κέντρου στην οποία ήταν ενταγμένοι 95 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν συν-λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 μg /εβδομάδα βάσει σωματικού βάρους) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους) ή IntronA (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 48 εβδομάδες με περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών με εξαίρεση τους ασθενείς με λοίμωξη με γονότυπους 2 ή 3 και ιικό φορτίο < 800.000 IU/ml (Amplicor) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες με περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών.

Πίνακας 4 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση βάσει γονοτύπου μετά το IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη έναντι πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV						
	Μελέτη 1¹			Μελέτη 2²		
	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	IntronA (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	τιμή p ^α	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 ^γ μg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg) ^δ	IntronA (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg) ^δ	τιμή p ^β
Όλοι οι ασθενείς	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Γονότυπος 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Γονότυπος 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = εκατομμύρια διεθνών μονάδων, TIW = τρεις φορές την εβδομάδα.

α: τιμή p βάσει του τεστ Cochran-Mantel Haenszel χ^2 .

β: τιμή p βάσει του τεστ χ^2 .

γ: άτομα < 75 kg έλαβαν 100 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και άτομα ≥ 75 kg έλαβαν 150 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

δ: η δοσολογία της ριμπαβιρίνης ήταν 800 mg για ασθενείς < 60 kg, 1.000 mg για ασθενείς 60-75 kg και 1.200 mg για ασθενείς > 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(15): F27-F36.

Ασθενείς που υποτροπίασαν

Ένα σύνολο 345 ασθενών που υποτροπίασαν μετά από θεραπεία με ιντερφερόνη έλαβαν θεραπεία σε δύο κλινικές δοκιμές με μονοθεραπεία με IntronA ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σ' αυτούς τους ασθενείς, η προσθήκη της ριμπαβιρίνης στο IntronA αύξησε κατά 10 φορές την αποτελεσματικότητα του IntronA χρησιμοποιούμενου μόνου στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (48,6 % έναντι 4,7 %). Αυτή η ενίσχυση της αποτελεσματικότητας περιλάμβανε απώλεια του HCV του ορού (< 100 αντίγραφα/ml με PCR), βελτίωση στη ηπατική φλεγμονή, και επάνοδο της ALT στις φυσιολογικές τιμές και διατηρείτο όταν μετρήθηκε 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

Σε μια μεγάλη μελέτη, 1.071 ασθενείς εντάχθηκαν μετά τη θεραπεία σε μια προγενέστερη μελέτη με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b ή με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b/ριμπαβιρίνη για να αξιολογηθεί η ανθεκτικότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στα κλινικά αποτελέσματα. 462 ασθενείς συμπλήρωσαν τουλάχιστον 5 χρόνια μακροχρόνιας παρακολούθησης και μόνο 12 «παρατεταμένως ανταποκριθέντες» από τους 492 υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 χρόνια για όλους τους ασθενείς είναι 97 % με ένα 95 % Διάστημα Εμπιστοσύνης [95 %, 99 %]. Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) μετά τη θεραπεία χρόνιας HCV με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας υποχώρηση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «ίαση» από χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών επεισοδίων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου ηπατοκαρκινώματος).

Χρόνια ηπατίτιδα C σε παιδιατρικό και εφηβικό πληθυσμό

Έχουν διεξαχθεί τρεις κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους, δύο με απλή ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη και μία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη. Οι ασθενείς που έλαβαν IntronA συν ριμπαβιρίνη ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν από τους ασθενείς που έλαβαν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 16 ετών με αντιρροπούμενη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA (που αξιολογήθηκε από ένα κεντρικό εργαστήριο που χρησιμοποιεί μια τεχνική RT-PCR βασισμένη στην έρευνα) εντάχθηκαν σε δύο πολυκεντρικές μελέτες και έλαβαν IntronA 3 MIU/m² 3 φορές εβδομαδιαίως και ριμπαβιρίνη 15 mg/kg ανά ημέρα για 1 έτος και ακολούθησε εξάμηνη παρακολούθηση μετά τη θεραπεία. Συνολικά εντάχθηκαν 118 ασθενείς: 57 % άρρενες, 80 % Καυκάσιοι, και 78 % με γονότυπο 1, 64 % ηλικίας ≤ 12 ετών. Ο ενταγμένος πληθυσμός αποτελείτο κυρίως από παιδιά με ήπια έως μέτρια ηπατίτιδα C. Στις δύο πολυκεντρικές δοκιμές τα ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης στα παιδιά και τους εφήβους ήταν παρόμοια με αυτά των ενηλίκων. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε αυτές τις δύο πολυκεντρικές δοκιμές για παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου, και την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 4.8).

Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 5**.

Πίνακας 5 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση σε παιδιά και εφήβους χωρίς προηγούμενη θεραπεία	
	IntronA 3 MIU/m² 3 φορές την εβδομάδα + ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα
Συνολική ανταπόκριση ^a (n=118)	54 (46 %)*
Γονότυπος 1 (n=92)	33 (36 %)*
Γονότυπος 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Αριθμός (%) ασθενών

^aΟρίζεται ως το HCV-RNA κάτω από το όριο ανίχνευσης με τεχνική βασισμένη στη μέθοδο RT-PCR στο τέλος της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

Σε μια πενταετή, μη παρεμβατική, μελέτη μακροχρόνιας παρακολούθησης εντάχθηκαν 97 παιδιατρικοί ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C μετά τη θεραπεία στις δύο πολυκεντρικές δοκιμές με απλή ιντερφερόνη. Το εβδομήντα τοις εκατό (68/97) των ατόμων που εντάχθηκαν ολοκλήρωσε αυτή τη μελέτη εκ των οποίων το 75 % (42/56) είχε παρατεταμένη ανταπόκριση. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί ετησίως η σταθερότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στην κλινική έκβαση για ασθενείς που είχαν παρατεταμένη ανταπόκριση 24 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας των 48 εβδομάδων με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Όλοι εκτός από έναν από τους παιδιατρικούς ασθενείς παρέμειναν με παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας παρακολούθησης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b συν ριμπαβιρίνη. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 χρόνια είναι 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] για παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Επιπλέον, το 98 % (51/52) με φυσιολογικά επίπεδα ALT την εβδομάδα παρακολούθησης 24 διατήρησε τα φυσιολογικά επίπεδα ALT στην τελευταία του επίσκεψη. Η SVR μετά τη θεραπεία της χρόνιας HCV με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b με ριμπαβιρίνη οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας υποχώρηση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «ίαση» από τη χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών συμβαμάτων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου του ηπατοκαρκινώματος).

Αποτελέσματα από την κλινική δοκιμή που διεξήχθη με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη

Σε μια πολυκεντρική δοκιμή παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 17 ετών με αντιρροπούμενη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA έλαβαν θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b 60 μg/m² συν ριμπαβιρίνη 15 mg/kg ανά ημέρα μία φορά την εβδομάδα για 24 ή 48 εβδομάδες, βάσει γονότυπου HCV και ιικό φορτίο στην έναρξη θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς επρόκειτο να παρακολουθηθούν για 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Ένα σύνολο 107 ασθενών έλαβαν θεραπεία εκ των οποίων 52 % ήταν θήλειες, 89 % Καυκάσιοι, 67 % με HCV Γονότυπο 1 και 63 % ηλικίας < 12 ετών. Ο ενταγμένος πληθυσμός αποτελούνταν κυρίως από παιδιά με ήπια προς μέτρια ηπατίτιδα C. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου και της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού της πεγκιντερφερόνης άλφα-2b με ριμπαβιρίνη πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. τις ΠΧΠ της πεγκιντερφερόνης άλφα-2b και της ριμπαβιρίνης παράγραφο 4.4). Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 6**.

Πίνακας 6 Ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (n ^{aβ} (%)) σε παιδιά που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και σε εφήβους κατά γονότυπο και διάρκεια θεραπείας – Όλα τα άτομα n = 107		
	24 εβδομάδες	48 εβδομάδες
Όλοι οι γονότυποι	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Γονότυπος 1	-	38/72 (53 %)
Γονότυπος 2	14/15 (93 %)	-
Γονότυπος 3 ^γ	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Γονότυπος 4	-	4/5 (80 %)

α: Η ανταπόκριση στη θεραπεία ορίστηκε ως μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στις 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία, ελάχιστο όριο ανίχνευσης = 125 IU/ml.

β: n = αριθμός των ανταποκριθέντων/αριθμός των ατόμων με δεδομένο γονότυπο και καθορισμένη διάρκεια θεραπείας.

γ: Οι ασθενείς με γονότυπου 3 χαμηλό ιικό φορτίο (< 600.000 IU/ml) έλαβαν θεραπεία 24 εβδομάδων ενώ αυτοί με γονότυπο 3 και υψηλό ιικό φορτίο (≥ 600.000 IU/ml) έλαβαν θεραπεία 48 εβδομάδων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του IntronA μελετήθηκε σε υγιείς εθελοντές μετά από τη χορήγηση μεμονωμένων δόσεων 5 εκατομμυρίων IU/m² και 10 εκατομμύρια IU υποδορίως, των 5 εκατομμυρίων IU/m² χορηγούμενων ενδομυϊκώς και ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Οι μέσες συγκεντρώσεις ιντερφερόνης στον ορό, μετά την υποδόρια και την ενδομυϊκή χορήγησή της, ήταν παρόμοιες. Η C_{max} σημειώθηκε τρεις έως 12 ώρες μετά τη χορήγηση της χαμηλότερης δόσης και έξι έως οκτώ ώρες μετά τη χορήγηση της υψηλότερης δόσης. Οι χρόνοι ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης, μετά από την χορήγησή της, ήταν περίπου δύο έως τρεις ώρες και έξι έως επτά ώρες αντιστοίχως. Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έφεταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης 16 και 24 ώρες αντιστοίχα μετά την ένεση του φαρμάκου. Τόσο με την υποδόρια όσο και με την ενδομυϊκή χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου υπερέβαινε το 100 %.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έφθαναν στο μέγιστο (135 έως 273 IU/ml) κατά το πέρας της έγχυσης, στη συνέχεια μειώθηκαν με ελαφρώς ταχύτερο ρυθμό απ' ό,τι μετά την υποδόρια ή ενδομυϊκή χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και έφεταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης τέσσερις ώρες μετά την έγχυση. Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης ήταν περίπου δύο ώρες.

Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στα ούρα ήταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης, μετά την χορήγηση της ιντερφερόνης και με τις τρεις οδούς χορήγησης.

Στις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν υπό την εποπτεία της Schering-Plough, έγινε έλεγχος στα δείγματα ορού των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε IntronA, για την ανίχνευση παραγόντων που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης. Οι παράγοντες που εξουδετερώνουν τη δράση της

ιντερφερόνης είναι αντισώματα τα οποία εξουδετερώνουν την αντιική δράση της ιντερφερόνης. Η κλινική συχνότητα ανάπτυξης εξουδετερωτικών παραγόντων στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με συστηματική χορήγηση ήταν στους καρκινοπαθείς 2,9 % και στους ασθενείς που έπασχαν από ηπατίτιδα 6,2 %. Οι ανιχνεύσιμοι τίτλοι είναι χαμηλοί σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις και δεν σχετίζονται κατά κανόνα με απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης ή με οποιοδήποτε άλλο αυτοάνοσο φαινόμενο. Στους ασθενείς με ηπατίτιδα, δεν παρατηρήθηκε απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης, προφανώς λόγω των χαμηλών τίτλων.

Παιδιατρικός και εφηβικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλών δόσεων από IntronA και καψάκια ριμπαβιρίνης σε παιδιά και εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C, ηλικίας μεταξύ 5 και 16 ετών συνοψίζονται στον **Πίνακα 7**. Οι φαρμακοκινητικές του IntronA και της ριμπαβιρίνης (τιτλοποιημένη δόση) είναι παρόμοιες σε ενήλικες και παιδιά ή εφήβους.

Πίνακας 7 Μέση τιμή (% CV) φαρμακοκινητικών παραμέτρων πολλαπλών δόσεων για το IntronA και ριμπαβιρίνη σε καψάκια όταν χορηγούνται σε παιδιά ή εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C		
Παράμετρος	Ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα σε 2 διαιρεμένες δόσεις (n = 17)	IntronA 3 MU/m ² 3 φορές την εβδομάδα (n = 54)
T _{max} (hr)	1.9 (83)	5.9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Κάθαρση l/hr/kg	0.27 (27)	Δεν ελέγχθηκε

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) για τη ριμπαβιρίνη, AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) για το IntronA

Μεταφορά στο σπερματικό υγρό

Έχει μελετηθεί η μεταφορά της ριμπαβιρίνης στο σπέρμα. Η συγκέντρωση της ριμπαβιρίνης στο σπερματικό υγρό είναι περίπου δύο φορές υψηλότερη σε σύγκριση με τη συγκέντρωσή της στον ορό. Ωστόσο, έχει εκτιμηθεί η συστηματική έκθεση στη ριμπαβιρίνη μιας θήλεος συντρόφου έπειτα από σεξουαλική επαφή με ασθενή που έχει λάβει θεραπεία με ριμπαβιρίνη και παραμένει εξαιρετικά περιορισμένη σε σύγκριση με τη θεραπευτική συγκέντρωση της ριμπαβιρίνης στο πλάσμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αν και η ιντερφερόνη γενικά αναγνωρίζεται ότι έχει δράση ειδική στα είδη, έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας σε πειραματόζωα. Ενέσεις ανθρώπινης ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b για έως και τρεις μήνες δεν έχουν δείξει στοιχεία τοξικότητας σε ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια. Η ημερήσια χορήγηση σε cynomolgus πιθήκους με 20 x 10⁶ IU/kg/ημέρα για 3 μήνες δεν προκάλεσε αξιοσημείωτη τοξικότητα. Δεν εμφανίστηκε τοξικότητα σε πιθήκους που χορηγήθηκαν 100 x 10⁶ IU/kg/ημέρα για 3 μήνες.

Σε μελέτες με χρήση ιντερφερόνης σε μη-ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά, παρατηρήθηκαν διαταραχές του καταμήνιου κύκλου (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα αποτελέσματα από μελέτες αναπαραγωγής που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b δεν έχει τερατογόνο δράση σε αρουραίους και σε κουνέλια, ούτε επηρεάζει δυσμενώς την κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή την αναπαραγωγική ικανότητα των απογόνων αρουραίων που έλαβαν θεραπεία. Η ιντερφερόνη άλφα-2b, απεδείχθη ότι έχει δράση που προκαλεί εκτρώσεις επί του *Macaca mulatta* (πίθηκοι rhesus) σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων IU/m². Έκτρωση παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες δόσης (7,5 εκατομμύρια, 15 εκατομμύρια και 30 εκατομμύρια IU/kg) και ήταν στατιστικά σημαντική έναντι του ελέγχου, στις ομάδες μέσης και υψηλής δόσης (αντιστοιχούσα σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων IU/m²). Υψηλές δόσεις άλλων μορφών ιντερφερονών άλφα και

βήτα είναι γνωστό ότι προκαλούν ανωορρηκτικά και εκτρωσιογόνα αποτελέσματα επί των πιθήκων rhesus, τα οποία είναι ανάλογα με τη δόση.

Μελέτες μεταλλαξιογόνου δράσης με ιντερφερόνης άλφα-2b δεν απεκάλυψαν ανεπιθύμητα αποτελέσματα.

IntronA συν ριμπαβιρίνη

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε νεαρά πειραματόζωα για να εξετασθούν οι επιδράσεις της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b στην ανάπτυξη, την εξέλιξη, τη σεξουαλική ωρίμαση, και τη συμπεριφορά. Προκλινικά αποτελέσματα τοξικότητας της νεανικής ηλικίας έχουν δείξει μια μικρή, σχετιζόμενη με τη δόση μείωση στη συνολική ανάπτυξη στους νεαρούς επίμυες που έλαβαν ριμπαβιρίνη (βλ. παράγραφο 5.3 της ΠΧΠ του RebetoI αν το IntronA πρόκειται να χορηγηθεί σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανυδρο φωσφορικό δινάτριο
Νάτριο φωσφορικό δισόξινο μονοϋδρικό
Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας
Νάτριο χλωριούχο
μ-κρεσόλη
Πολυσορβικό 80
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες.

Εντός της διάρκειας ζωής του, όταν πρόκειται να μεταφερθεί, το διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί στους 25°C και κάτω για μια περίοδο έως και επτά ημερών πριν από τη χρήση. Το IntronA μπορεί να τοποθετηθεί ξανά στο ψυγείο οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου των επτά ημερών. Εάν το προϊόν δεν ανασυσταθεί κατά τη διάρκεια αυτών των επτά ημερών, δεν μπορεί να τοποθετηθεί εκ νέου στο ψυγείο για μια νέα περίοδο αποθήκευσης και πρέπει να απορριφθεί.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

0,5 ml διαλύματος (που αντιστοιχεί σε 5 MIU) περιέχονται σε ένα φιαλίδιο μίας δόσης (γυαλί τύπου I) με ένα πώμα εισχώρησης (αλοβουτυλικό ελαστικό) σε μια κάψα τύπου flip-off (αλουμίνιο) με ένα πώμα (πολυπροπυλένιο).

Το IntronA διατίθεται ως:

- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου
- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου, 1 σύριγγας ένεσης του 1 ml, 1 βελόνης σύριγγας και 1 επιθέματος καθαρισμού

- Συσκευασία των 6 φιαλιδίων, 6 συριγγών ένεσης του 1 ml, 6 βελόνων σύριγγας και 6 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 12 φιαλιδίων, 12 συριγγών ένεσης του 1 ml, 12 βελόνων σύριγγας και 12 επιθεμάτων καθαρισμού

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Το IntronA ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα μπορεί να ενεθεί αμέσως μετά την αναρρόφηση των κατάλληλων δόσεων από το φιαλίδιο με μια στείρα σύριγγα ένεσης.

Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χρήση του προϊόντος χορηγούνται με το φύλλο οδηγιών χρήσης (αναφερθείτε στο «Πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση IntronA»).

Προετοιμασία του IntronA για ενδοφλέβια έγχυση: Το διάλυμα για έγχυση πρέπει να προετοιμαστεί πριν από τη χρήση. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιοδήποτε μέγεθος φιαλιδίου για να μετρηθεί η απαιτούμενη δόση. Παρ' όλα αυτά, η τελική συγκέντρωση της ιντερφερόνης στο διάλυμα χλωριούχου νατρίου δεν πρέπει να είναι λιγότερο από 0,3 εκατομμύρια IU/ml. Η κατάλληλη δόση του IntronA αναρροφάται από το(τα) φιαλίδιο(α), προστίθεται σε 50 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) μέσα σε μια σακούλα PVC ή σε γυάλινη φιάλη για ενδοφλέβια χρήση και χορηγείται μέσα σε 20 λεπτά.

Κανένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν δεν μπορεί να εγχύεται ταυτόχρονα με το IntronA.

Όπως με όλα τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα, πριν από τη χορήγηση ελέγξτε οπτικά το IntronA ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα για ύπαρξη τυχόν σωματιδιακής ύλης και αποχρωματισμό. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να απορρίπτεται μετά την αφαίρεση της δόσης και σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 9 Μαρτίου 2000
 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 9 Μαρτίου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IntronA 10 εκατομμύρια IU/ml ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο του ενέσιμου ή προς έγχυση διαλύματος περιέχει 10 εκατομμύρια IU ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b παραχθείσας με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε *E. coli*, σε 1 ml διαλύματος.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα.
Διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Χρόνια ηπατίτιδα B

Θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα B συνδεδεμένη με απόδειξη αντιγραφής του ιού της ηπατίτιδας B (παρουσία DNA του ιού της ηπατίτιδας B (HBV-DNA) και αντιγόνου ηπατίτιδας B (HbeAg), αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) και ιστολογικά αποδεδειγμένη ενεργό ηπατική φλεγμονή και/ή ίνωση.

Χρόνια ηπατίτιδα C

Πριν την έναρξη της θεραπείας με IntronA, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα αποτελέσματα από τις κλινικές δοκιμές που συγκρίνουν το IntronA με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (βλ. παράγραφο 5.1).

Ενήλικες ασθενείς

Το IntronA ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν αυξημένες τρανσαμινάσες χωρίς άρση της ηπατικής αντιρρόπησης και που είναι θετικοί στο RNA του ιού της ηπατίτιδας C (HCV-RNA) (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο καλύτερος τρόπος χρήσης του IntronA σε αυτήν την ένδειξη είναι σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι

Το IntronA ενδείκνυται, για θεραπευτική αγωγή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για τη θεραπεία παιδιών ηλικίας 3 ετών και άνω και εφήβων, οι οποίοι έχουν χρόνια ηπατίτιδα C, χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αντιμετώπιση, χωρίς άρση της ηπατικής αντιρρόπησης, και οι οποίοι είναι θετικοί στο HCV-RNA.

Όταν αποφασίζεται να μην παραταθεί η θεραπεία μέχρι την ενηλικίωση, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι η θεραπεία συνδυασμού προκάλεσε αναστολή της ανάπτυξης, η οποία οδήγησε σε μειωμένο τελικό ύψος ενήλικα σε μερικούς ασθενείς.

Η απόφαση για θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται ανά περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων

Θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα.

Χρόνια μυελογενής λευχαιμία

Μονοθεραπεία

Θεραπευτική αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με χρόνια μυελογενή λευχαιμία θετική στο χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας ή χρωμοσωματική μετατόπιση bcr/abl.

Η κλινική εμπειρία δείχνει ότι στην πλειονότητα των αντιμετωπισθέντων θεραπευτικά ασθενών επιτυγχάνεται αιματολογική και κυτταρογενετική μείζων/ελάσσων ανταπόκριση. Η μέγιστη κυτταρογενετική ανταπόκριση καθορίζεται με $< 34\%$ Ph+ λευχαιμικά κύτταρα στο μυελό των οστών, ενώ μια ελάχιστη ανταπόκριση είναι $\geq 34\%$, αλλά $< 90\%$ Ph+ κύτταρα στο μυελό.

Συνδυασμένη θεραπεία

Έχειδειχθεί ότι ο συνδυασμός ιντερφερόνης άλφα-2b και κυτταραβίνης (Ara-C) χορηγούμενος κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 μηνών της θεραπείας αυξάνει σημαντικά το βαθμό της μέγιστης κυτταρογενετικής ανταπόκρισης και επιμηκύνει σημαντικά την ολική επιβίωση στα τρία χρόνια, όταν συγκρίνεται με τη μονοθεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b.

Πολλαπλό μυέλωμα

Ως αγωγή συντήρησης στους ασθενείς στους οποίους έχει επιτευχθεί αντικειμενική ύφεση της νόσου (άνω του 50 % μείωση της πρωτεΐνης του μυελώματος) μετά την αρχική χημειοθεραπεία εφόδου.

Η τρέχουσα κλινική εμπειρία δείχνει ότι η θεραπεία συντήρησης με ιντερφερόνη άλφα-2b παρατείνει τη φάση σταθεροποίησης. Όμως, δεν έχει σαφώς τεκμηριωθεί η επίδραση της θεραπείας στη συνολική επιβίωση.

Οζώδες λέμφωμα

Θεραπευτική αντιμετώπιση οζωδών λεμφωμάτων με υψηλό φορτίο όγκου, ως συμπληρωματική αγωγή μιας κατάλληλης συνδυασμένης χημειοθεραπείας εφόδου, όπως ενός χημειοθεραπευτικού σχήματος του τύπου CHOP. Ως υψηλό φορτίο όγκου καθορίζεται η ύπαρξη τουλάχιστον ενός εκ των κάτωθι: ευμεγέθους νεοπλαστικής μάζας ($> 7\text{ cm}$), διήθησης τριών ή περισσότερων λεμφαδενικών θέσεων (έκαστη μεγέθους $> 3\text{ cm}$), συστηματικών συμπτωμάτων (απώλεια βάρους $> 10\%$, πυρεξία $> 38^\circ\text{C}$ για περισσότερο από 8 ημέρες ή νυκτερινές εφιδρώσεις), σπληνομεγαλίας όπου ο κάτω πόλος του σπλήνα εξικνείται κάτωθεν νοητού οριζοντίου επιπέδου διερχομένου δια του ομφαλού, συνδρόμου απόφραξης ή συμπίεσης μείζονος σημασίας οργάνων, κογχικής ή επισκληριδίου διήθησης, ορώδης συλλογή ή λευχαιμίας.

Καρκινοειδής όγκος

Θεραπευτική αντιμετώπιση καρκινοειδών όγκων με λεμφαδενικές ή ηπατικές μεταστάσεις και με «καρκινοειδές σύνδρομο».

Κακόηθες μελάνωμα

Ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς οι οποίοι έχουν καταστεί ελεύθεροι νόσου μετά από χειρουργική επέμβαση, αλλά διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης συστηματικής υποτροπής της νόσου, π.χ. ασθενείς με πρωτοπαθή ή εξ υποτροπής (κλινική ή παθολογική) λεμφαδενική διήθηση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά από έναν γιατρό έμπειρο στο χειρισμό της νόσου.

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Πρέπει να επιλέγεται κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA για οποιαδήποτε ένδειξη, εκδηλωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες τροποποιείτε τη δόση ή διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί επιμονή ή καθ' υποτροπή δυσανεξία μετά την επαρκή προσαρμογή της δόσης, ή επιδείνωση της νόσου, διακόψτε τη θεραπεία με IntronA. Επαφίεται στην κρίση του θεράποντος γιατρού η δυνατότητα να χορηγεί ο ίδιος ο ασθενής τη συνιστώμενη δόση για θεραπευτικά σχήματα συντήρησης χορηγούμενα υποδορίως.

Χρόνια ηπατίτιδα Β

Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες κυμαίνεται μεταξύ 5 έως 10 εκατομμύρια IU χορηγούμενα υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) για χρονικό διάστημα 4 έως 6 μηνών.

Σε περίπτωση εμφάνισης αιματολογικών διαταραχών, η χορηγούμενη δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 50 % (λευκά αιμοσφαίρια < 1.500/mm³, κοκκιοκύτταρα < 1.000/mm³, αιμοπετάλια < 100.000/mm³). Σε περίπτωση σοβαρής λευκοπενίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί (< 1.200/mm³), σοβαρή ουδετεροπενία (< 750/mm³) ή σοβαρή θρομβοπενία (< 70.000/mm³).

Για όλους τους ασθενείς, εάν δεν παρατηρηθεί βελτίωση του HBV-DNA στον ορό μετά από θεραπεία διάρκειας τριών έως τεσσάρων μηνών (στη μέγιστη ανεκτή δόση), διακόψτε τη θεραπεία IntronA.

Χρόνια ηπατίτιδα C

Ενήλικες

Το IntronA χορηγείται υποδορίως, σε δόση 3 εκατομμυρίων IU, τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη ημέρα) σε ενήλικες ασθενείς, είτε όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι

Το IntronA 3 MIU/m² χορηγείται υποδόρια 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη ημέρα) σε συνδυασμό με καψάκια ή πόσιμο διάλυμα ριμπαβιρίνης χορηγούμενης από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις καθημερινά με τροφή (πρωί και βράδυ).

(Βλ. ΠΧΠ για τα καψάκια ριμπαβιρίνης για τη δόση ριμπαβιρίνης σε καψάκια και κατευθυντήριες γραμμές τροποποίησης δόσης για θεραπεία συνδυασμού. Για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν < 47 kg, ή δεν είναι σε θέση να καταπιούν καψάκια, βλ. ΠΧΠ για πόσιμο διάλυμα ριμπαβιρίνης.)

Ασθενείς που υποτροπιάζουν (ενήλικες)

Το IntronA χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Με βάση τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πρώτη φορά (ενήλικες)

Η αποτελεσματικότητα του IntronA ενισχύεται όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Το IntronA θα πρέπει να χορηγείται μόνο του κυρίως στην περίπτωση μη ανοχής ή αντένδειξης στη ριμπαβιρίνη.

- IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη

Με βάση τα δεδομένα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 12 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες τουλάχιστον.

Σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν αρνητικό HCV-RNA κατά τον 6 μήνα, και με ιικό γονότυπο 1 (όπως έχει προσδιορισθεί στο δείγμα πριν από τη θεραπευτική αγωγή) και υψηλό ιικό φορτίο πριν από τη θεραπευτική αγωγή, η θεραπευτική αγωγή, θα πρέπει να συνεχίζεται για άλλη μια περίοδο 6 μηνών (δηλ. συνολικά 12 μήνες).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν άλλοι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες (ηλικία > 40 ετών, άρρεν φύλο, γεφυροποιός ίνωση) για να παραταθεί η θεραπεία στους 12 μήνες.

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, ασθενείς οι οποίοι απέτυχαν να εμφανίσουν ιολογική ανταπόκριση μετά από 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού), δεν είχαν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού) έξι μήνες μετά τη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής).

- IntronA μόνο του

Η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας με μόνο IntronA, δεν έχει ακόμα καθοριστεί πλήρως, συνιστάται όμως μια θεραπεία μεταξύ 12 και 18 μηνών.

Συνιστάται όπως οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με μόνο IntronA επί 3 έως 4 μήνες τουλάχιστον και στο σημείο αυτό θα πρέπει να γίνεται προσδιορισμός της κατάστασης ως προς το HCV-RNA. Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται σε ασθενείς που εμφανίζουν αρνητικά HCV-RNA.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πρώτη φορά (παιδιά και έφηβοι)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του IntronA σε συνδυασμό με την ριμπαβιρίνη μελετήθηκε σε παιδιά και εφήβους που δεν είχαν θεραπευθεί προηγούμενα για χρόνια ηπατίτιδα C.

Διάρκεια της θεραπείας για παιδιά και εφήβους

- Γονότυπος 1: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 1 έτος. Οι ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ιολογική ανταπόκριση σε 12 εβδομάδες είναι ιδιαίτερα απίθανο να παρουσιάσουν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (αρνητική προγνωστική αξία 96 %). Συνεπώς, συνιστάται τα παιδιά και οι έφηβοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό IntronA/ριμπαβιρίνης να τερματίζουν τη θεραπεία εάν το HCV-RNA τους την εβδομάδα 12 πέσει $< 2 \log_{10}$ συγκριτικά με πριν τη θεραπεία, ή εάν έχουν ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα θεραπείας 24.
- Γονότυπος 2/3: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 24 εβδομάδες.

Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων

Η συνιστώμενη δόση είναι 2 εκατομμύρια IU/m², χορηγούμενα υποδόρια, τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) και για τους ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε σπληνεκτομή, και για τους ασθενείς οι οποίοι δεν υποβλήθηκαν σε σπληνεκτομή. Στους περισσότερους ασθενείς με λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων, ομαλοποίηση ενός ή περισσότερων αιματολογικών παραμέτρων παρατηρείται εντός διαστήματος ενός ή δύο μηνών από την αγωγή με IntronA. Η βελτίωση και στις τρεις αιματολογικές παραμέτρους (δηλαδή του αριθμού των κοκκιοκυττάρων, του αριθμού των αιμοπεταλίων και του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης) μπορεί να απαιτήσει 6 μήνες ή περισσότερο. Αυτό το σχήμα πρέπει να διατηρείται, εκτός και αν η νόσος αρχίσει να επιδεινώνεται γρήγορα, ή εκδηλωθεί σοβαρή δυσανεξία.

Χρόνια μυελογενής λευχαιμία

Η συνιστώμενη δόση του IntronA, είναι 4 έως 5 εκατομμύρια IU/m², χορηγούμενα υποδορίως ημερησίως. Έχει δείχθει ότι μερικοί ασθενείς ωφελήθηκαν από τη χορήγηση IntronA 5 εκατομμύρια IU/m² υποδορίως ημερησίως, σε συνδυασμό με κυτταραβίνη (Ara-C) 20 mg/m² χορηγούμενη υποδορίως ημερησίως επί 10 ημέρες τον μήνα (μέχρι μέγιστη ημερήσια δόση 40 mg). Όταν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων ελέγχεται, χορηγήστε τη μέγιστη ανεκτή δόση IntronA (4 έως 5 εκατομμύρια IU/m² ημερησίως) για να διατηρηθεί η αιματολογική ύφεση.

Η θεραπεία IntronA πρέπει να διακοπεί μετά από 8 έως 12 εβδομάδες θεραπείας εάν δεν επιτευχθεί τουλάχιστον μερική αιματολογική ύφεση ή κάποιο κλινικά σημαντικό κυτταρομειωτικό αποτέλεσμα.

Πολυπλό μυέλωμα

Αγωγή συντήρησης

Σε ασθενείς που βρίσκονται στη φάση σταθεροποίησης ($> 50\%$ μείωση της πρωτεΐνης του μυελώματος) μετά την αρχική χημειοθεραπεία εφόδου, η ιντερφερόνη άλφα-2b μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία, υποδόρια, σε δόση των 3 εκατομμυρίων IU/m² τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα).

Οζώδες λέμφωμα

Ως συμπληρωματική αγωγή της χημειοθεραπείας, η ιντερφερόνη άλφα-2b μπορεί να χορηγηθεί υποδορίως, σε δόση των 5 εκατομμυρίων IU τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) για διάστημα 18 μηνών. Συνιστάται η εφαρμογή κάποιων χημειοθεραπευτικών σχημάτων του τύπου

CHOP, αλλά κλινική εμπειρία υπάρχει μόνο με το σχήμα CHVP (συνδυασμός κυκλοφωσφαμίδης, δοξορουβικίνης, τενιποζίδης και πρεδνιζολόνης).

Καρκινοειδής όγκος

Η συνήθης δόση είναι 5 εκατομμύρια IU (3 έως 9 εκατομμύρια IU) χορηγούμενα υποδόρια τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα). Ασθενείς με προχωρημένη νόσο μπορεί να απαιτήσουν ημερήσια δόση 5 εκατομμυρίων IU. Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί προσωρινά κατά τη διάρκεια και μετά τη χειρουργική επέμβαση. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί για όσο χρονικό διάστημα ο ασθενής ανταποκρίνεται στη θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b.

Κακόηθες μελάνωμα

Ως θεραπεία εφόδου, η ιντερφερόνη άλφα-2b χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 20 εκατομμυρίων IU/m² ημερησίως για πέντε ημέρες την εβδομάδα και για χρονικό διάστημα τεσσάρων εβδομάδων. Η υπολογιζόμενη δόση της ιντερφερόνης άλφα-2b προστίθεται σε ενέσιμο διάλυμα γλυριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) και χορηγείται ως 20-λεπτη έγχυση (βλ. παράγραφο 6.6). Για θεραπεία συντήρησης, η συνιστώμενη δόση είναι 10 εκατομμύρια IU/m², χορηγούμενη υποδόρια τρεις ημέρες την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) για 48 εβδομάδες.

Εάν εμφανισθούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b, ειδικά εάν μειωθούν τα κοκκιοκύτταρα < 500/mm³ ή η αλανινική αμινοτρανσφεράση/ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (ALT/AST) αυξηθεί > 5 φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο, διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b πρέπει να ξαναρχίσει με το 50 % της προηγούμενης θεραπείας. Εάν η δυσανεξία επιμένει μετά την αναπροσαρμογή της δόσης ή εάν τα κοκκιοκύτταρα μειωθούν σε < 250/mm³ ή η ALT/AST αυξηθεί > 10 φορές πάνω από το φυσιολογικό όριο, διακόψτε τη θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b.

Αν και η βέλτιστη (ελάχιστη) δόση για πλήρες κλινικό όφελος είναι άγνωστη, οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με τη συνιστώμενη δόση, με μείωση της δόσης όσον αφορά την τοξικότητα, όπως ήδη περιγράφηκε.

Το IntronA μπορεί να χορηγηθεί χρησιμοποιώντας είτε γυάλινες ή πλαστικές σύριγγες για ενέσεις της μίας χρήσης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ιστορικό σοβαρής προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου, π.χ. μη ελεγχόμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, σοβαρές διαταραχές τύπου αρρυθμίας.
- Σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης αυτής που προκλήθηκε από μεταστάσεις.
- Επιληψία και/ή διαταραχή της λειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Χρόνια ηπατίτιδα με μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος.
- Χρόνια ηπατίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν ή έχουν λάβει πρόσφατα αγωγή με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, εκτός από τη βραχυχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών η οποία έχει τερματιστεί.
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα ή ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς μετά από μεταμόσχευση.
- Προϋπάρχουσα θυρεοειδική νόσος, εκτός αν αυτή μπορεί να ελεγχθεί με συμβατική θεραπεία.
- Συνδυασμός του IntronA με τελμπιβουδίνη.

Παιδιά και έφηβοι

- Ύπαρξη, ή ιστορικό σοβαρής ψυχιατρικής κατάστασης, ειδικότερα σοβαρή κατάθλιψη, ιδεασμός αυτοκτονίας, ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη

Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ψυχιατρικές και από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)

Σοβαρές επιδράσεις στο ΚΝΣ, ιδιαίτερα κατάθλιψη, ιδεασμός αυτοκτονίας και απόπειρα αυτοκτονίας έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA, ακόμα και μετά τη διακοπή της θεραπείας κυρίως κατά τη διάρκεια της 6-μηνιας περιόδου παρακολούθησης. Μεταξύ των παιδιών και εφήβων υπό θεραπεία με IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ιδεασμός αυτοκτονίας ή απόπειρες αυτοκτονίας αναφέρθηκαν πιο συχνά έναντι των ενηλίκων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της αγωγής και κατά τη διάρκεια της εξάμηνιας παρακολούθησης μετά την αγωγή. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι παρουσίασαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία). Άλλες επιδράσεις στο ΚΝΣ που παρατηρήθηκαν με τις ιντερφερόνες άλφα συμπεριλάμβαναν επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων όπως ιδεασμός ανθρωποκτονίας), διπολικές διαταραχές, μανία, σύγχυση και μεταβολές της ψυχικής κατάστασης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ψυχιατρικών διαταραχών. Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, η δυνητική σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από το συνταγογραφούντα γιατρό και θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη για επαρκή θεραπευτική αντιμετώπιση. Εάν τα ψυχιατρικά συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινώνονται, ή εάν ταυτοποιηθεί ιδεασμός αυτοκτονίας ή ανθρωποκτονίας, συνιστάται να διακοπεί η θεραπεία με IntronA, και η παρακολούθηση του ασθενούς, με ψυχιατρική παρέμβαση όπως κρίνεται κατάλληλα.

Ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων:

Εάν η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b έχει κριθεί απαραίτητη σε ενήλικες ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων, τότε αυτή πρέπει να ξεκινήσει μόνον μετά την πιστοποίηση μιας κατάλληλης εξατομικευμένης διάγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης της ψυχιατρικής κατάστασης.

- Η χορήγηση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς που κάνουν χρήση κατάχρηση ουσιών:

Ασθενείς με λοίμωξη ΗCV, οι οποίοι εμφανίζουν συνυπάρχουσα διαταραχή χρήσης ουσιών (οινόπνευμα, κάνναβη κ.λπ.), εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ψυχιατρικών διαταραχών ή παρόξυνσης ήδη υπαρχουσών ψυχιατρικών διαταραχών όταν λαμβάνουν θεραπεία με άλφα ιντερφερόνη. Εάν η θεραπεία με άλφα ιντερφερόνη κριθεί απαραίτητη σε αυτούς τους ασθενείς, η παρουσία ψυχιατρικών συν-νοσηροτήτων και η πιθανότητα χρήσης άλλων ουσιών πρέπει να εκτιμηθούν προσεκτικά και να αντιμετωπιστούν επαρκώς πριν την έναρξη της θεραπείας. Εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διεπιστημονικής προσέγγισης για την αξιολόγηση, θεραπεία και παρακολούθηση του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένης της αναζήτησης συμβουλής από έναν επαγγελματία του τομέα ψυχικής υγείας ή έναν ειδικό στον εθισμό. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ακόμα και μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνιστάται έγκαιρη παρέμβαση σε περίπτωση επανεμφάνισης ή ανάπτυξης ψυχιατρικών διαταραχών και χρήσης ουσιών.

Παιδιατρικός και εφηβικός πληθυσμός: Ανάπτυξη και εξέλιξη (χρόνια ηπατίτιδα C)

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με θεραπεία συνδυασμού ιντερφερόνης (απλής και πεγκυλιωμένης)/ριμπαβιρίνης διάρκειας έως 48 εβδομάδων σε ασθενείς ηλικίας 3 έως και 17 ετών, η απώλεια σωματικού βάρους και η αναστολή της ανάπτυξης ήταν κοινές (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Τα μακροπρόθεσμα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με απλή ιντερφερόνη/ριμπαβιρίνη είναι επίσης ενδεικτικά της σημαντικής καθυστέρησης στην ανάπτυξη

(μείωση > 15 ποσοστημοριακές μονάδες στο εκατοστημόριο ύψος συγκριτικά με την έναρξη θεραπείας) στο 21 % των παιδιών (n=20) παρόλο που ήταν εκτός θεραπείας για περισσότερο από 5 χρόνια. Τελικό ύψος ενήλικα επιτεύχθηκε για 14 από εκείνα τα παιδιά και αποδείχθηκε ότι 12 συνέχισαν να εμφανίζουν έλλειμμα ύψους > 15 τοις εκατό, 10 έως 12 έτη μετά το τέλος της θεραπείας.

Αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου σε παιδιά κατά περίπτωση

Το αναμενόμενο όφελος της θεραπείας θα πρέπει να ζυγισθεί προσεκτικά έναντι των ευρημάτων ασφάλειας που παρατηρήθηκαν για τα παιδιά και τους εφήβους στις κλινικές δοκιμές (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

- Είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι η θεραπεία συνδυασμού προκάλεσε αναστολή της ανάπτυξης, η οποία οδήγησε σε μειωμένο τελικό ύψος ενήλικα σε μερικούς ασθενείς.
- Ο κίνδυνος αυτός θα πρέπει να ζυγισθεί έναντι των χαρακτηριστικών της νόσου του παιδιού, όπως στοιχεία εξέλιξης της νόσου (κυρίως ίνωση), συν-νοσηρότητες που μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την εξέλιξη της νόσου (όπως συν-λοίμωξη με HIV), καθώς και προγνωστικοί παράγοντες ανταπόκρισης, (γονότυπος HCV και ιικό φορτίο).

Όποτε είναι δυνατό το παιδί θα πρέπει να λαμβάνει θεραπεία μετά την απότομη ανάπτυξη κατά την εφηβεία, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος αναστολής της ανάπτυξης. Δεν υπάρχουν στοιχεία για τις μακροχρόνιες επιδράσεις στη σεξουαλική ωρίμανση.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σπάνια έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με IntronA οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην ιντερφερόνη άλφα-2b (π.χ. κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος, αναφυλαξία). Σε περίπτωση που θα εμφανισθεί μια τέτοια αντίδραση, διακόψτε το φάρμακο και αρχίστε την κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Παροδικά εξανθήματα δεν απαιτούν τη διακοπή της θεραπείας.

Ανεπιθύμητες εμπειρίες που περιλαμβάνουν παράταση των δεικτών πήξης του αίματος και ηπατικές ανωμαλίες

Για τις μέτριες έως σοβαρές ανεπιθύμητες εμπειρίες μπορεί να χρειαστεί τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος του ασθενούς ή σε ορισμένες περιπτώσεις, τερματισμός της θεραπείας με το IntronA. Το IntronA αυξάνει τον κίνδυνο άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης και θανάτου σε ασθενείς με κίρρωση.

Διακόψτε τη θεραπεία με IntronA σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα οι οποίοι αναπτύσσουν παράταση των δεικτών πήξης του αίματος, οι οποίοι θα μπορούσαν να υποδηλώνουν μη αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια.

Οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA πρέπει να υποβάλλεται σε στενή παρακολούθηση και η θεραπεία να διακοπεί εάν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου προοδεύσουν.

Τα ηπατικά ένζυμα και η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε κίρρωτικούς ασθενείς.

Υπόταση

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με το IntronA ή και μέχρι 2 ημέρες μετά το πέρας της αγωγής μπορεί να εμφανισθεί υπόταση, και ενδέχεται να απαιτηθεί κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

Ανάγκη για επαρκή ενυδάτωση

Πρέπει να διατηρείται επαρκής ενυδάτωση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το IntronA, μια και σε μερικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί υπόταση σχετιζόμενη με ανεπάρκεια υγρών. Μπορεί να απαιτηθεί συμπλήρωση υγρών.

Πυρεξία

Παρά το γεγονός ότι η πυρεξία μπορεί να συσχετίζεται με το γριππώδες σύνδρομο που παρουσιάζεται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη, πρέπει να αποκλεισθούν άλλες αιτίες επίμονης πυρεξίας.

Ασθενείς με νοσήματα συνοδευόμενα από εξασθένιση

Το IntronA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νοσήματα συνοδευόμενα από εξασθένιση, όπως σε αυτούς με ιστορικό πνευμονικής πάθησης (π.χ. με χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο) ή σακχαρώδη διαβήτη επιρρεπή στην κετο-οξέωση. Προσοχή απαιτείται επίσης σε ασθενείς με διαταραχές στην πήξη του αίματος (π.χ. θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονική εμβολή) ή σοβαρή μυελοκαταστολή.

Πνευμονικές καταστάσεις

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με IntronA. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.5). Οποιοσδήποτε ασθενής ο οποίος αναπτύσσει πυρεξία, βήχα, δύσπνοια ή άλλα συμπτώματα του αναπνευστικού πρέπει να κάνει μια ακτινογραφία θώρακος. Εάν η ακτινογραφία θώρακος δείχνει πνευμονικές διηθήσεις ή υπάρχουν στοιχεία βλάβης της αναπνευστικής λειτουργίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, και αν αυτό κριθεί απαραίτητο, να διακόψει την ιντερφερόνη άλφα. Παρ' όλο που αυτό έχει αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, έχει επίσης αναφερθεί και σε ασθενείς με ογκολογικές παθήσεις, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα. Άμεση διακοπή της χορήγησης ιντερφερόνης άλφα και θεραπευτική αντιμετώπιση με κορτικοστεροειδή φαίνεται ότι συσχετίζεται με αποκατάσταση των πνευμονολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οφθαλμολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι οφθαλμολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8) συμπεριλαμβανομένων της αιμορραγίας του αμφιβληστροειδούς, των βαμβακοειδών κηλίδων, της ορώδους αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς και της απόφραξης της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας έχουν παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις έπειτα από θεραπεία με άλφα ιντερφερόνες. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να έχουν υποβληθεί σε οφθαλμολογική εξέταση στην έναρξη της θεραπείας. Όποιος ασθενής παραπονεθεί για αλλαγές στην οπτική οξύτητα ή στα οπτικά πεδία ή αναφέρει άλλα οφθαλμολογικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA, πρέπει να κάνει άμεση και γενική οφθαλμολογική εξέταση. Συνιστάται μια γενική κλινική οφθαλμολογική εξέταση πριν την έναρξη της θεραπείας με IntronA ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαταραχές που μπορεί να σχετίζονται με αμφιβληστροειδοπάθεια, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή η υπέρταση. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή του IntronA σε ασθενείς που εμφανίζουν νέες ή επιδεινούμενες οφθαλμολογικές διαταραχές.

Διαταραχή της συνείδησης, κόμα και εγκεφαλοπάθεια

Σε μερικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με υψηλότερες δόσεις έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερου βαθμού διαταραχή της συνείδησης και κόμα, περιλαμβανομένων περιστατικών εγκεφαλοπάθειας. Ενώ αυτού του τύπου οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικώς αναστρέψιμες, σε μερικούς ασθενείς για την πλήρη υποχώρησή τους απαιτήθηκαν μέχρι τρεις εβδομάδες. Πολύ σπάνια, έχουν εμφανισθεί επιληπτικές κρίσεις με υψηλές δόσεις IntronA.

Ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές ανωμαλίες

Ενήλικες ασθενείς που έχουν ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, εμφράγματος του μυοκαρδίου και/ή προηγούμενο ή παρόν ιστορικό διαταραχών του καρδιακού ρυθμού, και χρειάζονται θεραπεία με IntronA πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται εκείνοι οι ασθενείς οι οποίοι έχουν προϋπάρχουσες καρδιακές ανωμαλίες και/ή βρίσκονται σε προχωρημένα στάδια καρκίνου, πρέπει να υποβάλλονται σε ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι καρδιακές αρρυθμίες (κυρίως οι υπερκοιλιακές) συνήθως ανταποκρίνονται σε συμβατική θεραπεία, αλλά μπορεί να απαιτήσουν διακοπή της θεραπείας με το IntronA. Δεν υπάρχουν στοιχεία σε παιδιά ή εφήβους με ιστορικό καρδιακής νόσου.

Υπερτριγλυκεριδαιμία

Έχει παρατηρηθεί υπερτριγλυκεριδαιμία και επιδείνωση της υπερτριγλυκεριδαιμίας, η οποία μερικές φορές είναι σοβαρή. Επομένως συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων των λιπιδίων.

Ασθενείς με ψωρίαση και σαρκοείδωση

Λόγω αναφορών παρόξυνσης της προϋπάρχουσας ψωριασικής νόσου και σαρκοείδωσης από την ιντερφερόνη άλφα, η χρήση του IntronA σε ασθενείς με ψωρίαση ή σαρκοείδωση, συνιστάται μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο.

Απόρριψη νεφρικού και ηπατικού μοσχεύματος

Προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν ότι η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα μπορεί να συνδέεται με αυξημένο ποσοστό απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος. Απόρριψη ηπατικού μοσχεύματος έχει επίσης αναφερθεί.

Αυτο-αντισώματα και αυτοάνοσες διαταραχές

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη αυτο-αντισωμάτων και αυτοάνοσων διαταραχών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλφα ιντερφερόνες. Ασθενείς με προδιάθεση στην ανάπτυξη αυτοάνοσων διαταραχών μπορεί να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο. Ασθενείς με σημεία ή συμπτώματα συμβατά με αυτοάνοσες διαταραχές θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά, καθώς και να επανεκτιμηθεί η σχέση οφέλους-κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας με ιντερφερόνες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Χρόνια ηπατίτιδα C, Μονοθεραπεία (ανωμαλίες θυρεοειδούς) και παράγραφο 4.8). Περιπτώσεις συνδρόμου Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη. Αυτό το σύνδρομο είναι μια κοκκιοματώδης φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει του οφθαλμούς, το ακουστικό σύστημα, τα μηνίγγια και το δέρμα. Εάν υπάρχουν υποψίες για σύνδρομο VKH, η αντιική θεραπεία θα πρέπει να αποσύρεται και να εξετάζεται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.8).

Συνοδός χημειοθεραπεία

Η χορήγηση του IntronA σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (π.χ. Ara-C, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, τενιποσίδη) είναι δυνατόν να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας (μεγαλύτερης βαρύτητας και διάρκειας), η οποία μπορεί να καταστεί απειλητική για τη ζωή των ασθενών ή ακόμα και θανατηφόρα, ως αποτέλεσμα του ταυτόχρονα χορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος. Οι πιο συχνά αναφερθείσες δυνητικά απειλητικές για τη ζωή ή μοιραίες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν βλεννογονίτιδα, διάρροια, ουδετεροπενία, νεφρική δυσλειτουργία και ηλεκτρολυτική διαταραχή. Λόγω του κινδύνου αυξημένης τοξικότητας, απαιτούνται προσεκτικές προσαρμογές των δόσεων του IntronA καθώς και των ταυτόχρονα χορηγούμενων χημειοθεραπευτικών παραγόντων (βλ. παράγραφο 4.5). Όταν το IntronA χρησιμοποιείται με υδροξυουρία, η συχνότητα και η σοβαρότητα της επιδερμικής αγγειίτιδας μπορεί να αυξηθούν.

Χρόνια ηπατίτιδα C

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη

Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Όλοι οι ασθενείς πριν να ενταχθούν στις μελέτες για χρόνια ηπατίτιδα C είχαν μια ηπατική βιοψία, αλλά σε ορισμένα περιστατικά (π.χ. ασθενείς με γονότυπο 2 και 3), μπορεί η θεραπεία να ξεκινήσει χωρίς ιστολογική τεκμηρίωση. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν οι τρέχουσες οδηγίες θεραπείας για το αν χρειάζεται ηπατική βιοψία πριν την έναρξη της θεραπείας.

Μονοθεραπεία

Σπανίως, ενήλικες ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για χρόνια ηπατίτιδα C με IntronA, ανέπτυξαν διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς, είτε υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό. Σε κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιήθηκε θεραπεία IntronA, 2,8 % του συνόλου των ασθενών εμφάνισε διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Οι διαταραχές ελέγχθηκαν με συμβατική θεραπεία για θυρεοειδική δυσλειτουργία. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το IntronA μπορεί να μεταβάλλει την κατάσταση του θυρεοειδούς παραμένει άγνωστος. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με IntronA για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C, αξιολογήστε τα επίπεδα της ορμόνης του θυρεοειδούς (TSH) στον ορό. Οποιαδήποτε διαταραχή της λειτουργίας του θυρεοειδούς ανιχνευθεί τότε, πρέπει να αντιμετωπισθεί με τη συμβατική θεραπεία. Η θεραπεία IntronA μπορεί να ξεκινήσει εάν τα επίπεδα της TSH είναι δυνατόν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των

τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Καθορίστε τα επίπεδα της TSH εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα συμβατά με πιθανή θυρεοειδική δυσλειτουργία. Επί παρουσίας θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, η θεραπεία με IntronA μπορεί να συνεχιστεί, εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Η διακοπή της θεραπείας με IntronA δεν ανέστρεψε τη θυρεοειδική δυσλειτουργία που εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. επίσης Συμπληρωματική παρακολούθηση του θυρεοειδούς ειδική για παιδιά και εφήβους).

Συμπληρωματική παρακολούθηση του θυρεοειδούς ειδική για παιδιά και εφήβους

Περίπου 12 % των παιδιών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη ανέπτυξε αύξηση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Ένα άλλο 4 % είχε μια παροδική μείωση κάτω από το ελάχιστο φυσιολογικό όριο. Πριν από την έναρξη της αγωγής με IntronA, θα πρέπει να αξιολογούνται τα επίπεδα της TSH και κάθε ανωμαλία του θυρεοειδούς που ανιχνεύεται εκείνη τη χρονική στιγμή πρέπει να αντιμετωπίζεται με συμβατική αγωγή. Η αγωγή με IntronA μπορεί να αρχίσει, εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός των φυσιολογικών ορίων με φαρμακευτική αγωγή. Έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς. Εάν ανιχνευθούν ανωμαλίες του θυρεοειδούς, η κατάσταση του θυρεοειδούς του ασθενούς θα πρέπει να αξιολογείται και να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά όπως κρίνεται κλινικά κατάλληλα. Τα παιδιά και οι έφηβοι θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 3 μήνες για ένδειξη δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς (π.χ. TSH).

Συν-λοίμωξη HCV-HIV

Ασθενείς με συν-λοίμωξη που λαμβάνουν Αντι-ρετροϊκή Θεραπεία Υψηλής Δραστηριότητας (HAART) μπορούν να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για γαλακτική σξέωση. Συνιστάται προσοχή όταν προστίθεται IntronA και ριμπαβιρίνη στη θεραπεία (HAART) (βλ. ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης). Ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με IntronA και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας.

Ασθενείς με συν-λοίμωξη και προχωρημένη κίρρωση που λαμβάνουν HAART μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένο κίνδυνο άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης ή θανάτου. Η προσθήκη μονοθεραπείας με ιντερφερόνες άλφα ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σε αυτή την υποομάδα ασθενών.

Συν-λοίμωξη HCV/HBV

Περιπτώσεις επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β (μερικές με σοβαρές επιπτώσεις) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με συν-λοίμωξη με τους ιούς της ηπατίτιδας Β και C που λάμβαναν θεραπεία με ιντερφερόνη. Η συχνότητα μιας τέτοιας επανενεργοποίησης φαίνεται να είναι χαμηλή. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για ηπατίτιδα Β πριν την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη για την ηπατίτιδα C. Οι ασθενείς με συν-λοίμωξη με ηπατίτιδα Β και C θα πρέπει έπειτα να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία IntronA και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στομάχου κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό IntronA και ριμπαβιρίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να βουρτσίζουν τα δόντια τους επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να υποβάλλονται σε τακτικές οδοντιατρικές εξετάσεις. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν συμβεί αυτή η αντίδραση, θα πρέπει να τους συμβουλευσετε να ξεπλύνουν μετά επιμελώς το στόμα τους.

Εργαστηριακές Εξετάσεις

Σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε συστηματική θεραπεία με το IntronA, πρέπει πριν από την έναρξη της θεραπείας και περιοδικά κατά τη διάρκειά της να γίνονται οι κλασικές αιματολογικές εξετάσεις και οι βιοχημικές εξετάσεις του αίματος (γενική αίματος και διαφορικός τύπος κυττάρων αίματος, αριθμός αιμοπεταλίων, ηλεκτρολύτες, ηπατικά ένζυμα, πρωτεΐνη ορού, χολερυθρίνη ορού και κρεατινίνη ορού).

Κατά τη διάρκεια της αγωγής ενός ασθενούς με ηπατίτιδα Β ή C, συνιστάται τακτικός εργαστηριακός έλεγχος τις εβδομάδες 1, 2, 4, 8, 12, 16 και μήνα παρά μήνα στη συνέχεια, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Σε περίπτωση που κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA παρατηρηθεί «αναζωπύρωση» της δραστηριότητας της ALT σε τιμές μεγαλύτερες ή ίσες με 2 φορές την τιμή στην έναρξη της θεραπείας, η θεραπεία με IntronA μπορεί να συνεχιστεί, εκτός και εμφανισθούν σημεία ή συμπτώματα ηπατικής ανεπάρκειας. Κατά τη διάρκεια της περιόδου «αναζωπύρωσης» της δραστηριότητας της ALT, οι παρακάτω έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας πρέπει να παρακολουθούνται κατά διαστήματα δύο εβδομάδων: ALT, χρόνος προθρομβίνης, αλκαλική φωσφατάση, λευκωματίνη και χολερυθρίνη.

Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά για κακόηθες μελάνωμα, πρέπει να ελέγχεται η ηπατική λειτουργία, καθώς και ο αριθμός και ο διαφορικός τύπος των λευκοκυττάρων, κάθε εβδομάδα κατά τη διάρκεια της φάσης εφόδου της θεραπείας και κάθε μήνα κατά τη φάση συντήρησης της θεραπείας.

Επίδραση στη γονιμότητα

Η ιντερφερόνη μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του IntronA

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 1 ml, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Ναρκωτικά, υπνωτικά ή ηρεμιστικά πρέπει να χορηγούνται με προσοχή όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με IntronA.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του IntronA και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων δεν έχουν πλήρως αξιολογηθεί. Επιστάται προσοχή όταν χορηγείται IntronA σε συνδυασμό με άλλους δυνητικά μυελοκατασταλτικούς παράγοντες.

Οι ιντερφερόνες μπορεί να επηρεάσουν τον οξειδωτικό μεταβολισμό. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από την ίδια οδό, όπως τα παράγωγα ξανθίνης, θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με παράγωγα ξανθίνης, τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στον ορό πρέπει να ελέγχονται και εάν είναι απαραίτητο, η δόση να προσαρμόζεται.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με IntronA. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χορήγηση του IntronA σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (π.χ. Ara-C, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, τενιποσίδη) είναι δυνατόν να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας (μεγαλύτερης βαρύτητας και διάρκειας) (βλ. παράγραφο 4.4).

Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Μια κλινική δοκιμή που διερευνούσε τον συνδυασμό τελμπιβουδίνης, 600 mg ημερησίως, με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α, 180 μικρογραμμάρια μία φορά την εβδομάδα με υποδόρια χορήγηση, υποδεικνύει ότι αυτός ο συνδυασμός σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης περιφερικής νευροπάθειας. Ο μηχανισμός πίσω από αυτά τα συμβάματα δεν είναι γνωστός (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5 της ΠΧΠ της τελμπιβουδίνης). Επιπλέον, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τελμπιβουδίνης σε συνδυασμό με ιντερφερόνες για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β δεν έχουν τεκμηριωθεί. Συνεπώς, ο συνδυασμός του IntronA με τελμπιβουδίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Έχουν αναφερθεί μειωμένες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης και προγεστερόνης ορού σε γυναίκες που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη ανθρώπινων λευκοκυττάρων.

Το IntronA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε γόνιμους άνδρες.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη

Η ριμπαβιρίνη προκαλεί σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες όταν λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη φροντίδα για την αποφυγή εγκυμοσύνης σε θήλεις ασθενείς ή σε συντρόφους αρρένων ασθενών που λαμβάνουν IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Θήλεις σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Άρρενες ασθενείς ή οι θήλεις σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης).

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της ιντερφερόνης άλφα-2b σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το IntronA πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη

Η θεραπεία με ριμπαβιρίνη αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε θηλάζοντα βρέφη, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν κούραση, υπνηλία, ή σύγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA, και επομένως συνιστάται να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δείτε την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης για τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη ριμπαβιρίνη εάν πρόκειται να χορηγηθεί IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν σε ένα ευρύ φάσμα ενδείξεων και με ένα ευρύ φάσμα δόσεων (από 6 εκατομμύρια IU/m²/εβδομάδα σε λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων μέχρι 100 εκατομμύρια IU/m²/εβδομάδα σε μελάνωμα), οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες

αντιδράσεις ήταν πυρεξία, κόπωση, πονοκέφαλος και μυαλγίες. Η πυρεξία και η κόπωση ήταν συχνά αναστρέψιμα εντός 72 ωρών από τη προσωρινή διακοπή ή τη διακοπή της θεραπείας.

Ενήλικες

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν στον πληθυσμό με ηπατίτιδα C, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μόνο με IntronA ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς σε αυτές τις δοκιμές έλαβαν 3 εκατομμύρια IU IntronA τρεις φορές την εβδομάδα. Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζεται η συχνότητα με την οποία οι ασθενείς ανέφεραν (σχετιζόμενες με τη θεραπεία) ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αγωγή και που έλαβαν αγωγή για ένα έτος. Η σοβαρότητα ήταν γενικά ήπια έως μέτρια. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 1** βασίζονται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ή ύστερα από τη χρήση του IntronA μετά τη κυκλοφορία μόνου του ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες: Μη γνωστές:	Φαρυγγίτιδα*, ιογενής λοίμωξη* Βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, έρπης απλός (αντίσταση), ρινίτιδα Βακτηριακή λοίμωξη Πνευμονία*, σήψη Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας B σε ασθενείς με συνλοίμωξη HCV/HBV
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Λευκοπενία Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια, λεμφοπενία Απλαστική αναιμία Αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος[§] Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Σαρκοείδωση, παρόξυνση σαρκοείδωσης Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, αγγειίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινωθείσα), σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης, αγγειοοίδημα, βρογχοσπασμός, αναφυλαξία [§]
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υποθυρεοειδισμός [§] , υπερθυρεοειδισμός [§] Διαβήτης, επιδεινωθείς διαβήτης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ανορεξία Υπασβεστιαμία, αφυδάτωση, υπερουριχαιμία, δίψα Υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία [§] , αυξημένη όρεξη

Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος, συναισθηματική αστάθεια*, διέγερση, νευρική κατάσταση Σύγχυση, διαταραχή ύπνου, γενετήσια ορμή μειωμένη Ιδεασμός αυτοκτονίας Αυτοκτονία, απόπειρες αυτοκτονίας, επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), ψύχωση συμπεριλαμβανομένων παραισθήσεων Ιδεασμός ανθρωποκτονίας, μεταβολή της νοητικής κατάστασης [§] , μανία, διπολικές διαταραχές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές: Συχνές: Όχι συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Ζάλη, κεφαλαλγία, συγκέντρωση διαταραγμένη, ξηροστομία Τρόμος, παραισθησία, υπαισθησία, ημικρανία, έξαψη, υπνηλία, απώλεια γεύσης Περιφερική νευροπάθεια Εγκεφαλοαγγειακή αιμορραγία, εγκεφαλοαγγειακή ισχαιμία, επιληπτική κρίση, διαταραχή συνείδησης, εγκεφαλοπάθεια Μονονευροπάθειες, κώμα [§]
Οφθαλμικές διαταραχές Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες: Μη γνωστές:	Όραση θαμπή Επιπεφυκίτιδα, όραση ανώμαλη, διαταραχή του δακρυϊκού αδένος, πόνος του οφθαλμού Αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς [§] , αμφιβληστροειδοπάθειες (συμπεριλαμβανομένου του κηλιδώδους διόδηματος), απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας [§] , οπτική νευρίτιδα, οίδημα της οπτικής θηλής, απώλεια της οπτικής οξύτητας ή των οπτικών πεδίων, βαμβανοειδείς κηλίδες [§] Ορώδης αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ίλιγγος, εμβοές Απώλεια ακοής, διαταραχή της ακοής
Καρδιακές διαταραχές Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία Περικαρδίτιδα Καρδιομυοπάθεια Έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ισχαιμία Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, περικαρδιακή συλλογή, αρρυθμία
Αγγειακές διαταραχές Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υπέρταση Περιφερική ισχαιμία, υπόταση [§]
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Δύσπνοια*, βήχας* Επίσταξη, διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, βήχας μη παραγωγικός Πνευμονικές διηθήσεις [§] , πνευμονίτιδα [§] Πνευμονική ίνωση, πνευμονική αρτηριακή υπέρταση [#]

Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Ναυτία/έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, στοματίτιδα, δυσπεψία Ελκώδης στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, γλωσσίτιδα, ουλίτιδα, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα Παγκρεατίτιδα, ισχαιμική κολίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, αιμορραγία των ούλων Περιοδοντική διαταραχή MAK, οδοντική διαταραχή MAK [§] , μελάγχρωση γλώσσας
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ηπατομεγαλία Ηπατοτοξικότητα, (συμπεριλαμβανομένης της μοιραίας)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Αλωπεκία, κνησμός*, ξηροδερμία*, εξάνθημα*, εφίδρωση αυξημένη Ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα) [§] , εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα ερυθηματοειδές, έκζεμα, ερύθημα, διαταραχή του δέρματος Σύνδρομο Stevens Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Μυαλγία, αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος Αρθρίτιδα Ραβδομυόλυση, μυοσίτιδα, κράμπες στα πόδια, οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Σηψαιμία Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	Αμηνόρροια, μαστοδυνία, δυσμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κολπική διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης*, κόπωση, ρίγη, πυρεξία [§] , γριππώδη συμπτώματα [§] , εξασθένιση, ευερεθιστότητα, θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας Άλγος της θέσης ένεσης Νέκρωση της θέσης ένεσης, οίδημα προσώπου
Παράκλινικές εξετάσεις Πολύ συχνές:	Μείωση βάρους

* Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μόνο συχνές με το IntronA μόνο του

[§] Βλ. παράγραφο 4.4

[#] Κατηγοριοποίηση επισημάνσης για τα προϊόντα ιντερφερόνης, βλ. ακολούθως Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί με το IntronA μόνο του.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες παρατηρούνται στην ηπατίτιδα C είναι αντιπροσωπευτικές εκείνων που αναφέρονται όταν το IntronA χορηγείται σε άλλες ενδείξεις, με κάποιες αναμενόμενες δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις της συχνότητας εμφάνισης. Για παράδειγμα σε μια δοκιμή επικουρικής θεραπείας με IntronA σε ασθενείς με μελάνωμα, η συχνότητα εμφάνισης της κόπωσης, πυρεξίας,

μυαλγίας, ουδετεροπενίας/αναιμίας, ανορεξίας, ναυτίας και εμέτου, διάρροιας, ριγών, γριππωδών συμπτωμάτων, κατάθλιψης, αλωπεκίας, διαταραχής της γεύσης και ζάλης ήταν υψηλότερη από αυτές που παρατηρήθηκαν σε δοκιμές στην ηπατίτιδα C. Η σοβαρότητα επίσης αυξήθηκε με τη θεραπεία σε υψηλές δόσεις (Βαθμός ΠΟΥ 3 και 4 σε 66 % και 14 % των ασθενών, αντίστοιχα), σε σύγκριση με την ήπια έως μέτρια σοβαρότητα που συνήθως συνδέεται με τις χαμηλότερες δόσεις. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες συνήθως αντιμετωπίζονταν με προσαρμογή της δόσης.

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα αρρυθμία, φαίνεται να συσχετίζονται κυρίως με την ύπαρξη προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου, και με προηγούμενη θεραπεία με καρδιοτοξικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4). Καρδιομυοπάθεια, που μπορεί να είναι αναστρέψιμη επί διακοπής της ιντερφερόνης άλφα, έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που δεν εμφάνισαν στο παρελθόν σημεία καρδιακής νόσου (βλ. παράγραφο 4.4).

Περιστατικά πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) έχουν αναφερθεί με προϊόντα ιντερφερόνης άλφα, κυρίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ΠΑΥ (όπως πυλαία υπέρταση, λοίμωξη HIV, κίρρωση). Τα συμβάντα παρατηρήθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία, συνήθως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα.

Ένα ευρύ φάσμα αυτοάνοσων και ανοσοσχετιζόμενων διαταραχών έχει αναφερθεί με τις άλφα ιντερφερόνες, συμπεριλαμβανομένων διαταραχών του θυρεοειδούς, συστηματικού ερυθηματώδους λύκου, ρευματοειδούς αρθρίτιδας (νέα ή επιδεινούμενη), ιδιοπαθούς και θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας, αγγειίτιδας, νευροπαθειών συμπεριλαμβανομένων μονονευροπαθειών (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Στις κλινικά σημαντικές εργαστηριακές ανωμαλίες, οι οποίες παρατηρούνται συχνότερα σε δόσεις άνω των 10 εκατομμυρίων IU ημερησίως περιλαμβάνονται η μείωση του αριθμού των κοκκιοκυττάρων και των λευκών αιμοσφαιρίων, η μείωση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης και του αριθμού των αιμοπεταλίων, η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, της LDH, της κρεατινίνης στον ορό και των επιπέδων της ουρίας στον ορό. Έχει αναφερθεί μέτρια και συνήθως αναστρέψιμη πανκυτταροπενία. Αύξηση των επιπέδων ALT/AST (SGPT/SGOT) στον ορό έχει παρατηρηθεί σαν μια ανωμαλία σε ορισμένα άτομα που δεν πάσχουν από ηπατίτιδα καθώς και σε ορισμένους ασθενείς που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα B κατά το χρόνο κάθαρσης της DNAp του ιού.

Παιδιατρικός και εφηβικός πληθυσμός

Χρόνια Ηπατίτιδα C - Θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη

Σε κλινικές μελέτες με 118 παιδιά και εφήβους (ηλικίας 3 έως 16 ετών), το 6 % διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Γενικά, το προφίλ ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον περιορισμένο πληθυσμό των παιδιών και των εφήβων που μελετήθηκε ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικους, αν και υπάρχει μια ειδική παιδιατρική ανησυχία όσον αφορά την αναστολή της ανάπτυξης, καθώς μείωση του εκατοστημόριου ύψους (μέση εκατοστημόρια μείωση κατά 9 ποσοστημοριακές μονάδες) και του εκατοστημόριου βάρους (μέση εκατοστημόρια μείωση κατά 13 ποσοστημοριακές μονάδες) παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της αγωγής. Εντός των 5 ετών της περιόδου παρακολούθησης μετά τη θεραπεία, τα παιδιά είχαν ένα μέσο ύψος στο 44^ο εκατοστημόριο, το οποίο ήταν κάτω από το διάμεσο του ομαλοποιημένου πληθυσμού και μικρότερο από το μέσο ύψος τους στην έναρξη της θεραπείας (48^ο εκατοστημόριο). Είκοσι (21 %) από τα 97 παιδιά είχαν μείωση > 15 ποσοστημοριακές μονάδες του εκατοστημόριου ύψους, εκ των οποίων 10 από τα 20 παιδιά είχαν μείωση > 30 ποσοστημοριακές μονάδες του εκατοστημόριου ύψους τους από την έναρξη της θεραπείας μέχρι το τέλος της μακροχρόνιας περιόδου παρακολούθησης (μέχρι 5 χρόνια). Τελικό ύψος ενήλικα επιτεύχθηκε για 14 από εκείνα τα παιδιά και αποδείχθηκε ότι 12 συνέχισαν να εμφανίζουν έλλειμμα ύψους > 15 τοις εκατό, 10 έως 12 έτη μετά το τέλος της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια θεραπείας συνδυασμού μέχρι 48 εβδομάδες με IntronA και ριμπαβιρίνη, παρατηρήθηκε αναστολή της ανάπτυξης, η οποία οδήγησε σε μειωμένο τελικό ύψος ενήλικα σε μερικούς ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα, η μείωση του μέσου εκατοστημόριου ύψους από την τιμή στην έναρξη της θεραπείας μέχρι το τέλος της μακροχρόνιας περιόδου παρακολούθησης ήταν περισσότερο εμφανής σε παιδιά ηλικίας πριν την εφηβεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιπλέον, ιδεασμός αυτοκτονίας ή απόπειρες αυτοκτονίας αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενήλικων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της εξάμηνης παρακολούθησης μετά τη θεραπεία. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι επίσης εμφάνισαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία) (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπρόσθετα, διαταραχές στο σημείο της ένεσης, πυρεξία, ανορεξία, έμετος, και συναισθηματική αστάθεια εμφανίστηκαν συχνότερα σε παιδιά και εφήβους συγκριτικά με ενήλικους ασθενείς. Τροποποιήσεις της δόσης χρειάστηκαν στο 30 % των ασθενών, πιο συχνά για αναιμία και ουδετεροπενία.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 2** βασίζονται στην εμπειρία από τις δύο πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν πολύ συχνά και συχνά σε κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Intropin® σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές:	Ιογενής λοίμωξη, φαρυγγίτιδα Μυκητιασική λοίμωξη, βακτηριακή λοίμωξη, πνευμονική λοίμωξη, μέση ωτίτιδα, οδοντικό απόστημα, έρπης απλός, ουρολοίμωξη, κολπίτιδα, γαστρεντερίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) Συχνές:	Νεόπλασμα (μη καθορισμένο)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Αναιμία, ουδετεροπενία Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Υποθυρεοειδισμός [§] Υπερθυρεοειδισμός [§] , ανδρογενετισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές:	Ανορεξία Υπερτριγλυκεριδαιμία [§] , υπερουριχαιμία, αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία Ιδεασμός αυτοκτονίας, επιθετική αντίδραση, σύγχυση, διαταραχή συμπεριφοράς, διέγερση, υπνοβασία, άγχος, νευρικότητα, διαταραχή ύπνου, μη φυσιολογικά όνειρα, απάθεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη Υπερκινησία, τρόμος, δυσφωνία, παραισθησία, υπαισθησία, υπεραίσθησία, διαταραχή συγκέντρωσης, υπνηλία

Οφθαλμικές διαταραχές Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα, πόνος του οφθαλμού, ανώμαλη όραση, διαταραχή του δακρυϊκού αδένα
Αγγειακές διαταραχές Συχνές:	Εξάψεις, ωχρότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Συχνές:	Δύσπνοια, ταχύπνοια, επίσταξη, βήχας, ρινική συμφόρηση, ρινικός ερεθισμός, ρινόρροια, πταρμός
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Συχνές:	Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος Εξέλκωση του στόματος, ελκώδης στοματίτιδα, στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, δυσπεψία, γλωσσίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διαταραχή του ορθού, γαστρεντερική διαταραχή, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα, οδονταλγία, διαταραχή οδόντος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές:	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές:	Αλωπεκία, εξάνθημα Αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλικοβλατιδώδες εξάνθημα, έκζεμα, ακμή, διαταραχή δέρματος, διαταραχή όνυχα, δυσχρωματισμός δέρματος, κνησμός, ξηροδερμία, ερύθημα, μώλωπας, εφίδρωση αυξημένη
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία, μυοσκελετικός πόνος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές:	Ενούρηση, διαταραχή ούρησης, ακράτεια ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	<u>Θήλυ</u> : αμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κολπική διαταραχή <u>Άρρεν</u> : άλγος όρχεων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές: Συχνές:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρεξία [§] , γριπώδη συμπτώματα [§] , αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα Θωρακικό άλγος, εξασθένιση, οίδημα, άλγος της θέσης ένεσης
Παρακλινικές εξετάσεις Πολύ συχνές:	Μείωση του ρυθμού ανάπτυξης (μείωση ύψους και/ή βάρους για την ηλικία) [§]
Κακώσεις και δηλητηριάσεις Συχνές:	Ρήξη δέρματος

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας που να έχει οδηγήσει σε οξείες κλινικές εκδηλώσεις. Παρ' όλα αυτά, όπως ισχύει και για οποιαδήποτε άλλη φαρμακολογικά δραστική ουσία, ενδείκνυται συμπτωματική θεραπεία με συχνό έλεγχο των ζωτικών σημείων, καθώς και στενή παρακολούθηση του ασθενή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ιντερφερόνη άλφα-2b, κωδικός ATC: L03AB05

Το IntronA είναι ένα στείρο, σταθερό σκεύασμα ιντερφερόνης άλφα-2b υψηλής καθαρότητας, που παράγεται με τεχνικές ανασυνδυασμού του DNA. Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b είναι μια υδατοδιαλυτή πρωτεΐνη με ένα μοριακό βάρος περίπου 19.300 daltons. Λαμβάνεται από έναν κλώνο E. coli, που φέρει πλασμίδιο υβριδοποιημένο με γονίδιο άλφα-2b ιντερφερόνης από ανθρώπινα λευκοκύτταρα και το οποίο έχει παρασκευασθεί με μεθόδους γενετικής μηχανικής.

Η δραστηριότητα του IntronA εκφράζεται σε IU, όπου 1mg ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b πρωτεΐνης αντιστοιχεί σε $2,6 \times 10^8$ IU. Οι Διεθνείς Μονάδες (IU) καθορίζονται μετά από σύγκριση της δραστηριότητας της ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b με τη δραστηριότητα του διεθνούς προτύπου παρασκευάσματος αναφοράς της ανθρώπινης λευκοκυτταρικής ιντερφερόνης, που έχει καθιερωθεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας.

Οι ιντερφερόνες αποτελούν μια οικογένεια μικρών πρωτεϊνικών μορίων με μοριακά βάρη που κυμαίνονται από 15.000 έως 21.000 daltons περίπου. Παράγονται και εκκρίνονται από κύτταρα ως απάντηση σε διάφορες ιογενείς λοιμώξεις ή σε διάφορους συνθετικούς και βιολογικούς επαγωγείς. Έχουν προσδιορισθεί τρεις κύριες κατηγορίες ιντερφερονών: άλφα, βήτα και γάμμα. Οι τρεις κύριες αυτές κατηγορίες δεν είναι από μόνες τους ομοιογενείς και μπορεί να περιέχουν αρκετά διαφορετικά μοριακά είδη ιντερφερονών. Έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη άνω των 14 γενετικά διαφορετικών ανθρώπινων άλφα ιντερφερονών. Το IntronA έχει ταξινομηθεί ως ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

Οι ιντερφερόνες ασκούν τις κυτταρικές τους δράσεις κατόπιν σύνδεσής τους με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς πάνω στην κυτταρική επιφάνεια. Οι υποδοχείς της ανθρώπινης ιντερφερόνης, όπως απομονώνονται από λεμφοβλαστοειδή (Daudi) κύτταρα του ανθρώπου, διαπιστώνεται ότι είναι σε υψηλό βαθμό ασύμμετρες πρωτεΐνες. Εμφανίζουν εκλεκτικότητα για τις ιντερφερόνες του ανθρώπου, αλλά όχι του ποντικού, γεγονός που υποδηλώνει ειδικότητα ως προς το είδος προέλευσης. Μελέτες με άλλες ιντερφερόνες έχουν καταδείξει ειδικότητα του είδους. Όμως ορισμένα είδη πιθήκων, π.χ. οι πίθηκοι rhesus, είναι ευαίσθητοι σε φαρμακοδυναμική διέγερση κατά την έκθεσή τους σε ανθρώπινες τύπου 1 ιντερφερόνες.

Τα αποτελέσματα αρκετών μελετών δείχνουν ότι, αφότου η ιντερφερόνη προσδεθεί στην κυτταρική μεμβράνη, διεγείρεται μια πολύπλοκη διαδοχή ενδοκυτταρικών γεγονότων μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται η επαγωγή ορισμένων ενζύμων. Πιστεύεται ότι η διεργασία αυτή, είναι τουλάχιστον εν μέρει υπεύθυνη για τις ποικίλες κυτταρικές ανταποκρίσεις της ιντερφερόνης συμπεριλαμβανομένων της αναστολής της αντιγραφής του ιού μέσα στα μολυσμένα από ιό κύτταρα, της καταστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και για μια σειρά ανοσοτροποποιητικών δράσεων,

όπως η διέγερση της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας των μακροφάγων και η επαύξηση της ειδικής κυτταροτοξικότητας των λεμφοκυττάρων για συγκεκριμένα κύτταρα. Οποιαδήποτε από τις ανωτέρω δράσεις ή και όλες μαζί, συμβάλλουν στην επίτευξη των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της ιντερφερόνης.

Σε μελέτες που έγιναν με συστήματα καλλιέργειών από ζωικά και ανθρώπινα κύτταρα καθώς και με ξενομοσχεύματα ανθρωπίνων όγκων σε πειραματόζωα αποδείχθηκε ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b εμφανίζει ανασταλτική επί του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αντνεοπλασματική δράση και σημαντική ανοσοτροποποιητική δράση *in vitro*.

Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b αναστέλλει επίσης την αντιγραφή του ιού *in vitro* και *in vivo*. Αν και ο ακριβής τρόπος αντιικής δράσης της ιντερφερόνης άλφα-2b δεν είναι γνωστός, φαίνεται ότι η ιντερφερόνη τροποποιεί τον μεταβολισμό των κυττάρων του ξενιστή. Αυτή η δράση αναστέλλει την αντιγραφή του ιού, ή εάν συνεχίζεται η αντιγραφή, τα ιικά σωματίδια που σχηματίζονται, δεν έχουν την ικανότητα να εξέλθουν από το κύτταρο.

Χρόνια ηπατίτιδα Β

Η τρέχουσα κλινική εμπειρία σε ασθενείς που παραμένουν σε ιντερφερόνη άλφα-2b για 4 έως 6 μήνες υποδεικνύει ότι η θεραπεία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα κάθαρση του HBV-DNA του ορού. Έχει παρατηρηθεί μια βελτίωση στην ιστολογική εικόνα του ήπατος. Σε ενήλικες ασθενείς με απώλεια του HbeAg και του HBV-DNA, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η ιντερφερόνη άλφα-2b (6 εκατομμύρια IU/m² 3 φορές την εβδομάδα για 6 μήνες) χορηγήθηκε σε παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα Β. Λόγω μιας μεθοδολογικής ατέλειας, δεν μπορούσε ναδειχθεί αποτελεσματικότητα. Επιπλέον σε παιδιά που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη άλφα-2b παρατηρήθηκαν μειωμένος ρυθμός ανάπτυξης και μερικές περιπτώσεις κατάθλιψης.

Χρόνια ηπατίτιδα C σε ενήλικες ασθενείς

Σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν ιντερφερόνη σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, το επιτυγχανόμενο ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης είναι 47 %. Ανώτερη αποτελεσματικότητα έχειδειχθεί με το συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης με ριμπαβιρίνη (ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης 61 % επιτευχθέν σε μια μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μια δόση ριμπαβιρίνης > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Το IntronA, μόνο και σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, μελετήθηκε σε 4 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές Φάσης III, επί 2.552 ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενης θεραπείας με ιντερφερόνη. Οι δοκιμές συνέκριναν την αποτελεσματικότητα του IntronA, όταν χρησιμοποιείται μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Ως αποτελεσματικότητα ορίστηκε η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση, 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Οι ασθενείς που θα μπορούσαν να επιλεγούν για τις δοκιμές αυτές, είχαν χρόνια ηπατίτιδα C, επιβεβαιωμένη με θετική μέτρηση αντίδρασης αλύσου πολυμεράσης για HCV-RNA (PCR) (> 100 αντίγραφα/ml), βιοψία ήπατος συμβατή με ιστολογική διάγνωση χρόνιας ηπατίτιδας χωρίς καμία άλλη αιτία για χρόνια ηπατίτιδα και μη φυσιολογική ALT του ορού.

Το IntronA χορηγήθηκε σε δόση 3 εκατομμυρίων IU 3 φορές την εβδομάδα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Η πλειοψηφία των ασθενών σε αυτές τις κλινικές δοκιμές έλαβε θεραπεία για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για επιπλέον 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας για τον προσδιορισμό της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης. Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζονται τα ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης θεραπευτικών ομάδων που έλαβαν αγωγή με IntronA μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα έτος (από δύο μελέτες).

Η ταυτόχρονη χορήγηση του IntronA με ριμπαβιρίνη αύξησε κατά τουλάχιστον δύο φορές την αποτελεσματικότητα του IntronA, για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή. Ο γονότυπος του HCV και το ιικό φορτίο στην έναρξη της θεραπείας είναι προγνωστικοί παράγοντες που είναι γνωστοί ότι επηρεάζουν τα ποσοστά της ανταπόκρισης. Το αυξημένο ποσοστό ανταπόκρισης του συνδυασμού του IntronA + ριμπαβιρίνη, συγκρινόμενο με το IntronA μόνο του, διατηρείται σε όλες τις υποομάδες. Το σχετικό όφελος της

συνδυασμένης θεραπείας με IntronA + ριμπαβιρίνη είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην υποομάδα των ασθενών που είναι περισσότερο δύσκολο να αντιμετωπισθούν (γονότυπος 1 και υψηλό ιικό φορτίο) (**Πίνακας 3**).

Τα ποσοστά ανταπόκρισης σ' αυτές τις δοκιμές αυξάνονταν με τη συμμόρφωση. Άσχετα με το γονότυπο, οι ασθενείς που έλαβαν IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και έλαβαν $\geq 80\%$ της αγωγής τους είχαν υψηλότερη παρατεταμένη ανταπόκριση 6 μήνες μετά από 1 έτους θεραπεία σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν $< 80\%$ της θεραπείας τους (56 % έναντι 32 % στην δοκιμή C/I98-580).

Πίνακας 3 Ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης με IntronA + ριμπαβιρίνη (ένας χρόνος θεραπείας) ανά γονότυπο και ιικό φορτίο			
Γονότυπος HCV	I N=503 C95-132/I95-143	I/P N=505 C95-132/I95-143	I/P N=505 C/I98-580
Όλοι οι γονότυποι	16 %	41 %	47 %
Γονότυπος 1	9 %	29 %	33 %
Γονότυπος 1 ≤ 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	25 %	33 %	45 %
Γονότυπος 1 > 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	3 %	27 %	29 %
Γονότυπος 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα)

I/P IntronA (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg/ημέρα)

Ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV

Δύο δοκιμές έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV και HCV. Συνολικά, και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν IntronA συν ριμπαβιρίνη, ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν απ' ό,τι οι ασθενείς που έλαβαν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b με ριμπαβιρίνη. Η ανταπόκριση στη θεραπεία και στις δύο αυτές δοκιμές παρουσιάζεται στον **Πίνακα 4**. Η Μελέτη 1 (RIBAVIC, P01017) ήταν μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη στην οποία ήταν ενταγμένοι 412 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν συν-λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 $\mu\text{g/kg/εβδομάδα}$) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) ή IntronA (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) για 48 εβδομάδες με περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών. Η Μελέτη 2 (P02080) ήταν μια τυχαιοποιημένη, μελέτη ενός κέντρου στην οποία ήταν ενταγμένοι 95 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν συν-λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 $\mu\text{g/εβδομάδα}$ βάσει σωματικού βάρους) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους) ή IntronA (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ ημέρα βάσει σωματικού βάρους). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 48 εβδομάδες με περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών με εξαίρεση τους ασθενείς με λοίμωξη με γονότυπους 2 ή 3 και ιικό φορτίο < 800.000 IU/ml (Amplicor) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες με περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών.

Πίνακας 4 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση βάσει γονοτύπου μετά το IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη έναντι πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV						
	Μελέτη 1¹			Μελέτη 2²		
	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	IntronA (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	τιμή p ^α	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 ^γ μg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg) ^δ	IntronA (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg) ^δ	τιμή p ^β
Όλοι οι ασθενείς	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Γονότυπος 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Γονότυπος 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = εκατομμύρια διεθνών μονάδων, TIW = τρεις φορές την εβδομάδα.

α: τιμή p βάσει του τεστ Cochran-Mantel Haenszel χ^2 .

β: τιμή p βάσει του τεστ χ^2 .

γ: άτομα < 75 kg έλαβαν 100 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και άτομα ≥ 75 kg έλαβαν 150 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

δ: η δοσολογία της ριμπαβιρίνης ήταν 800 mg για ασθενείς < 60 kg, 1.000 mg για ασθενείς 60-75 kg και 1.200 mg για ασθενείς > 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(15): F27-F36.

Ασθενείς που υποτροπίασαν

Ένα σύνολο 345 ασθενών που υποτροπίασαν μετά από θεραπεία με ιντερφερόνη έλαβαν θεραπεία σε δύο κλινικές δοκιμές με μονοθεραπεία με IntronA ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σ' αυτούς τους ασθενείς, η προσθήκη της ριμπαβιρίνης στο IntronA αύξησε κατά 10 φορές την αποτελεσματικότητα του IntronA χρησιμοποιούμενου μόνου στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (48,6 % έναντι 4,7 %). Αυτή η ενίσχυση της αποτελεσματικότητας περιλάμβανε απώλεια του HCV του ορού (< 100 αντίγραφα/ml με PCR), βελτίωση στη ηπατική φλεγμονή, και επάνοδο της ALT στις φυσιολογικές τιμές και διατηρείτο όταν μετρήθηκε 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

Σε μια μεγάλη μελέτη, 1.071 ασθενείς εντάχθηκαν μετά τη θεραπεία σε μια προγενέστερη μελέτη με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b ή με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b/ριμπαβιρίνη για να αξιολογηθεί η ανθεκτικότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στα κλινικά αποτελέσματα. 462 ασθενείς συμπλήρωσαν τουλάχιστον 5 χρόνια μακροχρόνιας παρακολούθησης και μόνο 12 «παρατεταμένως ανταποκριθέντες» από τους 492 υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 χρόνια για όλους τους ασθενείς είναι 97 % με ένα 95 % Διάστημα Εμπιστοσύνης [95 %, 99 %]. Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) μετά τη θεραπεία χρόνιας HCV με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας υποχώρηση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «ίαση» από χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών επεισοδίων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου ηπατοκαρκινώματος).

Χρόνια ηπατίτιδα C σε παιδιατρικό και εφηβικό πληθυσμό

Έχουν διεξαχθεί τρεις κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους, δύο με απλή ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη και μία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη. Οι ασθενείς που έλαβαν IntronA συν ριμπαβιρίνη ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν από τους ασθενείς που έλαβαν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 16 ετών με αντιρροπούμενη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA (που αξιολογήθηκε από ένα κεντρικό εργαστήριο που χρησιμοποιεί μια τεχνική RT-PCR βασισμένη στην έρευνα) εντάχθηκαν σε δύο πολυκεντρικές μελέτες και έλαβαν IntronA 3 MIU/m² 3 φορές εβδομαδιαίως και ριμπαβιρίνη 15 mg/kg ανά ημέρα για 1 έτος και ακολούθησε εξαμηνιαία παρακολούθηση μετά τη θεραπεία. Συνολικά εντάχθηκαν 118 ασθενείς: 57 % άρρενες, 80 % Καυκάσιοι, και 78 % με γονότυπο 1, 64 % ηλικίας ≤ 12 ετών. Ο ενταγμένος πληθυσμός αποτελείτο κυρίως από παιδιά με ήπια έως μέτρια ηπατίτιδα C. Στις δύο πολυκεντρικές δοκιμές τα ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης στα παιδιά και τους εφήβους ήταν παρόμοια με αυτά των ενηλίκων. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε αυτές τις δύο πολυκεντρικές δοκιμές για παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου, και την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 4.8).

Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 5**.

Πίνακας 5 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση σε παιδιά και εφήβους χωρίς προηγούμενη θεραπεία	
	IntronA 3 MIU/m² 3 φορές την εβδομάδα + ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα
Συνολική ανταπόκριση ^a (n=118)	54 (46 %)*
Γονότυπος 1 (n=92)	33 (36 %)*
Γονότυπος 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Αριθμός (%) ασθενών

^aΟρίζεται ως το HCV-RNA κάτω από το όριο ανίχνευσης με τεχνική βασισμένη στη μέθοδο RT-PCR στο τέλος της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

Σε μια πενταετή, μη παρεμβατική, μελέτη μακροχρόνιας παρακολούθησης εντάχθηκαν 97 παιδιατρικοί ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C μετά τη θεραπεία στις δύο πολυκεντρικές δοκιμές με απλή ιντερφερόνη. Το εβδομήντα τοις εκατό (68/97) των ατόμων που εντάχθηκαν ολοκλήρωσε αυτή τη μελέτη εκ των οποίων το 75 % (42/56) είχε παρατεταμένη ανταπόκριση. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί ετησίως η σταθερότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στην κλινική έκβαση για ασθενείς που είχαν παρατεταμένη ανταπόκριση 24 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας των 48 εβδομάδων με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Όλοι εκτός από έναν από τους παιδιατρικούς ασθενείς παρέμειναν με παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας παρακολούθησης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b συν ριμπαβιρίνη. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 χρόνια είναι 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] για παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Επιπλέον, το 98 % (51/52) με φυσιολογικά επίπεδα ALT την εβδομάδα παρακολούθησης 24 διατήρησε τα φυσιολογικά επίπεδα ALT στην τελευταία του επίσκεψη. Η SVR μετά τη θεραπεία της χρόνιας HCV με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b με ριμπαβιρίνη οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας υποχώρηση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «ίαση» από τη χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών συμβαμάτων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου του ηπατοκαρκινώματος).

Αποτελέσματα από την κλινική δοκιμή που διεξήχθη με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη

Σε μια πολυκεντρική δοκιμή παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 17 ετών με αντιρροπούμενη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA έλαβαν θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b 60 μg/m² συν ριμπαβιρίνη 15 mg/kg ανά ημέρα μία φορά την εβδομάδα για 24 ή 48 εβδομάδες, βάσει γονότυπου HCV και ιικό φορτίο στην έναρξη θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς επρόκειτο να παρακολουθηθούν για 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Ένα σύνολο 107 ασθενών έλαβαν θεραπεία εκ των οποίων 52 % ήταν θήλειες, 89 % Καυκάσιοι, 67 % με HCV Γονότυπο 1 και 63 % ηλικίας < 12 ετών. Ο ενταγμένος πληθυσμός αποτελούνταν κυρίως από παιδιά με ήπια προς μέτρια ηπατίτιδα C. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου και της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού της πεγκιντερφερόνης άλφα-2b με ριμπαβιρίνη πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. τις ΠΧΠ της πεγκιντερφερόνης άλφα-2b και της ριμπαβιρίνης παράγραφο 4.4). Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 6**.

Πίνακας 6 Ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (n ^{a,b} (%)) σε παιδιά που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και σε εφήβους κατά γονότυπο και διάρκεια θεραπείας – Όλα τα άτομα n = 107		
	24 εβδομάδες	48 εβδομάδες
Όλοι οι γονότυποι	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Γονότυπος 1	-	38/72 (53 %)
Γονότυπος 2	14/15 (93 %)	-
Γονότυπος 3 ^γ	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Γονότυπος 4	-	4/5 (80 %)

α: Η ανταπόκριση στη θεραπεία ορίστηκε ως μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στις 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία, ελάχιστο όριο ανίχνευσης = 125 IU/ml.

β: n = αριθμός των ανταποκριθέντων/αριθμός των ατόμων με δεδομένο γονότυπο και καθορισμένη διάρκεια θεραπείας.

γ: Οι ασθενείς με γονότυπο 3 χαμηλό ιικό φορτίο (< 600.000 IU/ml) έλαβαν θεραπεία 24 εβδομάδων ενώ αυτοί με γονότυπο 3 και υψηλό ιικό φορτίο (≥ 600.000 IU/ml) έλαβαν θεραπεία 48 εβδομάδων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του IntronA μελετήθηκε σε υγιείς εθελοντές μετά από τη χορήγηση μεμονωμένων δόσεων 5 εκατομμυρίων IU/m² και 10 εκατομμύρια IU υποδορίως, των 5 εκατομμυρίων IU/m² χορηγούμενων ενδομυϊκά και ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Οι μέσες συγκεντρώσεις ιντερφερόνης στον ορό, μετά την υποδόρια και την ενδομυϊκή χορήγησή της, ήταν παρόμοιες. Η C_{max} σημειώθηκε τρεις έως 12 ώρες μετά τη χορήγηση της χαμηλότερης δόσης και έξι έως οκτώ ώρες μετά τη χορήγηση της υψηλότερης δόσης. Οι χρόνοι ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης, μετά από την χορήγησή της, ήταν περίπου δύο έως τρεις ώρες και έξι έως επτά ώρες αντιστοίχως. Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έφευγαν κάτω από τα όρια ανίχνευσης 16 και 24 ώρες αντιστοίχως μετά την ένεση του φαρμάκου. Τόσο με την υποδόρια όσο και με την ενδομυϊκή χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου υπερέβαινε το 100 %.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έφθαναν στο μέγιστο (135 έως 273 IU/ml) κατά το πέρας της έγχυσης, στη συνέχεια μειώθηκαν με ελαφρώς ταχύτερο ρυθμό απ' ό,τι μετά την υποδόρια ή ενδομυϊκή χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και έφευγαν κάτω από τα όρια ανίχνευσης τέσσερις ώρες μετά την έγχυση. Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης ήταν περίπου δύο ώρες.

Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στα ούρα ήταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης, μετά την χορήγηση της ιντερφερόνης και με τις τρεις οδούς χορήγησης.

Στις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν υπό την εποπτεία της Schering-Plough, έγινε έλεγχος στα δείγματα ορού των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε IntronA, για την ανίχνευση παραγόντων που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης. Οι παράγοντες που εξουδετερώνουν τη δράση της

ιντερφερόνης είναι αντισώματα τα οποία εξουδετερώνουν την αντιική δράση της ιντερφερόνης. Η κλινική συχνότητα ανάπτυξης εξουδετερωτικών παραγόντων στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με συστηματική χορήγηση ήταν στους καρκινοπαθείς 2,9% και στους ασθενείς που έπασχαν από ηπατίτιδα 6,2 %. Οι ανιχνεύσιμοι τίτλοι είναι χαμηλοί σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις και δεν σχετίζονται κατά κανόνα με απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης ή με οποιοδήποτε άλλο αυτοάνοσο φαινόμενο. Στους ασθενείς με ηπατίτιδα, δεν παρατηρήθηκε απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης, προφανώς λόγω των χαμηλών τίτλων.

Παιδιατρικός και εφηβικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλών δόσεων από IntronA και καψάκια ριμπαβιρίνης σε παιδιά και εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C, ηλικίας μεταξύ 5 και 16 ετών συνοψίζονται στον **Πίνακα 7**. Οι φαρμακοκινητικές του IntronA και της ριμπαβιρίνης (τιτλοποιημένη δόση) είναι παρόμοιες σε ενήλικες και παιδιά ή εφήβους.

Πίνακας 7 Μέση τιμή (% CV) φαρμακοκινητικών παραμέτρων πολλαπλών δόσεων για το IntronA και ριμπαβιρίνη σε καψάκια όταν χορηγούνται σε παιδιά ή εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C		
Παράμετρος	Ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα σε 2 διαιρεμένες δόσεις (n = 17)	IntronA 3 MU/m ² 3 φορές την εβδομάδα (n = 54)
T _{max} (hr)	1.9 (83)	5.9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Κάθαρση l/hr/kg	0.27 (27)	Δεν ελέγχθηκε

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) για τη ριμπαβιρίνη, AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) για το IntronA

Μεταφορά στο σπερματικό υγρό

Έχει μελετηθεί η μεταφορά της ριμπαβιρίνης στο σπέρμα. Η συγκέντρωση της ριμπαβιρίνης στο σπερματικό υγρό είναι περίπου δύο φορές υψηλότερη σε σύγκριση με τη συγκέντρωσή της στον ορό. Ωστόσο, έχει εκτιμηθεί η συστηματική έκθεση στη ριμπαβιρίνη μιας θήλεος συντρόφου έπειτα από σεξουαλική επαφή με ασθενή που έχει λάβει θεραπεία με ριμπαβιρίνη και παραμένει εξαιρετικά περιορισμένη σε σύγκριση με τη θεραπευτική συγκέντρωση της ριμπαβιρίνης στο πλάσμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αν και η ιντερφερόνη γενικά αναγνωρίζεται ότι έχει δράση ειδική στα είδη, έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας σε πειραματόζωα. Ενέσεις ανθρώπινης ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b για έως και τρεις μήνες δεν έχουν δείξει στοιχεία τοξικότητας σε ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια. Η ημερήσια χορήγηση σε cynomolgus πιθήκους με 20 x 10⁶ IU/kg/ημέρα για 3 μήνες δεν προκάλεσε αξιοσημείωτη τοξικότητα. Δεν εμφανίστηκε τοξικότητα σε πιθήκους που χορηγήθηκαν 100 x 10⁶ IU/kg/ημέρα για 3 μήνες.

Σε μελέτες με χρήση ιντερφερόνης σε μη-ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά, παρατηρήθηκαν διαταραχές του καταμήνιου κύκλου (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα αποτελέσματα από μελέτες αναπαραγωγής που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b δεν έχει τερατογόνο δράση σε αρουραίους και σε κουνέλια, ούτε επηρεάζει δυσμενώς την κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή την αναπαραγωγική ικανότητα των απογόνων αρουραίων που έλαβαν θεραπεία. Η ιντερφερόνη άλφα-2b, απεδείχθη ότι έχει δράση που προκαλεί εκτρώσεις επί του *Macaca mulatta* (πίθηκοι rhesus) σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων IU/m². Έκτρωση παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες δόσης (7,5 εκατομμύρια, 15 εκατομμύρια και 30 εκατομμύρια IU/kg) και ήταν στατιστικά σημαντική έναντι του ελέγχου, στις ομάδες μέσης και υψηλής δόσης (αντιστοιχούσα σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων IU/m²). Υψηλές δόσεις άλλων μορφών ιντερφερονών άλφα και

βήτα είναι γνωστό ότι προκαλούν ανωορρηκτικά και εκτρωσιογόνα αποτελέσματα επί των πιθήκων rhesus, τα οποία είναι ανάλογα με τη δόση.

Μελέτες μεταλλαξιογόνου δράσης με ιντερφερόνης άλφα-2b δεν απεκάλυψαν ανεπιθύμητα αποτελέσματα.

IntronA συν ριμπαβιρίνη

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε νεαρά πειραματόζωα για να εξετασθούν οι επιδράσεις της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b στην ανάπτυξη, την εξέλιξη, τη σεξουαλική ωρίμαση, και τη συμπεριφορά. Προκλινικά αποτελέσματα τοξικότητας της νεανικής ηλικίας έχουν δείξει μια μικρή, σχετιζόμενη με τη δόση μείωση στη συνολική ανάπτυξη στους νεαρούς επίμυες που έλαβαν ριμπαβιρίνη (βλ. παράγραφο 5.3 της ΠΧΠ του RebetoI αν το IntronA πρόκειται να χορηγηθεί σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανυδρο φωσφορικό δινάτριο
Νάτριο φωσφορικό δισόξινο μονοϋδρικό
Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας
Νάτριο χλωριούχο
μ-κρεσόλη
Πολυσορβικό 80
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες.

Εντός της διάρκειας ζωής του, όταν πρόκειται να μεταφερθεί, το διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί στους 25°C και κάτω για μια περίοδο έως και επτά ημερών πριν από τη χρήση. Το IntronA μπορεί να τοποθετηθεί ξανά στο ψυγείο οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου των επτά ημερών. Εάν το προϊόν δεν ανασυσταθεί κατά τη διάρκεια αυτών των επτά ημερών, δεν μπορεί να τοποθετηθεί εκ νέου στο ψυγείο για μια νέα περίοδο αποθήκευσης και πρέπει να απορριφθεί.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

1 ml διαλύματος (που αντιστοιχεί σε 10 MIU) περιέχεται σε ένα φιαλίδιο μίας δόσης (γυαλί τύπου I) με ένα πώμα εισχώρησης (αλοβουτυλικό ελαστικό) σε μια κάψα τύπου flip-off (αλουμίνιο) με ένα πώμα (πολυπροπυλένιο).

Το IntronA διατίθεται ως:

- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου
- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου, 1 σύριγγας ένεσης των 2 ml, 1 βελόνης σύριγγας και 1 επιθέματος καθαρισμού

- Συσκευασία των 6 φιαλιδίων, 6 συριγγών ένεσης των 2 ml, 6 βελόνων σύριγγας και 6 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 2 φιαλιδίων, 12 συριγγών ένεσης των 2 ml, 12 βελόνων σύριγγας και 12 επιθεμάτων καθαρισμού

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Το IntronA ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα μπορεί να ενεθεί αμέσως μετά την αναρρόφηση των κατάλληλων δόσεων από το φιαλίδιο με μια στείρα σύριγγα ένεσης.

Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χρήση του προϊόντος χορηγούνται με το φύλλο οδηγιών χρήσης (αναφερθείτε στο «Πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση IntronA»).

Προετοιμασία του IntronA για ενδοφλέβια έγχυση: Το διάλυμα για έγχυση πρέπει να προετοιμαστεί πριν από τη χρήση. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιοδήποτε μέγεθος φιαλιδίου για να μετρηθεί η απαιτούμενη δόση. Παρ' όλα αυτά, η τελική συγκέντρωση της ιντερφερόνης στο διάλυμα χλωριούχου νατρίου δεν πρέπει να είναι λιγότερο από 0,3 εκατομμύρια IU/ml. Η κατάλληλη δόση του IntronA αναρροφάται από το(τα) φιαλίδιο(α), προστίθεται σε 50 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) μέσα σε μια σακούλα PVC ή σε γυάλινη φιάλη για ενδοφλέβια χρήση και χορηγείται μέσα σε 20 λεπτά.

Κανένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν δεν μπορεί να εγχύεται ταυτόχρονα με το IntronA.

Όπως με όλα τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα, πριν από τη χορήγηση ελέγξτε οπτικά το IntronA ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα για ύπαρξη τυχόν σωματιδιακής ύλης και αποχρωματισμό. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να απορρίπτεται μετά την αφαίρεση της δόσης και σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 9 Μαρτίου 2000
 Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 9 Μαρτίου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IntronA 18 εκατομμύρια IU/3 ml ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο του ενέσιμου ή προς έγχυση διαλύματος περιέχει 18 εκατομμύρια IU ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b παραχθείσας με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε *E. coli*, σε 3 ml διαλύματος.

Ένα ml διαλύματος περιέχει 6 εκατομμύρια IU ιντερφερόνης άλφα-2b.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα.
Διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Χρόνια ηπατίτιδα Β

Θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β συνδεδεμένη με απόδειξη αντιγραφής του ιού της ηπατίτιδας Β (παρουσία DNA του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV-DNA) και αντιγόνου ηπατίτιδας Β (HbeAg), αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) και ιστολογικά αποδεδειγμένη ενεργό ηπατική φλεγμονή και/ή ίνωση.

Χρόνια ηπατίτιδα C

Πριν την έναρξη της θεραπείας με IntronA, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα αποτελέσματα από τις κλινικές δοκιμές που συγκρίνουν το IntronA με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (βλ. παράγραφο 5.1).

Ενήλικες ασθενείς

Το IntronA ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν αυξημένες τρανσαμινάσες χωρίς άρση της ηπατικής αντιρρόπησης και που είναι θετικοί στο RNA του ιού της ηπατίτιδας C (HCV-RNA) (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο καλύτερος τρόπος χρήσης του IntronA σε αυτήν την ένδειξη είναι σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι

Το IntronA ενδείκνυται, για θεραπευτική αγωγή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για τη θεραπεία παιδιών ηλικίας 3 ετών και άνω και εφήβων, οι οποίοι έχουν χρόνια ηπατίτιδα C, χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αντιμετώπιση, χωρίς άρση της ηπατικής αντιρρόπησης, και οι οποίοι είναι θετικοί στο HCV-RNA.

Όταν αποφασίζεται να μην παραταθεί η θεραπεία μέχρι την ενηλικίωση, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι η θεραπεία συνδυασμού προκάλεσε αναστολή της ανάπτυξης, η οποία οδήγησε σε μειωμένο τελικό ύψος ενήλικα σε μερικούς ασθενείς.

Η απόφαση για θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται ανά περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων

Θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα.

Χρόνια μυελογενής λευχαιμία

Μονοθεραπεία

Θεραπευτική αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με χρόνια μυελογενή λευχαιμία θετική στο χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας ή χρωμοσωματική μετατόπιση bcr/abl.

Η κλινική εμπειρία δείχνει ότι στην πλειονότητα των αντιμετωπισθέντων θεραπευτικά ασθενών επιτυγχάνεται αιματολογική και κυτταρογενετική μείζων/ελάσσων ανταπόκριση. Η μέγιστη κυτταρογενετική ανταπόκριση καθορίζεται με $< 34\%$ Ph+ λευχαιμικά κύτταρα στο μυελό των οστών, ενώ μια ελάχιστη ανταπόκριση είναι $\geq 34\%$, αλλά $< 90\%$ Ph+ κύτταρα στο μυελό.

Συνδυασμένη θεραπεία

Έχειδειχθεί ότι ο συνδυασμός ιντερφερόνης άλφα-2b και κυτταραβίνης (Ara-C) χορηγούμενος κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 μηνών της θεραπείας αυξάνει σημαντικά το βαθμό της μέγιστης κυτταρογενετικής ανταπόκρισης και επιμηκύνει σημαντικά την ολική επιβίωση στα τρία χρόνια, όταν συγκρίνεται με τη μονοθεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b.

Πολλαπλό μύελωμα

Ως αγωγή συντήρησης στους ασθενείς στους οποίους έχει επιτευχθεί αντικειμενική ύφεση της νόσου (άνω του 50 % μείωση της πρωτεΐνης του μυελώματος) μετά την αρχική χημειοθεραπεία εφόδου.

Η τρέχουσα κλινική εμπειρία δείχνει ότι η θεραπεία συντήρησης με ιντερφερόνη άλφα-2b παρατείνει τη φάση σταθεροποίησης. Όμως, δεν έχει σαφώς τεκμηριωθεί η επίδραση της θεραπείας στη συνολική επιβίωση.

Οζώδες λέμφωμα

Θεραπευτική αντιμετώπιση οζωδών λεμφωμάτων με υψηλό φορτίο όγκου, ως συμπληρωματική αγωγή μιας κατάλληλης συνδυασμένης χημειοθεραπείας εφόδου, όπως ενός χημειοθεραπευτικού σχήματος του τύπου CHOP. Ως υψηλό φορτίο όγκου καθορίζεται η ύπαρξη τουλάχιστον ενός εκ των κάτωθι: ευμεγέθους νεοπλαστικής μάζας ($> 7\text{ cm}$), διήθησης τριών ή περισσότερων λεμφαδενικών θέσεων (έκαστη μεγέθους $> 3\text{ cm}$), συστηματικών συμπτωμάτων (απώλεια βάρους $> 10\%$, πυρεξία $> 38^\circ\text{C}$ για περισσότερο από 8 ημέρες ή νυκτερινές εφιδρώσεις), σπληνομεγαλίας όπου ο κάτω πόλος του σπλήνα εξικνείται κάτωθεν νοητού οριζοντίου επιπέδου διερχομένου δια του ομφαλού, συνδρόμου απόφραξης ή συμπίεσης μείζονος σημασίας οργάνων, κογχικής ή επισκληριδίου διήθησης, ορώδης συλλογή ή λευχαιμίας.

Καρκινοειδής όγκος

Θεραπευτική αντιμετώπιση καρκινοειδών όγκων με λεμφαδενικές ή ηπατικές μεταστάσεις και με «καρκινοειδές σύνδρομο».

Κακόηθες μελάνωμα

Ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς οι οποίοι έχουν καταστεί ελεύθεροι νόσου μετά από χειρουργική επέμβαση, αλλά διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης συστηματικής υποτροπής της νόσου, π.χ. ασθενείς με πρωτοπαθή ή εξ υποτροπής (κλινική ή παθολογική) λεμφαδενική διήθηση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά από έναν γιατρό έμπειρο στο χειρισμό της νόσου.

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Πρέπει να επιλέγεται κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA για οποιαδήποτε ένδειξη, εκδηλωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες τροποποιείτε τη δόση ή διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί επιμονή ή καθ' υποτροπή δυσανεξία μετά την επαρκή προσαρμογή της δόσης, ή επιδείνωση της νόσου, διακόψτε τη θεραπεία με IntronA. Επαφίεται στην κρίση του θεράποντος γιατρού η δυνατότητα να χορηγεί ο ίδιος ο ασθενής τη συνιστώμενη δόση για θεραπευτικά σχήματα συντήρησης χορηγούμενα υποδορίως.

Χρόνια ηπατίτιδα Β

Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες κυμαίνεται μεταξύ 5 έως 10 εκατομμύρια IU χορηγούμενα υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) για χρονικό διάστημα 4 έως 6 μηνών.

Σε περίπτωση εμφάνισης αιματολογικών διαταραχών, η χορηγούμενη δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 50 % (λευκά αιμοσφαίρια $< 1.500/\text{mm}^3$, κοκκιοκύτταρα $< 1.000/\text{mm}^3$, αιμοπετάλια $< 100.000/\text{mm}^3$). Σε περίπτωση σοβαρής λευκοπενίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί ($< 1.200/\text{mm}^3$), σοβαρή ουδετεροπενία ($< 750/\text{mm}^3$) ή σοβαρή θρομβοπενία ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Για όλους τους ασθενείς, εάν δεν παρατηρηθεί βελτίωση του HBV-DNA στον ορό μετά από θεραπεία διάρκειας τριών έως τεσσάρων μηνών (στη μέγιστη ανεκτή δόση), διακόψτε τη θεραπεία IntronA.

Χρόνια ηπατίτιδα C

Ενήλικες

Το IntronA χορηγείται υποδορίως, σε δόση 3 εκατομμυρίων IU, τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη ημέρα) σε ενήλικες ασθενείς, είτε όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι

Το IntronA 3 MIU/m² χορηγείται υποδόρια 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη ημέρα) σε συνδυασμό με καψάκια ή πόσιμο διάλυμα ριμπαβιρίνης χορηγούμενης από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις καθημερινά με τροφή (πρωί και βράδυ).

(Βλ. ΠΧΠ για τα καψάκια ριμπαβιρίνης για τη δόση ριμπαβιρίνης σε καψάκια και κατευθυντήριες γραμμές τροποποίησης δόσης για θεραπεία συνδυασμού. Για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν $< 47 \text{ kg}$, ή δεν είναι σε θέση να καταπιούν καψάκια, βλ. ΠΧΠ για πόσιμο διάλυμα ριμπαβιρίνης.)

Ασθενείς που υποτροπιάζουν (ενήλικες)

Το IntronA χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Με βάση τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πρώτη φορά (ενήλικες)

Η αποτελεσματικότητα του IntronA ενισχύεται όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Το IntronA θα πρέπει να χορηγείται μόνο του κυρίως στην περίπτωση μη ανοχής ή αντένδειξης στη ριμπαβιρίνη.

- IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη

Με βάση τα δεδομένα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 12 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες τουλάχιστον.

Σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν αρνητικό HCV-RNA κατά τον 6 μήνα, και με ιικό γονότυπο 1 (όπως έχει προσδιορισθεί στο δείγμα πριν από τη θεραπευτική αγωγή) και υψηλό ιικό φορτίο πριν από τη θεραπευτική αγωγή, η θεραπευτική αγωγή, θα πρέπει να συνεχίζεται για άλλη μια περίοδο 6 μηνών (δηλ. συνολικά 12 μήνες).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν άλλοι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες (ηλικία > 40 ετών, άρρεν φύλο, γεφυροποιός ίνωση) για να παραταθεί η θεραπεία στους 12 μήνες.

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, ασθενείς οι οποίοι απέτυχαν να εμφανίσουν ιολογική ανταπόκριση μετά από 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού), δεν είχαν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού) έξι μήνες μετά τη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής).

- IntronA μόνο του

Η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας με μόνο IntronA, δεν έχει ακόμα καθοριστεί πλήρως, συνιστάται όμως μια θεραπεία μεταξύ 12 και 18 μηνών.

Συνιστάται όπως οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με μόνο IntronA επί 3 έως 4 μήνες τουλάχιστον και στο σημείο αυτό θα πρέπει να γίνεται προσδιορισμός της κατάστασης ως προς το HCV-RNA. Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται σε ασθενείς που εμφανίζουν αρνητικά HCV-RNA.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πρώτη φορά (παιδιά και έφηβοι)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του IntronA σε συνδυασμό με την ριμπαβιρίνη μελετήθηκε σε παιδιά και εφήβους που δεν είχαν θεραπευθεί προηγούμενα για χρόνια ηπατίτιδα C.

Διάρκεια της θεραπείας για παιδιά και εφήβους

- Γονότυπος 1: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 1 έτος. Οι ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ιολογική ανταπόκριση σε 12 εβδομάδες είναι ιδιαίτερα απίθανο να παρουσιάσουν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (αρνητική προγνωστική αξία 96 %). Συνεπώς, συνιστάται τα παιδιά και οι έφηβοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό IntronA/ριμπαβιρίνης να τερματίζουν τη θεραπεία εάν το HCV-RNA τους την εβδομάδα 12 πέσει $< 2 \log_{10}$ συγκριτικά με πριν τη θεραπεία, ή εάν έχουν ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα θεραπείας 24.
- Γονότυπος 2/3: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 24 εβδομάδες.

Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων

Η συνιστώμενη δόση είναι 2 εκατομμύρια IU/m², χορηγούμενα υποδόρια, τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) και για τους ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε σπληνεκτομή, και για τους ασθενείς οι οποίοι δεν υποβλήθηκαν σε σπληνεκτομή. Στους περισσότερους ασθενείς με λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων, ομαλοποίηση ενός ή περισσότερων αιματολογικών παραμέτρων παρατηρείται εντός διαστήματος ενός ή δύο μηνών από την αγωγή με IntronA. Η βελτίωση και στις τρεις αιματολογικές παραμέτρους (δηλαδή του αριθμού των κοκκιοκυττάρων, του αριθμού των αιμοπεταλίων και του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης) μπορεί να απαιτήσει 6 μήνες ή περισσότερο. Αυτό το σχήμα πρέπει να διατηρείται, εκτός και αν η νόσος αρχίσει να επιδεινώνεται γρήγορα, ή εκδηλωθεί σοβαρή δυσανεξία.

Χρόνια μυελογενής λευχαιμία

Η συνιστώμενη δόση του IntronA, είναι 4 έως 5 εκατομμύρια IU/m², χορηγούμενα υποδορίως ημερησίως. Έχει δείχθει ότι μερικοί ασθενείς ωφελήθηκαν από τη χορήγηση IntronA 5 εκατομμύρια IU/m² υποδορίως ημερησίως, σε συνδυασμό με κυτταραβίνη (Ara-C) 20 mg/m² χορηγούμενη υποδορίως ημερησίως επί 10 ημέρες τον μήνα (μέχρι μέγιστη ημερήσια δόση 40 mg). Όταν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων ελέγχεται, χορηγήστε τη μέγιστη ανεκτή δόση IntronA (4 έως 5 εκατομμύρια IU/m² ημερησίως) για να διατηρηθεί η αιματολογική ύφεση.

Η θεραπεία IntronA πρέπει να διακοπεί μετά από 8 έως 12 εβδομάδες θεραπείας εάν δεν επιτευχθεί τουλάχιστον μερική αιματολογική ύφεση ή κάποιο κλινικά σημαντικό κυτταρομειωτικό αποτέλεσμα.

Πολυπλό μυέλωμα

Αγωγή συντήρησης

Σε ασθενείς που βρίσκονται στη φάση σταθεροποίησης (> 50 % μείωση της πρωτεΐνης του μυελώματος) μετά την αρχική χημειοθεραπεία εφόδου, η ιντερφερόνη άλφα-2b μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία, υποδόρια, σε δόση των 3 εκατομμυρίων IU/m² τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα).

Οζώδες λέμφωμα

Ως συμπληρωματική αγωγή της χημειοθεραπείας, η ιντερφερόνη άλφα-2b μπορεί να χορηγηθεί υποδορίως, σε δόση των 5 εκατομμυρίων IU τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) για διάστημα 18 μηνών. Συνιστάται η εφαρμογή κάποιων χημειοθεραπευτικών σχημάτων του τύπου

CHOP, αλλά κλινική εμπειρία υπάρχει μόνο με το σχήμα CHVP (συνδυασμός κυκλοφωσφαμίδης, δοξορουβικίνης, τενιποζίδης και πρεδνιζολόνης).

Καρκινοειδής όγκος

Η συνήθης δόσης είναι 5 εκατομμύρια IU (3 έως 9 εκατομμύρια IU) χορηγούμενα υποδόρια τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα). Ασθενείς με προχωρημένη νόσο μπορεί να απαιτήσουν ημερήσια δόση 5 εκατομμυρίων IU. Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί προσωρινά κατά τη διάρκεια και μετά τη χειρουργική επέμβαση. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί για όσο χρονικό διάστημα ο ασθενής ανταποκρίνεται στη θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b.

Κακόηθες μελάνωμα

Ως θεραπεία εφόδου, η ιντερφερόνη άλφα-2b χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 20 εκατομμυρίων IU/m² ημερησίως για πέντε ημέρες την εβδομάδα και για χρονικό διάστημα τεσσάρων εβδομάδων. Η υπολογιζόμενη δόση της ιντερφερόνης άλφα-2b προστίθεται σε ενέσιμο διάλυμα γλυκώχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) και χορηγείται ως 20-λεπτη έγχυση (βλ. παράγραφο 6.6). Για θεραπεία συντήρησης, η συνιστώμενη δόση είναι 10 εκατομμύρια IU/m², χορηγούμενη υποδόρια τρεις ημέρες την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) για 48 εβδομάδες.

Εάν εμφανισθούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b, ειδικά εάν μειωθούν τα κοκκιοκύτταρα < 500/mm³ ή η αλανινική αμινοτρανσφεράση/ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (ALT/AST) αυξηθεί > 5 φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο, διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b πρέπει να ξαναρχίσει με το 50 % της προηγούμενης θεραπείας. Εάν η δυσανεξία επιμένει μετά την αναπροσαρμογή της δόσης ή εάν τα κοκκιοκύτταρα μειωθούν σε < 250/mm³ ή η ALT/AST αυξηθεί > 10 φορές πάνω από το φυσιολογικό όριο, διακόψτε τη θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b.

Αν και η βέλτιστη (ελάχιστη) δόση για πλήρες κλινικό όφελος είναι άγνωστη, οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με τη συνιστώμενη δόση, με μείωση της δόσης όσον αφορά την τοξικότητα, όπως ήδη περιγράφηκε.

Το IntronA μπορεί να χορηγηθεί χρησιμοποιώντας είτε γυάλινες ή πλαστικές σύριγγες για ενέσεις της μίας χρήσης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ιστορικό σοβαρής προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου, π.χ. μη ελεγχόμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, σοβαρές διαταραχές τύπου αρρυθμίας.
- Σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης αυτής που προκλήθηκε από μεταστάσεις.
- Επιληψία και/ή διαταραχή της λειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Χρόνια ηπατίτιδα με μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος.
- Χρόνια ηπατίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν ή έχουν λάβει πρόσφατα αγωγή με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, εκτός από τη βραχυχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών η οποία έχει τερματιστεί.
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα ή ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς μετά από μεταμόσχευση.
- Προϋπάρχουσα θυρεοειδική νόσος, εκτός αν αυτή μπορεί να ελεγχθεί με συμβατική θεραπεία.
- Συνδυασμός του IntronA με τελμιπιβουδίνη.

Παιδιά και έφηβοι

- Ύπαρξη, ή ιστορικό σοβαρής ψυχιατρικής κατάστασης, ειδικότερα σοβαρή κατάθλιψη, ιδεασμός αυτοκτονίας, ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη

Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ψυχιατρικές και από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)

Σοβαρές επιδράσεις στο ΚΝΣ, ιδιαίτερα κατάθλιψη, ιδεασμός αυτοκτονίας και απόπειρα αυτοκτονίας έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA, ακόμα και μετά τη διακοπή της θεραπείας κυρίως κατά τη διάρκεια της 6-μηνιας περιόδου παρακολούθησης. Μεταξύ των παιδιών και εφήβων υπό θεραπεία με IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ιδεασμός αυτοκτονίας ή απόπειρες αυτοκτονίας αναφέρθηκαν πιο συχνά έναντι των ενηλίκων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της αγωγής και κατά τη διάρκεια της εξάμηνιας παρακολούθησης μετά την αγωγή. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι παρουσίασαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία). Άλλες επιδράσεις στο ΚΝΣ που παρατηρήθηκαν με τις ιντερφερόνες άλφα συμπεριλάμβαναν επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων όπως ιδεασμός ανθρωποκτονίας), διπολικές διαταραχές, μανία, σύγχυση και μεταβολές της ψυχικής κατάστασης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ψυχιατρικών διαταραχών. Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, η δυνητική σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από το συνταγογραφούντα γιατρό και θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη για επαρκή θεραπευτική αντιμετώπιση. Εάν τα ψυχιατρικά συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινώνονται, ή εάν ταυτοποιηθεί ιδεασμός αυτοκτονίας ή ανθρωποκτονίας, συνιστάται να διακοπεί η θεραπεία με IntronA, και η παρακολούθηση του ασθενούς, με ψυχιατρική παρέμβαση όπως κρίνεται κατάλληλα.

Ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων:

Εάν η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b έχει κριθεί απαραίτητη σε ενήλικες ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων, τότε αυτή πρέπει να ξεκινήσει μόνον μετά την πιστοποίηση μιας κατάλληλης εξατομικευμένης διάγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης της ψυχιατρικής κατάστασης.

- Η χορήγηση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς που κάνουν χρήση κατάχρηση ουσιών:

Ασθενείς με λοίμωξη ΗCV, οι οποίοι εμφανίζουν συνυπάρχουσα διαταραχή χρήσης ουσιών (οινόπνευμα, κάνναβη κ.λπ.), εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ψυχιατρικών διαταραχών ή παρόξυνσης ήδη υπαρχουσών ψυχιατρικών διαταραχών όταν λαμβάνουν θεραπεία με άλφα ιντερφερόνη. Εάν η θεραπεία με άλφα ιντερφερόνη κριθεί απαραίτητη σε αυτούς τους ασθενείς, η παρουσία ψυχιατρικών συν-νοσηροτήτων και η πιθανότητα χρήσης άλλων ουσιών πρέπει να εκτιμηθούν προσεκτικά και να αντιμετωπιστούν επαρκώς πριν την έναρξη της θεραπείας. Εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διεπιστημονικής προσέγγισης για την αξιολόγηση, θεραπεία και παρακολούθηση του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένης της αναζήτησης συμβουλής από έναν επαγγελματία του τομέα ψυχικής υγείας ή έναν ειδικό στον εθισμό. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ακόμα και μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνιστάται έγκαιρη παρέμβαση σε περίπτωση επανεμφάνισης ή ανάπτυξης ψυχιατρικών διαταραχών και χρήσης ουσιών.

Παιδιατρικός και εφηβικός πληθυσμός: Ανάπτυξη και εξέλιξη (χρόνια ηπατίτιδα C)

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με θεραπεία συνδυασμού ιντερφερόνης (απλής και πεγκυλιωμένης)/ριμπαβιρίνης διάρκειας έως 48 εβδομάδων σε ασθενείς ηλικίας 3 έως και 17 ετών, η απώλεια σωματικού βάρους και η αναστολή της ανάπτυξης ήταν κοινές (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Τα μακροπρόθεσμα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με απλή ιντερφερόνη/ριμπαβιρίνη είναι επίσης ενδεικτικά της σημαντικής καθυστέρησης στην ανάπτυξη

(μείωση > 15 ποσοστημοριακές μονάδες στο εκατοστημόριο ύψος συγκριτικά με την έναρξη θεραπείας) στο 21 % των παιδιών (n=20) παρόλο που ήταν εκτός θεραπείας για περισσότερο από 5 χρόνια. Τελικό ύψος ενήλικα επιτεύχθηκε για 14 από εκείνα τα παιδιά και αποδείχθηκε ότι 12 συνέχισαν να εμφανίζουν έλλειμμα ύψους > 15 τοις εκατό, 10 έως 12 έτη μετά το τέλος της θεραπείας.

Αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου σε παιδιά κατά περίπτωση

Το αναμενόμενο όφελος της θεραπείας θα πρέπει να ζυγισθεί προσεκτικά έναντι των ευρημάτων ασφάλειας που παρατηρήθηκαν για τα παιδιά και τους εφήβους στις κλινικές δοκιμές (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

- Είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι η θεραπεία συνδυασμού προκάλεσε αναστολή της ανάπτυξης, η οποία οδήγησε σε μειωμένο τελικό ύψος ενήλικα σε μερικούς ασθενείς.
- Ο κίνδυνος αυτός θα πρέπει να ζυγισθεί έναντι των χαρακτηριστικών της νόσου του παιδιού, όπως στοιχεία εξέλιξης της νόσου (κυρίως ίνωση), συν-νοσηρότητες που μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την εξέλιξη της νόσου (όπως συν-λοίμωξη με HIV), καθώς και προγνωστικοί παράγοντες ανταπόκρισης, (γονότυπος HCV και ιικό φορτίο).

Όποτε είναι δυνατό το παιδί θα πρέπει να λαμβάνει θεραπεία μετά την απότομη ανάπτυξη κατά την εφηβεία, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος αναστολής της ανάπτυξης. Δεν υπάρχουν στοιχεία για τις μακροχρόνιες επιδράσεις στη σεξουαλική ωρίμανση.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σπάνια έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με IntronA οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην ιντερφερόνη άλφα-2b (π.χ. κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος, αναφυλαξία). Σε περίπτωση που θα εμφανισθεί μια τέτοια αντίδραση, διακόψτε το φάρμακο και αρχίστε την κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Παροδικά εξανθήματα δεν απαιτούν τη διακοπή της θεραπείας.

Ανεπιθύμητες εμπειρίες που περιλαμβάνουν παράταση των δεικτών πήξης του αίματος και ηπατικές ανωμαλίες

Για τις μέτριες έως σοβαρές ανεπιθύμητες εμπειρίες μπορεί να χρειαστεί τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος του ασθενούς ή σε ορισμένες περιπτώσεις, τερματισμός της θεραπείας με το IntronA. Το IntronA αυξάνει τον κίνδυνο άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης και θανάτου σε ασθενείς με κίρρωση.

Διακόψτε τη θεραπεία με IntronA σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα οι οποίοι αναπτύσσουν παράταση των δεικτών πήξης του αίματος, οι οποίοι θα μπορούσαν να υποδηλώνουν μη αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια.

Οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA πρέπει να υποβάλλεται σε στενή παρακολούθηση και η θεραπεία να διακοπεί εάν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου προοδεύσουν.

Τα ηπατικά ένζυμα και η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε κίρρωτικούς ασθενείς.

Υπόταση

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με το IntronA ή και μέχρι 2 ημέρες μετά το πέρας της αγωγής μπορεί να εμφανισθεί υπόταση, και ενδέχεται να απαιτηθεί κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

Ανάγκη για επαρκή ενυδάτωση

Πρέπει να διατηρείται επαρκής ενυδάτωση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το IntronA, μια και σε μερικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί υπόταση σχετιζόμενη με ανεπάρκεια υγρών. Μπορεί να απαιτηθεί συμπλήρωση υγρών.

Πυρεξία

Παρά το γεγονός ότι η πυρεξία μπορεί να συσχετίζεται με το γριππώδες σύνδρομο που παρουσιάζεται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη, πρέπει να αποκλεισθούν άλλες αιτίες επίμονης πυρεξίας.

Ασθενείς με νοσήματα συνοδευόμενα από εξασθένιση

Το IntronA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νοσήματα συνοδευόμενα από εξασθένιση, όπως σε αυτούς με ιστορικό πνευμονικής πάθησης (π.χ. με χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο) ή σακχαρώδη διαβήτη επιρρεπή στην κετο-οξέωση. Προσοχή απαιτείται επίσης σε ασθενείς με διαταραχές στην πήξη του αίματος (π.χ. θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονική εμβολή) ή σοβαρή μυελοκαταστολή.

Πνευμονικές καταστάσεις

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με IntronA. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.5). Οποιοσδήποτε ασθενής ο οποίος αναπτύσσει πυρεξία, βήχα, δύσπνοια ή άλλα συμπτώματα του αναπνευστικού πρέπει να κάνει μια ακτινογραφία θώρακος. Εάν η ακτινογραφία θώρακος δείχνει πνευμονικές διηθήσεις ή υπάρχουν στοιχεία βλάβης της αναπνευστικής λειτουργίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, και αν αυτό κριθεί απαραίτητο, να διακόψει την ιντερφερόνη άλφα. Παρ' όλο που αυτό έχει αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, έχει επίσης αναφερθεί και σε ασθενείς με ογκολογικές παθήσεις, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα. Άμεση διακοπή της χορήγησης ιντερφερόνης άλφα και θεραπευτική αντιμετώπιση με κορτικοστεροειδή φαίνεται ότι συσχετίζεται με αποκατάσταση των πνευμονολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οφθαλμολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι οφθαλμολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8) συμπεριλαμβανομένων της αιμορραγίας του αμφιβληστροειδούς, των βαμβακοειδών κηλίδων, της ορώδους αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς και της απόφραξης της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας έχουν παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις έπειτα από θεραπεία με άλφα ιντερφερόνες. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να έχουν υποβληθεί σε οφθαλμολογική εξέταση στην έναρξη της θεραπείας. Όποιος ασθενής παραπονεθεί για αλλαγές στην οπτική οξύτητα ή στα οπτικά πεδία ή αναφέρει άλλα οφθαλμολογικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA, πρέπει να κάνει άμεση και γενική οφθαλμολογική εξέταση. Συνιστάται μια γενική κλινική οφθαλμολογική εξέταση πριν την έναρξη της θεραπείας με IntronA ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαταραχές που μπορεί να σχετίζονται με αμφιβληστροειδοπάθεια, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή η υπέρταση. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή του IntronA σε ασθενείς που εμφανίζουν νέες ή επιδεινούμενες οφθαλμολογικές διαταραχές.

Διαταραχή της συνείδησης, κόμα και εγκεφαλοπάθεια

Σε μερικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με υψηλότερες δόσεις έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερου βαθμού διαταραχή της συνείδησης και κόμα, περιλαμβανομένων περιστατικών εγκεφαλοπάθειας. Ενώ αυτού του τύπου οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικώς αναστρέψιμες, σε μερικούς ασθενείς για την πλήρη υποχώρησή τους απαιτήθηκαν μέχρι τρεις εβδομάδες. Πολύ σπάνια, έχουν εμφανισθεί επιληπτικές κρίσεις με υψηλές δόσεις IntronA.

Ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές ανωμαλίες

Ενήλικες ασθενείς που έχουν ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, εμφράγματος του μυοκαρδίου και/ή προηγούμενο ή παρόν ιστορικό διαταραχών του καρδιακού ρυθμού, και χρειάζονται θεραπεία με IntronA πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται εκείνοι οι ασθενείς οι οποίοι έχουν προϋπάρχουσες καρδιακές ανωμαλίες και/ή βρίσκονται σε προχωρημένα στάδια καρκίνου, πρέπει να υποβάλλονται σε ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι καρδιακές αρρυθμίες (κυρίως οι υπερκοιλιακές) συνήθως ανταποκρίνονται σε συμβατική θεραπεία, αλλά μπορεί να απαιτήσουν διακοπή της θεραπείας με το IntronA. Δεν υπάρχουν στοιχεία σε παιδιά ή εφήβους με ιστορικό καρδιακής νόσου.

Υπερτριγλυκεριδαιμία

Έχει παρατηρηθεί υπερτριγλυκεριδαιμία και επιδείνωση της υπερτριγλυκεριδαιμίας, η οποία μερικές φορές είναι σοβαρή. Επομένως συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων των λιπιδίων.

Ασθενείς με ψωρίαση και σαρκοείδωση

Λόγω αναφορών παρόξυνσης της προϋπάρχουσας ψωριασικής νόσου και σαρκοείδωσης από την ιντερφερόνη άλφα, η χρήση του IntronA σε ασθενείς με ψωρίαση ή σαρκοείδωση, συνιστάται μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο.

Απόρριψη νεφρικού και ηπατικού μοσχεύματος

Προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν ότι η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα μπορεί να συνδέεται με αυξημένο ποσοστό απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος. Απόρριψη ηπατικού μοσχεύματος έχει επίσης αναφερθεί.

Αυτο-αντισώματα και αυτοάνοσες διαταραχές

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη αυτο-αντισωμάτων και αυτοάνοσων διαταραχών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλφα ιντερφερόνες. Ασθενείς με προδιάθεση στην ανάπτυξη αυτοάνοσων διαταραχών μπορεί να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο. Ασθενείς με σημεία ή συμπτώματα συμβατά με αυτοάνοσες διαταραχές θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά, καθώς και να επανεκτιμηθεί η σχέση οφέλους-κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας με ιντερφερόνες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Χρόνια ηπατίτιδα C, Μονοθεραπεία (ανωμαλίες θυρεοειδούς) και παράγραφο 4.8). Περιπτώσεις συνδρόμου Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη. Αυτό το σύνδρομο είναι μια κοκκιοματώδης φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει του οφθαλμούς, το ακουστικό σύστημα, τα μηνίγγια και το δέρμα. Εάν υπάρχουν υποψίες για σύνδρομο VKH, η αντιική θεραπεία θα πρέπει να αποσύρεται και να εξετάζεται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.8).

Συνοδός χημειοθεραπεία

Η χορήγηση του IntronA σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (π.χ. Ara-C, κυκλοφωσφamide, δοξορουβικίνη, τενιποσίδη) είναι δυνατόν να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας (μεγαλύτερης βαρύτητας και διάρκειας), η οποία μπορεί να καταστεί απειλητική για τη ζωή των ασθενών ή ακόμα και θανατηφόρα, ως αποτέλεσμα του ταυτόχρονα χορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος. Οι πιο συχνά αναφερθείσες δυνητικά απειλητικές για τη ζωή ή μοιραίες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν βλεννογονίτιδα, διάρροια, ουδετεροπενία, νεφρική δυσλειτουργία και ηλεκτρολυτική διαταραχή. Λόγω του κινδύνου αυξημένης τοξικότητας, απαιτούνται προσεκτικές προσαρμογές των δόσεων του IntronA καθώς και των ταυτόχρονα χορηγούμενων χημειοθεραπευτικών παραγόντων (βλ. παράγραφο 4.5). Όταν το IntronA χρησιμοποιείται με υδροξυουρία, η συχνότητα και η σοβαρότητα της επιδερμικής αγγειίτιδας μπορεί να αυξηθούν.

Χρόνια ηπατίτιδα C

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη

Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Όλοι οι ασθενείς πριν να ενταχθούν στις μελέτες για χρόνια ηπατίτιδα C είχαν μια ηπατική βιοψία, αλλά σε ορισμένα περιστατικά (π.χ. ασθενείς με γονότυπο 2 και 3), μπορεί η θεραπεία να ξεκινήσει χωρίς ιστολογική τεκμηρίωση. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν οι τρέχουσες οδηγίες θεραπείας για το αν χρειάζεται ηπατική βιοψία πριν την έναρξη της θεραπείας.

Μονοθεραπεία

Σπανίως, ενήλικες ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για χρόνια ηπατίτιδα C με IntronA, ανέπτυξαν διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς, είτε υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό. Σε κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιήθηκε θεραπεία IntronA, 2,8 % του συνόλου των ασθενών εμφάνισε διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Οι διαταραχές ελέγχθηκαν με συμβατική θεραπεία για θυρεοειδική δυσλειτουργία. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το IntronA μπορεί να μεταβάλλει την κατάσταση του θυρεοειδούς παραμένει άγνωστος. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με IntronA για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C, αξιολογήστε τα επίπεδα της ορμόνης του θυρεοειδούς (TSH) στον ορό. Οποιαδήποτε διαταραχή της λειτουργίας του θυρεοειδούς ανιχνευθεί τότε, πρέπει να αντιμετωπισθεί με τη συμβατική θεραπεία. Η θεραπεία IntronA μπορεί να ξεκινήσει εάν τα επίπεδα της TSH είναι δυνατόν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των

τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Καθορίστε τα επίπεδα της TSH εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα συμβατά με πιθανή θυρεοειδική δυσλειτουργία. Επί παρουσίας θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, η θεραπεία με IntronA μπορεί να συνεχιστεί, εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Η διακοπή της θεραπείας με IntronA δεν ανέστρεψε τη θυρεοειδική δυσλειτουργία που εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. επίσης Συμπληρωματική παρακολούθηση του θυρεοειδούς ειδική για παιδιά και εφήβους).

Συμπληρωματική παρακολούθηση του θυρεοειδούς ειδική για παιδιά και εφήβους

Περίπου 12 % των παιδιών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη ανέπτυξε αύξηση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Ένα άλλο 4 % είχε μια παροδική μείωση κάτω από το ελάχιστο φυσιολογικό όριο. Πριν από την έναρξη της αγωγής με IntronA, θα πρέπει να αξιολογούνται τα επίπεδα της TSH και κάθε ανωμαλία του θυρεοειδούς που ανιχνεύεται εκείνη τη χρονική στιγμή πρέπει να αντιμετωπίζεται με συμβατική αγωγή. Η αγωγή με IntronA μπορεί να αρχίσει, εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός των φυσιολογικών ορίων με φαρμακευτική αγωγή. Έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς. Εάν ανιχνευθούν ανωμαλίες του θυρεοειδούς, η κατάσταση του θυρεοειδούς του ασθενούς θα πρέπει να αξιολογείται και να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά όπως κρίνεται κλινικά κατάλληλα. Τα παιδιά και οι έφηβοι θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 3 μήνες για ένδειξη δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς (π.χ. TSH).

Συν-λοίμωξη HCV-HIV

Ασθενείς με συν-λοίμωξη που λαμβάνουν Αντι-ρετροϊκή Θεραπεία Υψηλής Δραστηριότητας (HAART) μπορούν να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για γαλακτική σξέωση. Συνιστάται προσοχή όταν προστίθεται IntronA και ριμπαβιρίνη στη θεραπεία (HAART) (βλ. ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης). Ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με IntronA και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας.

Ασθενείς με συν-λοίμωξη και προχωρημένη κίρρωση που λαμβάνουν HAART μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένο κίνδυνο άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης ή θανάτου. Η προσθήκη μονοθεραπείας με ιντερφερόνες άλφα ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σε αυτή την υποομάδα ασθενών.

Συν-λοίμωξη HCV/HBV

Περιπτώσεις επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β (μερικές με σοβαρές επιπτώσεις) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με συν-λοίμωξη με τους ιούς της ηπατίτιδας Β και C που λάμβαναν θεραπεία με ιντερφερόνη. Η συχνότητα μιας τέτοιας επανενεργοποίησης φαίνεται να είναι χαμηλή. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για ηπατίτιδα Β πριν την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη για την ηπατίτιδα C. Οι ασθενείς με συν-λοίμωξη με ηπατίτιδα Β και C θα πρέπει έπειτα να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία IntronA και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στομάχου κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό IntronA και ριμπαβιρίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να βουρτσίζουν τα δόντια τους επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να υποβάλλονται σε τακτικές οδοντιατρικές εξετάσεις. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν συμβεί αυτή η αντίδραση, θα πρέπει να τους συμβουλευόσете να ξεπλύνουν μετά επιμελώς το στόμα τους.

Εργαστηριακές Εξετάσεις

Σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε συστηματική θεραπεία με το IntronA, πρέπει πριν από την έναρξη της θεραπείας και περιοδικά κατά τη διάρκειά της να γίνονται οι κλασικές αιματολογικές εξετάσεις και οι βιοχημικές εξετάσεις του αίματος (γενική αίματος και διαφορικός τύπος κυττάρων αίματος, αριθμός αιμοπεταλίων, ηλεκτρολύτες, ηπατικά ένζυμα, πρωτεΐνη ορού, χολερυθρίνη ορού και κρεατινίνη ορού).

Κατά τη διάρκεια της αγωγής ενός ασθενούς με ηπατίτιδα Β ή C, συνιστάται τακτικός εργαστηριακός έλεγχος τις εβδομάδες 1, 2, 4, 8, 12, 16 και μήνα παρά μήνα στη συνέχεια, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Σε περίπτωση που κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA παρατηρηθεί «αναζωπύρωση» της δραστηριότητας της ALT σε τιμές μεγαλύτερες ή ίσες με 2 φορές την τιμή στην έναρξη της θεραπείας, η θεραπεία με IntronA μπορεί να συνεχιστεί, εκτός και εμφανισθούν σημεία ή συμπτώματα ηπατικής ανεπάρκειας. Κατά τη διάρκεια της περιόδου «αναζωπύρωσης» της δραστηριότητας της ALT, οι παρακάτω έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας πρέπει να παρακολουθούνται κατά διαστήματα δύο εβδομάδων: ALT, χρόνος προθρομβίνης, αλκαλική φωσφατάση, λευκωματίνη και χολερυθρίνη.

Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά για κακόηθες μελάνωμα, πρέπει να ελέγχεται η ηπατική λειτουργία, καθώς και ο αριθμός και ο διαφορικός τύπος των λευκοκυττάρων, κάθε εβδομάδα κατά τη διάρκεια της φάσης εφόδου της θεραπείας και κάθε μήνα κατά τη φάση συντήρησης της θεραπείας.

Επίδραση στη γονιμότητα

Η ιντερφερόνη μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του IntronA

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 3 ml, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Ναρκωτικά, υπνωτικά ή ηρεμιστικά πρέπει να χορηγούνται με προσοχή όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με IntronA.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του IntronA και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων δεν έχουν πλήρως αξιολογηθεί. Επιστάται προσοχή όταν χορηγείται IntronA σε συνδυασμό με άλλους δυνητικά μυελοκατασταλτικούς παράγοντες.

Οι ιντερφερόνες μπορεί να επηρεάσουν τον οξειδωτικό μεταβολισμό. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από την ίδια οδό, όπως τα παράγωγα ξανθίνης, θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με παράγωγα ξανθίνης, τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στον ορό πρέπει να ελέγχονται και εάν είναι απαραίτητο, η δόση να προσαρμόζεται.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με IntronA. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χορήγηση του IntronA σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (π.χ. Ara-C, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, τενιποσίδη) είναι δυνατόν να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας (μεγαλύτερης βαρύτητας και διάρκειας) (βλ. παράγραφο 4.4).

Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Μια κλινική δοκιμή που διερευνούσε τον συνδυασμό τελμπιβουδίνης, 600 mg ημερησίως, με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α, 180 μικρογραμμάρια μία φορά την εβδομάδα με υποδόρια χορήγηση, υποδεικνύει ότι αυτός ο συνδυασμός σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης περιφερικής νευροπάθειας. Ο μηχανισμός πίσω από αυτά τα συμβάματα δεν είναι γνωστός (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5 της ΠΧΠ της τελμπιβουδίνης). Επιπλέον, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τελμπιβουδίνης σε συνδυασμό με ιντερφερόνες για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β δεν έχουν τεκμηριωθεί. Συνεπώς, ο συνδυασμός του IntronA με τελμπιβουδίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Έχουν αναφερθεί μειωμένες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης και προγεστερόνης ορού σε γυναίκες που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη ανθρώπινων λευκοκυττάρων.

Το IntronA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε γόνιμους άνδρες.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη

Η ριμπαβιρίνη προκαλεί σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες όταν λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη φροντίδα για την αποφυγή εγκυμοσύνης σε θήλεις ασθενείς ή σε συντρόφους αρρένων ασθενών που λαμβάνουν IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Θήλεις σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Άρρενες ασθενείς ή οι θήλεις σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης).

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της ιντερφερόνης άλφα-2b σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το IntronA πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη

Η θεραπεία με ριμπαβιρίνη αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε θηλάζοντα βρέφη, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν κούραση, υπνηλία, ή σύγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA, και επομένως συνιστάται να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δείτε την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης για τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη ριμπαβιρίνη εάν πρόκειται να χορηγηθεί IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν σε ένα ευρύ φάσμα ενδείξεων και με ένα ευρύ φάσμα δόσεων (από 6 εκατομμύρια IU/m²/εβδομάδα σε λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων μέχρι 100 εκατομμύρια IU/m²/εβδομάδα σε μελάνωμα), οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες

αντιδράσεις ήταν πυρεξία, κόπωση, πονοκέφαλος και μυαλγίες. Η πυρεξία και η κόπωση ήταν συχνά αναστρέψιμα εντός 72 ωρών από τη προσωρινή διακοπή ή τη διακοπή της θεραπείας.

Ενήλικες

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν στον πληθυσμό με ηπατίτιδα C, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μόνο με IntronA ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς σε αυτές τις δοκιμές έλαβαν 3 εκατομμύρια IU IntronA τρεις φορές την εβδομάδα. Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζεται η συχνότητα με την οποία οι ασθενείς ανέφεραν (σχετιζόμενες με τη θεραπεία) ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αγωγή και που έλαβαν αγωγή για ένα έτος. Η σοβαρότητα ήταν γενικά ήπια έως μέτρια. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 1** βασίζονται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ή ύστερα από τη χρήση του IntronA μετά τη κυκλοφορία μόνου του ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες: Μη γνωστές:	Φαρυγγίτιδα*, ιογενής λοίμωξη* Βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, έρπης απλός (αντίσταση), ρινίτιδα Βακτηριακή λοίμωξη Πνευμονία*, σήψη Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας B σε ασθενείς με συνλοίμωξη HCV/HBV
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Λευκοπενία Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια, λεμφοπενία Απλαστική αναιμία Αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος[§] Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Σαρκοείδωση, παρόξυνση σαρκοείδωσης Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, αγγειίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινωθείσα), σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης, αγγειοοίδημα, βρογχοσπασμός, αναφυλαξία [§]
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υποθυρεοειδισμός [§] , υπερθυρεοειδισμός [§] Διαβήτης, επιδεινωθείς διαβήτης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ανορεξία Υπασβεστιαμία, αφυδάτωση, υπερουριχαιμία, δίψα Υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία [§] , αυξημένη όρεξη

Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος, συναισθηματική αστάθεια*, διέγερση, νευρική κατάσταση Σύγχυση, διαταραχή ύπνου, γενετήσια ορμή μειωμένη Ιδεασμός αυτοκτονίας Αυτοκτονία, απόπειρες αυτοκτονίας, επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), ψύχωση συμπεριλαμβανομένων παραισθήσεων Ιδεασμός ανθρωποκτονίας, μεταβολή της νοητικής κατάστασης [§] , μανία, διπολικές διαταραχές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές: Συχνές: Όχι συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Ζάλη, κεφαλαλγία, συγκέντρωση διαταραγμένη, ξηροστομία Τρόμος, παραισθησία, υπαισθησία, ημικρανία, έξαψη, υπνηλία, απώλεια γεύσης Περιφερική νευροπάθεια Εγκεφαλοαγγειακή αιμορραγία, εγκεφαλοαγγειακή ισχαιμία, επιληπτική κρίση, διαταραχή συνείδησης, εγκεφαλοπάθεια Μονονευροπάθειες, κώμα [§]
Οφθαλμικές διαταραχές Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες: Μη γνωστές:	Όραση θαμπή Επιπεφυκίτιδα, όραση ανώμαλη, διαταραχή του δακρυϊκού αδένου, πόνος του οφθαλμού Αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς [§] , αμφιβληστροειδοπάθειες (συμπεριλαμβανομένου του κηλιδώδους διότηματος), απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας [§] , οπτική νευρίτιδα, οίδημα της οπτικής θηλής, απώλεια της οπτικής οξύτητας ή των οπτικών πεδίων, βαμβακοειδείς κηλίδες [§] Ορώδης αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ίλιγγος, εμβοές Απώλεια ακοής, διαταραχή της ακοής
Καρδιακές διαταραχές Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία Περικαρδίτιδα Καρδιομυοπάθεια Έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ισχαιμία Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, περικαρδιακή συλλογή, αρρυθμία
Αγγειακές διαταραχές Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υπέρταση Περιφερική ισχαιμία, υπόταση [§]
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Δύσπνοια*, βήχας* Επίσταξη, διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, βήχας μη παραγωγικός Πνευμονικές διηθήσεις [§] , πνευμονίτιδα [§] Πνευμονική ίνωση, πνευμονική αρτηριακή υπέρταση [#]

Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Ναυτία/έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, στοματίτιδα, δυσπεψία Ελκώδης στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, γλωσσίτιδα, ουλίτιδα, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα Παγκρεατίτιδα, ισχαιμική κολίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, αιμορραγία των ούλων Περιοδοντική διαταραχή MAK, οδοντική διαταραχή MAK [§] , μελάγχρωση γλώσσας
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ηπατομεγαλία Ηπατοτοξικότητα, (συμπεριλαμβανομένης της μοιραίας)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Αλωπεκία, κνησμός*, ξηροδερμία*, εξάνθημα*, εφίδρωση αυξημένη Ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα) [§] , εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα ερυθρηματοειδές, έκζεμα, ερύθημα, διαταραχή του δέρματος Σύνδρομο Stevens Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Μυαλγία, αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος Αρθρίτιδα Ραβδομυόλυση, μυοσίτιδα, κράμπες στα πόδια, οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Σηψαιμία Εκπτώση της νεφρικής λειτουργίας, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	Αμηνόρροια, μαστοδυνία, δυσμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κολπική διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης*, κόπωση, ρίγη, πυρεξία [§] , γριππώδη συμπτώματα [§] , εξασθένιση, ευερεθιστότητα, θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας Άλγος της θέσης ένεσης Νέκρωση της θέσης ένεσης, οίδημα προσώπου
Παράκλινικές εξετάσεις Πολύ συχνές:	Μείωση βάρους

*Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μόνο συχνές με το IntronA μόνο του

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

[#]Κατηγοριοποίηση επισημάνσης για τα προϊόντα ιντερφερόνης, βλ. ακολούθως Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί με το IntronA μόνο του.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες παρατηρούνται στην ηπατίτιδα C είναι αντιπροσωπευτικές εκείνων που αναφέρονται όταν το IntronA χορηγείται σε άλλες ενδείξεις, με κάποιες αναμενόμενες δόσοεξαρτώμενες αυξήσεις της συχνότητας εμφάνισης. Για παράδειγμα σε μια δοκιμή επικουρικής θεραπείας με IntronA σε ασθενείς με μελάνωμα, η συχνότητα εμφάνισης της κόπωσης, πυρεξίας,

μυαλγίας, ουδετεροπενίας/αναιμίας, ανορεξίας, ναυτίας και εμέτου, διάρροιας, ριγών, γριππωδών συμπτωμάτων, κατάθλιψης, αλωπεκίας, διαταραχής της γεύσης και ζάλης ήταν υψηλότερη από αυτές που παρατηρήθηκαν σε δοκιμές στην ηπατίτιδα C. Η σοβαρότητα επίσης αυξήθηκε με τη θεραπεία σε υψηλές δόσεις (Βαθμός ΠΟΥ 3 και 4 σε 66 % και 14 % των ασθενών, αντίστοιχα), σε σύγκριση με την ήπια έως μέτρια σοβαρότητα που συνήθως συνδέεται με τις χαμηλότερες δόσεις. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες συνήθως αντιμετωπίζονταν με προσαρμογή της δόσης.

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα αρρυθμία, φαίνεται να συσχετίζονται κυρίως με την ύπαρξη προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου, και με προηγούμενη θεραπεία με καρδιοτοξικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4). Καρδιομυοπάθεια, που μπορεί να είναι αναστρέψιμη επί διακοπής της ιντερφερόνης άλφα, έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που δεν εμφάνισαν στο παρελθόν σημεία καρδιακής νόσου (βλ. παράγραφο 4.4).

Περιστατικά πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) έχουν αναφερθεί με προϊόντα ιντερφερόνης άλφα, κυρίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ΠΑΥ (όπως πυλαία υπέρταση, λοίμωξη HIV, κίρρωση). Τα συμβάντα παρατηρήθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία, συνήθως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα.

Ένα ευρύ φάσμα αυτοάνοσων και ανοσοσχετιζόμενων διαταραχών έχει αναφερθεί με τις άλφα ιντερφερόνες, συμπεριλαμβανομένων διαταραχών του θυρεοειδούς, συστηματικού ερυθηματώδους λύκου, ρευματοειδούς αρθρίτιδας (νέα ή επιδεινούμενη), ιδιοπαθούς και θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας, αγγειίτιδας, νευροπαθειών συμπεριλαμβανομένων μονονευροπαθειών (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Στις κλινικά σημαντικές εργαστηριακές ανωμαλίες, οι οποίες παρατηρούνται συχνότερα σε δόσεις άνω των 10 εκατομμυρίων IU ημερησίως περιλαμβάνονται η μείωση του αριθμού των κοκκιοκυττάρων και των λευκών αιμοσφαιρίων, η μείωση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης και του αριθμού των αιμοπεταλίων, η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, της LDH, της κρεατινίνης στον ορό και των επιπέδων της ουρίας στον ορό. Έχει αναφερθεί μέτρια και συνήθως αναστρέψιμη πανκυτταροπενία. Αύξηση των επιπέδων ALT/AST (SGPT/SGOT) στον ορό έχει παρατηρηθεί σαν μια ανωμαλία σε ορισμένα άτομα που δεν πάσχουν από ηπατίτιδα καθώς και σε ορισμένους ασθενείς που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα B κατά το χρόνο κάθαρσης της DNAp του ιού.

Παιδιατρικός και εφηβικός πληθυσμός

Χρόνια Ηπατίτιδα C - Θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη

Σε κλινικές μελέτες με 118 παιδιά και εφήβους (ηλικίας 3 έως 16 ετών), το 6 % διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Γενικά, το προφίλ ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον περιορισμένο πληθυσμό των παιδιών και των εφήβων που μελετήθηκε ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικους, αν και υπάρχει μια ειδική παιδιατρική ανησυχία όσον αφορά την αναστολή της ανάπτυξης, καθώς μείωση του εκατοστημόριου ύψους (μέση εκατοστημόρια μείωση κατά 9 ποσοστημοριακές μονάδες) και του εκατοστημόριου βάρους (μέση εκατοστημόρια μείωση κατά 13 ποσοστημοριακές μονάδες) παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της αγωγής. Εντός των 5 ετών της περιόδου παρακολούθησης μετά τη θεραπεία, τα παιδιά είχαν ένα μέσο ύψος στο 44^ο εκατοστημόριο, το οποίο ήταν κάτω από το διάμεσο του ομαλοποιημένου πληθυσμού και μικρότερο από το μέσο ύψος τους στην έναρξη της θεραπείας (48^ο εκατοστημόριο). Είκοσι (21 %) από τα 97 παιδιά είχαν μείωση > 15 ποσοστημοριακές μονάδες του εκατοστημόριου ύψους, εκ των οποίων 10 από τα 20 παιδιά είχαν μείωση > 30 ποσοστημοριακές μονάδες του εκατοστημόριου ύψους τους από την έναρξη της θεραπείας μέχρι το τέλος της μακροχρόνιας περιόδου παρακολούθησης (μέχρι 5 χρόνια). Τελικό ύψος ενήλικα επιτεύχθηκε για 14 από εκείνα τα παιδιά και αποδείχθηκε ότι 12 συνέχισαν να εμφανίζουν έλλειμμα ύψους > 15 τοις εκατό, 10 έως 12 έτη μετά το τέλος της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια θεραπείας συνδυασμού μέχρι 48 εβδομάδες με IntronA και ριμπαβιρίνη, παρατηρήθηκε αναστολή της ανάπτυξης, η οποία οδήγησε σε μειωμένο τελικό ύψος ενήλικα σε μερικούς ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα, η μείωση του μέσου εκατοστημόριου ύψους από την τιμή στην έναρξη της θεραπείας μέχρι το τέλος της μακροχρόνιας περιόδου παρακολούθησης ήταν περισσότερο εμφανής σε παιδιά ηλικίας πριν την εφηβεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιπλέον, ιδεασμός αυτοκτονίας ή απόπειρες αυτοκτονίας αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενήλικων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της εξάμηνης παρακολούθησης μετά τη θεραπεία. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι επίσης εμφάνισαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία) (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπρόσθετα, διαταραχές στο σημείο της ένεσης, πυρεξία, ανορεξία, έμετος, και συναισθηματική αστάθεια εμφανίστηκαν συχνότερα σε παιδιά και εφήβους συγκριτικά με ενήλικους ασθενείς. Τροποποιήσεις της δόσης χρειάστηκαν στο 30 % των ασθενών, πιο συχνά για αναιμία και ουδετεροπενία.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 2** βασίζονται στην εμπειρία από τις δύο πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν πολύ συχνά και συχνά σε κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Intropin® σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές:	Ιογενής λοίμωξη, φαρυγγίτιδα Μυκητιασική λοίμωξη, βακτηριακή λοίμωξη, πνευμονική λοίμωξη, μέση ωτίτιδα, οδοντικό απόστημα, έρπης απλός, ουρολοίμωξη, κολπίτιδα, γαστρεντερίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) Συχνές:	Νεόπλασμα (μη καθορισμένο)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Αναιμία, ουδετεροπενία Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Υποθυρεοειδισμός [§] Υπερθυρεοειδισμός [§] , ανδρογενετισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές:	Ανορεξία Υπερτριγλυκεριδαιμία [§] , υπερουριχαιμία, αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία Ιδεασμός αυτοκτονίας, επιθετική αντίδραση, σύγχυση, διαταραχή συμπεριφοράς, διέγερση, υπνοβασία, άγχος, νευρικότητα, διαταραχή ύπνου, μη φυσιολογικά όνειρα, απάθεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη Υπερκινησία, τρόμος, δυσφωνία, παραισθησία, υπαισθησία, υπεραίσθησία, διαταραχή συγκέντρωσης, υπνηλία

Οφθαλμικές διαταραχές Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα, πόνος του οφθαλμού, ανώμαλη όραση, διαταραχή του δακρυϊκού αδένος
Αγγειακές διαταραχές Συχνές:	Εξάψεις, ωχρότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Συχνές:	Δύσπνοια, ταχύπνοια, επίσταξη, βήχας, ρινική συμφόρηση, ρινικός ερεθισμός, ρινόρροια, πταρμός
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Συχνές:	Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος Εξέλκωση του στόματος, ελκώδης στοματίτιδα, στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, δυσπεψία, γλωσσίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διαταραχή του ορθού, γαστρεντερική διαταραχή, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα, οδονταλγία, διαταραχή οδόντος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές:	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές:	Αλωπεκία, εξάνθημα Αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλικοβλατιδώδες εξάνθημα, έκζεμα, ακμή, διαταραχή δέρματος, διαταραχή όνυχων, δυσχρωματισμός δέρματος, κνησμός, ξηροδερμία, ερύθημα, μώλωπας, εφίδρωση αυξημένη
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία, μυοσκελετικός πόνος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές:	Ενούρηση, διαταραχή ούρησης, ακράτεια ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	<u>Θήλυ</u> : αμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κολπική διαταραχή <u>Άρρεν</u> : άλγος όρχεων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές: Συχνές:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρεξία [§] , γριπώδη συμπτώματα [§] , αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα Θωρακικό άλγος, εξασθένιση, οίδημα, άλγος της θέσης ένεσης
Παρακλινικές εξετάσεις Πολύ συχνές:	Μείωση του ρυθμού ανάπτυξης (μείωση ύψους και/ή βάρους για την ηλικία) [§]
Κακώσεις και δηλητηριάσεις Συχνές:	Ρήξη δέρματος

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας που να έχει οδηγήσει σε οξείες κλινικές εκδηλώσεις. Παρ' όλα αυτά, όπως ισχύει και για οποιαδήποτε άλλη φαρμακολογικά δραστική ουσία, ενδείκνυται συμπτωματική θεραπεία με συχνό έλεγχο των ζωτικών σημείων, καθώς και στενή παρακολούθηση του ασθενή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ιντερφερόνη άλφα-2b, κωδικός ATC: L03AB05

Το IntronA είναι ένα στείρο, σταθερό σκεύασμα ιντερφερόνης άλφα-2b υψηλής καθαρότητας, που παράγεται με τεχνικές ανασυνδυασμού του DNA. Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b είναι μια υδατοδιαλυτή πρωτεΐνη με ένα μοριακό βάρος περίπου 19.300 daltons. Λαμβάνεται από έναν κλώνο E. coli, που φέρει πλασμίδιο υβριδοποιημένο με γονίδιο άλφα-2b ιντερφερόνης από ανθρώπινα λευκοκύτταρα και το οποίο έχει παρασκευασθεί με μεθόδους γενετικής μηχανικής.

Η δραστηριότητα του IntronA εκφράζεται σε IU, όπου 1mg ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b πρωτεΐνης αντιστοιχεί σε $2,6 \times 10^8$ IU. Οι Διεθνείς Μονάδες (IU) καθορίζονται μετά από σύγκριση της δραστηριότητας της ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b με τη δραστηριότητα του διεθνούς προτύπου παρασκευάσματος αναφοράς της ανθρώπινης λευκοκυτταρικής ιντερφερόνης, που έχει καθιερωθεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας.

Οι ιντερφερόνες αποτελούν μια οικογένεια μικρών πρωτεϊνικών μορίων με μοριακά βάρη που κυμαίνονται από 15.000 έως 21.000 daltons περίπου. Παράγονται και εκκρίνονται από κύτταρα ως απάντηση σε διάφορες ιογενείς λοιμώξεις ή σε διάφορους συνθετικούς και βιολογικούς επαγωγείς. Έχουν προσδιορισθεί τρεις κύριες κατηγορίες ιντερφερονών: άλφα, βήτα και γάμμα. Οι τρεις κύριες αυτές κατηγορίες δεν είναι από μόνες τους ομοιογενείς και μπορεί να περιέχουν αρκετά διαφορετικά μοριακά είδη ιντερφερονών. Έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη άνω των 14 γενετικά διαφορετικών ανθρώπινων άλφα ιντερφερονών. Το IntronA έχει ταξινομηθεί ως ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

Οι ιντερφερόνες ασκούν τις κυτταρικές τους δράσεις κατόπιν σύνδεσής τους με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς πάνω στην κυτταρική επιφάνεια. Οι υποδοχείς της ανθρώπινης ιντερφερόνης, όπως απομονώνονται από λεμφοβλαστοειδή (Daudi) κύτταρα του ανθρώπου, διαπιστώνεται ότι είναι σε υψηλό βαθμό ασύμμετρες πρωτεΐνες. Εμφανίζουν εκλεκτικότητα για τις ιντερφερόνες του ανθρώπου, αλλά όχι του ποντικού, γεγονός που υποδηλώνει ειδικότητα ως προς το είδος προέλευσης. Μελέτες με άλλες ιντερφερόνες έχουν καταδείξει ειδικότητα του είδους. Όμως ορισμένα είδη πιθήκων, π.χ. οι πίθηκοι rhesus, είναι ευαίσθητοι σε φαρμακοδυναμική διέγερση κατά την έκθεσή τους σε ανθρώπινες τύπου 1 ιντερφερόνες.

Τα αποτελέσματα αρκετών μελετών δείχνουν ότι, αφότου η ιντερφερόνη προσδεθεί στην κυτταρική μεμβράνη, διεγείρεται μια πολύπλοκη διαδοχή ενδοκυτταρικών γεγονότων μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται η επαγωγή ορισμένων ενζύμων. Πιστεύεται ότι η διεργασία αυτή, είναι τουλάχιστον εν μέρει υπεύθυνη για τις ποικίλες κυτταρικές ανταποκρίσεις της ιντερφερόνης συμπεριλαμβανομένων της αναστολής της αντιγραφής του ιού μέσα στα μολυσμένα από ιό κύτταρα, της καταστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και για μια σειρά ανοσοτροποποιητικών δράσεων,

όπως η διέγερση της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας των μακροφάγων και η επαύξηση της ειδικής κυτταροτοξικότητας των λεμφοκυττάρων για συγκεκριμένα κύτταρα. Οποιαδήποτε από τις ανωτέρω δράσεις ή και όλες μαζί, συμβάλλουν στην επίτευξη των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της ιντερφερόνης.

Σε μελέτες που έγιναν με συστήματα καλλιέργειών από ζωικά και ανθρώπινα κύτταρα καθώς και με ξενομοσχεύματα ανθρωπίνων όγκων σε πειραματόζωα αποδείχθηκε ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b εμφανίζει ανασταλτική επί του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αντineοπλασματική δράση και σημαντική ανοσοτροποποιητική δράση *in vitro*.

Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b αναστέλλει επίσης την αντιγραφή του ιού *in vitro* και *in vivo*. Αν και ο ακριβής τρόπος αντιικής δράσης της ιντερφερόνης άλφα-2b δεν είναι γνωστός, φαίνεται ότι η ιντερφερόνη τροποποιεί τον μεταβολισμό των κυττάρων του ξενιστή. Αυτή η δράση αναστέλλει την αντιγραφή του ιού, ή εάν συνεχίζεται η αντιγραφή, τα ιικά σωματίδια που σχηματίζονται, δεν έχουν την ικανότητα να εξέλθουν από το κύτταρο.

Χρόνια ηπατίτιδα Β

Η τρέχουσα κλινική εμπειρία σε ασθενείς που παραμένουν σε ιντερφερόνη άλφα-2b για 4 έως 6 μήνες υποδεικνύει ότι η θεραπεία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα κάθαρση του HBV-DNA του ορού. Έχει παρατηρηθεί μια βελτίωση στην ιστολογική εικόνα του ήπατος. Σε ενήλικες ασθενείς με απώλεια του HbeAg και του HBV-DNA, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η ιντερφερόνη άλφα-2b (6 εκατομμύρια IU/m² 3 φορές την εβδομάδα για 6 μήνες) χορηγήθηκε σε παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα Β. Λόγω μιας μεθοδολογικής ατέλει, δεν μπορούσε ναδειχθεί αποτελεσματικότητα. Επιπλέον σε παιδιά που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη άλφα-2b παρατηρήθηκαν μειωμένος ρυθμός ανάπτυξης και μερικές περιπτώσεις κατάθλιψης.

Χρόνια ηπατίτιδα C σε ενήλικες ασθενείς

Σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν ιντερφερόνη σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, το επιτυγχανόμενο ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης είναι 47 %. Ανώτερη αποτελεσματικότητα έχειδειχθεί με το συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης με ριμπαβιρίνη (ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης 61 % επιτευχθέν σε μια μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μια δόση ριμπαβιρίνης > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Το IntronA, μόνο και σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, μελετήθηκε σε 4 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές Φάσης III, επί 2.552 ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενης θεραπείας με ιντερφερόνη. Οι δοκιμές συνέκριναν την αποτελεσματικότητα του IntronA, όταν χρησιμοποιείται μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Ως αποτελεσματικότητα ορίστηκε η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση, 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Οι ασθενείς που θα μπορούσαν να επιλεγούν για τις δοκιμές αυτές, είχαν χρόνια ηπατίτιδα C, επιβεβαιωμένη με θετική μέτρηση αντίδρασης αλύσου πολυμεράσης για HCV-RNA (PCR) (> 100 αντίγραφα/ml), βιοψία ήπατος συμβατή με ιστολογική διάγνωση χρόνιας ηπατίτιδας χωρίς καμία άλλη αιτία για χρόνια ηπατίτιδα και μη φυσιολογική ALT του ορού.

Το IntronA χορηγήθηκε σε δόση 3 εκατομμυρίων IU 3 φορές την εβδομάδα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Η πλειοψηφία των ασθενών σε αυτές τις κλινικές δοκιμές έλαβε θεραπεία για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για επιπλέον 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας για τον προσδιορισμό της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης. Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζονται τα ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης θεραπευτικών ομάδων που έλαβαν αγωγή με IntronA μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα έτος (από δύο μελέτες).

Η ταυτόχρονη χορήγηση του IntronA με ριμπαβιρίνη αύξησε κατά τουλάχιστον δύο φορές την αποτελεσματικότητα του IntronA, για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή. Ο γονότυπος του HCV και το ιικό φορτίο στην έναρξη της θεραπείας είναι προγνωστικοί παράγοντες που είναι γνωστοί ότι επηρεάζουν τα ποσοστά της ανταπόκρισης. Το αυξημένο ποσοστό ανταπόκρισης του συνδυασμού του IntronA + ριμπαβιρίνη, συγκρινόμενο με το IntronA μόνο του, διατηρείται σε όλες τις υποομάδες. Το σχετικό όφελος της

συνδυασμένης θεραπείας με IntronA + ριμπαβιρίνη είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην υποομάδα των ασθενών που είναι περισσότερο δύσκολο να αντιμετωπισθούν (γονότυπος 1 και υψηλό ιικό φορτίο) (Πίνακας 3).

Τα ποσοστά ανταπόκρισης σ' αυτές τις δοκιμές αυξάνονταν με τη συμμόρφωση. Άσχετα με το γονότυπο, οι ασθενείς που έλαβαν IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και έλαβαν $\geq 80\%$ της αγωγής τους είχαν υψηλότερη παρατεταμένη ανταπόκριση 6 μήνες μετά από 1 έτους θεραπεία σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν $< 80\%$ της θεραπείας τους (56 % έναντι 32 % στην δοκιμή C/I98-580).

Πίνακας 3 Ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης με IntronA + ριμπαβιρίνη (ένας χρόνος θεραπείας) ανά γονότυπο και ιικό φορτίο			
Γονότυπος HCV	I N=503 C95-132/I95-143	I/P N=505 C95-132/I95-143	I/P N=505 C/I98-580
Όλοι οι γονότυποι	16 %	41 %	47 %
Γονότυπος 1	9 %	29 %	33 %
Γονότυπος 1 ≤ 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	25 %	33 %	45 %
Γονότυπος 1 > 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	3 %	27 %	29 %
Γονότυπος 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα)

I/P IntronA (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg/ημέρα)

Ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV

Δύο δοκιμές έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV και HCV. Συνολικά, και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν IntronA συν ριμπαβιρίνη, ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν απ' ό,τι οι ασθενείς που έλαβαν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b με ριμπαβιρίνη. Η ανταπόκριση στη θεραπεία και στις δύο αυτές δοκιμές παρουσιάζεται στον Πίνακα 4. Η Μελέτη 1 (RIBAVIC, P01017) ήταν μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη στην οποία ήταν ενταγμένοι 412 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν συν-λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 $\mu\text{g/kg}$ /εβδομάδα) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) ή IntronA (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) για 48 εβδομάδες με περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών. Η Μελέτη 2 (P02080) ήταν μια τυχαιοποιημένη, μελέτη ενός κέντρου στην οποία ήταν ενταγμένοι 95 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν συν-λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 μg /εβδομάδα βάσει σωματικού βάρους) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους) ή IntronA (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 48 εβδομάδες με περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών με εξαίρεση τους ασθενείς με λοίμωξη με γονότυπους 2 ή 3 και ιικό φορτίο < 800.000 IU/ml (Amplicor) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες με περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών.

Πίνακας 4 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση βάσει γονοτύπου μετά το IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη έναντι πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV						
	Μελέτη 1¹			Μελέτη 2²		
	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	IntronA (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	τιμή p ^α	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 ^γ μg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg) ^δ	IntronA (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg) ^δ	τιμή p ^β
Όλοι οι ασθενείς	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Γονότυπος 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Γονότυπος 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = εκατομμύρια διεθνών μονάδων, TIW = τρεις φορές την εβδομάδα.

α: τιμή p βάσει του τεστ Cochran-Mantel Haenszel χ^2 .

β: τιμή p βάσει του τεστ χ^2 .

γ: άτομα < 75 kg έλαβαν 100 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και άτομα ≥ 75 kg έλαβαν 150 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

δ: η δοσολογία της ριμπαβιρίνης ήταν 800 mg για ασθενείς < 60 kg, 1.000 mg για ασθενείς 60-75 kg και 1.200 mg για ασθενείς > 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(15): F27-F36.

Ασθενείς που υποτροπίασαν

Ένα σύνολο 345 ασθενών που υποτροπίασαν μετά από θεραπεία με ιντερφερόνη έλαβαν θεραπεία σε δύο κλινικές δοκιμές με μονοθεραπεία με IntronA ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σ' αυτούς τους ασθενείς, η προσθήκη της ριμπαβιρίνης στο IntronA αύξησε κατά 10 φορές την αποτελεσματικότητα του IntronA χρησιμοποιούμενου μόνου στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (48,6 % έναντι 4,7 %). Αυτή η ενίσχυση της αποτελεσματικότητας περιλάμβανε απώλεια του HCV του ορού (< 100 αντίγραφα/ml με PCR), βελτίωση στη ηπατική φλεγμονή, και επάνοδο της ALT στις φυσιολογικές τιμές και διατηρείτο όταν μετρήθηκε 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

Σε μια μεγάλη μελέτη, 1.071 ασθενείς εντάχθηκαν μετά τη θεραπεία σε μια προγενέστερη μελέτη με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b ή με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b/ριμπαβιρίνη για να αξιολογηθεί η ανθεκτικότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στα κλινικά αποτελέσματα. 462 ασθενείς συμπλήρωσαν τουλάχιστον 5 χρόνια μακροχρόνιας παρακολούθησης και μόνο 12 «παρατεταμένως ανταποκριθέντες» από τους 492 υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 χρόνια για όλους τους ασθενείς είναι 97 % με ένα 95 % Διάστημα Εμπιστοσύνης [95 %, 99 %]. Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) μετά τη θεραπεία χρόνιας HCV με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας υποχώρηση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «ίαση» από χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών επεισοδίων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου ηπατοκαρκινώματος).

Χρόνια ηπατίτιδα C σε παιδιατρικό και εφηβικό πληθυσμό

Έχουν διεξαχθεί τρεις κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους, δύο με απλή ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη και μία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη. Οι ασθενείς που έλαβαν IntronA συν ριμπαβιρίνη ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν από τους ασθενείς που έλαβαν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 16 ετών με αντιρροπούμενη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA (που αξιολογήθηκε από ένα κεντρικό εργαστήριο που χρησιμοποιεί μια τεχνική RT-PCR βασισμένη στην έρευνα) εντάχθηκαν σε δύο πολυκεντρικές μελέτες και έλαβαν IntronA 3 MIU/m² 3 φορές εβδομαδιαίως και ριμπαβιρίνη 15 mg/kg ανά ημέρα για 1 έτος και ακολούθησε εξάμηνη παρακολούθηση μετά τη θεραπεία. Συνολικά εντάχθηκαν 118 ασθενείς: 57 % άρρενες, 80 % Καυκάσιοι, και 78 % με γονότυπο 1, 64 % ηλικίας ≤ 12 ετών. Ο ενταγμένος πληθυσμός αποτελείτο κυρίως από παιδιά με ήπια έως μέτρια ηπατίτιδα C. Στις δύο πολυκεντρικές δοκιμές τα ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης στα παιδιά και τους εφήβους ήταν παρόμοια με αυτά των ενηλίκων. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε αυτές τις δύο πολυκεντρικές δοκιμές για παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου, και την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 4.8).

Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 5**.

Πίνακας 5 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση σε παιδιά και εφήβους χωρίς προηγούμενη θεραπεία	
	IntronA 3 MIU/m² 3 φορές την εβδομάδα + ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα
Συνολική ανταπόκριση ^a (n=118)	54 (46 %)*
Γονότυπος 1 (n=92)	33 (36 %)*
Γονότυπος 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Αριθμός (%) ασθενών

^aΟρίζεται ως το HCV-RNA κάτω από το όριο ανίχνευσης με τεχνική βασισμένη στη μέθοδο RT-PCR στο τέλος της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

Σε μια πενταετή, μη παρεμβατική, μελέτη μακροχρόνιας παρακολούθησης εντάχθηκαν 97 παιδιατρικοί ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C μετά τη θεραπεία στις δύο πολυκεντρικές δοκιμές με απλή ιντερφερόνη. Το εβδομήντα τοις εκατό (68/97) των ατόμων που εντάχθηκαν ολοκλήρωσε αυτή τη μελέτη εκ των οποίων το 75 % (42/56) είχε παρατεταμένη ανταπόκριση. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί ετησίως η σταθερότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στην κλινική έκβαση για ασθενείς που είχαν παρατεταμένη ανταπόκριση 24 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας των 48 εβδομάδων με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Όλοι εκτός από έναν από τους παιδιατρικούς ασθενείς παρέμειναν με παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας παρακολούθησης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b συν ριμπαβιρίνη. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 χρόνια είναι 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] για παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Επιπλέον, το 98 % (51/52) με φυσιολογικά επίπεδα ALT την εβδομάδα παρακολούθησης 24 διατήρησε τα φυσιολογικά επίπεδα ALT στην τελευταία του επίσκεψη. Η SVR μετά τη θεραπεία της χρόνιας HCV με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b με ριμπαβιρίνη οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας υποχώρηση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «ίαση» από τη χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών συμβαμάτων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου του ηπατοκαρκινώματος).

Αποτελέσματα από την κλινική δοκιμή που διεξήχθη με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη

Σε μια πολυκεντρική δοκιμή παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 17 ετών με αντιρροπούμενη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA έλαβαν θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ συν ριμπαβιρίνη 15 mg/kg ανά ημέρα μία φορά την εβδομάδα για 24 ή 48 εβδομάδες, βάσει γονότυπου HCV και ιικό φορτίο στην έναρξη θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς επρόκειτο να παρακολουθηθούν για 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Ένα σύνολο 107 ασθενών έλαβαν θεραπεία εκ των οποίων 52 % ήταν θήλειες, 89 % Καυκάσιοι, 67 % με HCV Γονότυπο 1 και 63 % ηλικίας < 12 ετών. Ο ενταγμένος πληθυσμός αποτελούνταν κυρίως από παιδιά με ήπια προς μέτρια ηπατίτιδα C. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου και της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού της πεγκιντερφερόνης άλφα-2b με ριμπαβιρίνη πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. τις ΠΧΠ της πεγκιντερφερόνης άλφα-2b και της ριμπαβιρίνης παράγραφο 4.4). Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 6**.

Πίνακας 6 Ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης ($n^{a,b}$ (%)) σε παιδιά που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και σε εφήβους κατά γονότυπο και διάρκεια θεραπείας – Όλα τα άτομα $n = 107$		
	24 εβδομάδες	48 εβδομάδες
Όλοι οι γονότυποι	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Γονότυπος 1	-	38/72 (53 %)
Γονότυπος 2	14/15 (93 %)	-
Γονότυπος 3 ^γ	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Γονότυπος 4	-	4/5 (80 %)

α: Η ανταπόκριση στη θεραπεία ορίστηκε ως μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στις 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία, ελάχιστο όριο ανίχνευσης = 125 IU/ml.

β: n = αριθμός των ανταποκριθέντων/αριθμός των ατόμων με δεδομένο γονότυπο και καθορισμένη διάρκεια θεραπείας.

γ: Οι ασθενείς με γονότυπου 3 χαμηλό ιικό φορτίο (< 600.000 IU/ml) έλαβαν θεραπεία 24 εβδομάδων ενώ αυτοί με γονότυπο 3 και υψηλό ιικό φορτίο (≥ 600.000 IU/ml) έλαβαν θεραπεία 48 εβδομάδων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του IntronA μελετήθηκε σε υγιείς εθελοντές μετά από τη χορήγηση μεμονωμένων δόσεων 5 εκατομμυρίων IU/ m^2 και 10 εκατομμύρια IU υποδορίως, των 5 εκατομμυρίων IU/ m^2 χορηγούμενων ενδομυϊκώς και ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Οι μέσες συγκεντρώσεις ιντερφερόνης στον ορό, μετά την υποδόρια και την ενδομυϊκή χορήγησή της, ήταν παρόμοιες. Η C_{max} σημειώθηκε τρεις έως 12 ώρες μετά τη χορήγηση της χαμηλότερης δόσης και έξι έως οκτώ ώρες μετά τη χορήγηση της υψηλότερης δόσης. Οι χρόνοι ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης, μετά από την χορήγησή της, ήταν περίπου δύο έως τρεις ώρες και έξι έως επτά ώρες αντιστοίχως. Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έπεφταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης 16 και 24 ώρες αντιστοίχα μετά την ένεση του φαρμάκου. Τόσο με την υποδόρια όσο και με την ενδομυϊκή χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου υπερέβαινε το 100 %.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έφθαναν στο μέγιστο (135 έως 273 IU/ml) κατά το πέρας της έγχυσης, στη συνέχεια μειώθηκαν με ελαφρώς ταχύτερο ρυθμό απ' ό,τι μετά την υποδόρια ή ενδομυϊκή χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και έπεφταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης τέσσερις ώρες μετά την έγχυση. Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης ήταν περίπου δύο ώρες.

Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στα ούρα ήταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης, μετά την χορήγηση της ιντερφερόνης και με τις τρεις οδούς χορήγησης.

Στις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν υπό την εποπτεία της Schering-Plough, έγινε έλεγχος στα δείγματα ορού των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε IntronA, για την ανίχνευση παραγόντων που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης. Οι παράγοντες που εξουδετερώνουν τη δράση της

ιντερφερόνης είναι αντισώματα τα οποία εξουδετερώνουν την αντιική δράση της ιντερφερόνης. Η κλινική συχνότητα ανάπτυξης εξουδετερωτικών παραγόντων στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με συστηματική χορήγηση ήταν στους καρκινοπαθείς 2,9% και στους ασθενείς που έπασχαν από ηπατίτιδα 6,2 %. Οι ανιχνεύσιμοι τίτλοι είναι χαμηλοί σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις και δεν σχετίζονται κατά κανόνα με απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης ή με οποιοδήποτε άλλο αυτοάνοσο φαινόμενο. Στους ασθενείς με ηπατίτιδα, δεν παρατηρήθηκε απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης, προφανώς λόγω των χαμηλών τίτλων.

Παιδιατρικός και εφηβικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλών δόσεων από IntronA και καψάκια ριμπαβιρίνης σε παιδιά και εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C, ηλικίας μεταξύ 5 και 16 ετών συνοψίζονται στον **Πίνακα 7**. Οι φαρμακοκινητικές του IntronA και της ριμπαβιρίνης (τιτλοποιημένη δόση) είναι παρόμοιες σε ενήλικες και παιδιά ή εφήβους.

Πίνακας 7 Μέση τιμή (% CV) φαρμακοκινητικών παραμέτρων πολλαπλών δόσεων για το IntronA και ριμπαβιρίνη σε καψάκια όταν χορηγούνται σε παιδιά ή εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C		
Παράμετρος	Ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα σε 2 διαιρεμένες δόσεις (n = 17)	IntronA 3 MU/m ² 3 φορές την εβδομάδα (n = 54)
T _{max} (hr)	1.9 (83)	5.9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Κάθαρση l/hr/kg	0.27 (27)	Δεν ελέγχθηκε

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) για τη ριμπαβιρίνη, AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) για το IntronA

Μεταφορά στο σπερματικό υγρό

Έχει μελετηθεί η μεταφορά της ριμπαβιρίνης στο σπέρμα. Η συγκέντρωση της ριμπαβιρίνης στο σπερματικό υγρό είναι περίπου δύο φορές υψηλότερη σε σύγκριση με τη συγκέντρωσή της στον ορό. Ωστόσο, έχει εκτιμηθεί η συστηματική έκθεση στη ριμπαβιρίνη μιας θήλεος συντρόφου έπειτα από σεξουαλική επαφή με ασθενή που έχει λάβει θεραπεία με ριμπαβιρίνη και παραμένει εξαιρετικά περιορισμένη σε σύγκριση με τη θεραπευτική συγκέντρωση της ριμπαβιρίνης στο πλάσμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αν και η ιντερφερόνη γενικά αναγνωρίζεται ότι έχει δράση ειδική στα είδη, έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας σε πειραματόζωα. Ενέσεις ανθρώπινης ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b για έως και τρεις μήνες δεν έχουν δείξει στοιχεία τοξικότητας σε ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια. Η ημερήσια χορήγηση σε cynomolgus πιθήκους με 20 x 10⁶ IU/kg/ημέρα για 3 μήνες δεν προκάλεσε αξιοσημείωτη τοξικότητα. Δεν εμφανίστηκε τοξικότητα σε πιθήκους που χορηγήθηκαν 100 x 10⁶ IU/kg/ημέρα για 3 μήνες.

Σε μελέτες με χρήση ιντερφερόνης σε μη-ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά, παρατηρήθηκαν διαταραχές του καταμήνιου κύκλου (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα αποτελέσματα από μελέτες αναπαραγωγής που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b δεν έχει τερατογόνο δράση σε αρουραίους και σε κουνέλια, ούτε επηρεάζει δυσμενώς την κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή την αναπαραγωγική ικανότητα των απογόνων αρουραίων που έλαβαν θεραπεία. Η ιντερφερόνη άλφα-2b, απεδείχθη ότι έχει δράση που προκαλεί εκτρώσεις επί του *Macaca mulatta* (πίθηκοι rhesus) σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων IU/m². Έκτρωση παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες δόσης (7,5 εκατομμύρια, 15 εκατομμύρια και 30 εκατομμύρια IU/kg) και ήταν στατιστικά σημαντική έναντι του ελέγχου, στις ομάδες μέσης και υψηλής δόσης (αντιστοιχούσα σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων IU/m²). Υψηλές δόσεις άλλων μορφών ιντερφερονών άλφα και

βήτα είναι γνωστό ότι προκαλούν ανωορρηκτικά και εκτρωσιογόνα αποτελέσματα επί των πιθήκων rhesus, τα οποία είναι ανάλογα με τη δόση.

Μελέτες μεταλλαξιογόνου δράσης με ιντερφερόνης άλφα-2b δεν απεκάλυψαν ανεπιθύμητα αποτελέσματα.

IntronA συν ριμπαβιρίνη

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε νεαρά πειραματόζωα για να εξετασθούν οι επιδράσεις της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b στην ανάπτυξη, την εξέλιξη, τη σεξουαλική ωρίμαση, και τη συμπεριφορά. Προκλινικά αποτελέσματα τοξικότητας της νεανικής ηλικίας έχουν δείξει μια μικρή, σχετιζόμενη με τη δόση μείωση στη συνολική ανάπτυξη στους νεαρούς επίμυες που έλαβαν ριμπαβιρίνη (βλ. παράγραφο 5.3 της ΠΧΠ του Rebetol αν το IntronA πρόκειται να χορηγηθεί σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανυδρο φωσφορικό δινάτριο
Νάτριο φωσφορικό δισόξινο μονοϋδρικό
Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας
Νάτριο χλωριούχο
μ-κρεσόλη
Πολυσορβικό 80
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη: Κατά τη χρήση, χημική και φυσική σταθερότητα έχει αποδειχθεί για 28 ημέρες στους 2°C – 8°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, εφ' όσον ανοιχθεί το προϊόν μπορεί να φυλαχθεί το πολύ για 28 ημέρες σε 2°C – 8°C. Άλλοι κατά τη χρήση χρόνοι και συνθήκες φύλαξης είναι υπό την ευθύνη του χρήστη.

Εντός της διάρκειας ζωής του, όταν πρόκειται να μεταφερθεί, το διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί στους 25°C και κάτω για μια περίοδο έως και επτά ημερών πριν από τη χρήση. Το IntronA μπορεί να τοποθετηθεί ξανά στο ψυγείο οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου των επτά ημερών. Εάν το προϊόν δεν ανασυσταθεί κατά τη διάρκεια αυτών των επτά ημερών, δεν μπορεί να τοποθετηθεί εκ νέου στο ψυγείο για μια νέα περίοδο αποθήκευσης και πρέπει να απορριφθεί.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

3 ml διαλύματος (που αντιστοιχούν σε 18 MIU) περιέχονται σε ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων (γυαλί τύπου I) με ένα πώμα εισχώρησης (αλοβουτυλικό ελαστικό) σε μια κάψα τύπου flip-off (αλουμίνιο) με ένα πώμα (πολυπροπυλένιο).

Το IntronA διατίθεται ως:

- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου
- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου, 6 συριγγών ένεσης του 1 ml, 6 βελόνων σύριγγας και 12 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου, 6 συριγγών ένεσης με προσαρτημένη βελόνη και συσκευή προστασίας βελόνης του 1 ml και 12 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 2 φιαλιδίων
- Συσκευασία των 2 φιαλιδίων, 12 συριγγών ένεσης του 1 ml, 12 βελόνων σύριγγας και 24 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 2 φιαλιδίων, 12 συριγγών ένεσης με προσαρτημένη βελόνη και συσκευή προστασίας βελόνης του 1 ml και 24 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 12 φιαλιδίων
- Συσκευασία των 12 φιαλιδίων, 72 συριγγών ένεσης του 1 ml, 72 βελόνων σύριγγας και 144 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 12 φιαλιδίων, 72 συριγγών ένεσης με προσαρτημένη βελόνη και συσκευή προστασίας βελόνης του 1 ml και 144 επιθεμάτων καθαρισμού

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Το IntronA ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα μπορεί να ενεθεί αμέσως μετά την αναρρόφηση των κατάλληλων δόσεων από το φιαλίδιο με μια στείρα σύριγγα ένεσης.

Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χρήση του προϊόντος χορηγούνται με το φύλλο οδηγιών χρήσης (αναφερθείτε στο «Πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση IntronA»).

Προετοιμασία του IntronA για ενδοφλέβια έγχυση: Το διάλυμα για έγχυση πρέπει να προετοιμαστεί πριν από τη χρήση. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιοδήποτε μέγεθος φιαλιδίου για να μετρηθεί η απαιτούμενη δόση. Παρ' όλα αυτά, η τελική συγκέντρωση της ιντερφερόνης στο διάλυμα χλωριούχου νατρίου δεν πρέπει να είναι λιγότερο από 0, 3 εκατομμύρια IU/ml. Η κατάλληλη δόση του IntronA αναρροφάται από το(τα) φιαλίδιο(α), προστίθεται σε 50 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) μέσα σε μια σακούλα PVC ή σε γυάλινη φιάλη για ενδοφλέβια χρήση και χορηγείται μέσα σε 20 λεπτά.

Κανένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν δεν μπορεί να εγχύεται ταυτόχρονα με το IntronA.

Όπως με όλα τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα, πριν από τη χορήγηση ελέγξτε οπτικά το IntronA ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα για ύπαρξη τυχόν σωματιδιακής ύλης και αποχρωματισμό. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 9 Μαρτίου 2000
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 9 Μαρτίου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IntronA 25 εκατομμύρια IU/2,5 ml ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο του ενέσιμου ή προς έγχυση διαλύματος περιέχει 25 εκατομμύρια IU ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b παραχθείσας με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε *E. coli*, σε 2,5 ml διαλύματος.

Ένα ml διαλύματος περιέχει 10 εκατομμύρια IU ιντερφερόνης άλφα-2b.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα.
Διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Χρόνια ηπατίτιδα Β

Θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β συνδεδεμένη με απόδειξη αντιγραφής του ιού της ηπατίτιδας Β (παρουσία DNA του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV-DNA) και αντιγόνου ηπατίτιδας Β (HbeAg), αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT) και ιστολογικά αποδεδειγμένη ενεργό ηπατική φλεγμονή και/ή ίνωση.

Χρόνια ηπατίτιδα C

Πριν την έναρξη της θεραπείας με IntronA, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα αποτελέσματα από τις κλινικές δοκιμές που συγκρίνουν το IntronA με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (βλ. παράγραφο 5.1).

Ενήλικες ασθενείς

Το IntronA ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν αυξημένες τρανσαμινάσες χωρίς άρση της ηπατικής αντιρρόπησης και που είναι θετικοί στο RNA του ιού της ηπατίτιδας C (HCV-RNA) (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο καλύτερος τρόπος χρήσης του IntronA σε αυτήν την ένδειξη είναι σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι

Το IntronA ενδείκνυται, για θεραπευτική αγωγή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για τη θεραπεία παιδιών ηλικίας 3 ετών και άνω και εφήβων, οι οποίοι έχουν χρόνια ηπατίτιδα C, χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αντιμετώπιση, χωρίς άρση της ηπατικής αντιρρόπησης, και οι οποίοι είναι θετικοί στο HCV-RNA.

Όταν αποφασίζεται να μην παραταθεί η θεραπεία μέχρι την ενηλικίωση, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι η θεραπεία συνδυασμού προκάλεσε αναστολή της ανάπτυξης, η οποία οδήγησε σε μειωμένο τελικό ύψος ενήλικα σε μερικούς ασθενείς.

Η απόφαση για θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται ανά περίπτωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων

Θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με λευχαιμία από τριχωτά κύτταρα.

Χρόνια μυελογενής λευχαιμία

Μονοθεραπεία

Θεραπευτική αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με χρόνια μυελογενή λευχαιμία θετική στο χρωμόσωμα της Φιλαδέλφειας ή χρωμοσωματική μετατόπιση bcr/abl.

Η κλινική εμπειρία δείχνει ότι στην πλειονότητα των αντιμετωπισθέντων θεραπευτικά ασθενών επιτυγχάνεται αιματολογική και κυτταρογενετική μείζων/ελάσσων ανταπόκριση. Η μέγιστη κυτταρογενετική ανταπόκριση καθορίζεται με $< 34\%$ Ph+ λευχαιμικά κύτταρα στο μυελό των οστών, ενώ μια ελάχιστη ανταπόκριση είναι $\geq 34\%$, αλλά $< 90\%$ Ph+ κύτταρα στο μυελό.

Συνδυασμένη θεραπεία

Έχειδειχθεί ότι ο συνδυασμός ιντερφερόνης άλφα-2b και κυτταραβίνης (Ara-C) χορηγούμενος κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 μηνών της θεραπείας αυξάνει σημαντικά το βαθμό της μέγιστης κυτταρογενετικής ανταπόκρισης και επιμηκύνει σημαντικά την ολική επιβίωση στα τρία χρόνια, όταν συγκρίνεται με τη μονοθεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b.

Πολλαπλό μύελωμα

Ως αγωγή συντήρησης στους ασθενείς στους οποίους έχει επιτευχθεί αντικειμενική ύφεση της νόσου (άνω του 50 % μείωση της πρωτεΐνης του μυελώματος) μετά την αρχική χημειοθεραπεία εφόδου.

Η τρέχουσα κλινική εμπειρία δείχνει ότι η θεραπεία συντήρησης με ιντερφερόνη άλφα-2b παρατείνει τη φάση σταθεροποίησης. Όμως, δεν έχει σαφώς τεκμηριωθεί η επίδραση της θεραπείας στη συνολική επιβίωση.

Οζώδες λέμφωμα

Θεραπευτική αντιμετώπιση οζωδών λεμφωμάτων με υψηλό φορτίο όγκου, ως συμπληρωματική αγωγή μιας κατάλληλης συνδυασμένης χημειοθεραπείας εφόδου, όπως ενός χημειοθεραπευτικού σχήματος του τύπου CHOP. Ως υψηλό φορτίο όγκου καθορίζεται η ύπαρξη τουλάχιστον ενός εκ των κάτωθι: ευμεγέθους νεοπλαστικής μάζας ($> 7\text{ cm}$), διήθησης τριών ή περισσότερων λεμφαδενικών θέσεων (έκαστη μεγέθους $> 3\text{ cm}$), συστηματικών συμπτωμάτων (απώλεια βάρους $> 10\%$, πυρεξία $> 38^\circ\text{C}$ για περισσότερο από 8 ημέρες ή νυκτερινές εφιδρώσεις), σπληνομεγαλίας όπου ο κάτω πόλος του σπλήνα εξικνείται κάτωθεν νοητού οριζοντίου επιπέδου διερχομένου δια του ομφαλού, συνδρόμου απόφραξης ή συμπίεσης μείζονος σημασίας οργάνων, κογχικής ή επισκληριδίου διήθησης, ορώδης συλλογή ή λευχαιμίας.

Καρκινοειδής όγκος

Θεραπευτική αντιμετώπιση καρκινοειδών όγκων με λεμφαδενικές ή ηπατικές μεταστάσεις και με «καρκινοειδές σύνδρομο».

Κακόηθες μελάνωμα

Ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς οι οποίοι έχουν καταστεί ελεύθεροι νόσου μετά από χειρουργική επέμβαση, αλλά διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης συστηματικής υποτροπής της νόσου, π.χ. ασθενείς με πρωτοπαθή ή εξ υποτροπής (κλινική ή παθολογική) λεμφαδενική διήθηση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά από έναν γιατρό έμπειρο στο χειρισμό της νόσου.

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Πρέπει να επιλέγεται κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA για οποιαδήποτε ένδειξη, εκδηλωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες τροποποιείτε τη δόση ή διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί επιμονή ή καθ' υποτροπή δυσανεξία μετά την επαρκή προσαρμογή της δόσης, ή επιδείνωση της νόσου, διακόψτε τη θεραπεία με IntronA. Επαφίεται στην κρίση του θεράποντος γιατρού η δυνατότητα να χορηγεί ο ίδιος ο ασθενής τη συνιστώμενη δόση για θεραπευτικά σχήματα συντήρησης χορηγούμενα υποδορίως.

Χρόνια ηπατίτιδα Β

Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες κυμαίνεται μεταξύ 5 έως 10 εκατομμύρια IU χορηγούμενα υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) για χρονικό διάστημα 4 έως 6 μηνών.

Σε περίπτωση εμφάνισης αιματολογικών διαταραχών, η χορηγούμενη δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 50 % (λευκά αιμοσφαίρια $< 1.500/\text{mm}^3$, κοκκιοκύτταρα $< 1.000/\text{mm}^3$, αιμοπετάλια $< 100.000/\text{mm}^3$). Σε περίπτωση σοβαρής λευκοπενίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί ($< 1.200/\text{mm}^3$), σοβαρή ουδετεροπενία ($< 750/\text{mm}^3$) ή σοβαρή θρομβοπενία ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Για όλους τους ασθενείς, εάν δεν παρατηρηθεί βελτίωση του HBV-DNA στον ορό μετά από θεραπεία διάρκειας τριών έως τεσσάρων μηνών (στη μέγιστη ανεκτή δόση), διακόψτε τη θεραπεία IntronA.

Χρόνια ηπατίτιδα C

Ενήλικες

Το IntronA χορηγείται υποδορίως, σε δόση 3 εκατομμυρίων IU, τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη ημέρα) σε ενήλικες ασθενείς, είτε όταν χορηγείται ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη.

Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι

Το IntronA 3 MIU/m² χορηγείται υποδόρια 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη ημέρα) σε συνδυασμό με καψάκια ή πόσιμο διάλυμα ριμπαβιρίνης χορηγούμενης από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις καθημερινά με τροφή (πρωί και βράδυ).

(Βλ. ΠΧΠ για τα καψάκια ριμπαβιρίνης για τη δόση ριμπαβιρίνης σε καψάκια και κατευθυντήριες γραμμές τροποποίησης δόσης για θεραπεία συνδυασμού. Για παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν $< 47 \text{ kg}$, ή δεν είναι σε θέση να καταπιούν καψάκια, βλ. ΠΧΠ για πόσιμο διάλυμα ριμπαβιρίνης.)

Ασθενείς που υποτροπιάζουν (ενήλικες)

Το IntronA χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Με βάση τα αποτελέσματα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πρώτη φορά (ενήλικες)

Η αποτελεσματικότητα του IntronA ενισχύεται όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Το IntronA θα πρέπει να χορηγείται μόνο του κυρίως στην περίπτωση μη ανοχής ή αντένδειξης στη ριμπαβιρίνη.

- IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη

Με βάση τα δεδομένα κλινικών δοκιμών, στις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για 12 μήνες θεραπευτικής αγωγής, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, για 6 μήνες τουλάχιστον.

Σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν αρνητικό HCV-RNA κατά τον 6 μήνα, και με ιικό γονότυπο 1 (όπως έχει προσδιορισθεί στο δείγμα πριν από τη θεραπευτική αγωγή) και υψηλό ιικό φορτίο πριν από τη θεραπευτική αγωγή, η θεραπευτική αγωγή, θα πρέπει να συνεχίζεται για άλλη μια περίοδο 6 μηνών (δηλ. συνολικά 12 μήνες).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν άλλοι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες (ηλικία > 40 ετών, άρρεν φύλο, γεφυροποιός ίνωση) για να παραταθεί η θεραπεία στους 12 μήνες.

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, ασθενείς οι οποίοι απέτυχαν να εμφανίσουν ιολογική ανταπόκριση μετά από 6 μήνες θεραπευτικής αγωγής (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού), δεν είχαν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (HCV-RNA κάτω από το κατώτερο όριο εντοπισμού έξι μήνες μετά τη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής).

- IntronA μόνο του

Η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας με μόνο IntronA, δεν έχει ακόμα καθοριστεί πλήρως, συνιστάται όμως μια θεραπεία μεταξύ 12 και 18 μηνών.

Συνιστάται όπως οι ασθενείς λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με μόνο IntronA επί 3 έως 4 μήνες τουλάχιστον και στο σημείο αυτό θα πρέπει να γίνεται προσδιορισμός της κατάστασης ως προς το HCV-RNA. Η θεραπευτική αγωγή θα πρέπει να συνεχίζεται σε ασθενείς που εμφανίζουν αρνητικά HCV-RNA.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πρώτη φορά (παιδιά και έφηβοι)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του IntronA σε συνδυασμό με την ριμπαβιρίνη μελετήθηκε σε παιδιά και εφήβους που δεν είχαν θεραπευθεί προηγούμενα για χρόνια ηπατίτιδα C.

Διάρκεια της θεραπείας για παιδιά και εφήβους

- Γονότυπος 1: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 1 έτος. Οι ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ιολογική ανταπόκριση σε 12 εβδομάδες είναι ιδιαίτερα απίθανο να παρουσιάσουν παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση (αρνητική προγνωστική αξία 96 %). Συνεπώς, συνιστάται τα παιδιά και οι έφηβοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό IntronA/ριμπαβιρίνης να τερματίζουν τη θεραπεία εάν το HCV-RNA τους την εβδομάδα 12 πέσει $< 2 \log_{10}$ συγκριτικά με πριν τη θεραπεία, ή εάν έχουν ανιχνεύσιμο HCV-RNA την εβδομάδα θεραπείας 24.
- Γονότυπος 2/3: Η συνιστώμενη διάρκεια της αγωγής είναι 24 εβδομάδες.

Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων

Η συνιστώμενη δόση είναι 2 εκατομμύρια IU/m², χορηγούμενα υποδόρια, τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) και για τους ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε σπληνεκτομή, και για τους ασθενείς οι οποίοι δεν υποβλήθηκαν σε σπληνεκτομή. Στους περισσότερους ασθενείς με λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων, ομαλοποίηση ενός ή περισσότερων αιματολογικών παραμέτρων παρατηρείται εντός διαστήματος ενός ή δύο μηνών από την αγωγή με IntronA. Η βελτίωση και στις τρεις αιματολογικές παραμέτρους (δηλαδή του αριθμού των κοκκιοκυττάρων, του αριθμού των αιμοπεταλίων και του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης) μπορεί να απαιτήσει 6 μήνες ή περισσότερο. Αυτό το σχήμα πρέπει να διατηρείται, εκτός και αν η νόσος αρχίσει να επιδεινώνεται γρήγορα, ή εκδηλωθεί σοβαρή δυσανεξία.

Χρόνια μυελογενής λευχαιμία

Η συνιστώμενη δόση του IntronA, είναι 4 έως 5 εκατομμύρια IU/m², χορηγούμενα υποδορίως ημερησίως. Έχει δείχθει ότι μερικοί ασθενείς ωφελήθηκαν από τη χορήγηση IntronA 5 εκατομμύρια IU/m² υποδορίως ημερησίως, σε συνδυασμό με κυτταραβίνη (Ara-C) 20 mg/m² χορηγούμενη υποδορίως ημερησίως επί 10 ημέρες τον μήνα (μέχρι μέγιστη ημερήσια δόση 40 mg). Όταν ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων ελέγχεται, χορηγήστε τη μέγιστη ανεκτή δόση IntronA (4 έως 5 εκατομμύρια IU/m² ημερησίως) για να διατηρηθεί η αιματολογική ύφεση.

Η θεραπεία IntronA πρέπει να διακοπεί μετά από 8 έως 12 εβδομάδες θεραπείας εάν δεν επιτευχθεί τουλάχιστον μερική αιματολογική ύφεση ή κάποιο κλινικά σημαντικό κυτταρομειωτικό αποτέλεσμα.

Πολυπλό μυέλωμα

Αγωγή συντήρησης

Σε ασθενείς που βρίσκονται στη φάση σταθεροποίησης ($> 50\%$ μείωση της πρωτεΐνης του μυελώματος) μετά την αρχική χημειοθεραπεία εφόδου, η ιντερφερόνη άλφα-2b μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία, υποδόρια, σε δόση των 3 εκατομμυρίων IU/m² τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα).

Οζώδες λέμφωμα

Ως συμπληρωματική αγωγή της χημειοθεραπείας, η ιντερφερόνη άλφα-2b μπορεί να χορηγηθεί υποδορίως, σε δόση των 5 εκατομμυρίων IU τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) για διάστημα 18 μηνών. Συνιστάται η εφαρμογή κάποιων χημειοθεραπευτικών σχημάτων του τύπου

CHOP, αλλά κλινική εμπειρία υπάρχει μόνο με το σχήμα CHVP (συνδυασμός κυκλοφωσφαμίδης, δοξορουβικίνης, τενιποζίδης και πρεδνιζολόνης).

Καρκινοειδής όγκος

Η συνήθης δόσης είναι 5 εκατομμύρια IU (3 έως 9 εκατομμύρια IU) χορηγούμενα υποδόρια τρεις φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα). Ασθενείς με προχωρημένη νόσο μπορεί να απαιτήσουν ημερήσια δόση 5 εκατομμυρίων IU. Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί προσωρινά κατά τη διάρκεια και μετά τη χειρουργική επέμβαση. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί για όσο χρονικό διάστημα ο ασθενής ανταποκρίνεται στη θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b.

Κακόηθες μελάνωμα

Ως θεραπεία εφόδου, η ιντερφερόνη άλφα-2b χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 20 εκατομμυρίων IU/m² ημερησίως για πέντε ημέρες την εβδομάδα και για χρονικό διάστημα τεσσάρων εβδομάδων. Η υπολογιζόμενη δόση της ιντερφερόνης άλφα-2b προστίθεται σε ενέσιμο διάλυμα γλυριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) και χορηγείται ως 20-λεπτη έγχυση (βλ. παράγραφο 6.6). Για θεραπεία συντήρησης, η συνιστώμενη δόση είναι 10 εκατομμύρια IU/m², χορηγούμενη υποδόρια τρεις ημέρες την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) για 48 εβδομάδες.

Εάν εμφανισθούν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b, ειδικά εάν μειωθούν τα κοκκιοκύτταρα < 500/mm³ ή η αλανινική αμινοτρανσφεράση/ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (ALT/AST) αυξηθεί > 5 φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο, διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι να υποχωρήσουν οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b πρέπει να ξαναρχίσει με το 50 % της προηγούμενης θεραπείας. Εάν η δυσανεξία επιμένει μετά την αναπροσαρμογή της δόσης ή εάν τα κοκκιοκύτταρα μειωθούν σε < 250/mm³ ή η ALT/AST αυξηθεί > 10 φορές πάνω από το φυσιολογικό όριο, διακόψτε τη θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b.

Αν και η βέλτιστη (ελάχιστη) δόση για πλήρες κλινικό όφελος είναι άγνωστη, οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με τη συνιστώμενη δόση, με μείωση της δόσης όσον αφορά την τοξικότητα, όπως ήδη περιγράφηκε.

Το IntronA μπορεί να χορηγηθεί χρησιμοποιώντας είτε γυάλινες ή πλαστικές σύριγγες για ενέσεις της μίας χρήσης.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ιστορικό σοβαρής προϋπάρχουσας καρδιακής νόσου, π.χ. μη ελεγχόμενη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, σοβαρές διαταραχές τύπου αρρυθμίας.
- Σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης αυτής που προκλήθηκε από μεταστάσεις.
- Επιληψία και/ή διαταραχή της λειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (βλ. παράγραφο 4.4).
- Χρόνια ηπατίτιδα με μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος.
- Χρόνια ηπατίτιδα σε ασθενείς που λαμβάνουν ή έχουν λάβει πρόσφατα αγωγή με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, εκτός από τη βραχυχρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών η οποία έχει τερματιστεί.
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα ή ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς μετά από μεταμόσχευση.
- Προϋπάρχουσα θυρεοειδική νόσος, εκτός αν αυτή μπορεί να ελεγχθεί με συμβατική θεραπεία.
- Συνδυασμός του IntronA με τελμπιβουδίνη.

Παιδιά και έφηβοι

- Ύπαρξη, ή ιστορικό σοβαρής ψυχιατρικής κατάστασης, ειδικότερα σοβαρή κατάθλιψη, ιδεασμός αυτοκτονίας, ή απόπειρα αυτοκτονίας.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη

Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ψυχιατρικές και από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)

Σοβαρές επιδράσεις στο ΚΝΣ, ιδιαίτερα κατάθλιψη, ιδεασμός αυτοκτονίας και απόπειρα αυτοκτονίας έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA, ακόμα και μετά τη διακοπή της θεραπείας κυρίως κατά τη διάρκεια της 6-μηνιας περιόδου παρακολούθησης. Μεταξύ των παιδιών και εφήβων υπό θεραπεία με IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ιδεασμός αυτοκτονίας ή απόπειρες αυτοκτονίας αναφέρθηκαν πιο συχνά έναντι των ενηλίκων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της αγωγής και κατά τη διάρκεια της εξάμηνιας παρακολούθησης μετά την αγωγή. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι παρουσίασαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία). Άλλες επιδράσεις στο ΚΝΣ που παρατηρήθηκαν με τις ιντερφερόνες άλφα συμπεριλάμβαναν επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων όπως ιδεασμός ανθρωποκτονίας), διπολικές διαταραχές, μανία, σύγχυση και μεταβολές της ψυχικής κατάστασης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα ψυχιατρικών διαταραχών. Εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα, η δυνητική σοβαρότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από το συνταγογραφούντα γιατρό και θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη για επαρκή θεραπευτική αντιμετώπιση. Εάν τα ψυχιατρικά συμπτώματα επιμένουν ή επιδεινώνονται, ή εάν ταυτοποιηθεί ιδεασμός αυτοκτονίας ή ανθρωποκτονίας, συνιστάται να διακοπεί η θεραπεία με IntronA, και η παρακολούθηση του ασθενούς, με ψυχιατρική παρέμβαση όπως κρίνεται κατάλληλα.

Ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων:

Εάν η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b έχει κριθεί απαραίτητη σε ενήλικες ασθενείς με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων, τότε αυτή πρέπει να ξεκινήσει μόνον μετά την πιστοποίηση μιας κατάλληλης εξατομικευμένης διάγνωσης και θεραπευτικής αντιμετώπισης της ψυχιατρικής κατάστασης.

- Η χορήγηση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Ασθενείς που κάνουν χρήση/κατάχρηση ουσιών:

Ασθενείς με λοίμωξη ΗCV, οι οποίοι εμφανίζουν συνυπάρχουσα διαταραχή χρήσης ουσιών (οινόπνευμα, κάνναβη κ.λπ.), εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ψυχιατρικών διαταραχών ή παρόξυνσης ήδη υπαρχουσών ψυχιατρικών διαταραχών όταν λαμβάνουν θεραπεία με άλφα ιντερφερόνη. Εάν η θεραπεία με άλφα ιντερφερόνη κριθεί απαραίτητη σε αυτούς τους ασθενείς, η παρουσία ψυχιατρικών συν-νοσηροτήτων και η πιθανότητα χρήσης άλλων ουσιών πρέπει να εκτιμηθούν προσεκτικά και να αντιμετωπιστούν επαρκώς πριν την έναρξη της θεραπείας. Εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διεπιστημονικής προσέγγισης για την αξιολόγηση, θεραπεία και παρακολούθηση του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένης της αναζήτησης συμβουλής από έναν επαγγελματία του τομέα ψυχικής υγείας ή έναν ειδικό στον εθισμό. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ακόμα και μετά τη διακοπή της θεραπείας. Συνιστάται έγκαιρη παρέμβαση σε περίπτωση επανεμφάνισης ή ανάπτυξης ψυχιατρικών διαταραχών και χρήσης ουσιών.

Παιδιατρικός και εφηβικός πληθυσμός: Ανάπτυξη και εξέλιξη (χρόνια ηπατίτιδα C)

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με θεραπεία συνδυασμού ιντερφερόνης (απλής και πεγκυλιωμένης)/ριμπαβιρίνης διάρκειας έως 48 εβδομάδων σε ασθενείς ηλικίας 3 έως και 17 ετών, η απώλεια σωματικού βάρους και η αναστολή της ανάπτυξης ήταν κοινές (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1). Τα μακροπρόθεσμα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με απλή ιντερφερόνη/ριμπαβιρίνη είναι επίσης ενδεικτικά της σημαντικής καθυστέρησης στην ανάπτυξη

(μείωση > 15 ποσοστημοριακές μονάδες στο εκατοστημόριο ύψος συγκριτικά με την έναρξη θεραπείας) στο 21 % των παιδιών (n=20) παρόλο που ήταν εκτός θεραπείας για περισσότερο από 5 χρόνια. Τελικό ύψος ενήλικα επιτεύχθηκε για 14 από εκείνα τα παιδιά και αποδείχθηκε ότι 12 συνέχισαν να εμφανίζουν έλλειμμα ύψους > 15 τοις εκατό, 10 έως 12 έτη μετά το τέλος της θεραπείας.

Αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου σε παιδιά κατά περίπτωση

Το αναμενόμενο όφελος της θεραπείας θα πρέπει να ζυγισθεί προσεκτικά έναντι των ευρημάτων ασφάλειας που παρατηρήθηκαν για τα παιδιά και τους εφήβους στις κλινικές δοκιμές (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.1).

- Είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι η θεραπεία συνδυασμού προκάλεσε αναστολή της ανάπτυξης, η οποία οδήγησε σε μειωμένο τελικό ύψος ενήλικα σε μερικούς ασθενείς.
- Ο κίνδυνος αυτός θα πρέπει να ζυγισθεί έναντι των χαρακτηριστικών της νόσου του παιδιού, όπως στοιχεία εξέλιξης της νόσου (κυρίως ίνωση), συν-νοσηρότητες που μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την εξέλιξη της νόσου (όπως συν-λοίμωξη με HIV), καθώς και προγνωστικοί παράγοντες ανταπόκρισης, (γονότυπος HCV και ιικό φορτίο).

Όποτε είναι δυνατό το παιδί θα πρέπει να λαμβάνει θεραπεία μετά την απότομη ανάπτυξη κατά την εφηβεία, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος αναστολής της ανάπτυξης. Δεν υπάρχουν στοιχεία για τις μακροχρόνιες επιδράσεις στη σεξουαλική ωρίμανση.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σπάνια έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με IntronA οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην ιντερφερόνη άλφα-2b (π.χ. κνίδωση, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμος, αναφυλαξία). Σε περίπτωση που θα εμφανισθεί μια τέτοια αντίδραση, διακόψτε το φάρμακο και αρχίστε την κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Παροδικά εξανθήματα δεν απαιτούν τη διακοπή της θεραπείας.

Ανεπιθύμητες εμπειρίες που περιλαμβάνουν παράταση των δεικτών πήξης του αίματος και ηπατικές ανωμαλίες

Για τις μέτριες έως σοβαρές ανεπιθύμητες εμπειρίες μπορεί να χρειαστεί τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος του ασθενούς ή σε ορισμένες περιπτώσεις, τερματισμός της θεραπείας με το IntronA. Το IntronA αυξάνει τον κίνδυνο άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης και θανάτου σε ασθενείς με κίρρωση.

Διακόψτε τη θεραπεία με IntronA σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα οι οποίοι αναπτύσσουν παράταση των δεικτών πήξης του αίματος, οι οποίοι θα μπορούσαν να υποδηλώνουν μη αντιρροπούμενη ηπατοπάθεια.

Οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA πρέπει να υποβάλλεται σε στενή παρακολούθηση και η θεραπεία να διακοπεί εάν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου προοδεύσουν.

Τα ηπατικά ένζυμα και η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε κίρρωτικούς ασθενείς.

Υπόταση

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με το IntronA ή και μέχρι 2 ημέρες μετά το πέρας της αγωγής μπορεί να εμφανισθεί υπόταση, και ενδέχεται να απαιτηθεί κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

Ανάγκη για επαρκή ενυδάτωση

Πρέπει να διατηρείται επαρκής ενυδάτωση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το IntronA, μια και σε μερικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί υπόταση σχετιζόμενη με ανεπάρκεια υγρών. Μπορεί να απαιτηθεί συμπλήρωση υγρών.

Πυρεξία

Παρά το γεγονός ότι η πυρεξία μπορεί να συσχετίζεται με το γριππώδες σύνδρομο που παρουσιάζεται συχνά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη, πρέπει να αποκλεισθούν άλλες αιτίες επίμονης πυρεξίας.

Ασθενείς με νοσήματα συνοδευόμενα από εξασθένιση

Το IntronA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νοσήματα συνοδευόμενα από εξασθένιση, όπως σε αυτούς με ιστορικό πνευμονικής πάθησης (π.χ. με χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο) ή σακχαρώδη διαβήτη επιρρεπή στην κετο-οξέωση. Προσοχή απαιτείται επίσης σε ασθενείς με διαταραχές στην πήξη του αίματος (π.χ. θρομβοφλεβίτιδα, πνευμονική εμβολή) ή σοβαρή μυελοκαταστολή.

Πνευμονικές καταστάσεις

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με IntronA. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.5). Οποιοσδήποτε ασθενής ο οποίος αναπτύσσει πυρεξία, βήχα, δύσπνοια ή άλλα συμπτώματα του αναπνευστικού πρέπει να κάνει μια ακτινογραφία θώρακος. Εάν η ακτινογραφία θώρακος δείχνει πνευμονικές διηθήσεις ή υπάρχουν στοιχεία βλάβης της αναπνευστικής λειτουργίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, και αν αυτό κριθεί απαραίτητο, να διακόψει την ιντερφερόνη άλφα. Παρ' όλο που αυτό έχει αναφερθεί πιο συχνά σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, έχει επίσης αναφερθεί και σε ασθενείς με ογκολογικές παθήσεις, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα. Άμεση διακοπή της χορήγησης ιντερφερόνης άλφα και θεραπευτική αντιμετώπιση με κορτικοστεροειδή φαίνεται ότι συσχετίζεται με αποκατάσταση των πνευμονολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Οφθαλμολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι οφθαλμολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8) συμπεριλαμβανομένων της αιμορραγίας του αμφιβληστροειδούς, των βαμβακοειδών κηλίδων, της ορώδους αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς και της απόφραξης της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας έχουν παρατηρηθεί σε σπάνιες περιπτώσεις έπειτα από θεραπεία με άλφα ιντερφερόνες. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να έχουν υποβληθεί σε οφθαλμολογική εξέταση στην έναρξη της θεραπείας. Όποιος ασθενής παραπονεθεί για αλλαγές στην οπτική οξύτητα ή στα οπτικά πεδία ή αναφέρει άλλα οφθαλμολογικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA, πρέπει να κάνει άμεση και γενική οφθαλμολογική εξέταση. Συνιστάται μια γενική κλινική οφθαλμολογική εξέταση πριν την έναρξη της θεραπείας με IntronA ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαταραχές που μπορεί να σχετίζονται με αμφιβληστροειδοπάθεια, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης ή η υπέρταση. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή του IntronA σε ασθενείς που εμφανίζουν νέες ή επιδεινούμενες οφθαλμολογικές διαταραχές.

Διαταραχή της συνείδησης, κόμα και εγκεφαλοπάθεια

Σε μερικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους, που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με υψηλότερες δόσεις έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερου βαθμού διαταραχή της συνείδησης και κόμα, περιλαμβανομένων περιστατικών εγκεφαλοπάθειας. Ενώ αυτού του τύπου οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικώς αναστρέψιμες, σε μερικούς ασθενείς για την πλήρη υποχώρησή τους απαιτήθηκαν μέχρι τρεις εβδομάδες. Πολύ σπάνια, έχουν εμφανισθεί επιληπτικές κρίσεις με υψηλές δόσεις IntronA.

Ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές ανωμαλίες

Ενήλικες ασθενείς που έχουν ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, εμφράγματος του μυοκαρδίου και/ή προηγούμενο ή παρόν ιστορικό διαταραχών του καρδιακού ρυθμού, και χρειάζονται θεραπεία με IntronA πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται εκείνοι οι ασθενείς οι οποίοι έχουν προϋπάρχουσες καρδιακές ανωμαλίες και/ή βρίσκονται σε προχωρημένα στάδια καρκίνου, πρέπει να υποβάλλονται σε ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι καρδιακές αρρυθμίες (κυρίως οι υπερκοιλιακές) συνήθως ανταποκρίνονται σε συμβατική θεραπεία, αλλά μπορεί να απαιτήσουν διακοπή της θεραπείας με το IntronA. Δεν υπάρχουν στοιχεία σε παιδιά ή εφήβους με ιστορικό καρδιακής νόσου.

Υπερτριγλυκεριδαιμία

Έχει παρατηρηθεί υπερτριγλυκεριδαιμία και επιδείνωση της υπερτριγλυκεριδαιμίας, η οποία μερικές φορές είναι σοβαρή. Επομένως συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων των λιπιδίων.

Ασθενείς με ψωρίαση και σαρκοείδωση

Λόγω αναφορών παρόξυνσης της προϋπάρχουσας ψωριασικής νόσου και σαρκοείδωσης από την ιντερφερόνη άλφα, η χρήση του IntronA σε ασθενείς με ψωρίαση ή σαρκοείδωση, συνιστάται μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον δυνητικό κίνδυνο.

Απόρριψη νεφρικού και ηπατικού μοσχεύματος

Προκαταρκτικά στοιχεία δείχνουν ότι η θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα μπορεί να συνδέεται με αυξημένο ποσοστό απόρριψης νεφρικού μοσχεύματος. Απόρριψη ηπατικού μοσχεύματος έχει επίσης αναφερθεί.

Αυτο-αντισώματα και αυτοάνοσες διαταραχές

Έχει αναφερθεί ανάπτυξη αυτο-αντισωμάτων και αυτοάνοσων διαταραχών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με άλφα ιντερφερόνες. Ασθενείς με προδιάθεση στην ανάπτυξη αυτοάνοσων διαταραχών μπορεί να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο. Ασθενείς με σημεία ή συμπτώματα συμβατά με αυτοάνοσες διαταραχές θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά, καθώς και να επανεκτιμηθεί η σχέση οφέλους-κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας με ιντερφερόνες (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Χρόνια ηπατίτιδα C, Μονοθεραπεία (ανωμαλίες θυρεοειδούς) και παράγραφο 4.8).

Περιπτώσεις συνδρόμου Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη. Αυτό το σύνδρομο είναι μια κοκκιοματώδης φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει του οφθαλμούς, το ακουστικό σύστημα, τα μηνίγγια και το δέρμα. Εάν υπάρχουν υποψίες για σύνδρομο VKH, η αντιική θεραπεία θα πρέπει να αποσύρεται και να εξετάζεται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή (βλ. παράγραφο 4.8).

Συνοδός χημειοθεραπεία

Η χορήγηση του IntronA σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (π.χ. Ara-C, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, τενιποσίδη) είναι δυνατόν να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας (μεγαλύτερης βαρύτητας και διάρκειας), η οποία μπορεί να καταστεί απειλητική για τη ζωή των ασθενών ή ακόμα και θανατηφόρα, ως αποτέλεσμα του ταυτόχρονα χορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος. Οι πιο συχνά αναφερθείσες δυνητικά απειλητικές για τη ζωή ή μοιραίες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν βλεννογονίτιδα, διάρροια, ουδετεροπενία, νεφρική δυσλειτουργία και ηλεκτρολυτική διαταραχή. Λόγω του κινδύνου αυξημένης τοξικότητας, απαιτούνται προσεκτικές προσαρμογές των δόσεων του IntronA καθώς και των ταυτόχρονα χορηγούμενων χημειοθεραπευτικών παραγόντων (βλ. παράγραφο 4.5). Όταν το IntronA χρησιμοποιείται με υδροξυουρία, η συχνότητα και η σοβαρότητα της επιδερμικής αγγειίτιδας μπορεί να αυξηθούν.

Χρόνια ηπατίτιδα C

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη

Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Όλοι οι ασθενείς πριν να ενταχθούν στις μελέτες για χρόνια ηπατίτιδα C είχαν μια ηπατική βιοψία, αλλά σε ορισμένα περιστατικά (π.χ. ασθενείς με γονότυπο 2 και 3), μπορεί η θεραπεία να ξεκινήσει χωρίς ιστολογική τεκμηρίωση. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν οι τρέχουσες οδηγίες θεραπείας για το αν χρειάζεται ηπατική βιοψία πριν την έναρξη της θεραπείας.

Μονοθεραπεία

Σπανίως, ενήλικες ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά για χρόνια ηπατίτιδα C με IntronA, ανέπτυξαν διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς, είτε υποθυρεοειδισμό ή υπερθυρεοειδισμό. Σε κλινικές δοκιμές που χρησιμοποιήθηκε θεραπεία IntronA, 2,8 % του συνόλου των ασθενών εμφάνισε διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς. Οι διαταραχές ελέγχθηκαν με συμβατική θεραπεία για θυρεοειδική δυσλειτουργία. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου το IntronA μπορεί να μεταβάλλει την κατάσταση του θυρεοειδούς παραμένει άγνωστος. Πριν από την έναρξη της θεραπείας με IntronA για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C, αξιολογήστε τα επίπεδα της ορμόνης του θυρεοειδούς (TSH) στον ορό. Οποιαδήποτε διαταραχή της λειτουργίας του θυρεοειδούς ανιχνευθεί τότε, πρέπει να αντιμετωπισθεί με τη συμβατική θεραπεία. Η θεραπεία IntronA μπορεί να ξεκινήσει εάν τα επίπεδα της TSH είναι δυνατόν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των

τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Καθορίστε τα επίπεδα της TSH εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας κάποιος ασθενής εμφανίσει συμπτώματα συμβατά με πιθανή θυρεοειδική δυσλειτουργία. Επί παρουσίας θυρεοειδικής δυσλειτουργίας, η θεραπεία με IntronA μπορεί να συνεχιστεί, εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός του φυσιολογικού εύρους των τιμών της με φαρμακευτική αγωγή. Η διακοπή της θεραπείας με IntronA δεν ανέστρεψε τη θυρεοειδική δυσλειτουργία που εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. επίσης Συμπληρωματική παρακολούθηση του θυρεοειδούς ειδική για παιδιά και εφήβους).

Συμπληρωματική παρακολούθηση του θυρεοειδούς ειδική για παιδιά και εφήβους

Περίπου 12 % των παιδιών που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη ανέπτυξε αύξηση της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Ένα άλλο 4 % είχε μια παροδική μείωση κάτω από το ελάχιστο φυσιολογικό όριο. Πριν από την έναρξη της αγωγής με IntronA, θα πρέπει να αξιολογούνται τα επίπεδα της TSH και κάθε ανωμαλία του θυρεοειδούς που ανιχνεύεται εκείνη τη χρονική στιγμή πρέπει να αντιμετωπίζεται με συμβατική αγωγή. Η αγωγή με IntronA μπορεί να αρχίσει, εάν τα επίπεδα της TSH μπορούν να διατηρηθούν εντός των φυσιολογικών ορίων με φαρμακευτική αγωγή. Έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη δυσλειτουργία του θυρεοειδούς. Εάν ανιχνευθούν ανωμαλίες του θυρεοειδούς, η κατάσταση του θυρεοειδούς του ασθενούς θα πρέπει να αξιολογείται και να αντιμετωπίζεται θεραπευτικά όπως κρίνεται κλινικά κατάλληλα. Τα παιδιά και οι έφηβοι θα πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 3 μήνες για ένδειξη δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς (π.χ. TSH).

Συν-λοίμωξη HCV-HIV

Ασθενείς με συν-λοίμωξη που λαμβάνουν Αντι-ρετροϊκή Θεραπεία Υψηλής Δραστηριότητας (HAART) μπορούν να είναι σε αυξημένο κίνδυνο για γαλακτική σξέωση. Συνιστάται προσοχή όταν προστίθεται IntronA και ριμπαβιρίνη στη θεραπεία (HAART) (βλ. ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης). Ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με IntronA και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας.

Ασθενείς με συν-λοίμωξη και προχωρημένη κίρρωση που λαμβάνουν HAART μπορεί να παρουσιάσουν αυξημένο κίνδυνο άρσης της ηπατικής αντιρρόπησης ή θανάτου. Η προσθήκη μονοθεραπείας με ιντερφερόνες άλφα ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο σε αυτή την υποομάδα ασθενών.

Συν-λοίμωξη HCV/HBV

Περιπτώσεις επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β (μερικές με σοβαρές επιπτώσεις) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με συν-λοίμωξη με τους ιούς της ηπατίτιδας Β και C που λάμβαναν θεραπεία με ιντερφερόνη. Η συχνότητα μιας τέτοιας επανενεργοποίησης φαίνεται να είναι χαμηλή. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για ηπατίτιδα Β πριν την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη για την ηπατίτιδα C. Οι ασθενείς με συν-λοίμωξη με ηπατίτιδα Β και C θα πρέπει έπειτα να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές

Οδοντικές και περιοδοντικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία IntronA και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στομάχου κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό IntronA και ριμπαβιρίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να βουρτσίζουν τα δόντια τους επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να υποβάλλονται σε τακτικές οδοντιατρικές εξετάσεις. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν συμβεί αυτή η αντίδραση, θα πρέπει να τους συμβουλευόσете να ξεπλύνουν μετά επιμελώς το στόμα τους.

Εργαστηριακές Εξετάσεις

Σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε συστηματική θεραπεία με το IntronA, πρέπει πριν από την έναρξη της θεραπείας και περιοδικά κατά τη διάρκειά της να γίνονται οι κλασικές αιματολογικές εξετάσεις και οι βιοχημικές εξετάσεις του αίματος (γενική αίματος και διαφορικός τύπος κυττάρων αίματος, αριθμός αιμοπεταλίων, ηλεκτρολύτες, ηπατικά ένζυμα, πρωτεΐνη ορού, χολερυθρίνη ορού και κρεατινίνη ορού).

Κατά τη διάρκεια της αγωγής ενός ασθενούς με ηπατίτιδα Β ή C, συνιστάται τακτικός εργαστηριακός έλεγχος τις εβδομάδες 1, 2, 4, 8, 12, 16 και μήνα παρά μήνα στη συνέχεια, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Σε περίπτωση που κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA παρατηρηθεί «αναζωπύρωση» της δραστηριότητας της ALT σε τιμές μεγαλύτερες ή ίσες με 2 φορές την τιμή στην έναρξη της θεραπείας, η θεραπεία με IntronA μπορεί να συνεχιστεί, εκτός και εμφανισθούν σημεία ή συμπτώματα ηπατικής ανεπάρκειας. Κατά τη διάρκεια της περιόδου «αναζωπύρωσης» της δραστηριότητας της ALT, οι παρακάτω έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας πρέπει να παρακολουθούνται κατά διαστήματα δύο εβδομάδων: ALT, χρόνος προθρομβίνης, αλκαλική φωσφατάση, λευκωματίνη και χολερυθρίνη.

Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά για κακόηθες μελάνωμα, πρέπει να ελέγχεται η ηπατική λειτουργία, καθώς και ο αριθμός και ο διαφορικός τύπος των λευκοκυττάρων, κάθε εβδομάδα κατά τη διάρκεια της φάσης εφόδου της θεραπείας και κάθε μήνα κατά τη φάση συντήρησης της θεραπείας.

Επίδραση στη γονιμότητα

Η ιντερφερόνη μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα (βλ. παραγράφους 4.6 και 5.3).

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του IntronA

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 2,5 ml, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Ναρκωτικά, υπνωτικά ή ηρεμιστικά πρέπει να χορηγούνται με προσοχή όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με IntronA.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του IntronA και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων δεν έχουν πλήρως αξιολογηθεί. Επιστάται προσοχή όταν χορηγείται IntronA σε συνδυασμό με άλλους δυνητικά μυελοκατασταλτικούς παράγοντες.

Οι ιντερφερόνες μπορεί να επηρεάσουν τον οξειδωτικό μεταβολισμό. Αυτό πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από την ίδια οδό, όπως τα παράγωγα ξανθίνης, θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με παράγωγα ξανθίνης, τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στον ορό πρέπει να ελέγχονται και εάν είναι απαραίτητο, η δόση να προσαρμόζεται.

Σπάνια παρατηρήθηκαν πνευμονικές διηθήσεις, πνευμονίτιδα και πνευμονία, που περιστασιακά είχαν ως αποτέλεσμα το θάνατο, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα, συμπεριλαμβανομένων αυτών οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με IntronA. Η αιτιολογία δεν έχει εξακριβωθεί. Τα συμπτώματα αυτά έχουν αναφερθεί πιο συχνά κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ιντερφερόνης άλφα με ένα κινέζικο φυτικό φάρμακο, το shosaikoto (βλ. παράγραφο 4.4).

Η χορήγηση του IntronA σε συνδυασμό με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (π.χ. Ara-C, κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, τενιποσίδη) είναι δυνατόν να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας (μεγαλύτερης βαρύτητας και διάρκειας) (βλ. παράγραφο 4.4).

Δείτε επίσης την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης εάν πρόκειται να χορηγηθεί IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Μια κλινική δοκιμή που διερευνούσε τον συνδυασμό τελμπιβουδίνης, 600 mg ημερησίως, με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α, 180 μικρογραμμάρια μία φορά την εβδομάδα με υποδόρια χορήγηση, υποδεικνύει ότι αυτός ο συνδυασμός σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης περιφερικής νευροπάθειας. Ο μηχανισμός πίσω από αυτά τα συμβάματα δεν είναι γνωστός (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 4.5 της ΠΧΠ της τελμπιβουδίνης). Επιπλέον, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της τελμπιβουδίνης σε συνδυασμό με ιντερφερόνες για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β δεν έχουν τεκμηριωθεί. Συνεπώς, ο συνδυασμός του IntronA με τελμπιβουδίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Έχουν αναφερθεί μειωμένες συγκεντρώσεις οιστραδιόλης και προγεστερόνης ορού σε γυναίκες που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη ανθρώπινων λευκοκυττάρων.

Το IntronA πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε γόνιμους άνδρες.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη

Η ριμπαβιρίνη προκαλεί σοβαρές συγγενείς ανωμαλίες όταν λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Πρέπει να λαμβάνεται μεγάλη φροντίδα για την αποφυγή εγκυμοσύνης σε θήλεις ασθενείς ή σε συντρόφους αρρένων ασθενών που λαμβάνουν IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Θήλεις σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Άρρενες ασθενείς ή οι θήλεις σύντροφοί τους πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας (βλ. την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης).

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από τη χρήση της ιντερφερόνης άλφα-2b σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε πειραματόζωα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το IntronA πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το δυνητικό όφελος δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

Συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη

Η θεραπεία με ριμπαβιρίνη αντενδείκνυται σε έγκυες γυναίκες.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν τα συστατικά αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε θηλάζοντα βρέφη, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της θεραπείας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι μπορεί να εμφανίσουν κούραση, υπνηλία, ή σύγχυση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA, και επομένως συνιστάται να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Δείτε την ΠΧΠ της ριμπαβιρίνης για τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη ριμπαβιρίνη εάν πρόκειται να χορηγηθεί IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν σε ένα ευρύ φάσμα ενδείξεων και με ένα ευρύ φάσμα δόσεων (από 6 εκατομμύρια IU/m²/εβδομάδα σε λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων μέχρι 100 εκατομμύρια IU/m²/εβδομάδα σε μελάνωμα), οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες

αντιδράσεις ήταν πυρεξία, κόπωση, πονοκέφαλος και μυαλγίες. Η πυρεξία και η κόπωση ήταν συχνά αναστρέψιμα εντός 72 ωρών από τη προσωρινή διακοπή ή τη διακοπή της θεραπείας.

Ενήλικες

Σε κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν στον πληθυσμό με ηπατίτιδα C, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μόνο με IntronA ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς σε αυτές τις δοκιμές έλαβαν 3 εκατομμύρια IU IntronA τρεις φορές την εβδομάδα. Στον **Πίνακα 1** παρουσιάζεται η συχνότητα με την οποία οι ασθενείς ανέφεραν (σχετιζόμενες με τη θεραπεία) ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αγωγή και που έλαβαν αγωγή για ένα έτος. Η σοβαρότητα ήταν γενικά ήπια έως μέτρια. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 1** βασίζονται στην εμπειρία από κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ή ύστερα από τη χρήση του IntronA μετά τη κυκλοφορία μόνου του ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες: Μη γνωστές:	Φαρυγγίτιδα*, ιογενής λοίμωξη* Βρογχίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα, έρπης απλός (αντίσταση), ρινίτιδα Βακτηριακή λοίμωξη Πνευμονία*, σήψη Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας B σε ασθενείς με συνλοίμωξη HCV/HBV
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Λευκοπενία Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια, λεμφοπενία Απλαστική αναιμία Αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος[§] Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Σαρκοείδωση, παρόξυνση σαρκοείδωσης Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, αγγειίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα (νέα ή επιδεινωθείσα), σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης, αγγειοοίδημα, βρογχοσπασμός, αναφυλαξία [§]
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υποθυρεοειδισμός [§] , υπερθυρεοειδισμός [§] Διαβήτης, επιδεινωθείς διαβήτης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ανορεξία Υπασβεσταιμία, αφυδάτωση, υπερουριχαιμία, δίψα Υπεργλυκαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία [§] , αυξημένη όρεξη

Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Κατάθλιψη, αϋπνία, άγχος, συναισθηματική αστάθεια*, διέγερση, νευρική κατάσταση Σύγχυση, διαταραχή ύπνου, γενετήσια ορμή μειωμένη Ιδεασμός αυτοκτονίας Αυτοκτονία, απόπειρες αυτοκτονίας, επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), ψύχωση συμπεριλαμβανομένων παραισθήσεων Ιδεασμός ανθρωποκτονίας, μεταβολή της νοητικής κατάστασης [§] , μανία, διπολικές διαταραχές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές: Συχνές: Όχι συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Ζάλη, κεφαλαλγία, συγκέντρωση διαταραγμένη, ξηροστομία Τρόμος, παραισθησία, υπαισθησία, ημικρανία, έξαψη, υπνηλία, απώλεια γεύσης Περιφερική νευροπάθεια Εγκεφαλοαγγειακή αιμορραγία, εγκεφαλοαγγειακή ισχαιμία, επιληπτική κρίση, διαταραχή συνείδησης, εγκεφαλοπάθεια Μονονευροπάθειες, κώμα [§]
Οφθαλμικές διαταραχές Πολύ συχνές: Συχνές: Σπάνιες: Μη γνωστές:	Όραση θαμπή Επιπεφυκίτιδα, όραση ανώμαλη, διαταραχή του δακρυϊκού αδένος, πόνος του οφθαλμού Αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς [§] , αμφιβληστροειδοπάθειες (συμπεριλαμβανομένου του κηλιδώδους διότηματος), απόφραξη της αμφιβληστροειδικής αρτηρίας ή φλέβας [§] , οπτική νευρίτιδα, οίδημα της οπτικής θηλής, απώλεια της οπτικής οξύτητας ή των οπτικών πεδίων, βαμβανοειδείς κηλίδες [§] Ορώδης αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ίλιγγος, εμβοές Απώλεια ακοής, διαταραχή της ακοής
Καρδιακές διαταραχές Συχνές: Όχι συχνές: Σπάνιες: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία Περικαρδίτιδα Καρδιομυοπάθεια Έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρδιακή ισχαιμία Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, περικαρδιακή συλλογή, αρρυθμία
Αγγειακές διαταραχές Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Υπέρταση Περιφερική ισχαιμία, υπόταση [§]
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Δύσπνοια*, βήχας* Επίσταξη, διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος, ρινική συμφόρηση, ρινόρροια, βήχας μη παραγωγικός Πνευμονικές διηθήσεις [§] , πνευμονίτιδα [§] Πνευμονική ίνωση, πνευμονική αρτηριακή υπέρταση [#]

Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες: Μη γνωστές:	Ναυτία/έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, στοματίτιδα, δυσπεψία Ελκώδης στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, γλωσσίτιδα, ουλίτιδα, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα Παγκρεατίτιδα, ισχαιμική κολίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, αιμορραγία των ούλων Περιοδοντική διαταραχή MAK, οδοντική διαταραχή MAK [§] , μελάγχρωση γλώσσας
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Ηπατομεγαλία Ηπατοτοξικότητα, (συμπεριλαμβανομένης της μοιραίας)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Αλωπεκία, κνησμός*, ξηροδερμία*, εξάνθημα*, εφίδρωση αυξημένη Ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα) [§] , εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα ερυθρηματοειδές, έκζεμα, ερύθημα, διαταραχή του δέρματος Σύνδρομο Stevens Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πολύμορφο ερύθημα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Μυαλγία, αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος Αρθρίτιδα Ραβδομυόλυση, μυοσίτιδα, κράμπες στα πόδια, οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Σηψαιμία Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	Αμηνόρροια, μαστοδυνία, δυσμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κολπική διαταραχή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές: Συχνές: Πολύ σπάνιες:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης*, κόπωση, ρίγη, πυρεξία [§] , γριππώδη συμπτώματα [§] , εξασθένιση, ευερεθιστότητα, θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας Άλγος της θέσης ένεσης Νέκρωση της θέσης ένεσης, οίδημα προσώπου
Παράκλινικές εξετάσεις Πολύ συχνές:	Μείωση βάρους

*Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν μόνο συχνές με το IntronA μόνο του

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

[#]Κατηγοριοποίηση επισήμανσης για τα προϊόντα ιντερφερόνης, βλ. ακολούθως Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν επίσης αναφερθεί με το IntronA μόνο του.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες παρατηρούνται στην ηπατίτιδα C είναι αντιπροσωπευτικές εκείνων που αναφέρονται όταν το IntronA χορηγείται σε άλλες ενδείξεις, με κάποιες αναμενόμενες δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις της συχνότητας εμφάνισης. Για παράδειγμα σε μια δοκιμή επικουρικής θεραπείας με IntronA σε ασθενείς με μελάνωμα, η συχνότητα εμφάνισης της κόπωσης, πυρεξίας,

μυαλγίας, ουδετεροπενίας/αναιμίας, ανορεξίας, ναυτίας και εμέτου, διάρροιας, ριγών, γριππωδών συμπτωμάτων, κατάθλιψης, αλωπεκίας, διαταραχής της γεύσης και ζάλης ήταν υψηλότερη από αυτές που παρατηρήθηκαν σε δοκιμές στην ηπατίτιδα C. Η σοβαρότητα επίσης αυξήθηκε με τη θεραπεία σε υψηλές δόσεις (Βαθμός ΠΟΥ 3 και 4 σε 66 % και 14 % των ασθενών, αντίστοιχα), σε σύγκριση με την ήπια έως μέτρια σοβαρότητα που συνήθως συνδέεται με τις χαμηλότερες δόσεις. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες συνήθως αντιμετωπίζονταν με προσαρμογή της δόσης.

Καρδιαγγειακές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα αρρυθμία, φαίνεται να συσχετίζονται κυρίως με την ύπαρξη προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου, και με προηγηθείσα θεραπεία με καρδιοτοξικούς παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.4). Καρδιομυοπάθεια, που μπορεί να είναι αναστρέψιμη επί διακοπής της ιντερφερόνης άλφα, έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που δεν εμφάνισαν στο παρελθόν σημεία καρδιακής νόσου (βλ. παράγραφο 4.4).

Περιστατικά πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) έχουν αναφερθεί με προϊόντα ιντερφερόνης άλφα, κυρίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ΠΑΥ (όπως πυλαία υπέρταση, λοίμωξη HIV, κίρρωση). Τα συμβάντα παρατηρήθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία, συνήθως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα.

Ένα ευρύ φάσμα αυτοάνοσων και ανοσοσχετιζόμενων διαταραχών έχει αναφερθεί με τις άλφα ιντερφερόνες, συμπεριλαμβανομένων διαταραχών του θυρεοειδούς, συστηματικού ερυθηματώδους λύκου, ρευματοειδούς αρθρίτιδας (νέα ή επιδεινούμενη), ιδιοπαθούς και θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας, αγγειίτιδας, νευροπαθειών συμπεριλαμβανομένων μονονευροπαθειών (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Στις κλινικά σημαντικές εργαστηριακές ανωμαλίες, οι οποίες παρατηρούνται συχνότερα σε δόσεις άνω των 10 εκατομμυρίων IU ημερησίως περιλαμβάνονται η μείωση του αριθμού των κοκκιοκυττάρων και των λευκών αιμοσφαιρίων, η μείωση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης και του αριθμού των αιμοπεταλίων, η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, της LDH, της κρεατινίνης στον ορό και των επιπέδων της ουρίας στον ορό. Έχει αναφερθεί μέτρια και συνήθως αναστρέψιμη πανκυτταροπενία. Αύξηση των επιπέδων ALT/AST (SGPT/SGOT) στον ορό έχει παρατηρηθεί σαν μια ανωμαλία σε ορισμένα άτομα που δεν πάσχουν από ηπατίτιδα καθώς και σε ορισμένους ασθενείς που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα B κατά το χρόνο κάθαρσης της DNAp του ιού.

Παιδιατρικός και εφηβικός πληθυσμός

Χρόνια Ηπατίτιδα C - Θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη

Σε κλινικές μελέτες με 118 παιδιά και εφήβους (ηλικίας 3 έως 16 ετών), το 6 % διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Γενικά, το προφίλ ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον περιορισμένο πληθυσμό των παιδιών και των εφήβων που μελετήθηκε ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρείται στους ενήλικους, αν και υπάρχει μια ειδική παιδιατρική ανησυχία όσον αφορά την αναστολή της ανάπτυξης, καθώς μείωση του εκατοστημόριου ύψους (μέση εκατοστημόρια μείωση κατά 9 ποσοστημοριακές μονάδες) και του εκατοστημόριου βάρους (μέση εκατοστημόρια μείωση κατά 13 ποσοστημοριακές μονάδες) παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της αγωγής. Εντός των 5 ετών της περιόδου παρακολούθησης μετά τη θεραπεία, τα παιδιά είχαν ένα μέσο ύψος στο 44^ο εκατοστημόριο, το οποίο ήταν κάτω από το διάμεσο του ομαλοποιημένου πληθυσμού και μικρότερο από το μέσο ύψος τους στην έναρξη της θεραπείας (48^ο εκατοστημόριο). Είκοσι (21 %) από τα 97 παιδιά είχαν μείωση > 15 ποσοστημοριακές μονάδες του εκατοστημόριου ύψους, εκ των οποίων 10 από τα 20 παιδιά είχαν μείωση > 30 ποσοστημοριακές μονάδες του εκατοστημόριου ύψους τους από την έναρξη της θεραπείας μέχρι το τέλος της μακροχρόνιας περιόδου παρακολούθησης (μέχρι 5 χρόνια). Τελικό ύψος ενήλικα επιτεύχθηκε για 14 από εκείνα τα παιδιά και αποδείχθηκε ότι 12 συνέχισαν να εμφανίζουν έλλειμμα ύψους > 15 τοις εκατό, 10 έως 12 έτη μετά το τέλος της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια θεραπείας συνδυασμού μέχρι 48 εβδομάδες με IntronA και ριμπαβιρίνη, παρατηρήθηκε αναστολή της ανάπτυξης, η οποία οδήγησε σε μειωμένο τελικό ύψος ενήλικα σε μερικούς ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα, η μείωση του μέσου εκατοστημόριου ύψους από την τιμή στην έναρξη της θεραπείας μέχρι το τέλος της μακροχρόνιας περιόδου παρακολούθησης ήταν περισσότερο εμφανής σε παιδιά ηλικίας πριν την εφηβεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιπλέον, ιδεασμός αυτοκτονίας ή απόπειρες αυτοκτονίας αναφέρθηκαν συχνότερα έναντι των ενήλικων ασθενών (2,4 % έναντι 1 %) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και της εξάμηνης παρακολούθησης μετά τη θεραπεία. Όπως και οι ενήλικες ασθενείς, τα παιδιά και οι έφηβοι επίσης εμφάνισαν άλλες ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, και υπνηλία) (βλ. παράγραφο 4.4). Επιπρόσθετα, διαταραχές στο σημείο της ένεσης, πυρεξία, ανορεξία, έμετος, και συναισθηματική αστάθεια εμφανίσθηκαν συχνότερα σε παιδιά και εφήβους συγκριτικά με ενήλικους ασθενείς. Τροποποιήσεις της δόσης χρειάστηκαν στο 30 % των ασθενών, πιο συχνά για αναιμία και ουδετεροπενία.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατίθενται στον **Πίνακα 2** βασίζονται στην εμπειρία από τις δύο πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους. Εντός των κατηγοριών οργάνων συστήματος, οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται κάτω από τίτλους συχνότητας χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν πολύ συχνά και συχνά σε κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Intropin A σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη	
Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Ανεπιθύμητες Αντιδράσεις
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις Πολύ συχνές: Συχνές:	Ιογενής λοίμωξη, φαρυγγίτιδα Μυκητιασική λοίμωξη, βακτηριακή λοίμωξη, πνευμονική λοίμωξη, μέση ωτίτιδα, οδοντικό απόστημα, έρπης απλός, ουρολοίμωξη, κολπίτιδα, γαστρεντερίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) Συχνές:	Νεόπλασμα (μη καθορισμένο)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Αναιμία, ουδετεροπενία Θρομβοπενία, λεμφαδενοπάθεια
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος Πολύ συχνές: Συχνές:	Υποθυρεοειδισμός [§] Υπερθυρεοειδισμός [§] , ανδρογενετισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης Πολύ συχνές: Συχνές:	Ανορεξία Υπερτριγλυκεριδαιμία [§] , υπερουριχαιμία, αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία Ιδεασμός αυτοκτονίας, επιθετική αντίδραση, σύγχυση, διαταραχή συμπεριφοράς, διέγερση, υπνοβασία, άγχος, νευρικότητα, διαταραχή ύπνου, μη φυσιολογικά όνειρα, απάθεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος[§] Πολύ συχνές: Συχνές:	Κεφαλαλγία, ζάλη Υπερκινησία, τρόμος, δυσφωνία, παραισθησία, υπαισθησία, υπεραίσθησία, διαταραχή συγκέντρωσης, υπνηλία

Οφθαλμικές διαταραχές Συχνές:	Επιπεφυκίτιδα, πόνος του οφθαλμού, ανώμαλη όραση, διαταραχή του δακρυϊκού αδένα
Αγγειακές διαταραχές Συχνές:	Εξάψεις, ωχρότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου Συχνές:	Δύσπνοια, ταχύπνοια, επίσταξη, βήχας, ρινική συμφόρηση, ρινικός ερεθισμός, ρινόρροια, πταρμός
Διαταραχές του γαστρεντερικού Πολύ συχνές: Συχνές:	Διάρροια, έμετος, ναυτία, κοιλιακό άλγος Εξέλκωση του στόματος, ελκώδης στοματίτιδα, στοματίτιδα, πόνος άνω δεξιού τεταρτημορίου, δυσπεψία, γλωσσίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διαταραχή του ορθού, γαστρεντερική διαταραχή, δυσκοιλιότητα, χαλαρά κόπρανα, οδονταλγία, διαταραχή οδόντος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων Συχνές:	Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Πολύ συχνές: Συχνές:	Αλωπεκία, εξάνθημα Αντίδραση από φωτοευαισθησία, κηλικοβλατιδώδες εξάνθημα, έκζεμα, ακμή, διαταραχή δέρματος, διαταραχή όνυχα, δυσχρωματισμός δέρματος, κνησμός, ξηροδερμία, ερύθημα, μώλωπας, εφίδρωση αυξημένη
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία, μυοσκελετικός πόνος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές:	Ενούρηση, διαταραχή ούρησης, ακράτεια ούρων
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού Συχνές:	<u>Θήλυ</u> : αμηνόρροια, μηνορραγία, διαταραχή εμμήνου ρύσης, κολπική διαταραχή <u>Άρρεν</u> : άλγος όρχεων
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης Πολύ συχνές: Συχνές:	Φλεγμονή της θέσης ένεσης, αντίδραση της θέσης ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρεξία [§] , γριπώδη συμπτώματα [§] , αίσθημα κακουχίας, ευερεθιστότητα Θωρακικό άλγος, εξασθένιση, οίδημα, άλγος της θέσης ένεσης
Παρακλινικές εξετάσεις Πολύ συχνές:	Μείωση του ρυθμού ανάπτυξης (μείωση ύψους και/ή βάρους για την ηλικία) [§]
Κακώσεις και δηλητηριάσεις Συχνές:	Ρήξη δέρματος

[§]Βλ. παράγραφο 4.4

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας που να έχει οδηγήσει σε οξείες κλινικές εκδηλώσεις. Παρ' όλα αυτά, όπως ισχύει και για οποιαδήποτε άλλη φαρμακολογικά δραστική ουσία, ενδείκνυται συμπτωματική θεραπεία με συχνό έλεγχο των ζωτικών σημείων, καθώς και στενή παρακολούθηση του ασθενή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ιντερφερόνη άλφα-2b, κωδικός ATC: L03AB05

Το IntronA είναι ένα στείρο, σταθερό σκεύασμα ιντερφερόνης άλφα-2b υψηλής καθαρότητας, που παράγεται με τεχνικές ανασυνδυασμού του DNA. Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b είναι μια υδατοδιαλυτή πρωτεΐνη με ένα μοριακό βάρος περίπου 19.300 daltons. Λαμβάνεται από έναν κλώνο E. coli, που φέρει πλασμίδιο υβριδοποιημένο με γονίδιο άλφα-2b ιντερφερόνης από ανθρώπινα λευκοκύτταρα και το οποίο έχει παρασκευασθεί με μεθόδους γενετικής μηχανικής.

Η δραστηριότητα του IntronA εκφράζεται σε IU, όπου 1mg ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b πρωτεΐνης αντιστοιχεί σε $2,6 \times 10^8$ IU. Οι Διεθνείς Μονάδες (IU) καθορίζονται μετά από σύγκριση της δραστηριότητας της ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b με τη δραστηριότητα του διεθνούς προτύπου παρασκευάσματος αναφοράς της ανθρώπινης λευκοκυτταρικής ιντερφερόνης, που έχει καθιερωθεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας.

Οι ιντερφερόνες αποτελούν μια οικογένεια μικρών πρωτεϊνικών μορίων με μοριακά βάρη που κυμαίνονται από 15.000 έως 21.000 daltons περίπου. Παράγονται και εκκρίνονται από κύτταρα ως απάντηση σε διάφορες ιογενείς λοιμώξεις ή σε διάφορους συνθετικούς και βιολογικούς επαγωγείς. Έχουν προσδιορισθεί τρεις κύριες κατηγορίες ιντερφερονών: άλφα, βήτα και γάμμα. Οι τρεις κύριες αυτές κατηγορίες δεν είναι από μόνες τους ομοιογενείς και μπορεί να περιέχουν αρκετά διαφορετικά μοριακά είδη ιντερφερονών. Έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη άνω των 14 γενετικά διαφορετικών ανθρώπινων άλφα ιντερφερονών. Το IntronA έχει ταξινομηθεί ως ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

Οι ιντερφερόνες ασκούν τις κυτταρικές τους δράσεις κατόπιν σύνδεσής τους με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς πάνω στην κυτταρική επιφάνεια. Οι υποδοχείς της ανθρώπινης ιντερφερόνης, όπως απομονώνονται από λεμφοβλαστοειδή (Daudi) κύτταρα του ανθρώπου, διαπιστώνεται ότι είναι σε υψηλό βαθμό ασύμμετρες πρωτεΐνες. Εμφανίζουν εκλεκτικότητα για τις ιντερφερόνες του ανθρώπου, αλλά όχι του ποντικού, γεγονός που υποδηλώνει ειδικότητα ως προς το είδος προέλευσης. Μελέτες με άλλες ιντερφερόνες έχουν καταδείξει ειδικότητα του είδους. Όμως ορισμένα είδη πιθήκων, π.χ. οι πιθήκοι rhesus, είναι ευαίσθητοι σε φαρμακοδυναμική διέγερση κατά την έκθεσή τους σε ανθρώπινες τύπου 1 ιντερφερόνες.

Τα αποτελέσματα αρκετών μελετών δείχνουν ότι, αφότου η ιντερφερόνη προσδεθεί στην κυτταρική μεμβράνη, διεγείρεται μια πολύπλοκη διαδοχή ενδοκυτταρικών γεγονότων μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται η επαγωγή ορισμένων ενζύμων. Πιστεύεται ότι η διεργασία αυτή, είναι τουλάχιστον εν μέρει υπεύθυνη για τις ποικίλες κυτταρικές ανταποκρίσεις της ιντερφερόνης συμπεριλαμβανομένων της αναστολής της αντιγραφής του ιού μέσα στα μολυσμένα από ιό κύτταρα, της καταστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και για μια σειρά ανοσοτροποποιητικών δράσεων,

όπως η διέγερση της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας των μακροφάγων και η επαύξηση της ειδικής κυτταροτοξικότητας των λεμφοκυττάρων για συγκεκριμένα κύτταρα. Οποιαδήποτε από τις ανωτέρω δράσεις ή και όλες μαζί, συμβάλλουν στην επίτευξη των θεραπευτικών αποτελεσμάτων της ιντερφερόνης.

Σε μελέτες που έγιναν με συστήματα καλλιέργειών από ζωικά και ανθρώπινα κύτταρα καθώς και με ξενομοσχεύματα ανθρωπίνων όγκων σε πειραματόζωα αποδείχθηκε ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b εμφανίζει ανασταλτική επί του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, αντineοπλασματική δράση και σημαντική ανοσοτροποποιητική δράση *in vitro*.

Η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b αναστέλλει επίσης την αντιγραφή του ιού *in vitro* και *in vivo*. Αν και ο ακριβής τρόπος αντιικής δράσης της ιντερφερόνης άλφα-2b δεν είναι γνωστός, φαίνεται ότι η ιντερφερόνη τροποποιεί τον μεταβολισμό των κυττάρων του ξενιστή. Αυτή η δράση αναστέλλει την αντιγραφή του ιού, ή εάν συνεχίζεται η αντιγραφή, τα ιικά σωματίδια που σχηματίζονται, δεν έχουν την ικανότητα να εξέλθουν από το κύτταρο.

Χρόνια ηπατίτιδα Β

Η τρέχουσα κλινική εμπειρία σε ασθενείς που παραμένουν σε ιντερφερόνη άλφα-2b για 4 έως 6 μήνες υποδεικνύει ότι η θεραπεία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα κάθαρση του HBV-DNA του ορού. Έχει παρατηρηθεί μια βελτίωση στην ιστολογική εικόνα του ήπατος. Σε ενήλικες ασθενείς με απώλεια του HbeAg και του HBV-DNA, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Η ιντερφερόνη άλφα-2b (6 εκατομμύρια IU/m² 3 φορές την εβδομάδα για 6 μήνες) χορηγήθηκε σε παιδιά με χρόνια ηπατίτιδα Β. Λόγω μιας μεθοδολογικής ατέλει, δεν μπορούσε ναδειχθεί αποτελεσματικότητα. Επιπλέον σε παιδιά που έλαβαν αγωγή με ιντερφερόνη άλφα-2b παρατηρήθηκαν μειωμένος ρυθμός ανάπτυξης και μερικές περιπτώσεις κατάθλιψης.

Χρόνια ηπατίτιδα C σε ενήλικες ασθενείς

Σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν ιντερφερόνη σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, το επιτυγχανόμενο ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης είναι 47 %. Ανώτερη αποτελεσματικότητα έχειδειχθεί με το συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης με ριμπαβιρίνη (ποσοστό παρατεταμένης ανταπόκρισης 61 % επιτευχθέν σε μια μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με μια δόση ριμπαβιρίνης > 10,6 mg/kg, *p* < 0,01).

Το IntronA, μόνο και σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, μελετήθηκε σε 4 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές Φάσης III, επί 2.552 ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενης θεραπείας με ιντερφερόνη. Οι δοκιμές συνέκριναν την αποτελεσματικότητα του IntronA, όταν χρησιμοποιείται μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Ως αποτελεσματικότητα ορίστηκε η παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση, 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Οι ασθενείς που θα μπορούσαν να επιλεγούν για τις δοκιμές αυτές, είχαν χρόνια ηπατίτιδα C, επιβεβαιωμένη με θετική μέτρηση αντίδρασης αλύσου πολυμεράσης για HCV-RNA (PCR) (> 100 αντίγραφα/ml), βιοψία ήπατος συμβατή με ιστολογική διάγνωση χρόνιας ηπατίτιδας χωρίς καμία άλλη αιτία για χρόνια ηπατίτιδα και μη φυσιολογική ALT του ορού.

Το IntronA χορηγήθηκε σε δόση 3 εκατομμυρίων IU 3 φορές την εβδομάδα ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Η πλειοψηφία των ασθενών σε αυτές τις κλινικές δοκιμές έλαβε θεραπεία για ένα χρόνο. Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για επιπλέον 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας για τον προσδιορισμό της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης. Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζονται τα ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης θεραπευτικών ομάδων που έλαβαν αγωγή με IntronA μόνο ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη για ένα έτος (από δύο μελέτες).

Η ταυτόχρονη χορήγηση του IntronA με ριμπαβιρίνη αύξησε κατά τουλάχιστον δύο φορές την αποτελεσματικότητα του IntronA, για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή. Ο γονότυπος του HCV και το ιικό φορτίο στην έναρξη της θεραπείας είναι προγνωστικοί παράγοντες που είναι γνωστοί ότι επηρεάζουν τα ποσοστά της ανταπόκρισης. Το αυξημένο ποσοστό ανταπόκρισης του συνδυασμού του IntronA + ριμπαβιρίνη, συγκρινόμενο με το IntronA μόνο του, διατηρείται σε όλες τις υποομάδες. Το σχετικό όφελος της

συνδυασμένης θεραπείας με IntronA + ριμπαβιρίνη είναι ιδιαίτερα σημαντικό στην υποομάδα των ασθενών που είναι περισσότερο δύσκολο να αντιμετωπισθούν (γονότυπος 1 και υψηλό ιικό φορτίο) (Πίνακας 3).

Τα ποσοστά ανταπόκρισης σ' αυτές τις δοκιμές αυξάνονταν με τη συμμόρφωση. Άσχετα με το γονότυπο, οι ασθενείς που έλαβαν IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη και έλαβαν $\geq 80\%$ της αγωγής τους είχαν υψηλότερη παρατεταμένη ανταπόκριση 6 μήνες μετά από 1 έτους θεραπεία σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν $< 80\%$ της θεραπείας τους (56 % έναντι 32 % στην δοκιμή C/I98-580).

Πίνακας 3 Ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης με IntronA + ριμπαβιρίνη (ένας χρόνος θεραπείας) ανά γονότυπο και ιικό φορτίο			
Γονότυπος HCV	I N=503 C95-132/I95-143	I/P N=505 C95-132/I95-143	I/P N=505 C/I98-580
Όλοι οι γονότυποι	16 %	41 %	47 %
Γονότυπος 1	9 %	29 %	33 %
Γονότυπος 1 ≤ 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	25 %	33 %	45 %
Γονότυπος 1 > 2 εκατομμύρια αντίγραφα/ml	3 %	27 %	29 %
Γονότυπος 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα)

I/P IntronA (3 εκατομμύρια 3 φορές την εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (1.000/1.200 mg/ημέρα)

Ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV

Δύο δοκιμές έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HIV και HCV. Συνολικά, και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν IntronA συν ριμπαβιρίνη, ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν απ' ό,τι οι ασθενείς που έλαβαν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b με ριμπαβιρίνη. Η ανταπόκριση στη θεραπεία και στις δύο αυτές δοκιμές παρουσιάζεται στον Πίνακα 4. Η Μελέτη 1 (RIBAVIC, P01017) ήταν μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη στην οποία ήταν ενταγμένοι 412 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν συν-λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 $\mu\text{g/kg}$ /εβδομάδα) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) ή IntronA (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800 mg/ημέρα) για 48 εβδομάδες με περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών. Η Μελέτη 2 (P02080) ήταν μια τυχαιοποιημένη, μελέτη ενός κέντρου στην οποία ήταν ενταγμένοι 95 ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία οι οποίοι είχαν συν-λοίμωξη με HIV. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 μg /εβδομάδα βάσει σωματικού βάρους) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους) ή IntronA (3 MIU TIW) συν ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg/ημέρα βάσει σωματικού βάρους). Η διάρκεια της θεραπείας ήταν 48 εβδομάδες με περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών με εξαίρεση τους ασθενείς με λοίμωξη με γονότυπους 2 ή 3 και ιικό φορτίο < 800.000 IU/ml (Amplicor) οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες με περίοδο παρακολούθησης 6 μηνών.

Πίνακας 4 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση βάσει γονοτύπου μετά το IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη έναντι πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης άλφα-2b σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HIV						
	Μελέτη 1¹			Μελέτη 2²		
	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (1,5 μg/kg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	IntronA (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800 mg)	τιμή p ^α	πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (100 ή 150 ^γ μg/εβδομάδα) + ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg) ^δ	IntronA (3 MIU TIW) + ριμπαβιρίνη (800-1.200 mg) ^δ	τιμή p ^β
Όλοι οι ασθενείς	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Γονότυπος 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Γονότυπος 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = εκατομμύρια διεθνών μονάδων, TIW = τρεις φορές την εβδομάδα.

α: τιμή p βάσει του τεστ Cochran-Mantel Haenszel χ^2 .

β: τιμή p βάσει του τεστ χ^2 .

γ: άτομα < 75 kg έλαβαν 100 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και άτομα ≥ 75 kg έλαβαν 150 μg/εβδομάδα πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b.

δ: η δοσολογία της ριμπαβιρίνης ήταν 800 mg για ασθενείς < 60 kg, 1.000 mg για ασθενείς 60-75 kg και 1.200 mg για ασθενείς > 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(15): F27-F36.

Ασθενείς που υποτροπίασαν

Ένα σύνολο 345 ασθενών που υποτροπίασαν μετά από θεραπεία με ιντερφερόνη έλαβαν θεραπεία σε δύο κλινικές δοκιμές με μονοθεραπεία με IntronA ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Σ' αυτούς τους ασθενείς, η προσθήκη της ριμπαβιρίνης στο IntronA αύξησε κατά 10 φορές την αποτελεσματικότητα του IntronA χρησιμοποιούμενου μόνου στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C (48,6 % έναντι 4,7 %). Αυτή η ενίσχυση της αποτελεσματικότητας περιλάμβανε απώλεια του HCV του ορού (< 100 αντίγραφα/ml με PCR), βελτίωση στη ηπατική φλεγμονή, και επάνοδο της ALT στις φυσιολογικές τιμές και διατηρείτο όταν μετρήθηκε 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

Σε μια μεγάλη μελέτη, 1.071 ασθενείς εντάχθηκαν μετά τη θεραπεία σε μια προγενέστερη μελέτη με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b ή με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b/ριμπαβιρίνη για να αξιολογηθεί η ανθεκτικότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στα κλινικά αποτελέσματα. 462 ασθενείς συμπλήρωσαν τουλάχιστον 5 χρόνια μακροχρόνιας παρακολούθησης και μόνο 12 «παρατεταμένως ανταποκριθέντες» από τους 492 υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 χρόνια για όλους τους ασθενείς είναι 97 % με ένα 95 % Διάστημα Εμπιστοσύνης [95 %, 99 %]. Παρατεταμένη Ιολογική Ανταπόκριση (SVR) μετά τη θεραπεία χρόνιας HCV με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b (με ή χωρίς ριμπαβιρίνη) οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας υποχώρηση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «ίαση» από χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών επεισοδίων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου ηπατοκαρκινώματος).

Χρόνια ηπατίτιδα C σε παιδιατρικό και εφηβικό πληθυσμό

Έχουν διεξαχθεί τρεις κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους, δύο με απλή ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη και μία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη. Οι ασθενείς που έλαβαν IntronA συν ριμπαβιρίνη ήταν λιγότερο πιθανό να ανταποκριθούν από τους ασθενείς που έλαβαν πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 16 ετών με αντιρροπούμενη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA (που αξιολογήθηκε από ένα κεντρικό εργαστήριο που χρησιμοποιεί μια τεχνική RT-PCR βασισμένη στην έρευνα) εντάχθηκαν σε δύο πολυκεντρικές μελέτες και έλαβαν IntronA 3 MIU/m² 3 φορές εβδομαδιαίως και ριμπαβιρίνη 15 mg/kg ανά ημέρα για 1 έτος και ακολούθησε εξάμηνη παρακολούθηση μετά τη θεραπεία. Συνολικά εντάχθηκαν 118 ασθενείς: 57 % άρρενες, 80 % Καυκάσιοι, και 78 % με γονότυπο 1, 64 % ηλικίας ≤ 12 ετών. Ο ενταγμένος πληθυσμός αποτελείτο κυρίως από παιδιά με ήπια έως μέτρια ηπατίτιδα C. Στις δύο πολυκεντρικές δοκιμές τα ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης στα παιδιά και τους εφήβους ήταν παρόμοια με αυτά των ενηλίκων. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε αυτές τις δύο πολυκεντρικές δοκιμές για παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου, και την πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού ριμπαβιρίνης και ιντερφερόνης άλφα-2b πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.1, 4.4 και 4.8).

Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 5**.

Πίνακας 5 Παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση σε παιδιά και εφήβους χωρίς προηγούμενη θεραπεία	
	IntronA 3 MIU/m² 3 φορές την εβδομάδα + ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα
Συνολική ανταπόκριση ^a (n=118)	54 (46 %)*
Γονότυπος 1 (n=92)	33 (36 %)*
Γονότυπος 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Αριθμός (%) ασθενών

^aΟρίζεται ως το HCV-RNA κάτω από το όριο ανίχνευσης με τεχνική βασισμένη στη μέθοδο RT-PCR στο τέλος της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης

Δεδομένα μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας

Σε μια πενταετή, μη παρεμβατική, μελέτη μακροχρόνιας παρακολούθησης εντάχθηκαν 97 παιδιατρικοί ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C μετά τη θεραπεία στις δύο πολυκεντρικές δοκιμές με απλή ιντερφερόνη. Το εβδομήντα τοις εκατό (68/97) των ατόμων που εντάχθηκαν ολοκλήρωσε αυτή τη μελέτη εκ των οποίων το 75 % (42/56) είχε παρατεταμένη ανταπόκριση. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί ετησίως η σταθερότητα της παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) και να εκτιμηθεί η επίπτωση της συνεχιζόμενης ιολογικής αρνητικότητας στην κλινική έκβαση για ασθενείς που είχαν παρατεταμένη ανταπόκριση 24 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας των 48 εβδομάδων με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Όλοι εκτός από έναν από τους παιδιατρικούς ασθενείς παρέμειναν με παρατεταμένη ιολογική ανταπόκριση κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας παρακολούθησης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b συν ριμπαβιρίνη. Η εκτίμηση κατά Kaplan-Meier για συνεχιζόμενη παρατεταμένη ανταπόκριση πάνω από 5 χρόνια είναι 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] για παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη. Επιπλέον, το 98 % (51/52) με φυσιολογικά επίπεδα ALT την εβδομάδα παρακολούθησης 24 διατήρησε τα φυσιολογικά επίπεδα ALT στην τελευταία του επίσκεψη. Η SVR μετά τη θεραπεία της χρόνιας HCV με μη πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b με ριμπαβιρίνη οδηγεί σε μακροχρόνια κάθαρση του ιού παρέχοντας υποχώρηση της ηπατικής λοίμωξης και κλινική «ίαση» από τη χρόνια HCV. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση ηπατικών συμβαμάτων σε ασθενείς με κίρρωση (συμπεριλαμβανομένου του ηπατοκαρκινώματος).

Αποτελέσματα από την κλινική δοκιμή που διεξήχθη με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2b και ριμπαβιρίνη

Σε μια πολυκεντρική δοκιμή παιδιά και έφηβοι ηλικίας 3 έως 17 ετών με αντιρροπούμενη χρόνια ηπατίτιδα C και ανιχνεύσιμο HCV-RNA έλαβαν θεραπεία με πεγκιντερφερόνη άλφα-2b 60 μg/m² συν ριμπαβιρίνη 15 mg/kg ανά ημέρα μία φορά την εβδομάδα για 24 ή 48 εβδομάδες, βάσει γονότυπου HCV και ιικό φορτίο στην έναρξη θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς επρόκειτο να παρακολουθηθούν για 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Ένα σύνολο 107 ασθενών έλαβαν θεραπεία εκ των οποίων 52 % ήταν θήλεις, 89 % Καυκάσιοι, 67 % με HCV Γονότυπο 1 και 63 % ηλικίας < 12 ετών. Ο ενταγμένος πληθυσμός αποτελούνταν κυρίως από παιδιά με ήπια προς μέτρια ηπατίτιδα C. Λόγω έλλειψης δεδομένων σε παιδιά με σοβαρή πρόοδο της νόσου και της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών, ο λόγος οφέλους/κινδύνου του συνδυασμού της πεγκιντερφερόνης άλφα-2b με ριμπαβιρίνη πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. τις ΠΧΠ της πεγκιντερφερόνης άλφα-2b και της ριμπαβιρίνης παράγραφο 4.4). Τα αποτελέσματα της μελέτης συνοψίζονται στον **Πίνακα 6**.

Πίνακας 6 Ποσοστά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης (n ^{aβ} (%)) σε παιδιά που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και σε εφήβους κατά γονότυπο και διάρκεια θεραπείας – Όλα τα άτομα n = 107		
	24 εβδομάδες	48 εβδομάδες
Όλοι οι γονότυποι	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Γονότυπος 1	-	38/72 (53 %)
Γονότυπος 2	14/15 (93 %)	-
Γονότυπος 3 ^γ	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Γονότυπος 4	-	4/5 (80 %)

α: Η ανταπόκριση στη θεραπεία ορίστηκε ως μη ανιχνεύσιμο HCV-RNA στις 24 εβδομάδες μετά τη θεραπεία, ελάχιστο όριο ανίχνευσης = 125 IU/ml.

β: n = αριθμός των ανταποκριθέντων/αριθμός των ατόμων με δεδομένο γονότυπο και καθορισμένη διάρκεια θεραπείας.

γ: Οι ασθενείς με γονότυπο 3 χαμηλό ιικό φορτίο (< 600.000 IU/ml) έλαβαν θεραπεία 24 εβδομάδων ενώ αυτοί με γονότυπο 3 και υψηλό ιικό φορτίο (≥ 600.000 IU/ml) έλαβαν θεραπεία 48 εβδομάδων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του IntronA μελετήθηκε σε υγιείς εθελοντές μετά από τη χορήγηση μεμονωμένων δόσεων 5 εκατομμυρίων IU/m² και 10 εκατομμύρια IU υποδορίως, των 5 εκατομμυρίων IU/m² χορηγούμενων ενδομυϊκώς και ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών. Οι μέσες συγκεντρώσεις ιντερφερόνης στον ορό, μετά την υποδόρια και την ενδομυϊκή χορήγησή της, ήταν παρόμοιες. Η C_{max} σημειώθηκε τρεις έως 12 ώρες μετά τη χορήγηση της χαμηλότερης δόσης και έξι έως οκτώ ώρες μετά τη χορήγηση της υψηλότερης δόσης. Οι χρόνοι ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης, μετά από την χορήγησή της, ήταν περίπου δύο έως τρεις ώρες και έξι έως επτά ώρες αντιστοίχως. Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έφεταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης 16 και 24 ώρες αντιστοίχα μετά την ένεση του φαρμάκου. Τόσο με την υποδόρια όσο και με την ενδομυϊκή χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου υπερέβαινε το 100 %.

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, τα επίπεδα της ιντερφερόνης στον ορό έφθαναν στο μέγιστο (135 έως 273 IU/ml) κατά το πέρας της έγχυσης, στη συνέχεια μειώθηκαν με ελαφρώς ταχύτερο ρυθμό απ' ό,τι μετά την υποδόρια ή ενδομυϊκή χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος και έφεταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης τέσσερις ώρες μετά την έγχυση. Ο χρόνος ημιζωής της αποβολής της ιντερφερόνης ήταν περίπου δύο ώρες.

Τα επίπεδα της ιντερφερόνης στα ούρα ήταν κάτω από τα όρια ανίχνευσης, μετά την χορήγηση της ιντερφερόνης και με τις τρεις οδούς χορήγησης.

Στις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν υπό την εποπτεία της Schering-Plough, έγινε έλεγχος στα δείγματα ορού των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε IntronA, για την ανίχνευση παραγόντων που εξουδετερώνουν τη δράση της ιντερφερόνης. Οι παράγοντες που εξουδετερώνουν τη δράση της

ιντερφερόνης είναι αντισώματα τα οποία εξουδετερώνουν την αντιική δράση της ιντερφερόνης. Η κλινική συχνότητα ανάπτυξης εξουδετερωτικών παραγόντων στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με συστηματική χορήγηση ήταν στους καρκινοπαθείς 2,9% και στους ασθενείς που έπασχαν από ηπατίτιδα 6,2 %. Οι ανιχνεύσιμοι τίτλοι είναι χαμηλοί σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις και δεν σχετίζονται κατά κανόνα με απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης ή με οποιοδήποτε άλλο αυτοάνοσο φαινόμενο. Στους ασθενείς με ηπατίτιδα, δεν παρατηρήθηκε απώλεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης, προφανώς λόγω των χαμηλών τίτλων.

Παιδιατρικός και εφηβικός πληθυσμός

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες πολλαπλών δόσεων από IntronA και καψάκια ριμπαβιρίνης σε παιδιά και εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C, ηλικίας μεταξύ 5 και 16 ετών συνοψίζονται στον **Πίνακα 7**. Οι φαρμακοκινητικές του IntronA και της ριμπαβιρίνης (τιτλοποιημένη δόση) είναι παρόμοιες σε ενήλικες και παιδιά ή εφήβους.

Πίνακας 7 Μέση τιμή (% CV) φαρμακοκινητικών παραμέτρων πολλαπλών δόσεων για το IntronA και ριμπαβιρίνη σε καψάκια όταν χορηγούνται σε παιδιά ή εφήβους με χρόνια ηπατίτιδα C		
Παράμετρος	Ριμπαβιρίνη 15 mg/kg/ημέρα σε 2 διαιρεμένες δόσεις (n = 17)	IntronA 3 MU/m ² 3 φορές την εβδομάδα (n = 54)
T _{max} (hr)	1.9 (83)	5.9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Κάθαρση l/hr/kg	0.27 (27)	Δεν ελέγχθηκε

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) για τη ριμπαβιρίνη, AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) για το IntronA

Μεταφορά στο σπερματικό υγρό

Έχει μελετηθεί η μεταφορά της ριμπαβιρίνης στο σπέρμα. Η συγκέντρωση της ριμπαβιρίνης στο σπερματικό υγρό είναι περίπου δύο φορές υψηλότερη σε σύγκριση με τη συγκέντρωσή της στον ορό. Ωστόσο, έχει εκτιμηθεί η συστηματική έκθεση στη ριμπαβιρίνη μιας θήλεος συντρόφου έπειτα από σεξουαλική επαφή με ασθενή που έχει λάβει θεραπεία με ριμπαβιρίνη και παραμένει εξαιρετικά περιορισμένη σε σύγκριση με τη θεραπευτική συγκέντρωση της ριμπαβιρίνης στο πλάσμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αν και η ιντερφερόνη γενικά αναγνωρίζεται ότι έχει δράση ειδική στα είδη, έχουν διεξαχθεί μελέτες τοξικότητας σε πειραματόζωα. Ενέσεις ανθρώπινης ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης άλφα-2b για έως και τρεις μήνες δεν έχουν δείξει στοιχεία τοξικότητας σε ποντίκια, αρουραίους και κουνέλια. Η ημερήσια χορήγηση σε cynomolgus πιθήκους με 20 x 10⁶ IU/kg/ημέρα για 3 μήνες δεν προκάλεσε αξιοσημείωτη τοξικότητα. Δεν εμφανίστηκε τοξικότητα σε πιθήκους που χορηγήθηκαν 100 x 10⁶ IU/kg/ημέρα για 3 μήνες.

Σε μελέτες με χρήση ιντερφερόνης σε μη-ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά, παρατηρήθηκαν διαταραχές του καταμήνιου κύκλου (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα αποτελέσματα από μελέτες αναπαραγωγής που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b δεν έχει τερατογόνο δράση σε αρουραίους και σε κουνέλια, ούτε επηρεάζει δυσμενώς την κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη ή την αναπαραγωγική ικανότητα των απογόνων αρουραίων που έλαβαν θεραπεία. Η ιντερφερόνη άλφα-2b, απεδείχθη ότι έχει δράση που προκαλεί εκτρώσεις επί του *Macaca mulatta* (πίθηκοι rhesus) σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων IU/m². Έκτρωση παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες δόσης (7,5 εκατομμύρια, 15 εκατομμύρια και 30 εκατομμύρια IU/kg) και ήταν στατιστικά σημαντική έναντι του ελέγχου, στις ομάδες μέσης και υψηλής δόσης (αντιστοιχούσα σε δόση 90 έως 180 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ενδομυϊκή ή υποδόρια δόση των 2 εκατομμυρίων IU/m²). Υψηλές δόσεις άλλων μορφών ιντερφερονών άλφα και

βήτα είναι γνωστό ότι προκαλούν ανωορρηκτικά και εκτρωσιογόνα αποτελέσματα επί των πιθήκων rhesus, τα οποία είναι ανάλογα με τη δόση.

Μελέτες μεταλλαξιογόνου δράσης με ιντερφερόνης άλφα-2b δεν απεκάλυψαν ανεπιθύμητα αποτελέσματα.

IntronA συν ριμπαβιρίνη

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε νεαρά πειραματόζωα για να εξετασθούν οι επιδράσεις της θεραπείας με ιντερφερόνη άλφα-2b στην ανάπτυξη, την εξέλιξη, τη σεξουαλική ωρίμαση, και τη συμπεριφορά. Προκλινικά αποτελέσματα τοξικότητας της νεανικής ηλικίας έχουν δείξει μια μικρή, σχετιζόμενη με τη δόση μείωση στη συνολική ανάπτυξη στους νεαρούς επίμυες που έλαβαν ριμπαβιρίνη (βλ. παράγραφο 5.3 της ΠΧΠ του RebetoI αν το IntronA πρόκειται να χορηγηθεί σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ανυδρο φωσφορικό δινάτριο
Νάτριο φωσφορικό δισόξινο μονοϋδρικό
Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας
Νάτριο χλωριούχο
μ-κρεσόλη
Πολυσορβικό 80
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη: Κατά τη χρήση, χημική και φυσική σταθερότητα έχει αποδειχθεί για 28 ημέρες στους 2°C – 8°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, εφ' όσον ανοιχθεί το προϊόν μπορεί να φυλαχθεί το πολύ για 28 ημέρες σε 2°C – 8°C. Άλλοι κατά τη χρήση χρόνοι και συνθήκες φύλαξης είναι υπό την ευθύνη του χρήστη.

Εντός της διάρκειας ζωής του, όταν πρόκειται να μεταφερθεί, το διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί στους 25°C και κάτω για μια περίοδο έως και επτά ημερών πριν από τη χρήση. Το IntronA μπορεί να τοποθετηθεί ξανά στο ψυγείο οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου των επτά ημερών. Εάν το προϊόν δεν ανασυσταθεί κατά τη διάρκεια αυτών των επτά ημερών, δεν μπορεί να τοποθετηθεί εκ νέου στο ψυγείο για μια νέα περίοδο αποθήκευσης και πρέπει να απορριφθεί.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

2,5 ml διαλύματος (που αντιστοιχούν σε 25 MIU) περιέχονται σε ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων (γυαλί τύπου I) με ένα πώμα εισχώρησης (αλοβουτυλικό ελαστικό) σε μια κάψα τύπου flip-off (αλουμίνιο) με ένα πώμα (πολυπροπυλένιο).

Το IntronA διατίθεται ως:

- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου
- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου, 6 συριγγών ένεσης του 1 ml, 6 βελόνων σύριγγας και 12 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου, 6 συριγγών ένεσης με προσαρτημένη βελόνη και συσκευή προστασίας βελόνης του 1 ml και 12 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου, 6 συριγγών ένεσης με προσαρτημένη βελόνη του 1 ml και 12 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 2 φιαλιδίων
- Συσκευασία των 2 φιαλιδίων, 12 συριγγών ένεσης του 1 ml, 12 βελόνων σύριγγας και 24 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 2 φιαλιδίων, 12 συριγγών ένεσης με προσαρτημένη βελόνη και συσκευή προστασίας βελόνης του 1 ml και 24 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 2 φιαλιδίων, 12 συριγγών ένεσης με προσαρτημένη βελόνη του 1 ml και 24 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 12 φιαλιδίων
- Συσκευασία των 12 φιαλιδίων, 72 συριγγών ένεσης του 1 ml, 72 βελόνων σύριγγας και 144 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 12 φιαλιδίων, 72 συριγγών ένεσης με προσαρτημένη βελόνη και συσκευή προστασίας βελόνης του 1 ml και 144 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 12 φιαλιδίων, 72 συριγγών ένεσης με προσαρτημένη βελόνη του 1 ml και 144 επιθεμάτων καθαρισμού

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Όλες οι δοσολογικές μορφές και περιεκτικότητες δεν είναι κατάλληλες για ορισμένες ενδείξεις. Παρακαλούμε βεβαιωθείτε να επιλέξετε την κατάλληλη δοσολογική μορφή και περιεκτικότητα.

Το IntronA ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα μπορεί να ενεθεί αμέσως μετά την αναρρόφηση των κατάλληλων δόσεων από το φιαλίδιο με μια στείρα σύριγγα ένεσης.

Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χρήση του προϊόντος χορηγούνται με το φύλλο οδηγιών χρήσης (αναφερθείτε στο «Πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση IntronA»).

Προετοιμασία του IntronA για ενδοφλέβια έγχυση: Το διάλυμα για έγχυση πρέπει να προετοιμαστεί πριν από τη χρήση. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιοδήποτε μέγεθος φιαλιδίου για να μετρηθεί η απαιτούμενη δόση. Παρ' όλα αυτά, η τελική συγκέντρωση της ιντερφερόνης στο διάλυμα χλωριούχου νατρίου δεν πρέπει να είναι λιγότερο από 0,3 εκατομμύρια IU/ml. Η κατάλληλη δόση του IntronA αναρροφάται από το(τα) φιαλίδιο(α), προστίθεται σε 50 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) μέσα σε μια σακούλα PVC ή σε γυάλινη φιάλη για ενδοφλέβια χρήση και χορηγείται μέσα σε 20 λεπτά.

Κανένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν δεν μπορεί να εγχύεται ταυτόχρονα με το IntronA.

Όπως με όλα τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα, πριν από τη χορήγηση ελέγξτε οπτικά το IntronA ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα για ύπαρξη τυχόν σωματιδιακής ύλης και αποχρωματισμό. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 9 Μαρτίου 2000
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 9 Μαρτίου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Brinny)
Brinny
Innishannon
Co. Cork
Ιρλανδία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Βέλγιο

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην Ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της αδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**Εξωτερικό κουτί****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

IntronA 3 εκατομμύρια IU/0,5 ml ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα
ιντερφερόνη άλφα-2b

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο περιέχει 3 εκατομμύρια IU ιντερφερόνης άλφα-2b σε 0,5 ml διαλύματος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: άνυδρο φωσφορικό δινάτριο, νάτριο φωσφορικό δισόξινο μονοϋδρικό, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, νάτριο χλωριούχο, μ-κρεσόλη, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

3 εκατομμύρια IU/0,5 ml ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα
1 φιαλίδιο εφάπαξ δόσης
1 φιαλίδιο εφάπαξ δόσης, 1 σύριγγα ένεσης του 1 ml, 1 βελόνη σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού
6 φιαλίδια εφάπαξ δόσης, 6 σύριγγες ένεσης του 1 ml, 6 βελόνες σύριγγας και 6 επιθέματα καθαρισμού
12 φιαλίδια εφάπαξ δόσης, 12 σύριγγες ένεσης του 1 ml, 12 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια ή ενδοφλέβια χρήση.
Αραιώστε πριν από την ενδοφλέβια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μετά την αναρρόφηση της δόσης, οποιαδήποτε περίσσεια διαλύματος πρέπει να απορρίπτεται.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/127/011 1 φιαλίδιο εφάπαξ δόσης
EU/1/99/127/012 1 φιαλίδιο εφάπαξ δόσης, 1 σύριγγα ένεσης του 1 ml, 1 βελόνη σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού
EU/1/99/127/013 6 φιαλίδια εφάπαξ δόσης, 6 σύριγγες ένεσης του 1 ml, 6 βελόνες σύριγγας και 6 επιθέματα καθαρισμού
EU/1/99/127/014 12 φιαλίδια εφάπαξ δόσης, 12 σύριγγες ένεσης του 1 ml, 12 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

IntronA 3 MIU

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Ετικέτα φιαλιδίου

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

IntronA 3 εκατομμύρια IU/0,5 ml ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα
Ιντερφερόνη άλφα-2b
SC/IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

3 εκατομμύρια IU/0,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**Εξωτερικό κουτί****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

IntronA 5 εκατομμύρια IU/0,5 ml ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα
ιντερφερόνη άλφα-2b

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο περιέχει 5 εκατομμύρια IU ιντερφερόνης άλφα-2b σε 0,5 ml διαλύματος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: άνυδρο φωσφορικό δινάτριο, νάτριο φωσφορικό δισόξινο μονοϋδρικό, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, νάτριο χλωριούχο, μ-κρεσόλη, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 εκατομμύρια IU/0,5 ml ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα
1 φιαλίδιο εφάπαξ δόσης
1 φιαλίδιο εφάπαξ δόσης, 1 σύριγγα ένεσης του 1 ml, 1 βελόνη σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού
6 φιαλίδια εφάπαξ δόσης, 6 σύριγγες ένεσης του 1 ml, 6 βελόνες σύριγγας και 6 επιθέματα καθαρισμού
12 φιαλίδια εφάπαξ δόσης, 12 σύριγγες ένεσης του 1 ml, 12 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια ή ενδοφλέβια χρήση.
Αραιώστε πριν από την ενδοφλέβια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μετά την αναρρόφηση της δόσης, οποιαδήποτε περίσσεια διαλύματος πρέπει να απορρίπτεται.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/127/015 1 φιαλίδιο εφάπαξ δόσης

EU/1/99/127/016 1 φιαλίδιο εφάπαξ δόσης, 1 σύριγγα ένεσης του 1 ml, 1 βελόνη σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού

EU/1/99/127/017 6 φιαλίδια εφάπαξ δόσης, 6 σύριγγες ένεσης του 1 ml, 6 βελόνες σύριγγας και 6 επιθέματα καθαρισμού

EU/1/99/127/018 12 φιαλίδια εφάπαξ δόσης, 12 σύριγγες ένεσης του 1 ml, 12 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

IntronA 5 MIU

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Ετικέτα φιαλιδίου

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

IntronA 5 εκατομμύρια IU/0,5 ml ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα
Ιντερφερόνη άλφα-2b
SC/IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

5 εκατομμύρια IU/0,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**Εξωτερικό κουτί****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

IntronA 10 εκατομμύρια IU/ml ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα
ιντερφερόνη άλφα-2b

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο περιέχει 10 εκατομμύρια IU ιντερφερόνης άλφα-2b σε 1,0 ml διαλύματος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: άνυδρο φωσφορικό δινάτριο, νάτριο φωσφορικό δισόξινο μονοϋδρικό, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, νάτριο χλωριούχο, μ-κρεσόλη, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 εκατομμύρια IU/ml ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα
1 φιαλίδιο εφάπαξ δόσης
1 φιαλίδιο εφάπαξ δόσης, 1 σύριγγα ένεσης των 2 ml, 1 βελόνη σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού
6 φιαλίδια εφάπαξ δόσης, 6 σύριγγες ένεσης των 2 ml, 6 βελόνες σύριγγας και 6 επιθέματα καθαρισμού
12 φιαλίδια εφάπαξ δόσης, 12 σύριγγες ένεσης των 2 ml, 12 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια ή ενδοφλέβια χρήση.
Αραιώστε πριν από την ενδοφλέβια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μετά την αναρρόφηση της δόσης, οποιαδήποτε περίσσεια διαλύματος πρέπει να απορρίπτεται.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/127/019 1 φιαλίδιο εφάπαξ δόσης

EU/1/99/127/020 1 φιαλίδιο εφάπαξ δόσης, 1 σύριγγα ένεσης των 2 ml, 1 βελόνη σύριγγας και 1 επίθεμα καθαρισμού

EU/1/99/127/021 6 φιαλίδια εφάπαξ δόσης, 6 σύριγγες ένεσης των 2 ml, 6 βελόνες σύριγγας και 6 επιθέματα καθαρισμού

EU/1/99/127/022 12 φιαλίδια εφάπαξ δόσης, 12 σύριγγες ένεσης των 2 ml, 12 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

IntronA 10 MIU

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Ετικέτα φιαλιδίου

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

IntronA 10 εκατομμύρια IU/ml ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα
Ιντερφερόνη άλφα-2b
SC/IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

10 εκατομμύρια IU/ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IntronA 18 εκατομμύρια IU/3 ml ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα
ιντερφερόνη άλφα-2b

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο περιέχει 18 εκατομμύρια IU ιντερφερόνης άλφα-2b σε 3 ml διαλύματος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: άνυδρο φωσφορικό δινάτριο, νάτριο φωσφορικό δισόξινο μονοϋδρικό, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, νάτριο χλωριούχο, μ-κρεσόλη, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

18 εκατομμύρια IU/3 ml ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα

1 φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων

1 φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, 6 σύριγγες ένεσης του 1 ml, 6 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού

1 φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, 6 σύριγγες ένεσης με προσαρτημένη βελόνη και συσκευή προστασίας βελόνης του 1 ml και 12 επιθέματα καθαρισμού

2 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων

2 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, 12 σύριγγες ένεσης του 1 ml, 12 βελόνες σύριγγας και 24 επιθέματα καθαρισμού

2 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, 12 σύριγγες ένεσης με προσαρτημένη βελόνη και συσκευή προστασίας βελόνης του 1 ml και 24 επιθέματα καθαρισμού

12 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων

12 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, 72 σύριγγες ένεσης του 1 ml, 72 βελόνες σύριγγας και 144 επιθέματα καθαρισμού

12 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, 72 σύριγγες ένεσης με προσαρτημένη βελόνη και συσκευή προστασίας βελόνης του 1 ml και 144 επιθέματα καθαρισμού

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια ή ενδοφλέβια χρήση.

Αραιώστε πριν από την ενδοφλέβια χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ ΣΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/127/023 1 φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων
EU/1/99/127/024 1 φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, 6 σύριγγες ένεσης του 1 ml, 6 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού
EU/1/99/127/045 1 φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, 6 σύριγγες ένεσης με προσαρτημένη βελόνη και συσκευή προστασίας βελόνης του 1 ml και 12 επιθέματα καθαρισμού
EU/1/99/127/025 2 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων
EU/1/99/127/041 2 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, 12 σύριγγες ένεσης του 1 ml, 12 βελόνες σύριγγας και 24 επιθέματα καθαρισμού
EU/1/99/127/046 2 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, 12 σύριγγες ένεσης με προσαρτημένη βελόνη και συσκευή προστασίας βελόνης του 1 ml και 24 επιθέματα καθαρισμού
EU/1/99/127/026 12 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων
EU/1/99/127/042 12 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, 72 σύριγγες ένεσης του 1 ml, 72 βελόνες σύριγγας και 144 επιθέματα καθαρισμού
EU/1/99/127/047 12 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, 72 σύριγγες ένεσης με προσαρτημένη βελόνη και συσκευή προστασίας βελόνης του 1 ml και 144 επιθέματα καθαρισμού

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

IntronA 18 MIU

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Ετικέτα φιαλιδίου

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

IntronA 18 εκατομμύρια IU/3 ml ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα
Ιντερφερόνη άλφα-2b
SC/IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

18 εκατομμύρια IU/3 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Εξωτερικό κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IntronA 25 εκατομμύρια IU/2,5 ml ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα
ιντερφερόνη άλφα-2b

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο περιέχει 25 εκατομμύρια IU ιντερφερόνης άλφα-2b σε 2,5 ml διαλύματος.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: άνυδρο φωσφορικό δινάτριο, νάτριο φωσφορικό δισόξινο μονοϋδρικό, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, νάτριο χλωριούχο, μ-κρεσόλη, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

25 εκατομμύρια IU/2,5 ml ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα

1 φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων

1 φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, 6 σύριγγες ένεσης του 1 ml, 6 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού

1 φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, 6 σύριγγες ένεσης με προσαρτημένη βελόνη και συσκευή προστασίας βελόνης του 1 ml και 12 επιθέματα καθαρισμού

1 φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, 6 σύριγγες ένεσης με προσαρτημένη βελόνη του 1 ml και

12 επιθέματα καθαρισμού

2 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων

2 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, 12 σύριγγες ένεσης του 1 ml, 12 βελόνες σύριγγας και 24 επιθέματα καθαρισμού

2 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, 12 σύριγγες ένεσης με προσαρτημένη βελόνη και συσκευή προστασίας βελόνης του 1 ml και 24 επιθέματα καθαρισμού

2 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, 12 σύριγγες ένεσης με προσαρτημένη βελόνη του 1 ml και

24 επιθέματα καθαρισμού

12 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων

12 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, 72 σύριγγες ένεσης του 1 ml, 72 βελόνες σύριγγας και 144 επιθέματα καθαρισμού

12 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, 72 σύριγγες ένεσης με προσαρτημένη βελόνη και συσκευή προστασίας βελόνης του 1 ml και 144 επιθέματα καθαρισμού

12 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, 72 σύριγγες ένεσης με προσαρτημένη βελόνη του 1 ml και

144 επιθέματα καθαρισμού

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια ή ενδοφλέβια χρήση.

Αραιώστε πριν από την ενδοφλέβια χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο. Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ ΣΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/127/027 1 φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων

EU/1/99/127/028 1 φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, 6 σύριγγες ένεσης του 1 ml, 6 βελόνες σύριγγας και 12 επιθέματα καθαρισμού

EU/1/99/127/048 1 φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, 6 σύριγγες ένεσης με προσαρτημένη βελόνη και συσκευή προστασίας βελόνης του 1 ml και 12 επιθέματα καθαρισμού

EU/1/99/127/051 1 φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, 6 σύριγγες ένεσης με προσαρτημένη βελόνη του 1 ml και 12 επιθέματα καθαρισμού

EU/1/99/127/029 2 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων

EU/1/99/127/043 2 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, 12 σύριγγες ένεσης του 1 ml, 12 βελόνες σύριγγας και 24 επιθέματα καθαρισμού

EU/1/99/127/049 2 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, 12 σύριγγες ένεσης με προσαρτημένη βελόνη και συσκευή προστασίας βελόνης του 1 ml και 24 επιθέματα καθαρισμού

EU/1/99/127/052 2 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, 12 σύριγγες ένεσης με προσαρτημένη βελόνη του 1 ml και 24 επιθέματα καθαρισμού

EU/1/99/127/030 12 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων

EU/1/99/127/044 12 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, 72 σύριγγες ένεσης του 1 ml, 72 βελόνες σύριγγας και 144 επιθέματα καθαρισμού

EU/1/99/127/050 12 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, 72 σύριγγες ένεσης με προσαρτημένη βελόνη και συσκευή προστασίας βελόνης του 1 ml και 144 επιθέματα καθαρισμού

EU/1/99/127/053 12 φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, 72 σύριγγες ένεσης με προσαρτημένη βελόνη του 1 ml και 144 επιθέματα καθαρισμού

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

IntronA 25 MIU

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Ετικέτα φιαλιδίου

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

IntronA 25 εκατομμύρια IU/2,5 ml ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα
Ιντερφερόνη άλφα-2b
SC/IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

25 εκατομμύρια IU/2,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

IntronA 3 εκατομμύρια IU/0,5 ml ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα ιντερφερόνη άλφα-2b

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το IntronA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το IntronA
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το IntronA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το IntronA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το IntronA και ποια είναι η χρήση του

Το IntronA (ιντερφερόνη άλφα-2b) τροποποιεί την ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος ώστε να βοηθήσει στην καταπολέμηση λοιμώξεων και σοβαρών ασθενειών.

Το IntronA χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς για να θεραπεύσει ορισμένες διαταραχές που επηρεάζουν το αίμα, τον μυελό των οστών, τους λεμφαδένες ή το δέρμα και μπορεί να επεκταθεί μέσα στο σώμα. Συμπεριλαμβάνονται λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων, χρόνια μυελογενής λευχαιμία, πολλαπλό μυέλωμα, οξώδη λεμφώματα, καρκινοειδής όγκος και κακήθες μελάνωμα.

Το IntronA χρησιμοποιείται επίσης σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C που είναι ιογενείς λοιμώξεις του ήπατος.

Το IntronA χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και εφήβους που έχουν χρόνια ηπατίτιδα C που δεν έχουν προηγούμενα θεραπευθεί.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το IntronA

Μην χρησιμοποιήσετε το IntronA

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ιντερφερόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν εσείς έχετε σοβαρή καρδιακή ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε πρόβλημα στη νεφρική ή ηπατική λειτουργία.
- εάν εσείς έχετε προχωρημένη μη αντιρροπούμενη (μη ελεγχόμενη) ηπατική ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε ηπατίτιδα και έχετε πρόσφατα αντιμετωπισθεί θεραπευτικά με φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα (άλλες από τη βραχυχρόνια θεραπεία με φάρμακα τύπου κορτιζόνης).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό επιληπτικών κρίσεων (σπασμών).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ή είχατε κάνει μεταμόσχευση οργάνου και παίρνετε φάρμακο που καταστέλλει το ανοσοποιητικό σας σύστημα (το ανοσοποιητικό σας σύστημα βοηθά ώστε να σας προστατεύει από λοίμωξη).

- εάν έχετε θυρεοειδική νόσο που δεν είναι καλά ελεγχόμενη.
- εάν λαμβάνετε θεραπεία με τελμπιβουδίνη (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και IntronA»).

Παιδιά και έφηβοι:

- εάν είχατε σοβαρά νευρικά ή διανοητικά προβλήματα, όπως σοβαρή κατάθλιψη ή σκέψεις αυτοκτονίας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το IntronA

- εάν εσείς είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος (βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός»).
- εάν λαμβάνετε θεραπεία για ψυχική νόσο ή λάβατε θεραπεία στο παρελθόν για οποιαδήποτε άλλη νευρική ή ψυχική διαταραχή, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης (όπως αισθήματα θλίψης, κατήφειας) ή αυτοκτονική ή ανθρωποκτονική συμπεριφορά (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Η χρήση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο «Μην χρησιμοποιήσετε το IntronA»).
- εάν έχετε κίρρωση ή άλλα ηπατικά προβλήματα (εκτός από ηπατίτιδα B ή C).
- εάν εσείς έχετε ψωρίαση, μπορεί να χειροτερεύσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA.
- σε περίπτωση που παίρνετε IntronA, μπορεί προσωρινά να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσετε λοίμωξη. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι εμφανίζετε μια λοίμωξη.
- σε περίπτωση που εμφανίζετε συμπτώματα συνδεδεμένα με ένα κρυολόγημα ή άλλη αναπνευστική λοίμωξη, όπως πυρετό, βήχα ή κάποια δυσκολία στην αναπνοή, ενημερώστε το γιατρό σας.
- εάν εσείς παρατηρήσετε ασυνήθιστη αιμορραγία ή μελανές εστίες στο δέρμα, ελέγξτε το με το γιατρό σας αμέσως.
- εάν εσείς εμφανίσετε συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, συριγμό ή κνίδωση) κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτό το φάρμακο αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.
- εάν εσείς επίσης υποβάλλεστε σε θεραπεία για HIV (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και IntronA»).
- εάν έχετε επί του παρόντος ή είχατε προηγουμένως λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας B, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθήσει πιο στενά.
- εάν έχετε δεχθεί μεταμόσχευση οργάνου, είτε νεφρού ή ήπατος, η θεραπεία με ιντερφερόνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης. Συζητήστε το σίγουρα με τον γιατρό σας.

Διαταραχές των οδόντων και των ούλων, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία IntronA και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό IntronA και ριμπαβιρίνης. Θα πρέπει να βουρτσίζετε τα δόντια σας επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχετε τακτικές οδοντιατρικές εξετάσεις. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν έχετε αυτή την αντίδραση, βεβαιωθείτε ότι μετά ξεπλύνετε επιμελώς το στόμα σας.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είχατε ποτέ καρδιακή προσβολή ή κάποιο καρδιακό πρόβλημα, εάν έχετε ιστορικό αναπνευστικών διαταραχών ή πνευμονίας, προβλήματα με την πήξη του αίματος, κατάσταση του ήπατος, θυρεοειδικά προβλήματα, διαβήτη, ή υψηλή ή χαμηλή πίεση.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε ποτέ αντιμετωπισθεί θεραπευτικά για κατάθλιψη ή οποιαδήποτε άλλη ψυχιατρική διαταραχή, σύγχυση, απώλεια συνείδησης, σκέψεις αυτοκτονίας ή απόπειρα αυτοκτονίας ή έχετε ιστορικό κατάχρησης ουσιών (π.χ. αλκοόλ ή ναρκωτικά).

Βεβαιωθείτε ότι ενημερώσατε το γιατρό σας εάν παίρνετε το Κινέζικο φυτικό φάρμακο shosaikoto.

Άλλα φάρμακα και IntronA

Το IntronA θα προσθέσει στις επιδράσεις των ουσιών που καταστέλλουν το νευρικό σας σύστημα, πιθανά προκαλώντας υπνηλία. Γι' αυτό, συζητήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σχετικά με τη λήψη αλκοολούχων ποτών ή υπνωτικών χαπιών, ηρεμιστικών ή φαρμάκων για ισχυρό πόνο.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη για άσθμα, και για όλα τα άλλα φάρμακα που παίρνετε, ή που έχετε πάρει πρόσφατα, ακόμα και αυτά που δεν συνταγογραφούνται καθώς η δόση μερικών φαρμάκων μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA.

Ασθενείς που επίσης έχουν HIV λοίμωξη: Η γαλακτική οξέωση και η επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας είναι παρενέργειες που σχετίζονται με την Υψηλής Δραστηρότητας Αντι-Ρετροϊκή Αγωγή (HAART), θεραπεία κατά του HIV. Αν λαμβάνετε HAART, η προσθήκη IntronA και ριμπαβιρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για γαλακτική οξέωση και ηπατική ανεπάρκεια. Ο γιατρός σας θα επιτηρεί για ενδείξεις και συμπτώματα αυτών των παρενεργειών (Παρακαλούμε βεβαιωθείτε ότι διαβάσατε το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη της ριμπαβιρίνης). Επιπροσθέτως, ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με IntronA και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας (χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων).

Εάν παίρνετε τελμιπιδουδίνη μαζί με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a ή οποιονδήποτε τύπο ενέσιμου προϊόντος ιντερφερόνης, ο κίνδυνος να αναπτύξετε περιφερική νευροπάθεια (μούδιασμα, αισθήματα μυρμηγκιάσματος και/ή καύσου στα χέρια και/ή στα πόδια) είναι υψηλότερος. Αυτά τα συμβλήματα μπορεί επίσης να είναι πιο σοβαρά. Συνεπώς, ο συνδυασμός του IntronA με τελμιπιδουδίνη αντενδείκνυται.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Το IntronA με τροφή και ποτό και οινόπνευμα/αλκοόλη

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA, ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να πίνετε περισσότερα υγρά για να βοηθήσει να προληφθεί η πτώση της πίεσης του αίματος.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Σε μελέτες σε έγκυα πειραματόζωα, οι ιντερφερόνες έχουν μερικές φορές προκαλέσει αποβολές των εμβρύων. Η επίδραση στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη δεν είναι γνωστή.

Εάν σας έχει συνταγογραφηθεί IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, η ριμπαβιρίνη μπορεί να βλάψει πολύ ένα αγέννητο παιδί, γι' αυτό και οι άντρες και οι θήλειες ασθενείς πρέπει να παίρνουν ειδικές προφυλάξεις στην ερωτική τους δραστηριότητα εάν υπάρχει πιθανότητα να λάβει χώρα εγκυμοσύνη:

- εάν εσείς είστε **κορίτσι** ή **γυναίκα** σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να έχετε μια αρνητική δοκιμασία εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.

- εάν εσείς είστε **άνδρας** που παίρνει ριμπαβιρίνη, μην έχετε ερωτική επαφή με μια έγκυο γυναίκα εκτός και εάν χρησιμοποιείτε προφυλακτικό. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα η ριμπαβιρίνη να μείνει στο σώμα της γυναίκας. Εάν η γυναίκα σύντροφός σας δεν είναι έγκυος αλλά είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να ελέγχεται για εγκυμοσύνη κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας. Εάν εσείς είστε άνδρας ασθενής, εσείς ή η σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.

Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο βρίσκεται στο ανθρώπινο γάλα. Συνεπώς, μη θηλάζετε ένα νεογνό εάν λαμβάνετε IntronA. Σε συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη, δώστε προσοχή στα αντίστοιχα πληροφοριακά κείμενα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ριμπαβιρίνη.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εάν αισθάνεστε υπνηλία, είστε κουρασμένος ή σε σύγχυση από τη χρήση αυτού του φαρμάκου.

Το **IntronA** περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 0,5 ml, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το IntronA

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει το IntronA ειδικά για εσάς και την παρούσα κατάστασή σας. Μη μοιράζετε αυτό το φάρμακο με κανέναν άλλο.

Ο γιατρός σας έχει καθορίσει την ακριβή δοσολογία για χορήγηση του IntronA σύμφωνα με τις ατομικές σας ανάγκες. Η δοσολογία θα ποικίλει σύμφωνα με τη νόσο που αντιμετωπίζεται.

Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση IntronA, βεβαιωθείτε ότι η δόση που σας συνταγογραφήθηκε περιέχεται επακριβώς στη συσκευασία του φαρμάκου που λαμβάνετε. Οι δόσεις που πρέπει να χορηγούνται τρεις φορές την εβδομάδα χορηγούνται με τον καλύτερο τρόπο κάθε δεύτερη μέρα.

Ακολουθεί η συνήθης δόση έναρξης για κάθε κατάσταση. Βέβαια, οι εξατομικευμένες δόσεις ποικίλουν και ο γιατρός μπορεί να αλλάξει τη δόση σας με βάση τις ειδικές σας ανάγκες.

Χρόνια ηπατίτιδα B: 5 έως 10 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Χρόνια ηπατίτιδα C: *Ενήλικες* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη ημέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ή μόνο. *Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη ημέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (παρακαλώ βλ. επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης).

Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων: 2 εκατομμύρια IU/m² 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Χρόνια μυελογενής λευχαιμία: 4-5 εκατομμύρια IU/m² με υποδόρια ένεση ημερησίως (κάτω από το δέρμα).

Πολύπολο μνέλωμα: 3 εκατομμύρια IU/m² 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Οζώδες λέμφωμα: Σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, 5 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Καρκινοειδής όγκος: 5 εκατομμύρια IU, 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Κακόηθες Μελάνωμα: Θεραπεία επαγωγής: 20 εκατομμύρια IU/m², ενδοφλεβίως, χορηγούμενα ημερησίως για 5 ημέρες την εβδομάδα για μια περίοδο 4 εβδομάδων. Θεραπεία συντήρησης: 10 εκατομμύρια IU/m², 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη ημέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μια διαφορετική δόση του IntronA μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (π.χ. κυτταραβίνη, ριμπαβιρίνη). Εάν και έχει συνταγογραφηθεί IntronA σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο, για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε απευθυνθείτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμάκου που θα χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό. Ο γιατρός σας θα προσδιορίσει το επακριβές δοσολογικό σχήμα τον τρόπο αγωγής σύμφωνα με τις ανάγκες σας. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του IntronA είναι είτε υπερβολικά ισχυρή, είτε υπερβολικά αδύνατη, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Υποδόρια χρήση:

Το IntronA συνήθως προορίζεται για υποδόρια χρήση. Αυτό σημαίνει ότι το IntronA ενίεται με μια κοντή βελόνη σύριγγας στον λιπώδη ιστό, ακριβώς κάτω από το δέρμα. Εάν ενίετε μόνοι σας αυτό το φάρμακο, θα σας δοθούν οδηγίες για το πως να ετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση υποδορίως. Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χορήγηση παρέχονται με αυτό το φύλλο οδηγιών (βλ. παράγραφο «ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ INTRONA» στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών).

Ενδοφλέβια έγχυση:

Η έγχυση θα παρασκευασθεί αμέσως πριν από τη χρήση. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί φιαλίδιο οποιουδήποτε μεγέθους για να μετρηθεί η απαιτούμενη δόση, όμως η τελική συγκέντρωση της ιντερφερόνης στο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, δεν θα πρέπει να είναι μικρότερη από 0,3 εκατομμύρια IU/ml. Η κατάλληλη δόση IntronA αναρροφάται από το φιαλίδιο, προστίθεται σε 50 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) σε σάκκο από PVC ή σε γυάλινη φιάλη για ενδοφλέβια χρήση και χορηγείται μέσα σε 20 λεπτά.

Κανένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν δεν μπορεί να εγχυθεί ταυτόχρονα με το IntronA.

Χορηγείται μία δόση IntronA κάθε προγραμματισμένη ημέρα. Το IntronA χορηγείται είτε ημερησίως (5 ή 7 φορές την εβδομάδα), ή τρεις φορές την εβδομάδα, κάθε δεύτερη ημέρα, για παράδειγμα Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή. Οι ιντερφερόνες μπορεί να προκαλέσουν ασυνήθιστη κόπωση. Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση αυτού του φαρμάκου, ή το δίνετε σε ένα παιδί, χρησιμοποιήστε το την ώρα της κατάκλισης.

Χρησιμοποιείτε το IntronA, επακριβώς όπως συνταγογραφήθηκε από το γιατρό σας. Μην υπερβαίνετε τη συστηθείσα δοσολογία και να παίρνετε το IntronA για όσο χρονικό διάστημα έχει συνταγογραφηθεί.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση IntronA από την κανονική

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή επαγγελματία υγείας το συντομότερο δυνατόν.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το IntronA

Εάν χορηγείτε μόνοι σας τη θεραπεία, ή εάν φροντίζετε ένα παιδί που παίρνει IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ενέστε τη συνιστώμενη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και συνεχίστε τη θεραπεία ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν έχει προγραμματισθεί να ενίετε αυτό το φάρμακο κάθε μέρα, και κατά λάθος χάσετε τη δόση της μίας ημέρας, συνεχίστε τη θεραπεία στη συνηθισμένη δόση την επόμενη ημέρα. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό εάν χρειαστεί.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αν και μπορεί να μην εμφανισθούν όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες, εάν εμφανισθούν μπορεί να χρειασθούν ιατρική φροντίδα.

Ψυχιατρικές και από το κεντρικό νευρικό σύστημα:

Ορισμένοι άνθρωποι παθαίνουν κατάθλιψη όταν παίρνουν IntronA μόνο ή σε θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη, και σε ορισμένες περιπτώσεις κάποιοι είχαν σκέψεις για απειλή της ζωής των άλλων, σκέψεις αυτοκτονίας ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων). Ορισμένοι ασθενείς έχουν όντως αυτοκτονήσει. Φροντίστε να αναζητήσετε επείγουσα φροντίδα αν παρατηρήσετε ότι γίνεστε καταθλιπτικοί ή έχετε σκέψεις αυτοκτονίας ή αλλαγή στη συμπεριφορά σας. Ίσως να θελήσετε να ζητήσετε από ένα μέλος της οικογενείας ή κοντινό φίλο να σας βοηθήσει να μείνετε σε εγρήγορση σε συμπτώματα κατάθλιψης ή αλλαγές στη συμπεριφορά σας.

Τα παιδιά και οι έφηβοι είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στο να αναπτύσσουν κατάθλιψη κατά τη θεραπεία με IntronA και ριμπαβιρίνη. Αμέσως ελάτε σε επαφή με το γιατρό σας ή αναζητήστε επείγουσα θεραπεία εάν επιδεικνύουν οποιαδήποτε ασυνήθιστα συμπτώματα συμπεριφοράς, αίσθημα κατάθλιψης ή αίσθημα ότι θέλουν να βλάψουν τον εαυτό τους ή τους άλλους.

Ανάπτυξη και εξέλιξη (παιδιά και έφηβοι):

Κατά τη διάρκεια του ενός έτους θεραπείας με IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ορισμένα παιδιά και έφηβοι δεν αναπτύχθηκαν ή δεν απόκτησαν επιπλέον βάρος στο βαθμό που αναμενόταν. Ορισμένα παιδιά δεν έφτασαν στο αναμενόμενο ύψος τους εντός 10-12 ετών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Εάν συμβεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, σταματήστε να λαμβάνετε IntronA και πείτε το αμέσως στο γιατρό σας ή πηγαίνετε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών στο πλησιέστερο νοσοκομείο:

- διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, εξάνθημα, λιποθυμία.

Αυτές είναι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν τις έχετε, μπορεί να έχετε μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο IntronA. Μπορεί να απαιτηθεί επείγουσα ιατρική αντιμετώπιση ή εισαγωγή στο νοσοκομείο. Αυτές οι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ σπάνιες.

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανιστεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- θωρακικός πόνος ή επίμονος και σοβαρός βήχας, ακατάστατοι ή γρήγοροι καρδιακοί κτύποι, δύσπνοια, σύγχυση, δυσκολία παραμονής σε εγρήγορση, μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηκιάσεων ή πόνος στα χέρια ή τα πόδια, επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί), προβλήματα στον ύπνο, τη σκέψη ή τη συγκέντρωση, τροποποιημένη ψυχική κατάσταση, σκέψεις αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας, αλλαγμένη συμπεριφορά ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), παραισθήσεις, σοβαρός στομαχικός πόνος, μαύρα κόπρανα ή που μοιάζουν με πίσσα, σοβαρή αιμορραγία από τη μύτη, ωχρότητα με κέρινο χρώμα, υψηλό επίπεδο σακχάρων στο αίμα, πυρετός ή ρίγη που αρχίζουν μετά από λίγες εβδομάδες θεραπείας, πόνοι χαμηλά στην πλάτη ή στα πλάγια, δύσκολη ούρηση, προβλήματα με τα μάτια σας ή με την όρασή σας ή την ακοή, απώλεια ακοής, σοβαρό ή επώδυνο ερύθημα ή βλάβες του δέρματος ή των βλεννογόνων.

Αυτά μπορεί να σημαίνουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να απαιτούν επείγουσα ιατρική φροντίδα. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας ώστε να βεβαιωθεί ότι ο αριθμός των λευκών σας αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις) των ερυθρών αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που μεταφέρουν σίδηρο και οξυγόνο), των αιμοπεταλίων (τα κύτταρα που βοηθούν την πήξη του αίματος), καθώς και τα επίπεδα άλλων εργαστηριακών τιμών βρίσκονται εντός των αποδεκτών ορίων. Έχει αναφερθεί μέτρια και συνήθως αναστρέψιμη μείωση και στα τρία έμμορφα στοιχεία του αίματος-λευκοκύτταρα, ερυθροκύτταρα και αιμοπετάλια.

Στην αρχή της θεραπείας με IntronA, μπορεί να εμφανίσετε αντίδραση που μοιάζει με γρίπη, με πυρετό, κούραση, πονοκέφαλο, μυϊκό πόνο, πόνο στις αρθρώσεις και ρίγη. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να λάβετε παρακεταμόλη εάν εμφανίσετε τέτοια συμπτώματα.

Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω είναι ομαδοποιημένες κατά συχνότητα εμφάνισης:

Πολύ συχνές	(επηρεάζουν περισσότερους από 1 χρήστη στους 10)
Συχνές	(επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 100)
Όχι συχνές	(επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 1.000)
Σπάνιες	(επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 10.000)
Πολύ σπάνιες	(επηρεάζουν λιγότερους από 1 χρήστη στους 10.000)
Μη γνωστές	(η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Έχουν αναφερθεί οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες:

πόνος, οίδημα και ερυθρότητα ή δερματική βλάβη στο σημείο της ένεσης, τριχόπτωση, ζάλη, αλλαγές στην όρεξη, στομαχικοί ή κοιλιακοί πόνοι, διάρροια, ναυτία (τάση προς έμετο), ιογενής λοίμωξη, κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία, άγχος, πονόλαιμος και επώδυνη κατάποση, κόπωση, κρυάδες/ρίγη, πυρετός, γριπώδης αντίδραση, αίσθημα γενικής δυσανεξίας, πονοκέφαλοι, απώλεια βάρους, έμετος, ευερεθιστότητα, αδυναμία, αλλαγές της διάθεσης, βήχας (μερικές φορές σοβαρός), δύσπνοια, φαγούρα, ξηροδερμία, εξάνθημα, ξαφνικός και σοβαρός μυϊκός πόνος, πόνος στις αρθρώσεις, μυοσκελετικός πόνος, αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές του αίματος συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων. Μερικά παιδιά είχαν μείωση στο ρυθμό ανάπτυξής τους (ύψος και βάρος).

Συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

δίψα, αφυδάτωση, υψηλή αρτηριακή πίεση, ημικρανίες, διογκωμένοι αδένες, εξάψεις, προβλήματα στην έμμηνο ρύση, μειωμένη σεξουαλική διάθεση, κολπικό πρόβλημα, πόνος στο μαστό, πόνος στους όρχεις, προβλήματα με το θυρεοειδή αδέν, ερεθισμένα ούλα, ξηροστομία, ερεθισμός ή πληγές στο στόμα ή τη γλώσσα, πονόδοντος ή οδοντικές διαταραχές, απλός έρπης (πυρετός με φυσαλίδες), αλλαγή στη γεύση, στομαχικές διαταραχές, δυσπεψία (κάψιμο στο στομάχι), δυσκοιλιότητα, διόγκωση του ήπατος (ηπατικά προβλήματα, μερικές φορές σοβαρά), μαλακά κόπρανα, νυχτερινή διούρηση στα παιδιά, φλεγμονή των παραρρινικών κόλπων, βρογχίτιδα, πόνος στα μάτια, προβλήματα με τους δακρυϊκούς πόρους, επιπεφυκίτιδα («κόκκινα μάτια»), διέγερση, υπνηλία, υπνοβασία, πρόβλημα με τη συμπεριφορά, νευρική κατάσταση, μύτη κλεισμένη ή που τρέχει, φτέρνισμα, γρήγορη αναπνοή, ξηρότητα ή ερυθρότητα του δέρματος, μώλωπες, πρόβλημα με το δέρμα ή τα νύχια, ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα), αυξημένη εφίδρωση, αυξημένη ανάγκη διούρησης, ελαφρύ τρέμουλο, μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, αρθρίτιδα.

Όχι συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

βακτηριακή λοίμωξη, αίσθημα μούδιασματος και περικαρδίτιδα (φλεγμονή του περιβλήματος της καρδιάς).

Σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες
πνευμονία

Πολύ σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες

χαμηλή αρτηριακή πίεση, πρήξιμο προσώπου, διαβήτης, κράμπες στα πόδια, πόνος στην πλάτη, νεφρικά προβλήματα, νευρική βλάβη, ούλα που αιμορραγούν, απλαστική αναιμία. Έχει αναφερθεί αιμική απλασία της ερυθράς σειράς, μια κατάσταση όπου το σώμα σταμάτησε ή μείωσε την παραγωγή των ερυθροκυττάρων. Αυτό προκαλεί σοβαρή αναιμία, συμπτώματα της οποίας θα περιλάμβαναν ασυνήθη κόπωση και έλλειψη ενέργειας.

Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί σαρκοείδωση (μια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από επίμονο πυρετό, απώλεια βάρους, πόνο στις αρθρώσεις και διόγκωση, δερματικές βλάβες και πρησμένους αδένες). Απώλεια συνείδησης έχει συμβεί πολύ σπάνια, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς θεραπευόμενους με υψηλές δόσεις. Περιπτώσεις εγκεφαλικού (εγκεφαλοαγγειακά επεισόδια) έχουν αναφερθεί. Αναφέρατε αμέσως στο γιατρό σας εάν έχετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

Μη γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν αναφερθεί περιοδοντικές (που επηρεάζουν τα ούλα) και οδοντικές διαταραχές, αλλαγή στο χρώμα της γλώσσας, μεταβληθείσα νοητική κατάσταση, απώλεια συνείδησης, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης (εξάνθημα), αγγειοοίδημα (διόγκωση στα

χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή), βρογχόσπασμα και αναφυλαξία (μια σοβαρή, αλλεργική αντίδραση όλου του σώματος), αλλά η συχνότητά τους είναι άγνωστη.

Επιπροσθέτως, έχουν αναφερθεί με τη χρήση του IntronA σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (μια αυτοάνοση φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει τα μάτια, το δέρμα και τις μεμβράνες των αυτιών, του εγκεφάλου και του ωτιαίου μυελού), σκέψεις για απειλή της ζωής των άλλων, μανία (υπερβολικός ή παράλογος ενθουσιασμός), διπολικές διαταραχές (διαταραχές διάθεσης που χαρακτηρίζονται από επεισόδια εναλλαγής λύπης και έξαψης), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, περικαρδιακή συλλογή (μια συλλογή υγρών που αναπτύσσεται μεταξύ του περικαρδίου (το περίβλημα της καρδιάς) και της ίδιας της καρδιάς), πνευμονική ίνωση (ουλές των πνευμόνων) και επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας B σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HBV (υποτροπή της νόσου της ηπατίτιδας B).

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση – νόσος που χαρακτηρίζεται από σοβαρή στένωση των αιμοφόρων αγγείων των πνευμόνων με αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης των αιμοφόρων αγγείων που μεταφέρουν το αίμα από την καρδιά στους πνεύμονες. Η νόσος αυτή ενδέχεται να εμφανιστεί ιδίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως λοίμωξη HIV ή σοβαρά ηπατικά προβλήματα (κίρρωση). Η ανεπιθύμητη ενέργεια ενδέχεται να εμφανιστεί σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνήθως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με IntronA.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το IntronA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Για μικρής διάρκειας ταξίδια, το διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των 25°C για μια περίοδο επτά ημερών πριν από τη χρήση. Το IntronA μπορεί να ξαναμπει στο ψυγείο οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου των επτά ημερών. Εάν το φάρμακο δεν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της περιόδου των επτά ημερών, πρέπει να απορρίπτεται.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε αλλαγές στην εμφάνιση του IntronA.

Κάθε ακριβώς χρησιμοποιημένο φάρμακο πρέπει να απορρίπτεται μετά την αφαίρεση της δόσης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το IntronA

- Η δραστική ουσία είναι ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 3 εκατομμύρια IU σε 0,5 ml διαλύματος.

- Τα άλλα συστατικά είναι άνδρο φωσφορικό δινάτριο, δισόξινο μονοϋδρικό φωσφορικό νάτριο, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, χλωριούχο νάτριο, μ-κρεσόλη, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του IntronA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το IntronA παρουσιάζεται ως ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα.

Το διαυγές και άχρωμο διάλυμα περιέχεται σε ένα φιαλίδιο από γυαλί.

Το IntronA είναι διαθέσιμο σε τέσσερα διαφορετικά μεγέθη συσκευασίας:

- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου
- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου, 1 σύριγγας ένεσης του 1 ml, 1 βελόνης σύριγγας και 1 επιθέματος καθαρισμού
- Συσκευασία των 6 φιαλιδίων, 6 συριγγών ένεσης του 1 ml, 6 βελόνων σύριγγας και 6 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 12 φιαλιδίων, 12 συριγγών ένεσης του 1 ml, 12 βελόνων σύριγγας και 12 επιθεμάτων καθαρισμού

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Παρασκευαστής:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

Belgique/België/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 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme 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.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human
Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.

Άλλες πηγές πληροφοριών

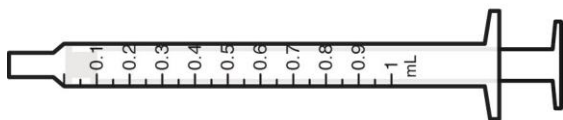
Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ INTRONA

Σύριγγα με μη προσαρτημένη βελόνη



Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση του IntronA. Παρακαλείσθε να διαβάσετε προσεκτικά τις οδηγίες και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα. Ο/Η γιατρός σας ή ο/η βοηθός του/της θα σας δώσουν οδηγίες για το πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση IntronA. Μην δοκιμάσετε να κάνετε μόνοι σας την ένεση σε εσάς παρά μόνο εάν είστε σίγουροι ότι καταλαβαίνετε τη διαδικασία και τις απαιτήσεις της αυτοένεσης.

Προετοιμασία

Συγκεντρώστε τα απαραίτητα αντικείμενα πριν ξεκινήσετε:

- ένα φιαλίδιο ενέσιμου διαλύματος IntronA,
- μία σύριγγα (για παράδειγμα του 1 ml),
- μία βελόνη για υποδόρια ένεση (για παράδειγμα 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]),
- ένα επίθεμα καθαρισμού.

Πλύνετε προσεκτικά τα χέρια σας.

Μετρώντας τη δόση του IntronA

Αφαιρέστε το καπάκι από το φιαλίδιο. Καθαρίστε το ελαστικό πόμολο στο επάνω μέρος του φιαλιδίου που περιέχει το διάλυμα IntronA με ένα επίθεμα καθαρισμού.

Αφαιρέστε τη σύριγγα από το περιτύλιγμα. Μην αγγίζετε την άκρη της σύριγγας. Πάρτε τη βελόνη και τοποθετήστε την σταθερά στην άκρη της σύριγγας.

Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης χωρίς να αγγίζετε τη βελόνη και γεμίστε τη σύριγγα με αέρα σπρώχνοντας το έμβολο στο επίπεδο το οποίο αντιπροσωπεύει τη δόση σας, όπως συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό σας.

Κρατήστε το φιαλίδιο IntronA όρθιο χωρίς να αγγίζετε με τα χέρια σας το καθαρισμένο πάνω μέρος του φιαλιδίου.

Εισάγετε τη βελόνη μέσα στο φιαλίδιο που περιέχει το διάλυμα IntronA και ενέστε αέρα μέσα στο φιαλίδιο.

Γυρίστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα ανάποδα με το ένα χέρι. Βεβαιωθείτε ότι η άκρη της βελόνης βρίσκεται μέσα στο διάλυμα IntronA. Το άλλο σας χέρι θα είναι ελεύθερο να μετακινήσει το έμβολο. Τραβήξτε προς τα πίσω αργά το έμβολο για να αναρροφήσετε τη σωστή δόση μέσα στη σύριγγα, όπως συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό σας.

Αφαιρέστε τη βελόνη από το φιαλίδιο και ελέγξτε για φυσαλίδες αέρα μέσα στη σύριγγα. Εάν δείτε οποιεσδήποτε φυσαλίδες, τραβήξτε το έμβολο ελαφρώς προς τα πίσω. Χτυπήστε ελαφρά τη σύριγγα με τη βελόνη να δείχνει προς τα επάνω, μέχρι να εξαφανιστούν οι φυσαλίδες. Ωθήστε το έμβολο αργά πίσω στη σωστή δόση. Επανατοποθετήστε το κάλυμμα της βελόνης και τοποθετήστε τη σύριγγα με τη βελόνη σε μια επίπεδη επιφάνεια.

Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα είναι σε θερμοκρασία δωματίου έως 25°C. Εάν το διάλυμα είναι κρύο, ζεστάνετε τη σύριγγα ανάμεσα στις παλάμες σας. Ελέγξτε το διάλυμα πριν από τη χορήγηση: θα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Μην το χρησιμοποιείτε εάν εμφανίζονται αποχρωματισμός ή σωματιδιακή ύλη. Τώρα είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση της δόσης.

Κάνοντας την ένεση με το διάλυμα

Διαλέξτε το σημείο της ένεσης. Τα καλύτερα σημεία για ένεση είναι οι ιστοί με ένα στρώμα λίπους μεταξύ του δέρματος και του μυός: μηρός, εξωτερική επιφάνεια του άνω μέρους του βραχίονα (μπορεί να χρειαστείτε τη βοήθεια άλλου ατόμου για να χρησιμοποιήσετε αυτό το σημείο), κοιλιά (εκτός από τον αφαλό ή την περίμετρο της μέσης). Εάν είστε ιδιαίτερα λεπτός/ή, χρησιμοποιήστε για την ένεση μόνο τον μηρό ή την εξωτερική επιφάνεια του βραχίονα.

Να αλλάζετε το σημείο ένεσης κάθε φορά.

Καθαρίστε και απολυμάνετε το δέρμα όπου πρόκειται να γίνει η ένεση. Περιμένετε να στεγνώσει η περιοχή. Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης. Με το ένα χέρι πιάστε μια πτυχή χαλαρού δέρματος. Με το άλλο σας χέρι, κρατήστε τη σύριγγα όπως θα κρατούσατε ένα μολύβι. Εισάγετε τη βελόνη μέσα στο σημείο του δέρματος που έχετε πιάσει υπό γωνία 45° έως 90°. Ενέστε το διάλυμα σπρώχνοντας το έμβολο απαλά μέχρι το τέρμα. Τραβήξτε τη βελόνη κατευθείαν από το δέρμα. Πιέστε το σημείο της ένεσης με έναν μικρό επίδεσμο ή μία αποστειρωμένη γάζα για μερικά δευτερόλεπτα εάν είναι απαραίτητο. Μην κάνετε μαλάξεις στο σημείο της ένεσης. Εάν υπάρχει αιμορραγία, καλύψτε με έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο.

Το φιαλίδιο και τα υλικά της ένεσης που προορίζονται για μία μόνο χρήση πρέπει να απορρίπτονται. Πετάξτε τη σύριγγα και τη βελόνη με ασφάλεια σε έναν κλειστό περιέκτη.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

IntronA 5 εκατομμύρια IU/0,5 ml ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα ιντερφερόνη άλφα-2b

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το IntronA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το IntronA
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το IntronA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το IntronA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το IntronA και ποια είναι η χρήση του

Το IntronA (ιντερφερόνη άλφα-2b) τροποποιεί την ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος ώστε να βοηθήσει στην καταπολέμηση λοιμώξεων και σοβαρών ασθενειών.

Το IntronA χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς για να θεραπεύσει ορισμένες διαταραχές που επηρεάζουν το αίμα, τον μυελό των οστών, τους λεμφαδένες ή το δέρμα και μπορεί να επεκταθεί μέσα στο σώμα. Συμπεριλαμβάνονται λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων, χρόνια μυελογενής λευχαιμία, πολλαπλό μυέλωμα, οξώδη λεμφώματα, καρκινοειδής όγκος και κακήθες μελάνωμα.

Το IntronA χρησιμοποιείται επίσης σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας B ή C που είναι ιογενείς λοιμώξεις του ήπατος.

Το IntronA χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και εφήβους που έχουν χρόνια ηπατίτιδα C που δεν έχουν προηγούμενα θεραπευθεί.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το IntronA

Μην χρησιμοποιήσετε το IntronA

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ιντερφερόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν εσείς έχετε σοβαρή καρδιακή ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε πρόβλημα στη νεφρική ή ηπατική λειτουργία.
- εάν εσείς έχετε προχωρημένη μη αντιρροπούμενη (μη ελεγχόμενη) ηπατική ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε ηπατίτιδα και έχετε πρόσφατα αντιμετωπισθεί θεραπευτικά με φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα (άλλες από τη βραχυχρόνια θεραπεία με φάρμακα τύπου κορτιζόνης).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό επιληπτικών κρίσεων (σπασμών).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ή είχατε κάνει μεταμόσχευση οργάνου και παίρνετε φάρμακο που καταστέλλει το ανοσοποιητικό σας σύστημα (το ανοσοποιητικό σας σύστημα βοηθά ώστε να σας προστατεύει από λοίμωξη).

- εάν έχετε θυρεοειδική νόσο που δεν είναι καλά ελεγχόμενη.
- εάν λαμβάνετε θεραπεία με τελμπιβουδίνη (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και IntronA»).

Παιδιά και έφηβοι:

- εάν είχατε σοβαρά νευρικά ή διανοητικά προβλήματα, όπως σοβαρή κατάθλιψη ή σκέψεις αυτοκτονίας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το IntronA

- εάν εσείς είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος (βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός»).
- εάν λαμβάνετε θεραπεία για ψυχική νόσο ή λάβατε θεραπεία στο παρελθόν για οποιαδήποτε άλλη νευρική ή ψυχική διαταραχή, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης (όπως αισθήματα θλίψης, κατήφειας) ή αυτοκτονική ή ανθρωποκτονική συμπεριφορά (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Η χρήση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο «Μην χρησιμοποιήσετε το IntronA»).
- εάν έχετε κίρρωση ή άλλα ηπατικά προβλήματα (εκτός από ηπατίτιδα B ή C).
- εάν εσείς έχετε ψωρίαση, μπορεί να χειροτερεύσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA.
- σε περίπτωση που παίρνετε IntronA, μπορεί προσωρινά να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσετε λοίμωξη. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι εμφανίζετε μια λοίμωξη.
- σε περίπτωση που εμφανίζετε συμπτώματα συνδεόμενα με ένα κρυολόγημα ή άλλη αναπνευστική λοίμωξη, όπως πυρετό, βήχα ή κάποια δυσκολία στην αναπνοή, ενημερώστε το γιατρό σας.
- εάν εσείς παρατηρήσετε ασυνήθιστη αιμορραγία ή μελανές εστίες στο δέρμα, ελέγξτε το με το γιατρό σας αμέσως.
- εάν εσείς εμφανίσετε συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, συριγμό ή κνίδωση) κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτό το φάρμακο αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.
- εάν εσείς επίσης υποβάλλεστε σε θεραπεία για HIV (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και IntronA»).
- εάν έχετε επί του παρόντος ή είχατε προηγουμένως λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας B, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθήσει πιο στενά.
- εάν έχετε δεχθεί μεταμόσχευση οργάνου, είτε νεφρού ή ήπατος, η θεραπεία με ιντερφερόνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης. Συζητήστε το σίγουρα με τον γιατρό σας.

Διαταραχές των οδόντων και των ούλων, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία IntronA και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό IntronA και ριμπαβιρίνης. Θα πρέπει να βουρτσίζετε τα δόντια σας επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχετε τακτικές οδοντιατρικές εξετάσεις. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν έχετε αυτή την αντίδραση, βεβαιωθείτε ότι μετά ξεπλύνετε επιμελώς το στόμα σας.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είχατε ποτέ καρδιακή προσβολή ή κάποιο καρδιακό πρόβλημα, εάν έχετε ιστορικό αναπνευστικών διαταραχών ή πνευμονίας, προβλήματα με την πήξη του αίματος, κατάσταση του ήπατος, θυρεοειδικά προβλήματα, διαβήτη, ή υψηλή ή χαμηλή πίεση.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε ποτέ αντιμετωπισθεί θεραπευτικά για κατάθλιψη ή οποιαδήποτε άλλη ψυχιατρική διαταραχή, σύγχυση, απώλεια συνείδησης, σκέψεις αυτοκτονίας ή απόπειρα αυτοκτονίας ή έχετε ιστορικό κατάχρησης ουσιών (π.χ. αλκοόλ ή ναρκωτικά).

Βεβαιωθείτε ότι ενημερώσατε το γιατρό σας εάν παίρνετε το Κινέζικο φυτικό φάρμακο shosaikoto.

Άλλα φάρμακα και IntronA

Το IntronA θα προσθέσει στις επιδράσεις των ουσιών που καταστέλλουν το νευρικό σας σύστημα, πιθανά προκαλώντας υπνηλία. Γι' αυτό, συζητήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σχετικά με τη λήψη αλκοολούχων ποτών ή υπνωτικών χαπιών, ηρεμιστικών ή φαρμάκων για ισχυρό πόνο.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη για άσθμα, και για όλα τα άλλα φάρμακα που παίρνετε, ή που έχετε πάρει πρόσφατα, ακόμα και αυτά που δεν συνταγογραφούνται καθώς η δόση μερικών φαρμάκων μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA.

Ασθενείς που επίσης έχουν HIV λοίμωξη: Η γαλακτική οξέωση και η επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας είναι παρενέργειες που σχετίζονται με την Υψηλής Δραστηρότητας Αντι-Ρετροϊκή Αγωγή (HAART), θεραπεία κατά του HIV. Αν λαμβάνετε HAART, η προσθήκη IntronA και ριμπαβιρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για γαλακτική οξέωση και ηπατική ανεπάρκεια. Ο γιατρός σας θα επιτηρεί για ενδείξεις και συμπτώματα αυτών των παρενεργειών (Παρακαλούμε βεβαιωθείτε ότι διαβάσατε το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη της ριμπαβιρίνης). Επιπροσθέτως, ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με IntronA και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας (χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων).

Εάν παίρνετε τελμιπιδουδίνη μαζί με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a ή οποιονδήποτε τύπο ενέσιμου προϊόντος ιντερφερόνης, ο κίνδυνος να αναπτύξετε περιφερική νευροπάθεια (μούδιασμα, αισθήματα μυρμηγκιάσματος και/ή καύσου στα χέρια και/ή στα πόδια) είναι υψηλότερος. Αυτά τα συμβλήματα μπορεί επίσης να είναι πιο σοβαρά. Συνεπώς, ο συνδυασμός του IntronA με τελμιπιδουδίνη αντενδείκνυται.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Το IntronA με τροφή και ποτό και οιστοπνευματόδη

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA, ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να πίνετε περισσότερα υγρά για να βοηθήσει να προληφθεί η πτώση της πίεσης του αίματος.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Σε μελέτες σε έγκυα πειραματόζωα, οι ιντερφερόνες έχουν μερικές φορές προκαλέσει αποβολές των εμβρύων. Η επίδραση στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη δεν είναι γνωστή.

Εάν σας έχει συνταγογραφηθεί IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, η ριμπαβιρίνη μπορεί να βλάψει πολύ ένα αγέννητο παιδί, γι' αυτό και οι άντρες και οι θήλειες ασθενείς πρέπει να παίρνουν ειδικές προφυλάξεις στην ερωτική τους δραστηριότητα εάν υπάρχει πιθανότητα να λάβει χώρα εγκυμοσύνη:

- εάν εσείς είστε **κορίτσι** ή **γυναίκα** σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να έχετε μια αρνητική δοκιμασία εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.

- εάν εσείς είστε **άνδρας** που παίρνει ριμπαβιρίνη, μην έχετε ερωτική επαφή με μια έγκυο γυναίκα εκτός και εάν χρησιμοποιείτε προφυλακτικό. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα η ριμπαβιρίνη να μείνει στο σώμα της γυναίκας. Εάν η γυναίκα σύντροφός σας δεν είναι έγκυος αλλά είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να ελέγχεται για εγκυμοσύνη κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας. Εάν εσείς είστε άνδρας ασθενής, εσείς ή η σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.

Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο βρίσκεται στο ανθρώπινο γάλα. Συνεπώς, μη θηλάζετε ένα νεογνό εάν λαμβάνετε IntronA. Σε συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη, δώστε προσοχή στα αντίστοιχα πληροφοριακά κείμενα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ριμπαβιρίνη.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εάν αισθάνεστε υπνηλία, είστε κουρασμένος ή σε σύγχυση από τη χρήση αυτού του φαρμάκου.

Το **IntronA** περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 0,5 ml, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το IntronA

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει το IntronA ειδικά για εσάς και την παρούσα κατάστασή σας. Μη μοιράζετε αυτό το φάρμακο με κανέναν άλλο.

Ο γιατρός σας έχει καθορίσει την ακριβή δοσολογία για χορήγηση του IntronA σύμφωνα με τις ατομικές σας ανάγκες. Η δοσολογία θα ποικίλει σύμφωνα με τη νόσο που αντιμετωπίζεται.

Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση IntronA, βεβαιωθείτε ότι η δόση που σας συνταγογραφήθηκε περιέχεται επακριβώς στη συσκευασία του φαρμάκου που λαμβάνετε. Οι δόσεις που πρέπει να χορηγούνται τρεις φορές την εβδομάδα χορηγούνται με τον καλύτερο τρόπο κάθε δεύτερη μέρα.

Ακολουθεί η συνήθης δόση έναρξης για κάθε κατάσταση. Βέβαια, οι εξατομικευμένες δόσεις ποικίλουν και ο γιατρός μπορεί να αλλάξει τη δόση σας με βάση τις ειδικές σας ανάγκες.

Χρόνια ηπατίτιδα B: 5 έως 10 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Χρόνια ηπατίτιδα C: *Ενήλικες* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη ημέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ή μόνο. *Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη ημέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (παρακαλώ βλ. επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης).

Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων: 2 εκατομμύρια IU/m² 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Χρόνια μυελογενής λευχαιμία: 4-5 εκατομμύρια IU/m² με υποδόρια ένεση ημερησίως (κάτω από το δέρμα).

Πολυπλό μυέλωμα: 3 εκατομμύρια IU/m² 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Οζώδες λέμφωμα: Σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, 5 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Καρκινοειδής όγκος: 5 εκατομμύρια IU, 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Κακόηθες Μελάνωμα: Θεραπεία επαγωγής: 20 εκατομμύρια IU/m², ενδοφλεβίως, χορηγούμενα ημερησίως για 5 ημέρες την εβδομάδα για μια περίοδο 4 εβδομάδων. Θεραπεία συντήρησης: 10 εκατομμύρια IU/m², 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη ημέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μια διαφορετική δόση του IntronA μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (π.χ. κυτταραβίνη, ριμπαβιρίνη). Εάν και έχει συνταγογραφηθεί IntronA σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο, για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε απευθυνθείτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμάκου που θα χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό. Ο γιατρός σας θα προσδιορίσει το επακριβές δοσολογικό σχήμα τον τρόπο αγωγής σύμφωνα με τις ανάγκες σας. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του IntronA είναι είτε υπερβολικά ισχυρή, είτε υπερβολικά αδύνατη, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Υποδόρια χρήση:

Το IntronA συνήθως προορίζεται για υποδόρια χρήση. Αυτό σημαίνει ότι το IntronA ενίεται με μια κοντή βελόνη σύριγγας στον λιπώδη ιστό, ακριβώς κάτω από το δέρμα. Εάν ενίετε μόνοι σας αυτό το φάρμακο, θα σας δοθούν οδηγίες για το πώς να ετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση υποδορίως. Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χορήγηση παρέχονται με αυτό το φύλλο οδηγιών (βλ. παράγραφο «ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ INTRONA» στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών).

Ενδοφλέβια έγχυση:

Η έγχυση θα παρασκευασθεί αμέσως πριν από τη χρήση. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί φιαλίδιο οποιουδήποτε μεγέθους για να μετρηθεί η απαιτούμενη δόση, όμως η τελική συγκέντρωση της ιντερφερόνης στο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, δεν θα πρέπει να είναι μικρότερη από 0,3 εκατομμύρια IU/ml. Η κατάλληλη δόση IntronA αναρροφάται από το φιαλίδιο, προστίθεται σε 50 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) σε σάκκο από PVC ή σε γυάλινη φιάλη για ενδοφλέβια χρήση και χορηγείται μέσα σε 20 λεπτά.

Κανένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν δεν μπορεί να εγχυθεί ταυτόχρονα με το IntronA.

Χορηγείται μία δόση IntronA κάθε προγραμματισμένη ημέρα. Το IntronA χορηγείται είτε ημερησίως (5 ή 7 φορές την εβδομάδα), ή τρεις φορές την εβδομάδα, κάθε δεύτερη ημέρα, για παράδειγμα Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή. Οι ιντερφερόνες μπορεί να προκαλέσουν ασυνήθιστη κόπωση. Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση αυτού του φαρμάκου, ή το δίνετε σε ένα παιδί, χρησιμοποιήστε το την ώρα της κατάκλισης.

Χρησιμοποιείτε το IntronA, επακριβώς όπως συνταγογραφήθηκε από το γιατρό σας. Μην υπερβαίνετε τη συστηθείσα δοσολογία και να παίρνετε το IntronA για όσο χρονικό διάστημα έχει συνταγογραφηθεί.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση IntronA από την κανονική

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή επαγγελματία υγείας το συντομότερο δυνατόν.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το IntronA

Εάν χορηγείτε μόνοι σας τη θεραπεία, ή εάν φροντίζετε ένα παιδί που παίρνει IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ενέστε τη συνιστώμενη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και συνεχίστε τη θεραπεία ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν έχει προγραμματισθεί να ενίετε αυτό το φάρμακο κάθε μέρα, και κατά λάθος χάσετε τη δόση της μίας ημέρας, συνεχίστε τη θεραπεία στη συνηθισμένη δόση την επόμενη ημέρα. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό εάν χρειαστεί.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αν και μπορεί να μην εμφανισθούν όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες, εάν εμφανισθούν μπορεί να χρειασθούν ιατρική φροντίδα.

Ψυχιατρικές και από το κεντρικό νευρικό σύστημα:

Ορισμένοι άνθρωποι παθαίνουν κατάθλιψη όταν παίρνουν IntronA μόνο ή σε θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη, και σε ορισμένες περιπτώσεις κάποιοι είχαν σκέψεις για απειλή της ζωής των άλλων, σκέψεις αυτοκτονίας ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων). Ορισμένοι ασθενείς έχουν όντως αυτοκτονήσει. Φροντίστε να αναζητήσετε επείγουσα φροντίδα αν παρατηρήσετε ότι γίνεστε καταθλιπτικοί ή έχετε σκέψεις αυτοκτονίας ή αλλαγή στη συμπεριφορά σας. Ίσως να θελήσετε να ζητήσετε από ένα μέλος της οικογενείας ή κοντινό φίλο να σας βοηθήσει να μείνετε σε εγρήγορση σε συμπτώματα κατάθλιψης ή αλλαγές στη συμπεριφορά σας.

Τα παιδιά και οι έφηβοι είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στο να αναπτύσσουν κατάθλιψη κατά τη θεραπεία με IntronA και ριμπαβιρίνη. Αμέσως ελάτε σε επαφή με το γιατρό σας ή αναζητήστε επείγουσα θεραπεία εάν επιδεικνύουν οποιαδήποτε ασυνήθιστα συμπτώματα συμπεριφοράς, αίσθημα κατάθλιψης ή αίσθημα ότι θέλουν να βλάψουν τον εαυτό τους ή τους άλλους.

Ανάπτυξη και εξέλιξη (παιδιά και έφηβοι):

Κατά τη διάρκεια του ενός έτους θεραπείας με IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ορισμένα παιδιά και έφηβοι δεν αναπτύχθηκαν ή δεν απόκτησαν επιπλέον βάρος στο βαθμό που αναμενόταν. Ορισμένα παιδιά δεν έφτασαν στο αναμενόμενο ύψος τους εντός 10-12 ετών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Εάν συμβεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, σταματήστε να λαμβάνετε IntronA και πείτε το αμέσως στο γιατρό σας ή πηγαίνετε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών στο πλησιέστερο νοσοκομείο:

- διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, εξάνθημα, λιποθυμία.

Αυτές είναι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν τις έχετε, μπορεί να έχετε μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο IntronA. Μπορεί να απαιτηθεί επείγουσα ιατρική αντιμετώπιση ή εισαγωγή στο νοσοκομείο. Αυτές οι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ σπάνιες.

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανιστεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- θωρακικός πόνος ή επίμονος και σοβαρός βήχας, ακατάστατοι ή γρήγοροι καρδιακοί κτύποι, δύσπνοια, σύγχυση, δυσκολία παραμονής σε εγρήγορση, μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηκιάσεων ή πόνος στα χέρια ή τα πόδια, επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί), προβλήματα στον ύπνο, τη σκέψη ή τη συγκέντρωση, τροποποιημένη ψυχική κατάσταση, σκέψεις αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας, αλλαγμένη συμπεριφορά ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), παραισθήσεις, σοβαρός στομαχικός πόνος, μαύρα κόπρανα ή που μοιάζουν με πίσσα, σοβαρή αιμορραγία από τη μύτη, ωχρότητα με κέρινο χρώμα, υψηλό επίπεδο σακχάρων στο αίμα, πυρετός ή ρίγη που αρχίζουν μετά από λίγες εβδομάδες θεραπείας, πόνοι χαμηλά στην πλάτη ή στα πλάγια, δύσκολη ούρηση, προβλήματα με τα μάτια σας ή με την όρασή σας ή την ακοή, απώλεια ακοής, σοβαρό ή επώδυνο ερύθημα ή βλάβες του δέρματος ή των βλεννογόνων.

Αυτά μπορεί να σημαίνουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να απαιτούν επείγουσα ιατρική φροντίδα. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας ώστε να βεβαιωθεί ότι ο αριθμός των λευκών σας αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις) των ερυθρών αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που μεταφέρουν σίδηρο και οξυγόνο), των αιμοπεταλίων (τα κύτταρα που βοηθούν την πήξη του αίματος), καθώς και τα επίπεδα άλλων εργαστηριακών τιμών βρίσκονται εντός των αποδεκτών ορίων. Έχει αναφερθεί μέτρια και συνήθως αναστρέψιμη μείωση και στα τρία έμμορφα στοιχεία του αίματος-λευκοκύτταρα, ερυθροκύτταρα και αιμοπετάλια.

Στην αρχή της θεραπείας με IntronA, μπορεί να εμφανίσετε αντίδραση που μοιάζει με γρίπη, με πυρετό, κούραση, πονοκέφαλο, μυϊκό πόνο, πόνο στις αρθρώσεις και ρίγη. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να λάβετε παρακεταμόλη εάν εμφανίσετε τέτοια συμπτώματα.

Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω είναι ομαδοποιημένες κατά συχνότητα εμφάνισης:

Πολύ συχνές	(επηρεάζουν περισσότερους από 1 χρήστη στους 10)
Συχνές	(επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 100)
Όχι συχνές	(επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 1.000)
Σπάνιες	(επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 10.000)
Πολύ σπάνιες	(επηρεάζουν λιγότερους από 1 χρήστη στους 10.000)
Μη γνωστές	(η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Έχουν αναφερθεί οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες:

πόνος, οίδημα και ερυθρότητα ή δερματική βλάβη στο σημείο της ένεσης, τριχόπτωση, ζάλη, αλλαγές στην όρεξη, στομαχικοί ή κοιλιακοί πόνοι, διάρροια, ναυτία (τάση προς έμετο), ιογενής λοίμωξη, κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία, άγχος, πονόλαιμος και επώδυνη κατάποση, κόπωση, κρυάδες/ρίγη, πυρετός, γριπώδης αντίδραση, αίσθημα γενικής δυσανεξίας, πονοκέφαλοι, απώλεια βάρους, έμετος, ευερεθιστότητα, αδυναμία, αλλαγές της διάθεσης, βήχας (μερικές φορές σοβαρός), δύσπνοια, φαγούρα, ξηροδερμία, εξάνθημα, ξαφνικός και σοβαρός μυϊκός πόνος, πόνος στις αρθρώσεις, μυοσκελετικός πόνος, αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές του αίματος συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων. Μερικά παιδιά είχαν μείωση στο ρυθμό ανάπτυξής τους (ύψος και βάρος).

Συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

δίψα, αφυδάτωση, υψηλή αρτηριακή πίεση, ημικρανίες, διογκωμένοι αδένες, εξάψεις, προβλήματα στην έμμηνο ρύση, μειωμένη σεξουαλική διάθεση, κολπικό πρόβλημα, πόνος στο μαστό, πόνος στους όρχεις, προβλήματα με το θυρεοειδή αδέν, ερεθισμένα ούλα, ξηροστομία, ερεθισμός ή πληγές στο στόμα ή τη γλώσσα, πονόδοντος ή οδοντικές διαταραχές, απλός έρπης (πυρετός με φυσαλίδες), αλλαγή στη γεύση, στομαχικές διαταραχές, δυσπεψία (κάψιμο στο στομάχι), δυσκοιλιότητα, διόγκωση του ήπατος (ηπατικά προβλήματα, μερικές φορές σοβαρά), μαλακά κόπρανα, νυχτερινή διούρηση στα παιδιά, φλεγμονή των παραρρινικών κόλπων, βρογχίτιδα, πόνος στα μάτια, προβλήματα με τους δακρυϊκούς πόρους, επιπεφυκίτιδα («κόκκινα μάτια»), διέγερση, υπνηλία, υπνοβασία, πρόβλημα με τη συμπεριφορά, νευρικότητα, μύτη κλεισμένη ή που τρέχει, φτέρνισμα, γρήγορη αναπνοή, ξηρότητα ή ερυθρότητα του δέρματος, μώλωπες, πρόβλημα με το δέρμα ή τα νύχια, ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα), αυξημένη εφίδρωση, αυξημένη ανάγκη διούρησης, ελαφρύ τρέμουλο, μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, αρθρίτιδα.

Όχι συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

βακτηριακή λοίμωξη, αίσθημα μούδιασματος και περικαρδίτιδα (φλεγμονή του περιβλήματος της καρδιάς).

Σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

πνευμονία

Πολύ σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες

χαμηλή αρτηριακή πίεση, πρήξιμο προσώπου, διαβήτης, κράμπες στα πόδια, πόνος στην πλάτη, νεφρικά προβλήματα, νευρική βλάβη, ούλα που αιμορραγούν, απλαστική αναιμία. Έχει αναφερθεί αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς, μια κατάσταση όπου το σώμα σταμάτησε ή μείωσε την παραγωγή των ερυθροκυττάρων. Αυτό προκαλεί σοβαρή αναιμία, συμπτώματα της οποίας θα περιλάμβαναν ασυνήθη κόουραση και έλλειψη ενέργειας.

Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί σαρκοείδωση (μια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από επίμονο πυρετό, απώλεια βάρους, πόνο στις αρθρώσεις και διόγκωση, δερματικές βλάβες και πρησμένους αδένες). Απώλεια συνείδησης έχει συμβεί πολύ σπάνια, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς θεραπευόμενους με υψηλές δόσεις. Περιπτώσεις εγκεφαλικού (εγκεφαλοαγγειακά επεισόδια) έχουν αναφερθεί. Αναφέρατε αμέσως στο γιατρό σας εάν έχετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

Μη γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν αναφερθεί περιοδοντικές (που επηρεάζουν τα ούλα) και οδοντικές διαταραχές, αλλαγή στο χρώμα της γλώσσας, μεταβληθείσα νοητική κατάσταση, απώλεια συνείδησης, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης (εξάνθημα), αγγειοοίδημα (διόγκωση στα

χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή), βρογχοσπασμική και αναφυλαξία (μια σοβαρή, αλλεργική αντίδραση όλου του σώματος), αλλά η συχνότητά τους είναι άγνωστη.

Επιπροσθέτως, έχουν αναφερθεί με τη χρήση του IntronA σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (μια αυτοάνοση φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει τα μάτια, το δέρμα και τις μεμβράνες των αυτιών, του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού), σκέψεις για απειλή της ζωής των άλλων, μανία (υπερβολικός ή παράλογος ενθουσιασμός), διπολικές διαταραχές (διαταραχές διάθεσης που χαρακτηρίζονται από επεισόδια εναλλαγής λύπης και έξαψης), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, περικαρδιακή συλλογή (μια συλλογή υγρών που αναπτύσσεται μεταξύ του περικαρδίου (το περίβλημα της καρδιάς) και της ίδιας της καρδιάς), πνευμονική ίνωση (ουλές των πνευμόνων) και επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας B σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HBV (υποτροπή της νόσου της ηπατίτιδας B).

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση – νόσος που χαρακτηρίζεται από σοβαρή στένωση των αιμοφόρων αγγείων των πνευμόνων με αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης των αιμοφόρων αγγείων που μεταφέρουν το αίμα από την καρδιά στους πνεύμονες. Η νόσος αυτή ενδέχεται να εμφανιστεί ιδίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως λοίμωξη HIV ή σοβαρά ηπατικά προβλήματα (κίρρωση). Η ανεπιθύμητη ενέργεια ενδέχεται να εμφανιστεί σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνήθως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με IntronA.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το IntronA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Για μικρής διάρκειας ταξίδια, το διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των 25°C για μια περίοδο επτά ημερών πριν από τη χρήση. Το IntronA μπορεί να ξαναμπει στο ψυγείο οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου των επτά ημερών. Εάν το φάρμακο δεν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της περιόδου των επτά ημερών, πρέπει να απορρίπτεται.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε αλλαγές στην εμφάνιση του IntronA.

Κάθε ακριβώς χρησιμοποιημένο φάρμακο πρέπει να απορρίπτεται μετά την αφαίρεση της δόσης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το IntronA

- Η δραστική ουσία είναι ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 5 εκατομμύρια IU σε 0,5 ml διαλύματος.

- Τα άλλα συστατικά είναι άνδρο φωσφορικό δινάτριο, δισόξινο μονοϋδρικό φωσφορικό νάτριο, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, χλωριούχο νάτριο, μ-κρεσόλη, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του IntronA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το IntronA παρουσιάζεται ως ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα.

Το διαυγές και άχρωμο διάλυμα περιέχεται σε ένα φιαλίδιο από γυαλί.

Το IntronA είναι διαθέσιμο σε τέσσερα διαφορετικά μεγέθη συσκευασίας:

- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου
- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου, 1 σύριγγας ένεσης του 1 ml, 1 βελόνης σύριγγας και 1 επιθέματος καθαρισμού
- Συσκευασία των 6 φιαλιδίων, 6 συριγγών ένεσης του 1 ml, 6 βελόνων σύριγγας και 6 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 12 φιαλιδίων, 12 συριγγών ένεσης του 1 ml, 12 βελόνων σύριγγας και 12 επιθεμάτων καθαρισμού

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Παρασκευαστής:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

Belgique/België/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 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme 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.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human
Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.

Άλλες πηγές πληροφοριών

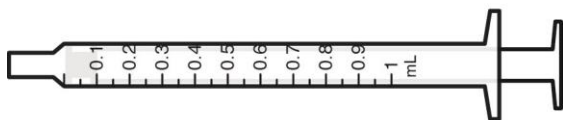
Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ INTRONA

Σύριγγα με μη προσαρτημένη βελόνη



Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση του IntronA. Παρακαλείσθε να διαβάσετε προσεκτικά τις οδηγίες και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα. Ο/Η γιατρός σας ή ο/η βοηθός του/της θα σας δώσουν οδηγίες για το πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση IntronA. Μην δοκιμάσετε να κάνετε μόνοι σας την ένεση σε εσάς παρά μόνο εάν είστε σίγουροι ότι καταλαβαίνετε τη διαδικασία και τις απαιτήσεις της αυτοένεσης.

Προετοιμασία

Συγκεντρώστε τα απαραίτητα αντικείμενα πριν ξεκινήσετε:

- ένα φιαλίδιο ενέσιμου διαλύματος IntronA,
- μία σύριγγα (για παράδειγμα του 1 ml),
- μία βελόνη για υποδόρια ένεση (για παράδειγμα 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]),
- ένα επίθεμα καθαρισμού.

Πλύνετε προσεκτικά τα χέρια σας.

Μετρώντας τη δόση του IntronA

Αφαιρέστε το καπάκι από το φιαλίδιο. Καθαρίστε το ελαστικό πόμολο στο επάνω μέρος του φιαλιδίου που περιέχει το διάλυμα IntronA με ένα επίθεμα καθαρισμού.

Αφαιρέστε τη σύριγγα από το περιτύλιγμα. Μην αγγίζετε την άκρη της σύριγγας. Πάρτε τη βελόνη και τοποθετήστε την σταθερά στην άκρη της σύριγγας.

Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης χωρίς να αγγίζετε τη βελόνη και γεμίστε τη σύριγγα με αέρα σπρώχνοντας το έμβολο στο επίπεδο το οποίο αντιπροσωπεύει τη δόση σας, όπως συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό σας.

Κρατήστε το φιαλίδιο IntronA όρθιο χωρίς να αγγίζετε με τα χέρια σας το καθαρισμένο πάνω μέρος του φιαλιδίου.

Εισάγετε τη βελόνη μέσα στο φιαλίδιο που περιέχει το διάλυμα IntronA και ενέστε αέρα μέσα στο φιαλίδιο.

Γυρίστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα ανάποδα με το ένα χέρι. Βεβαιωθείτε ότι η άκρη της βελόνης βρίσκεται μέσα στο διάλυμα IntronA. Το άλλο σας χέρι θα είναι ελεύθερο να μετακινήσει το έμβολο. Τραβήξτε προς τα πίσω αργά το έμβολο για να αναρροφήσετε τη σωστή δόση μέσα στη σύριγγα, όπως συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό σας.

Αφαιρέστε τη βελόνη από το φιαλίδιο και ελέγξτε για φυσαλίδες αέρα μέσα στη σύριγγα. Εάν δείτε οποιεσδήποτε φυσαλίδες, τραβήξτε το έμβολο ελαφρώς προς τα πίσω. Χτυπήστε ελαφρά τη σύριγγα με τη βελόνη να δείχνει προς τα επάνω, μέχρι να εξαφανιστούν οι φυσαλίδες. Ωθήστε το έμβολο αργά πίσω στη σωστή δόση. Επανατοποθετήστε το κάλυμμα της βελόνης και τοποθετήστε τη σύριγγα με τη βελόνη σε μια επίπεδη επιφάνεια.

Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα είναι σε θερμοκρασία δωματίου έως 25°C. Εάν το διάλυμα είναι κρύο, ζεστάνετε τη σύριγγα ανάμεσα στις παλάμες σας. Ελέγξτε το διάλυμα πριν από τη χορήγηση: θα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Μην το χρησιμοποιείτε εάν εμφανίζονται αποχρωματισμός ή σωματιδιακή ύλη. Τώρα είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση της δόσης.

Κάνοντας την ένεση με το διάλυμα

Διαλέξτε το σημείο της ένεσης. Τα καλύτερα σημεία για ένεση είναι οι ιστοί με ένα στρώμα λίπους μεταξύ του δέρματος και του μυός: μηρός, εξωτερική επιφάνεια του άνω μέρους του βραχίονα (μπορεί να χρειαστείτε τη βοήθεια άλλου ατόμου για να χρησιμοποιήσετε αυτό το σημείο), κοιλιά (εκτός από τον αφαλό ή την περίμετρο της μέσης). Εάν είστε ιδιαίτερα λεπτός/ή, χρησιμοποιήστε για την ένεση μόνο τον μηρό ή την εξωτερική επιφάνεια του βραχίονα.

Να αλλάζετε το σημείο ένεσης κάθε φορά.

Καθαρίστε και απολυμάνετε το δέρμα όπου πρόκειται να γίνει η ένεση. Περιμένετε να στεγνώσει η περιοχή. Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης. Με το ένα χέρι πιάστε μια πτυχή χαλαρού δέρματος. Με το άλλο σας χέρι, κρατήστε τη σύριγγα όπως θα κρατούσατε ένα μολύβι. Εισάγετε τη βελόνη μέσα στο σημείο του δέρματος που έχετε πιάσει υπό γωνία 45° έως 90°. Ενέστε το διάλυμα σπρώχνοντας το έμβολο απαλά μέχρι το τέρμα. Τραβήξτε τη βελόνη κατευθείαν από το δέρμα. Πιέστε το σημείο της ένεσης με έναν μικρό επίδεσμο ή μία αποστειρωμένη γάζα για μερικά δευτερόλεπτα εάν είναι απαραίτητο. Μην κάνετε μαλάξεις στο σημείο της ένεσης. Εάν υπάρχει αιμορραγία, καλύψτε με έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο.

Το φιαλίδιο και τα υλικά της ένεσης που προορίζονται για μία μόνο χρήση πρέπει να απορρίπτονται. Πετάξτε τη σύριγγα και τη βελόνη με ασφάλεια σε έναν κλειστό περιέκτη.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

IntronA 10 εκατομμύρια IU/ml ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα ιντερφερόνη άλφα-2b

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το IntronA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το IntronA
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το IntronA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το IntronA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το IntronA και ποια είναι η χρήση του

Το IntronA (ιντερφερόνη άλφα-2b) τροποποιεί την ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος ώστε να βοηθήσει στην καταπολέμηση λοιμώξεων και σοβαρών ασθενειών.

Το IntronA χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς για να θεραπεύσει ορισμένες διαταραχές που επηρεάζουν το αίμα, τον μυελό των οστών, τους λεμφαδένες ή το δέρμα και μπορεί να επεκταθεί μέσα στο σώμα. Συμπεριλαμβάνονται λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων, χρόνια μυελογενής λευχαιμία, πολλαπλό μυέλωμα, οξώδη λεμφώματα, καρκινοειδής όγκος και κακήθες μελάνωμα.

Το IntronA χρησιμοποιείται επίσης σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C που είναι ιογενείς λοιμώξεις του ήπατος.

Το IntronA χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και εφήβους που έχουν χρόνια ηπατίτιδα C που δεν έχουν προηγούμενα θεραπευθεί.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το IntronA

Μην χρησιμοποιήσετε το IntronA

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ιντερφερόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν εσείς έχετε σοβαρή καρδιακή ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε πρόβλημα στη νεφρική ή ηπατική λειτουργία.
- εάν εσείς έχετε προχωρημένη μη αντιρροπούμενη (μη ελεγχόμενη) ηπατική ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε ηπατίτιδα και έχετε πρόσφατα αντιμετωπισθεί θεραπευτικά με φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα (άλλες από τη βραχυχρόνια θεραπεία με φάρμακα τύπου κορτιζόνης).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό επιληπτικών κρίσεων (σπασμών).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ή είχατε κάνει μεταμόσχευση οργάνου και παίρνετε φάρμακο που καταστέλλει το ανοσοποιητικό σας σύστημα (το ανοσοποιητικό σας σύστημα βοηθά ώστε να σας προστατεύει από λοίμωξη).

- εάν έχετε θυρεοειδική νόσο που δεν είναι καλά ελεγχόμενη.
- εάν λαμβάνετε θεραπεία με τελμπιβουδίνη (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και IntronA»).

Παιδιά και έφηβοι:

- εάν είχατε σοβαρά νευρικά ή διανοητικά προβλήματα, όπως σοβαρή κατάθλιψη ή σκέψεις αυτοκτονίας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το IntronA

- εάν εσείς είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος (βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός»).
- εάν λαμβάνετε θεραπεία για ψυχική νόσο ή λάβατε θεραπεία στο παρελθόν για οποιαδήποτε άλλη νευρική ή ψυχική διαταραχή, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης (όπως αισθήματα θλίψης, κατήφειας) ή αυτοκτονική ή ανθρωποκτονική συμπεριφορά (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Η χρήση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο «Μην χρησιμοποιήσετε το IntronA»).
- εάν έχετε κίρρωση ή άλλα ηπατικά προβλήματα (εκτός από ηπατίτιδα B ή C).
- εάν εσείς έχετε ψωρίαση, μπορεί να χειροτερεύσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA.
- σε περίπτωση που παίρνετε IntronA, μπορεί προσωρινά να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσετε λοίμωξη. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι εμφανίζετε μια λοίμωξη.
- σε περίπτωση που εμφανίζετε συμπτώματα συνδεδεμένα με ένα κρυολόγημα ή άλλη αναπνευστική λοίμωξη, όπως πυρετό, βήχα ή κάποια δυσκολία στην αναπνοή, ενημερώστε το γιατρό σας.
- εάν εσείς παρατηρήσετε ασυνήθιστη αιμορραγία ή μελανές εστίες στο δέρμα, ελέγξτε το με το γιατρό σας αμέσως.
- εάν εσείς εμφανίσετε συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, συριγμό ή κνίδωση) κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτό το φάρμακο αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.
- εάν εσείς επίσης υποβάλλεστε σε θεραπεία για HIV (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και IntronA»).
- εάν έχετε επί του παρόντος ή είχατε προηγουμένως λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας B, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθήσει πιο στενά.
- εάν έχετε δεχθεί μεταμόσχευση οργάνου, είτε νεφρού ή ήπατος, η θεραπεία με ιντερφερόνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης. Συζητήστε το σίγουρα με τον γιατρό σας.

Διαταραχές των οδόντων και των ούλων, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία IntronA και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό IntronA και ριμπαβιρίνης. Θα πρέπει να βουρτσίζετε τα δόντια σας επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχετε τακτικές οδοντιατρικές εξετάσεις. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν έχετε αυτή την αντίδραση, βεβαιωθείτε ότι μετά ξεπλύνετε επιμελώς το στόμα σας.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είχατε ποτέ καρδιακή προσβολή ή κάποιο καρδιακό πρόβλημα, εάν έχετε ιστορικό αναπνευστικών διαταραχών ή πνευμονίας, προβλήματα με την πήξη του αίματος, κατάσταση του ήπατος, θυρεοειδικά προβλήματα, διαβήτη, ή υψηλή ή χαμηλή πίεση.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε ποτέ αντιμετωπισθεί θεραπευτικά για κατάθλιψη ή οποιαδήποτε άλλη ψυχιατρική διαταραχή, σύγχυση, απώλεια συνείδησης, σκέψεις αυτοκτονίας ή απόπειρα αυτοκτονίας ή έχετε ιστορικό κατάχρησης ουσιών (π.χ. αλκοόλ ή ναρκωτικά).

Βεβαιωθείτε ότι ενημερώσατε το γιατρό σας εάν παίρνετε το Κινέζικο φυτικό φάρμακο shosaikoto.

Άλλα φάρμακα και IntronA

Το IntronA θα προσθέσει στις επιδράσεις των ουσιών που καταστέλλουν το νευρικό σας σύστημα, πιθανά προκαλώντας υπνηλία. Γι' αυτό, συζητήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σχετικά με τη λήψη αλκοολούχων ποτών ή υπνωτικών χαπιών, ηρεμιστικών ή φαρμάκων για ισχυρό πόνο.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη για άσθμα, και για όλα τα άλλα φάρμακα που παίρνετε, ή που έχετε πάρει πρόσφατα, ακόμα και αυτά που δεν συνταγογραφούνται καθώς η δόση μερικών φαρμάκων μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA.

Ασθενείς που επίσης έχουν HIV λοίμωξη: Η γαλακτική οξέωση και η επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας είναι παρενέργειες που σχετίζονται με την Υψηλής Δραστηρότητας Αντι-Ρετροϊκή Αγωγή (HAART), θεραπεία κατά του HIV. Αν λαμβάνετε HAART, η προσθήκη IntronA και ριμπαβιρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για γαλακτική οξέωση και ηπατική ανεπάρκεια. Ο γιατρός σας θα επιτηρεί για ενδείξεις και συμπτώματα αυτών των παρενεργειών (Παρακαλούμε βεβαιωθείτε ότι διαβάσατε το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη της ριμπαβιρίνης). Επιπροσθέτως, ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με IntronA και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας (χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων).

Εάν παίρνετε τελμιπιδουδίνη μαζί με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a ή οποιονδήποτε τύπο ενέσιμου προϊόντος ιντερφερόνης, ο κίνδυνος να αναπτύξετε περιφερική νευροπάθεια (μούδιασμα, αισθήματα μυρμηγκιάσματος και/ή καύσου στα χέρια και/ή στα πόδια) είναι υψηλότερος. Αυτά τα συμβλήματα μπορεί επίσης να είναι πιο σοβαρά. Συνεπώς, ο συνδυασμός του IntronA με τελμιπιδουδίνη αντενδείκνυται.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Το IntronA με τροφή και ποτό και οινόπνευμα/οδή

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA, ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να πίνετε περισσότερα υγρά για να βοηθήσει να προληφθεί η πτώση της πίεσης του αίματος.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Σε μελέτες σε έγκυα πειραματόζωα, οι ιντερφερόνες έχουν μερικές φορές προκαλέσει αποβολές των εμβρύων. Η επίδραση στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη δεν είναι γνωστή.

Εάν σας έχει συνταγογραφηθεί IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, η ριμπαβιρίνη μπορεί να βλάψει πολύ ένα αγέννητο παιδί, γι' αυτό και οι άντρες και οι θήλειες ασθενείς πρέπει να παίρνουν ειδικές προφυλάξεις στην ερωτική τους δραστηριότητα εάν υπάρχει πιθανότητα να λάβει χώρα εγκυμοσύνη:

- εάν εσείς είστε **κορίτσι** ή **γυναίκα** σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να έχετε μια αρνητική δοκιμασία εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.

- εάν εσείς είστε **άνδρας** που παίρνει ριμπαβιρίνη, μην έχετε ερωτική επαφή με μια έγκυο γυναίκα εκτός και εάν χρησιμοποιείτε προφυλακτικό. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα η ριμπαβιρίνη να μείνει στο σώμα της γυναίκας. Εάν η γυναίκα σύντροφός σας δεν είναι έγκυος αλλά είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να ελέγχεται για εγκυμοσύνη κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας. Εάν εσείς είστε άνδρας ασθενής, εσείς ή η σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.

Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο βρίσκεται στο ανθρώπινο γάλα. Συνεπώς, μη θηλάζετε ένα νεογνό εάν λαμβάνετε IntronA. Σε συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη, δώστε προσοχή στα αντίστοιχα πληροφοριακά κείμενα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ριμπαβιρίνη.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εάν αισθάνεστε υπνηλία, είστε κουρασμένος ή σε σύγχυση από τη χρήση αυτού του φαρμάκου.

Το **IntronA** περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 1 ml, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το IntronA

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει το IntronA ειδικά για εσάς και την παρούσα κατάστασή σας. Μη μοιράζετε αυτό το φάρμακο με κανέναν άλλο.

Ο γιατρός σας έχει καθορίσει την ακριβή δοσολογία για χορήγηση του IntronA σύμφωνα με τις ατομικές σας ανάγκες. Η δοσολογία θα ποικίλει σύμφωνα με τη νόσο που αντιμετωπίζεται.

Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση IntronA, βεβαιωθείτε ότι η δόση που σας συνταγογραφήθηκε περιέχεται επακριβώς στη συσκευασία του φαρμάκου που λαμβάνετε. Οι δόσεις που πρέπει να χορηγούνται τρεις φορές την εβδομάδα χορηγούνται με τον καλύτερο τρόπο κάθε δεύτερη μέρα.

Ακολουθεί η συνήθης δόση έναρξης για κάθε κατάσταση. Βέβαια, οι εξατομικευμένες δόσεις ποικίλουν και ο γιατρός μπορεί να αλλάξει τη δόση σας με βάση τις ειδικές σας ανάγκες.

Χρόνια ηπατίτιδα B: 5 έως 10 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Χρόνια ηπατίτιδα C: *Ενήλικες* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη ημέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ή μόνο. *Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη ημέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (παρακαλώ βλ. επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης).

Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων: 2 εκατομμύρια IU/m² 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Χρόνια μυελογενής λευχαιμία: 4-5 εκατομμύρια IU/m² με υποδόρια ένεση ημερησίως (κάτω από το δέρμα).

Πολυπλό μυέλωμα: 3 εκατομμύρια IU/m² 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Οζώδες λέμφωμα: Σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, 5 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Καρκινοειδής όγκος: 5 εκατομμύρια IU, 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Κακόηθες Μελάνωμα: Θεραπεία επαγωγής: 20 εκατομμύρια IU/m², ενδοφλεβίως, χορηγούμενα ημερησίως για 5 ημέρες την εβδομάδα για μια περίοδο 4 εβδομάδων. Θεραπεία συντήρησης: 10 εκατομμύρια IU/m², 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη ημέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μια διαφορετική δόση του IntronA μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (π.χ. κυτταραβίνη, ριμπαβιρίνη). Εάν και έχει συνταγογραφηθεί IntronA σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο, για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε απευθυνθείτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμάκου που θα χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό. Ο γιατρός σας θα προσδιορίσει το επακριβές δοσολογικό σχήμα τον τρόπο αγωγής σύμφωνα με τις ανάγκες σας. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του IntronA είναι είτε υπερβολικά ισχυρή, είτε υπερβολικά αδύνατη, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Υποδόρια χρήση:

Το IntronA συνήθως προορίζεται για υποδόρια χρήση. Αυτό σημαίνει ότι το IntronA ενίεται με μια κοντή βελόνη σύριγγας στον λιπώδη ιστό, ακριβώς κάτω από το δέρμα. Εάν ενίετε μόνοι σας αυτό το φάρμακο, θα σας δοθούν οδηγίες για το πως να ετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση υποδορίως. Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χορήγηση παρέχονται με αυτό το φύλλο οδηγιών (βλ. παράγραφο «ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ INTRONA» στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών).

Ενδοφλέβια έγχυση:

Η έγχυση θα παρασκευασθεί αμέσως πριν από τη χρήση. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί φιαλίδιο οποιουδήποτε μεγέθους για να μετρηθεί η απαιτούμενη δόση, όμως η τελική συγκέντρωση της ιντερφερόνης στο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, δεν θα πρέπει να είναι μικρότερη από 0,3 εκατομμύρια IU/ml. Η κατάλληλη δόση IntronA αναρροφάται από το φιαλίδιο, προστίθεται σε 50 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) σε σάκκο από PVC ή σε γυάλινη φιάλη για ενδοφλέβια χρήση και χορηγείται μέσα σε 20 λεπτά.

Κανένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν δεν μπορεί να εγχυθεί ταυτόχρονα με το IntronA.

Χορηγείται μία δόση IntronA κάθε προγραμματισμένη ημέρα. Το IntronA χορηγείται είτε ημερησίως (5 ή 7 φορές την εβδομάδα), ή τρεις φορές την εβδομάδα, κάθε δεύτερη ημέρα, για παράδειγμα Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή. Οι ιντερφερόνες μπορεί να προκαλέσουν ασυνήθιστη κόπωση. Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση αυτού του φαρμάκου, ή το δίνετε σε ένα παιδί, χρησιμοποιήστε το την ώρα της κατάκλισης.

Χρησιμοποιείτε το IntronA, επακριβώς όπως συνταγογραφήθηκε από το γιατρό σας. Μην υπερβαίνετε τη συστηθείσα δοσολογία και να παίρνετε το IntronA για όσο χρονικό διάστημα έχει συνταγογραφηθεί.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση IntronA από την κανονική

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή επαγγελματία υγείας το συντομότερο δυνατόν.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το IntronA

Εάν χορηγείτε μόνοι σας τη θεραπεία, ή εάν φροντίζετε ένα παιδί που παίρνει IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ενέστε τη συνιστώμενη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και συνεχίστε τη θεραπεία ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν έχει προγραμματισθεί να ενίετε αυτό το φάρμακο κάθε μέρα, και κατά λάθος χάσετε τη δόση της μίας ημέρας, συνεχίστε τη θεραπεία στη συνηθισμένη δόση την επόμενη ημέρα. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό εάν χρειαστεί.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αν και μπορεί να μην εμφανισθούν όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες, εάν εμφανισθούν μπορεί να χρειασθούν ιατρική φροντίδα.

Ψυχιατρικές και από το κεντρικό νευρικό σύστημα:

Ορισμένοι άνθρωποι παθαίνουν κατάθλιψη όταν παίρνουν IntronA μόνο ή σε θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη, και σε ορισμένες περιπτώσεις κάποιοι είχαν σκέψεις για απειλή της ζωής των άλλων, σκέψεις αυτοκτονίας ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων). Ορισμένοι ασθενείς έχουν όντως αυτοκτονήσει. Φροντίστε να αναζητήσετε επείγουσα φροντίδα αν παρατηρήσετε ότι γίνεστε καταθλιπτικοί ή έχετε σκέψεις αυτοκτονίας ή αλλαγή στη συμπεριφορά σας. Ίσως να θελήσετε να ζητήσετε από ένα μέλος της οικογενείας ή κοντινό φίλο να σας βοηθήσει να μείνετε σε εγρήγορση σε συμπτώματα κατάθλιψης ή αλλαγές στη συμπεριφορά σας.

Τα παιδιά και οι έφηβοι είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στο να αναπτύσσουν κατάθλιψη κατά τη θεραπεία με IntronA και ριμπαβιρίνη. Αμέσως ελάτε σε επαφή με το γιατρό σας ή αναζητήστε επείγουσα θεραπεία εάν επιδεικνύουν οποιαδήποτε ασυνήθιστα συμπτώματα συμπεριφοράς, αίσθημα κατάθλιψης ή αίσθημα ότι θέλουν να βλάψουν τον εαυτό τους ή τους άλλους.

Ανάπτυξη και εξέλιξη (παιδιά και έφηβοι):

Κατά τη διάρκεια του ενός έτους θεραπείας με IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ορισμένα παιδιά και έφηβοι δεν αναπτύχθηκαν ή δεν απόκτησαν επιπλέον βάρος στο βαθμό που αναμενόταν. Ορισμένα παιδιά δεν έφτασαν στο αναμενόμενο ύψος τους εντός 10-12 ετών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Εάν συμβεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, σταματήστε να λαμβάνετε IntronA και πείτε το αμέσως στο γιατρό σας ή πηγαίνετε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών στο πλησιέστερο νοσοκομείο:

- διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, εξάνθημα, λιποθυμία.

Αυτές είναι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν τις έχετε, μπορεί να έχετε μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο IntronA. Μπορεί να απαιτηθεί επείγουσα ιατρική αντιμετώπιση ή εισαγωγή στο νοσοκομείο. Αυτές οι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ σπάνιες.

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανιστεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- θωρακικός πόνος ή επίμονος και σοβαρός βήχας, ακατάστατοι ή γρήγοροι καρδιακοί κτύποι, δύσπνοια, σύγχυση, δυσκολία παραμονής σε εγρήγορση, μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηκιάσεων ή πόνος στα χέρια ή τα πόδια, επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί), προβλήματα στον ύπνο, τη σκέψη ή τη συγκέντρωση, τροποποιημένη ψυχική κατάσταση, σκέψεις αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας, αλλαγμένη συμπεριφορά ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), παραισθήσεις, σοβαρός στομαχικός πόνος, μαύρα κόπρανα ή που μοιάζουν με πίσσα, σοβαρή αιμορραγία από τη μύτη, ωχρότητα με κέρνινο χρώμα, υψηλό επίπεδο σακχάρων στο αίμα, πυρετός ή ρίγη που αρχίζουν μετά από λίγες εβδομάδες θεραπείας, πόνοι χαμηλά στην πλάτη ή στα πλάγια, δύσκολη ούρηση, προβλήματα με τα μάτια σας ή με την όρασή σας ή την ακοή, απώλεια ακοής, σοβαρό ή επώδυνο ερύθημα ή βλάβες του δέρματος ή των βλεννογόνων.

Αυτά μπορεί να σημαίνουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να απαιτούν επείγουσα ιατρική φροντίδα. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας ώστε να βεβαιωθεί ότι ο αριθμός των λευκών σας αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις) των ερυθρών αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που μεταφέρουν σίδηρο και οξυγόνο), των αιμοπεταλίων (τα κύτταρα που βοηθούν την πήξη του αίματος), καθώς και τα επίπεδα άλλων εργαστηριακών τιμών βρίσκονται εντός των αποδεκτών ορίων. Έχει αναφερθεί μέτρια και συνήθως αναστρέψιμη μείωση και στα τρία έμμορφα στοιχεία του αίματος-λευκοκύτταρα, ερυθροκύτταρα και αιμοπετάλια.

Στην αρχή της θεραπείας με IntronA, μπορεί να εμφανίσετε αντίδραση που μοιάζει με γρίπη, με πυρετό, κούραση, πονοκέφαλο, μυϊκό πόνο, πόνο στις αρθρώσεις και ρίγη. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να λάβετε παρακεταμόλη εάν εμφανίσετε τέτοια συμπτώματα.

Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω είναι ομαδοποιημένες κατά συχνότητα εμφάνισης:

Πολύ συχνές	(επηρεάζουν περισσότερους από 1 χρήστη στους 10)
Συχνές	(επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 100)
Όχι συχνές	(επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 1.000)
Σπάνιες	(επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 10.000)
Πολύ σπάνιες	(επηρεάζουν λιγότερους από 1 χρήστη στους 10.000)
Μη γνωστές	(η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Έχουν αναφερθεί οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες:

πόνος, οίδημα και ερυθρότητα ή δερματική βλάβη στο σημείο της ένεσης, τριχόπτωση, ζάλη, αλλαγές στην όρεξη, στομαχικοί ή κοιλιακοί πόνοι, διάρροια, ναυτία (τάση προς έμετο), ιογενής λοίμωξη, κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία, άγχος, πονόλαιμος και επώδυνη κατάποση, κόπωση, κρυάδες/ρίγη, πυρετός, γριπώδης αντίδραση, αίσθημα γενικής δυσανεξίας, πονοκέφαλοι, απώλεια βάρους, έμετος, ευερεθιστότητα, αδυναμία, αλλαγές της διάθεσης, βήχας (μερικές φορές σοβαρός), δύσπνοια, φαγούρα, ξηροδερμία, εξάνθημα, ξαφνικός και σοβαρός μυϊκός πόνος, πόνος στις αρθρώσεις, μυοσκελετικός πόνος, αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές του αίματος συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων. Μερικά παιδιά είχαν μείωση στο ρυθμό ανάπτυξής τους (ύψος και βάρος).

Συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

δίψα, αφυδάτωση, υψηλή αρτηριακή πίεση, ημικρανίες, διογκωμένοι αδένες, εξάψεις, προβλήματα στην έμμηνο ρύση, μειωμένη σεξουαλική διάθεση, κολπικό πρόβλημα, πόνος στο μαστό, πόνος στους όρχεις, προβλήματα με το θυρεοειδή αδέν, ερεθισμένα ούλα, ξηροστομία, ερεθισμός ή πληγές στο στόμα ή τη γλώσσα, πονόδοντος ή οδοντικές διαταραχές, απλός έρπης (πυρετός με φυσαλίδες), αλλαγή στη γεύση, στομαχικές διαταραχές, δυσπεψία (κάψιμο στο στομάχι), δυσκοιλιότητα, διόγκωση του ήπατος (ηπατικά προβλήματα, μερικές φορές σοβαρά), μαλακά κόπρανα, νυχτερινή διούρηση στα παιδιά, φλεγμονή των παραρρινικών κόλπων, βρογχίτιδα, πόνος στα μάτια, προβλήματα με τους δακρυϊκούς πόρους, επιπεφυκίτιδα («κόκκινα μάτια»), διέγερση, υπνηλία, υπνοβασία, πρόβλημα με τη συμπεριφορά, νευρική κατάσταση, μύτη κλεισμένη ή που τρέχει, φτέρνισμα, γρήγορη αναπνοή, ξηρότητα ή ερυθρότητα του δέρματος, μώλωπες, πρόβλημα με το δέρμα ή τα νύχια, ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα), αυξημένη εφίδρωση, αυξημένη ανάγκη διούρησης, ελαφρύ τρέμουλο, μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, αρθρίτιδα.

Όχι συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

βακτηριακή λοίμωξη, αίσθημα μούδιασματος και περικαρδίτιδα (φλεγμονή του περιβλήματος της καρδιάς).

Σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

πνευμονία

Πολύ σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες

χαμηλή αρτηριακή πίεση, πρήξιμο προσώπου, διαβήτης, κράμπες στα πόδια, πόνος στην πλάτη, νεφρικά προβλήματα, νευρική βλάβη, ούλα που αιμορραγούν, απλαστική αναιμία. Έχει αναφερθεί αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς, μια κατάσταση όπου το σώμα σταμάτησε ή μείωσε την παραγωγή των ερυθροκυττάρων. Αυτό προκαλεί σοβαρή αναιμία, συμπτώματα της οποίας θα περιλάμβαναν ασυνήθη κόπωση και έλλειψη ενέργειας.

Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί σαρκοείδωση (μια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από επίμονο πυρετό, απώλεια βάρους, πόνο στις αρθρώσεις και διόγκωση, δερματικές βλάβες και πρησμένους αδένες). Απώλεια συνείδησης έχει συμβεί πολύ σπάνια, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς θεραπευόμενους με υψηλές δόσεις. Περιπτώσεις εγκεφαλικού (εγκεφαλοαγγειακά επεισόδια) έχουν αναφερθεί. Αναφέρατε αμέσως στο γιατρό σας εάν έχετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

Μη γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν αναφερθεί περιοδοντικές (που επηρεάζουν τα ούλα) και οδοντικές διαταραχές, αλλαγή στο χρώμα της γλώσσας, μεταβληθείσα νοητική κατάσταση, απώλεια συνείδησης, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης (εξάνθημα), αγγειοοίδημα (διόγκωση στα

χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή), βρογχοσύσπαση και αναφυλαξία (μια σοβαρή, αλλεργική αντίδραση όλου του σώματος), αλλά η συχνότητά τους είναι άγνωστη.

Επιπροσθέτως, έχουν αναφερθεί με τη χρήση του IntronA σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (μια αυτοάνοση φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει τα μάτια, το δέρμα και τις μεμβράνες των αυτιών, του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού), σκέψεις για απειλή της ζωής των άλλων, μανία (υπερβολικός ή παράλογος ενθουσιασμός), διπολικές διαταραχές (διαταραχές διάθεσης που χαρακτηρίζονται από επεισόδια εναλλαγής λύπης και έξαψης), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, περικαρδιακή συλλογή (μια συλλογή υγρών που αναπτύσσεται μεταξύ του περικαρδίου (το περίβλημα της καρδιάς) και της ίδιας της καρδιάς), πνευμονική ίνωση (ουλές των πνευμόνων) και επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας B σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HBV (υποτροπή της νόσου της ηπατίτιδας B).

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση – νόσος που χαρακτηρίζεται από σοβαρή στένωση των αιμοφόρων αγγείων των πνευμόνων με αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης των αιμοφόρων αγγείων που μεταφέρουν το αίμα από την καρδιά στους πνεύμονες. Η νόσος αυτή ενδέχεται να εμφανιστεί ιδίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως λοίμωξη HIV ή σοβαρά ηπατικά προβλήματα (κίρρωση). Η ανεπιθύμητη ενέργεια ενδέχεται να εμφανιστεί σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνήθως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με IntronA.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το IntronA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Για μικρής διάρκειας ταξίδια, το διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των 25°C για μια περίοδο επτά ημερών πριν από τη χρήση. Το IntronA μπορεί να ξαναμπει στο ψυγείο οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου των επτά ημερών. Εάν το φάρμακο δεν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της περιόδου των επτά ημερών, πρέπει να απορρίπτεται.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε αλλαγές στην εμφάνιση του IntronA.

Κάθε ακριβώς χρησιμοποιημένο φάρμακο πρέπει να απορρίπτεται μετά την αφαίρεση της δόσης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το IntronA

- Η δραστική ουσία είναι ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10 εκατομμύρια IU σε 1 ml διαλύματος.

- Τα άλλα συστατικά είναι άνδρο φωσφορικό δινάτριο, δισόξινο μονοϋδρικό φωσφορικό νάτριο, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, χλωριούχο νάτριο, μ-κρεσόλη, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του IntronA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το IntronA παρουσιάζεται ως ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα.

Το διαυγές και άχρωμο διάλυμα περιέχεται σε ένα φιαλίδιο από γυαλί.

Το IntronA είναι διαθέσιμο σε τέσσερα διαφορετικά μεγέθη συσκευασίας:

- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου
- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου, 1 σύριγγας ένεσης των 2 ml, 1 βελόνης σύριγγας και 1 επιθέματος καθαρισμού
- Συσκευασία των 6 φιαλιδίων, 6 συριγγών ένεσης των 2 ml, 6 βελόνων σύριγγας και 6 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 12 φιαλιδίων, 12 συριγγών ένεσης των 2 ml, 12 βελόνων σύριγγας και 12 επιθεμάτων καθαρισμού

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Παρασκευαστής:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

Belgique/België/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 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme 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.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human
Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.

Άλλες πηγές πληροφοριών

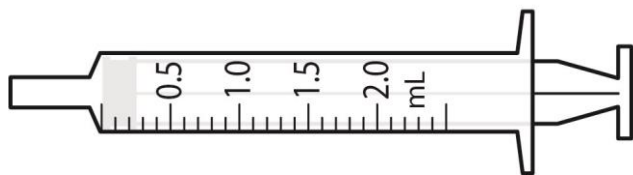
Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ INTRONA

Σύριγγα με μη προσαρτημένη βελόνη



Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση του IntronA. Παρακαλείσθε να διαβάσετε προσεκτικά τις οδηγίες και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα. Ο/Η γιατρός σας ή ο/η βοηθός του/της θα σας δώσουν οδηγίες για το πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση IntronA. Μην δοκιμάσετε να κάνετε μόνοι σας την ένεση σε εσάς παρά μόνο εάν είστε σίγουροι ότι καταλαβαίνετε τη διαδικασία και τις απαιτήσεις της αυτοένεσης.

Προετοιμασία

Συγκεντρώστε τα απαραίτητα αντικείμενα πριν ξεκινήσετε:

- ένα φιαλίδιο ενέσιμου διαλύματος IntronA,
- μία σύριγγα (για παράδειγμα των 2 ml),
- μία βελόνη για υποδόρια ένεση (για παράδειγμα 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]),
- ένα επίθεμα καθαρισμού.

Πλύνετε προσεκτικά τα χέρια σας.

Μετρώντας τη δόση του IntronA

Αφαιρέστε το καπάκι από το φιαλίδιο. Καθαρίστε το ελαστικό πώμα στο επάνω μέρος του φιαλιδίου που περιέχει το διάλυμα IntronA με ένα επίθεμα καθαρισμού.

Αφαιρέστε τη σύριγγα από το περιτύλιγμα. Μην αγγίζετε την άκρη της σύριγγας. Πάρτε τη βελόνη και τοποθετήστε την σταθερά στην άκρη της σύριγγας.

Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης χωρίς να αγγίζετε τη βελόνη και γεμίστε τη σύριγγα με αέρα σπρώχνοντας το έμβολο στο επίπεδο το οποίο αντιπροσωπεύει τη δόση σας, όπως συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό σας.

Κρατήστε το φιαλίδιο IntronA όρθιο χωρίς να αγγίζετε με τα χέρια σας το καθαρισμένο πάνω μέρος του φιαλιδίου.

Εισάγετε τη βελόνη μέσα στο φιαλίδιο που περιέχει το διάλυμα IntronA και ενέστε αέρα μέσα στο φιαλίδιο.

Γυρίστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα ανάποδα με το ένα χέρι. Βεβαιωθείτε ότι η άκρη της βελόνης βρίσκεται μέσα στο διάλυμα IntronA. Το άλλο σας χέρι θα είναι ελεύθερο να μετακινήσει το έμβολο. Τραβήξτε προς τα πίσω αργά το έμβολο για να αναρροφήσετε τη σωστή δόση μέσα στη σύριγγα, όπως συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό σας.

Αφαιρέστε τη βελόνη από το φιαλίδιο και ελέγξτε για φυσαλίδες αέρα μέσα στη σύριγγα. Εάν δείτε οποιεσδήποτε φυσαλίδες, τραβήξτε το έμβολο ελαφρώς προς τα πίσω. Χτυπήστε ελαφρά τη σύριγγα με τη βελόνη να δείχνει προς τα επάνω, μέχρι να εξαφανιστούν οι φυσαλίδες. Ωθήστε το έμβολο αργά πίσω στη σωστή δόση. Επανατοποθετήστε το κάλυμμα της βελόνης και τοποθετήστε τη σύριγγα με τη βελόνη σε μια επίπεδη επιφάνεια.

Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα είναι σε θερμοκρασία δωματίου έως 25°C. Εάν το διάλυμα είναι κρύο, ζεστάνετε τη σύριγγα ανάμεσα στις παλάμες σας. Ελέγξτε το διάλυμα πριν από τη χορήγηση: θα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Μην το χρησιμοποιείτε εάν εμφανίζονται αποχρωματισμός ή σωματιδιακή ύλη. Τώρα είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση της δόσης.

Κάνοντας την ένεση με το διάλυμα

Διαλέξτε το σημείο της ένεσης. Τα καλύτερα σημεία για ένεση είναι οι ιστοί με ένα στρώμα λίπους μεταξύ του δέρματος και του μυός: μηρός, εξωτερική επιφάνεια του άνω μέρους του βραχίονα (μπορεί να χρειαστείτε τη βοήθεια άλλου ατόμου για να χρησιμοποιήσετε αυτό το σημείο), κοιλιά (εκτός από τον αφαλό ή την περίμετρο της μέσης). Εάν είστε ιδιαίτερα λεπτός/ή, χρησιμοποιήστε για την ένεση μόνο τον μηρό ή την εξωτερική επιφάνεια του βραχίονα.

Να αλλάζετε το σημείο ένεσης κάθε φορά.

Καθαρίστε και απολυμάνετε το δέρμα όπου πρόκειται να γίνει η ένεση. Περιμένετε να στεγνώσει η περιοχή. Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης. Με το ένα χέρι πιάστε μια πτυχή χαλαρού δέρματος. Με το άλλο σας χέρι, κρατήστε τη σύριγγα όπως θα κρατούσατε ένα μολύβι. Εισάγετε τη βελόνη μέσα στο σημείο του δέρματος που έχετε πιάσει υπό γωνία 45° έως 90°. Ενέστε το διάλυμα σπρώχνοντας το έμβολο απαλά μέχρι το τέρμα. Τραβήξτε τη βελόνη κατευθείαν από το δέρμα. Πιέστε το σημείο της ένεσης με έναν μικρό επίδεσμο ή μία αποστειρωμένη γάζα για μερικά δευτερόλεπτα εάν είναι απαραίτητο. Μην κάνετε μαλάξεις στο σημείο της ένεσης. Εάν υπάρχει αιμορραγία, καλύψτε με έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο.

Το φιαλίδιο και τα υλικά της ένεσης που προορίζονται για μία μόνο χρήση πρέπει να απορρίπτονται. Πετάξτε τη σύριγγα και τη βελόνη με ασφάλεια σε έναν κλειστό περιέκτη.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

IntronA 18 εκατομμύρια IU/3 ml ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα ιντερφερόνη άλφα-2b

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το IntronA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το IntronA
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το IntronA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το IntronA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το IntronA και ποια είναι η χρήση του

Το IntronA (ιντερφερόνη άλφα-2b) τροποποιεί την ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος ώστε να βοηθήσει στην καταπολέμηση λοιμώξεων και σοβαρών ασθενειών.

Το IntronA χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς για να θεραπεύσει ορισμένες διαταραχές που επηρεάζουν το αίμα, τον μυελό των οστών, τους λεμφαδένες ή το δέρμα και μπορεί να επεκταθεί μέσα στο σώμα. Συμπεριλαμβάνονται λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων, χρόνια μυελογενής λευχαιμία, πολλαπλό μυέλωμα, οξώδη λεμφώματα, καρκινοειδής όγκος και κακήθες μελάνωμα.

Το IntronA χρησιμοποιείται επίσης σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C που είναι ιογενείς λοιμώξεις του ήπατος.

Το IntronA χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και εφήβους που έχουν χρόνια ηπατίτιδα C που δεν έχουν προηγούμενα θεραπευθεί.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το IntronA

Μην χρησιμοποιήσετε το IntronA

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ιντερφερόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν εσείς έχετε σοβαρή καρδιακή ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε πρόβλημα στη νεφρική ή ηπατική λειτουργία.
- εάν εσείς έχετε προχωρημένη μη αντιρροπούμενη (μη ελεγχόμενη) ηπατική ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε ηπατίτιδα και έχετε πρόσφατα αντιμετωπισθεί θεραπευτικά με φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα (άλλες από τη βραχυχρόνια θεραπεία με φάρμακα τύπου κορτιζόνης).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό επιληπτικών κρίσεων (σπασμών).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ή είχατε κάνει μεταμόσχευση οργάνου και παίρνετε φάρμακο που καταστέλλει το ανοσοποιητικό σας σύστημα (το ανοσοποιητικό σας σύστημα βοηθά ώστε να σας προστατεύει από λοίμωξη).

- εάν έχετε θυρεοειδική νόσο που δεν είναι καλά ελεγχόμενη.
- εάν λαμβάνετε θεραπεία με τελμπιβουδίνη (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και IntronA»).

Παιδιά και έφηβοι:

- εάν είχατε σοβαρά νευρικά ή διανοητικά προβλήματα, όπως σοβαρή κατάθλιψη ή σκέψεις αυτοκτονίας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το IntronA

- εάν εσείς είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος (βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός»).
- εάν λαμβάνετε θεραπεία για ψυχική νόσο ή λάβατε θεραπεία στο παρελθόν για οποιαδήποτε άλλη νευρική ή ψυχική διαταραχή, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης (όπως αισθήματα θλίψης, κατάρκειας) ή αυτοκτονική ή ανθρωποκτονική συμπεριφορά (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Η χρήση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο «Μην χρησιμοποιήσετε το IntronA»).
- εάν έχετε κίρρωση ή άλλα ηπατικά προβλήματα (εκτός από ηπατίτιδα Β ή C).
- εάν εσείς έχετε ψωρίαση, μπορεί να χειροτερεύσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA.
- σε περίπτωση που παίρνετε IntronA, μπορεί προσωρινά να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσετε λοίμωξη. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι εμφανίζετε μια λοίμωξη.
- σε περίπτωση που εμφανίζετε συμπτώματα συνδεδεμένα με ένα κρυολόγημα ή άλλη αναπνευστική λοίμωξη, όπως πυρετό, βήχα ή κάποια δυσκολία στην αναπνοή, ενημερώστε το γιατρό σας.
- εάν εσείς παρατηρήσετε ασυνήθιστη αιμορραγία ή μελανές εστίες στο δέρμα, ελέγξτε το με το γιατρό σας αμέσως.
- εάν εσείς εμφανίσετε συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, συριγμό ή κνίδωση) κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτό το φάρμακο αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.
- εάν εσείς επίσης υποβάλλεστε σε θεραπεία για HIV (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και IntronA»).
- εάν έχετε επί του παρόντος ή είχατε προηγουμένως λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας Β, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθήσει πιο στενά.
- εάν έχετε δεχθεί μεταμόσχευση οργάνου, είτε νεφρού ή ήπατος, η θεραπεία με ιντερφερόνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης. Συζητήστε το σίγουρα με τον γιατρό σας.

Διαταραχές των οδόντων και των ούλων, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία IntronA και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό IntronA και ριμπαβιρίνης. Θα πρέπει να βουρτσίζετε τα δόντια σας επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχετε τακτικές οδοντιατρικές εξετάσεις. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν έχετε αυτή την αντίδραση, βεβαιωθείτε ότι μετά ξεπλύνετε επιμελώς το στόμα σας.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είχατε ποτέ καρδιακή προσβολή ή κάποιο καρδιακό πρόβλημα, εάν έχετε ιστορικό αναπνευστικών διαταραχών ή πνευμονίας, προβλήματα με την πήξη του αίματος, κατάσταση του ήπατος, θυρεοειδικά προβλήματα, διαβήτη, ή υψηλή ή χαμηλή πίεση.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε ποτέ αντιμετωπισθεί θεραπευτικά για κατάθλιψη ή οποιαδήποτε άλλη ψυχιατρική διαταραχή, σύγχυση, απώλεια συνείδησης, σκέψεις αυτοκτονίας ή απόπειρα αυτοκτονίας ή έχετε ιστορικό κατάχρησης ουσιών (π.χ. αλκοόλ ή ναρκωτικά).

Βεβαιωθείτε ότι ενημερώσατε το γιατρό σας εάν παίρνετε το Κινέζικο φυτικό φάρμακο shosaikoto.

Άλλα φάρμακα και IntronA

Το IntronA θα προσθέσει στις επιδράσεις των ουσιών που καταστέλλουν το νευρικό σας σύστημα, πιθανά προκαλώντας υπνηλία. Γι' αυτό, συζητήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σχετικά με τη λήψη αλκοολούχων ποτών ή υπνωτικών χαπιών, ηρεμιστικών ή φαρμάκων για ισχυρό πόνο.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη για άσθμα, και για όλα τα άλλα φάρμακα που παίρνετε, ή που έχετε πάρει πρόσφατα, ακόμα και αυτά που δεν συνταγογραφούνται καθώς η δόση μερικών φαρμάκων μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA.

Ασθενείς που επίσης έχουν HIV λοίμωξη: Η γαλακτική οξέωση και η επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας είναι παρενέργειες που σχετίζονται με την Υψηλής Δραστικότητας Αντι-Ρετροϊκή Αγωγή (HAART), θεραπεία κατά του HIV. Αν λαμβάνετε HAART, η προσθήκη IntronA και ριμπαβιρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για γαλακτική οξέωση και ηπατική ανεπάρκεια. Ο γιατρός σας θα επιτηρεί για ενδείξεις και συμπτώματα αυτών των παρενεργειών (Παρακαλούμε βεβαιωθείτε ότι διαβάσατε το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη της ριμπαβιρίνης). Επιπροσθέτως, ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με IntronA και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας (χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων).

Εάν παίρνετε τελμιπιδουδίνη μαζί με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a ή οποιονδήποτε τύπο ενέσιμου προϊόντος ιντερφερόνης, ο κίνδυνος να αναπτύξετε περιφερική νευροπάθεια (μούδιασμα, αισθήματα μυρμηγκιάσματος και/ή καύσου στα χέρια και/ή στα πόδια) είναι υψηλότερος. Αυτά τα συμβλήματα μπορεί επίσης να είναι πιο σοβαρά. Συνεπώς, ο συνδυασμός του IntronA με τελμιπιδουδίνη αντενδείκνυται.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Το IntronA με τροφή και ποτό και οινόπνευμα/αλκοόλη

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA, ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να πίνετε περισσότερα υγρά για να βοηθήσει να προληφθεί η πτώση της πίεσης του αίματος.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Σε μελέτες σε έγκυα πειραματόζωα, οι ιντερφερόνες έχουν μερικές φορές προκαλέσει αποβολές των εμβρύων. Η επίδραση στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη δεν είναι γνωστή.

Εάν σας έχει συνταγογραφηθεί IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, η ριμπαβιρίνη μπορεί να βλάψει πολύ ένα αγέννητο παιδί, γι' αυτό και οι άντρες και οι θήλειες ασθενείς πρέπει να παίρνουν ειδικές προφυλάξεις στην ερωτική τους δραστηριότητα εάν υπάρχει πιθανότητα να λάβει χώρα εγκυμοσύνη:

- εάν εσείς είστε **κορίτσι** ή **γυναίκα** σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να έχετε μια αρνητική δοκιμασία εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.

- εάν εσείς είστε **άνδρας** που παίρνει ριμπαβιρίνη, μην έχετε ερωτική επαφή με μια έγκυο γυναίκα εκτός και εάν χρησιμοποιείτε προφυλακτικό. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα η ριμπαβιρίνη να μείνει στο σώμα της γυναίκας. Εάν η γυναίκα σύντροφός σας δεν είναι έγκυος αλλά είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να ελέγχεται για εγκυμοσύνη κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας. Εάν εσείς είστε άνδρας ασθενής, εσείς ή η σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.

Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο βρίσκεται στο ανθρώπινο γάλα. Συνεπώς, μη θηλάζετε ένα νεογνό εάν λαμβάνετε IntronA. Σε συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη, δώστε προσοχή στα αντίστοιχα πληροφοριακά κείμενα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ριμπαβιρίνη.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εάν αισθάνεστε υπνηλία, είστε κουρασμένος ή σε σύγχυση από τη χρήση αυτού του φαρμάκου.

Το **IntronA** περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 3 ml, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το IntronA

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει το IntronA ειδικά για εσάς και την παρούσα κατάστασή σας. Μη μοιράζετε αυτό το φάρμακο με κανέναν άλλο.

Ο γιατρός σας έχει καθορίσει την ακριβή δοσολογία για χορήγηση του IntronA σύμφωνα με τις ατομικές σας ανάγκες. Η δοσολογία θα ποικίλει σύμφωνα με τη νόσο που αντιμετωπίζεται.

Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση IntronA, βεβαιωθείτε ότι η δόση που σας συνταγογραφήθηκε περιέχεται επακριβώς στη συσκευασία του φαρμάκου που λαμβάνετε. Οι δόσεις που πρέπει να χορηγούνται τρεις φορές την εβδομάδα χορηγούνται με τον καλύτερο τρόπο κάθε δεύτερη μέρα.

Ακολουθεί η συνήθης δόση έναρξης για κάθε κατάσταση. Βέβαια, οι εξατομικευμένες δόσεις ποικίλουν και ο γιατρός μπορεί να αλλάξει τη δόση σας με βάση τις ειδικές σας ανάγκες.

Χρόνια ηπατίτιδα B: 5 έως 10 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Χρόνια ηπατίτιδα C: *Ενήλικες* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη ημέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ή μόνο. *Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη ημέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (παρακαλώ βλ. επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης).

Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων: 2 εκατομμύρια IU/m² 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Χρόνια μυελογενής λευχαιμία: 4-5 εκατομμύρια IU/m² με υποδόρια ένεση ημερησίως (κάτω από το δέρμα).

Πολυπλό μυέλωμα: 3 εκατομμύρια IU/m² 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Οζώδες λέμφωμα: Σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, 5 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Καρκινοειδής όγκος: 5 εκατομμύρια IU, 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Κακόηθες Μελάνωμα: Θεραπεία επαγωγής: 20 εκατομμύρια IU/m², ενδοφλεβίως, χορηγούμενα ημερησίως για 5 ημέρες την εβδομάδα για μια περίοδο 4 εβδομάδων. Θεραπεία συντήρησης: 10 εκατομμύρια IU/m², 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη ημέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μια διαφορετική δόση του IntronA μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (π.χ. κυτταραβίνη, ριμπαβιρίνη). Εάν και έχει συνταγογραφηθεί IntronA σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο, για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε απευθυνθείτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμάκου που θα χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό. Ο γιατρός σας θα προσδιορίσει το επακριβές δοσολογικό σχήμα τον τρόπο αγωγής σύμφωνα με τις ανάγκες σας. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του IntronA είναι είτε υπερβολικά ισχυρή, είτε υπερβολικά αδύνατη, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Υποδόρια χρήση:

Το IntronA συνήθως προορίζεται για υποδόρια χρήση. Αυτό σημαίνει ότι το IntronA ενίεται με μια κοντή βελόνη σύριγγας στον λιπώδη ιστό, ακριβώς κάτω από το δέρμα. Εάν ενίετε μόνοι σας αυτό το φάρμακο, θα σας δοθούν οδηγίες για το πώς να ετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση υποδορίως. Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χορήγηση παρέχονται με αυτό το φύλλο οδηγιών (βλ. παράγραφο «ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ INTRONA» στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών).

Ενδοφλέβια έγχυση:

Η έγχυση θα παρασκευασθεί αμέσως πριν από τη χρήση. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί φιαλίδιο οποιουδήποτε μεγέθους για να μετρηθεί η απαιτούμενη δόση, όμως η τελική συγκέντρωση της ιντερφερόνης στο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, δεν θα πρέπει να είναι μικρότερη από 0,3 εκατομμύρια IU/ml. Η κατάλληλη δόση IntronA αναρροφάται από το φιαλίδιο, προστίθεται σε 50 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) σε σάκκο από PVC ή σε γυάλινη φιάλη για ενδοφλέβια χρήση και χορηγείται μέσα σε 20 λεπτά.

Κανένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν δεν μπορεί να εγχυθεί ταυτόχρονα με το IntronA.

Χορηγείται μία δόση IntronA κάθε προγραμματισμένη ημέρα. Το IntronA χορηγείται είτε ημερησίως (5 ή 7 φορές την εβδομάδα), ή τρεις φορές την εβδομάδα, κάθε δεύτερη ημέρα, για παράδειγμα Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή. Οι ιντερφερόνες μπορεί να προκαλέσουν ασυνήθιστη κόπωση. Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση αυτού του φαρμάκου, ή το δίνετε σε ένα παιδί, χρησιμοποιήστε το την ώρα της κατάκλισης.

Χρησιμοποιείτε το IntronA, επακριβώς όπως συνταγογραφήθηκε από το γιατρό σας. Μην υπερβαίνετε τη συστηθείσα δοσολογία και να παίρνετε το IntronA για όσο χρονικό διάστημα έχει συνταγογραφηθεί.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση IntronA από την κανονική

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή επαγγελματία υγείας το συντομότερο δυνατόν.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το IntronA

Εάν χορηγείτε μόνοι σας τη θεραπεία, ή εάν φροντίζετε ένα παιδί που παίρνει IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ενέστε τη συνιστώμενη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και συνεχίστε τη θεραπεία ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν έχει προγραμματισθεί να ενίετε αυτό το φάρμακο κάθε μέρα, και κατά λάθος χάσετε τη δόση της μίας ημέρας, συνεχίστε τη θεραπεία στη συνηθισμένη δόση την επόμενη ημέρα. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό εάν χρειαστεί.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αν και μπορεί να μην εμφανισθούν όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες, εάν εμφανισθούν μπορεί να χρειασθούν ιατρική φροντίδα.

Ψυχιατρικές και από το κεντρικό νευρικό σύστημα:

Ορισμένοι άνθρωποι παθαίνουν κατάθλιψη όταν παίρνουν IntronA μόνο ή σε θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη, και σε ορισμένες περιπτώσεις κάποιοι είχαν σκέψεις για απειλή της ζωής των άλλων, σκέψεις αυτοκτονίας ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων). Ορισμένοι ασθενείς έχουν όντως αυτοκτονήσει. Φροντίστε να αναζητήσετε επείγουσα φροντίδα αν παρατηρήσετε ότι γίνεστε καταθλιπτικοί ή έχετε σκέψεις αυτοκτονίας ή αλλαγή στη συμπεριφορά σας. Ίσως να θελήσετε να ζητήσετε από ένα μέλος της οικογενείας ή κοντινό φίλο να σας βοηθήσει να μείνετε σε εγρήγορση σε συμπτώματα κατάθλιψης ή αλλαγές στη συμπεριφορά σας.

Τα παιδιά και οι έφηβοι είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στο να αναπτύσσουν κατάθλιψη κατά τη θεραπεία με IntronA και ριμπαβιρίνη. Αμέσως ελάτε σε επαφή με το γιατρό σας ή αναζητήστε επείγουσα θεραπεία εάν επιδεικνύουν οποιαδήποτε ασυνήθιστα συμπτώματα συμπεριφοράς, αίσθημα κατάθλιψης ή αίσθημα ότι θέλουν να βλάψουν τον εαυτό τους ή τους άλλους.

Ανάπτυξη και εξέλιξη (παιδιά και έφηβοι):

Κατά τη διάρκεια του ενός έτους θεραπείας με IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ορισμένα παιδιά και έφηβοι δεν αναπτύχθηκαν ή δεν απόκτησαν επιπλέον βάρος στο βαθμό που αναμενόταν. Ορισμένα παιδιά δεν έφτασαν στο αναμενόμενο ύψος τους εντός 10-12 ετών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Εάν συμβεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, σταματήστε να λαμβάνετε IntronA και πείτε το αμέσως στο γιατρό σας ή πηγαίνετε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών στο πλησιέστερο νοσοκομείο:

- διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, εξάνθημα, λιποθυμία.

Αυτές είναι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν τις έχετε, μπορεί να έχετε μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο IntronA. Μπορεί να απαιτηθεί επείγουσα ιατρική αντιμετώπιση ή εισαγωγή στο νοσοκομείο. Αυτές οι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ σπάνιες.

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανιστεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- θωρακικός πόνος ή επίμονος και σοβαρός βήχας, ακατάστατοι ή γρήγοροι καρδιακοί κτύποι, δύσπνοια, σύγχυση, δυσκολία παραμονής σε εγρήγορση, μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηκιάσεων ή πόνος στα χέρια ή τα πόδια, επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί), προβλήματα στον ύπνο, τη σκέψη ή τη συγκέντρωση, τροποποιημένη ψυχική κατάσταση, σκέψεις αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας, αλλαγμένη συμπεριφορά ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), παραισθήσεις, σοβαρός στομαχικός πόνος, μαύρα κόπρανα ή που μοιάζουν με πίσσα, σοβαρή αιμορραγία από τη μύτη, ωχρότητα με κέρινο χρώμα, υψηλό επίπεδο σακχάρων στο αίμα, πυρετός ή ρίγη που αρχίζουν μετά από λίγες εβδομάδες θεραπείας, πόνοι χαμηλά στην πλάτη ή στα πλάγια, δύσκολη ούρηση, προβλήματα με τα μάτια σας ή με την όρασή σας ή την ακοή, απώλεια ακοής, σοβαρό ή επώδυνο ερύθημα ή βλάβες του δέρματος ή των βλεννογόνων.

Αυτά μπορεί να σημαίνουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να απαιτούν επείγουσα ιατρική φροντίδα. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας ώστε να βεβαιωθεί ότι ο αριθμός των λευκών σας αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις) των ερυθρών αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που μεταφέρουν σίδηρο και οξυγόνο), των αιμοπεταλίων (τα κύτταρα που βοηθούν την πήξη του αίματος), καθώς και τα επίπεδα άλλων εργαστηριακών τιμών βρίσκονται εντός των αποδεκτών ορίων. Έχει αναφερθεί μέτρια και συνήθως αναστρέψιμη μείωση και στα τρία έμμορφα στοιχεία του αίματος-λευκοκύτταρα, ερυθροκύτταρα και αιμοπετάλια.

Στην αρχή της θεραπείας με IntronA, μπορεί να εμφανίσετε αντίδραση που μοιάζει με γρίπη, με πυρετό, κούραση, πονοκέφαλο, μυϊκό πόνο, πόνο στις αρθρώσεις και ρίγη. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να λάβετε παρακεταμόλη εάν εμφανίσετε τέτοια συμπτώματα.

Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω είναι ομαδοποιημένες κατά συχνότητα εμφάνισης:

Πολύ συχνές	(επηρεάζουν περισσότερους από 1 χρήστη στους 10)
Συχνές	(επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 100)
Όχι συχνές	(επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 1.000)
Σπάνιες	(επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 10.000)
Πολύ σπάνιες	(επηρεάζουν λιγότερους από 1 χρήστη στους 10.000)
Μη γνωστές	(η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Έχουν αναφερθεί οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες:

πόνος, οίδημα και ερυθρότητα ή δερματική βλάβη στο σημείο της ένεσης, τριχόπτωση, ζάλη, αλλαγές στην όρεξη, στομαχικοί ή κοιλιακοί πόνοι, διάρροια, ναυτία (τάση προς έμετο), ιογενής λοίμωξη, κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία, άγχος, πονόλαιμος και επώδυνη κατάποση, κόπωση, κρυάδες/ρίγη, πυρετός, γριπώδης αντίδραση, αίσθημα γενικής δυσανεξίας, πονοκέφαλοι, απώλεια βάρους, έμετος, ευερεθιστότητα, αδυναμία, αλλαγές της διάθεσης, βήχας (μερικές φορές σοβαρός), δύσπνοια, φαγούρα, ξηροδερμία, εξάνθημα, ξαφνικός και σοβαρός μυϊκός πόνος, πόνος στις αρθρώσεις, μυοσκελετικός πόνος, αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές του αίματος συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων. Μερικά παιδιά είχαν μείωση στο ρυθμό ανάπτυξής τους (ύψος και βάρος).

Συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

δίψα, αφυδάτωση, υψηλή αρτηριακή πίεση, ημικρανίες, διογκωμένοι αδένες, εξάψεις, προβλήματα στην έμμηνο ρύση, μειωμένη σεξουαλική διάθεση, κολπικό πρόβλημα, πόνος στο μαστό, πόνος στους όρχεις, προβλήματα με το θυρεοειδή αδέν, ερεθισμένα ούλα, ξηροστομία, ερεθισμός ή πληγές στο στόμα ή τη γλώσσα, πονόδοντος ή οδοντικές διαταραχές, απλός έρπης (πυρετός με φυσαλίδες), αλλαγή στη γεύση, στομαχικές διαταραχές, δυσπεψία (κάψιμο στο στομάχι), δυσκοιλιότητα, διόγκωση του ήπατος (ηπατικά προβλήματα, μερικές φορές σοβαρά), μαλακά κόπρανα, νυχτερινή διούρηση στα παιδιά, φλεγμονή των παραρρινικών κόλπων, βρογχίτιδα, πόνος στα μάτια, προβλήματα με τους δακρυϊκούς πόρους, επιπεφυκίτιδα («κόκκινα μάτια»), διέγερση, υπνηλία, υπνοβασία, πρόβλημα με τη συμπεριφορά, νευρικότητα, μύτη κλεισμένη ή που τρέχει, φτέρνισμα, γρήγορη αναπνοή, ξηρότητα ή ερυθρότητα του δέρματος, μώλωπες, πρόβλημα με το δέρμα ή τα νύχια, ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα), αυξημένη εφίδρωση, αυξημένη ανάγκη διούρησης, ελαφρύ τρέμουλο, μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, αρθρίτιδα.

Όχι συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

βακτηριακή λοίμωξη, αίσθημα μούδιασματος και περικαρδίτιδα (φλεγμονή του περιβλήματος της καρδιάς).

Σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

πνευμονία

Πολύ σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες

χαμηλή αρτηριακή πίεση, πρήξιμο προσώπου, διαβήτης, κράμπες στα πόδια, πόνος στην πλάτη, νεφρικά προβλήματα, νευρική βλάβη, ούλα που αιμορραγούν, απλαστική αναιμία. Έχει αναφερθεί αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς, μια κατάσταση όπου το σώμα σταμάτησε ή μείωσε την παραγωγή των ερυθροκυττάρων. Αυτό προκαλεί σοβαρή αναιμία, συμπτώματα της οποίας θα περιλάμβαναν ασυνήθη κόπωση και έλλειψη ενέργειας.

Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί σαρκοείδωση (μια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από επίμονο πυρετό, απώλεια βάρους, πόνο στις αρθρώσεις και διόγκωση, δερματικές βλάβες και πρησμένους αδένες). Απώλεια συνείδησης έχει συμβεί πολύ σπάνια, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς θεραπευόμενους με υψηλές δόσεις. Περιπτώσεις εγκεφαλικού (εγκεφαλοαγγειακά επεισόδια) έχουν αναφερθεί. Αναφέρατε αμέσως στο γιατρό σας εάν έχετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

Μη γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν αναφερθεί περιοδοντικές (που επηρεάζουν τα ούλα) και οδοντικές διαταραχές, αλλαγή στο χρώμα της γλώσσας, μεταβληθείσα νοητική κατάσταση, απώλεια συνείδησης, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης (εξάνθημα), αγγειοοίδημα (διόγκωση στα

χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή), βρογχόσπασση και αναφυλαξία (μια σοβαρή, αλλεργική αντίδραση όλου του σώματος), αλλά η συχνότητά τους είναι άγνωστη.

Επιπροσθέτως, έχουν αναφερθεί με τη χρήση του IntronA σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (μια αυτοάνοση φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει τα μάτια, το δέρμα και τις μεμβράνες των αυτιών, του εγκεφάλου και του ωτιαίου μυελού), σκέψεις για απειλή της ζωής των άλλων, μανία (υπερβολικός ή παράλογος ενθουσιασμός), διπολικές διαταραχές (διαταραχές διάθεσης που χαρακτηρίζονται από επεισόδια εναλλαγής λύπης και έξαψης), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, περικαρδιακή συλλογή (μια συλλογή υγρών που αναπτύσσεται μεταξύ του περικαρδίου (το περίβλημα της καρδιάς) και της ίδιας της καρδιάς), πνευμονική ίνωση (ουλές των πνευμόνων) και επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας B σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HBV (υποτροπή της νόσου της ηπατίτιδας B).

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση – νόσος που χαρακτηρίζεται από σοβαρή στένωση των αιμοφόρων αγγείων των πνευμόνων με αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης των αιμοφόρων αγγείων που μεταφέρουν το αίμα από την καρδιά στους πνεύμονες. Η νόσος αυτή ενδέχεται να εμφανιστεί ιδίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως λοίμωξη HIV ή σοβαρά ηπατικά προβλήματα (κίρρωση). Η ανεπιθύμητη ενέργεια ενδέχεται να εμφανιστεί σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνήθως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με IntronA.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το IntronA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Για μικρής διάρκειας ταξίδια, το διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των 25°C για μια περίοδο επτά ημερών πριν από τη χρήση. Το IntronA μπορεί να ξαναμπει στο ψυγείο οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου των επτά ημερών. Εάν το φάρμακο δεν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της περιόδου των επτά ημερών, πρέπει να απορρίπτεται.

Εφ' όσον ανοιχθεί το φάρμακο μπορεί να φυλαχθεί το πολύ για 28 ημέρες σε 2°C – 8°C.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε αλλαγές στην εμφάνιση του IntronA.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το IntronA

- Η δραστική ουσία είναι ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 18 εκατομμύρια IU σε 3 ml διαλύματος.
- Τα άλλα συστατικά είναι άνδρο φωσφορικό δινάτριο, δισόξινο μονοϋδρικό φωσφορικό νάτριο, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, χλωριούχο νάτριο, μ-κρεσόλη, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

- Ένα ml διαλύματος περιέχει 6 εκατομμύρια IU ιντερφερόνης άλφα-2b

Εμφάνιση του IntronA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το IntronA παρουσιάζεται ως ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα.

Το διαυγές και άχρωμο διάλυμα περιέχεται σε ένα φιαλίδιο από γυαλί.

Το IntronA είναι διαθέσιμο σε εννέα διαφορετικές συσκευασίες:

- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου
- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου, 6 συριγγών ένεσης του 1 ml, 6 βελόνων σύριγγας και 12 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου, 6 συριγγών ένεσης με προσαρτημένη βελόνη και συσκευή προστασίας βελόνης του 1 ml και 12 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 2 φιαλιδίων
- Συσκευασία των 2 φιαλιδίων, 12 συριγγών ένεσης του 1 ml, 12 βελόνων σύριγγας και 24 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 2 φιαλιδίων, 12 συριγγών ένεσης με προσαρτημένη βελόνη και συσκευή προστασίας βελόνης του 1 ml και 24 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 12 φιαλιδίων
- Συσκευασία των 12 φιαλιδίων, 72 συριγγών ένεσης του 1 ml, 72 βελόνων σύριγγας και 144 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 12 φιαλιδίων, 72 συριγγών ένεσης με προσαρτημένη βελόνη και συσκευή προστασίας βελόνης του 1 ml και 144 επιθεμάτων καθαρισμού

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Παρασκευαστής:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

Belgique/België/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 Дойм 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 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

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

Romania

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human
Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.

Άλλες πηγές πληροφοριών

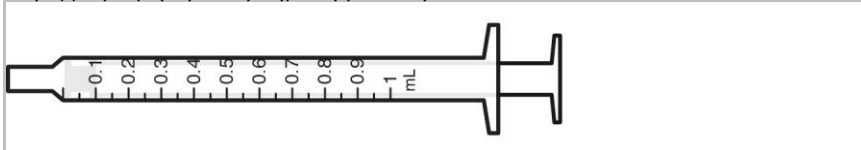
Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ INTRONA

Σύριγγα με μη προσαρτημένη βελόνη



Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση του IntronA. Παρακαλείσθε να διαβάσετε προσεκτικά τις οδηγίες και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα. Ο/Η γιατρός σας ή ο/η βοηθός του/της θα σας δώσουν οδηγίες για το πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση IntronA. Μην δοκιμάσετε να κάνετε μόνοι σας την ένεση σε εσάς παρά μόνο εάν είστε σίγουροι ότι καταλαβαίνετε τη διαδικασία και τις απαιτήσεις της αυτοένεσης.

Προετοιμασία

Συγκεντρώστε τα απαραίτητα αντικείμενα πριν ξεκινήσετε:

- ένα φιαλίδιο ενέσιμου διαλύματος IntronA,
- μία σύριγγα (για παράδειγμα του 1 ml),
- μία βελόνη για υποδόρια ένεση (για παράδειγμα 0,4 x 13 mm [27 gauge, 0,5 inch]),
- ένα επίθεμα καθαρισμού.

Πλύνετε προσεκτικά τα χέρια σας.

Μετρώντας τη δόση του IntronA

Αφαιρέστε το καπάκι από το φιαλίδιο. Εάν αυτό είναι ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, θα πρέπει να αφαιρέσετε το καπάκι μόνο όταν θα ετοιμάσετε την πρώτη δόση. Καθαρίστε το ελαστικό πόμα στο επάνω μέρος του φιαλιδίου που περιέχει το διάλυμα IntronA με ένα επίθεμα καθαρισμού.

Αφαιρέστε τη σύριγγα από το περιτύλιγμα. Μην αγγίζετε την άκρη της σύριγγας. Πάρτε τη βελόνη και τοποθετήστε την σταθερά στην άκρη της σύριγγας.

Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης χωρίς να αγγίζετε τη βελόνη και γεμίστε τη σύριγγα με αέρα σπρώχνοντας το έμβολο στο επίπεδο το οποίο αντιπροσωπεύει τη δόση σας, όπως συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό σας.

Κρατήστε το φιαλίδιο IntronA όρθιο χωρίς να αγγίζετε με τα χέρια σας το καθαρισμένο πάνω μέρος του φιαλιδίου.

Εισάγετε τη βελόνη μέσα στο φιαλίδιο που περιέχει το διάλυμα IntronA και ενέστε αέρα μέσα στο φιαλίδιο.

Γυρίστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα ανάποδα με το ένα χέρι. Βεβαιωθείτε ότι η άκρη της βελόνης βρίσκεται μέσα στο διάλυμα IntronA. Το άλλο σας χέρι θα είναι ελεύθερο να μετακινήσει το έμβολο.

Τραβήξτε προς τα πίσω αργά το έμβολο για να αναρροφήσετε τη σωστή δόση μέσα στη σύριγγα, όπως συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό σας.

Αφαιρέστε τη βελόνη από το φιαλίδιο και ελέγξτε για φυσαλίδες αέρα μέσα στη σύριγγα. Εάν δείτε οποιεσδήποτε φυσαλίδες, τραβήξτε το έμβολο ελαφρώς προς τα πίσω. Χτυπήστε ελαφρά τη σύριγγα με τη βελόνη να δείχνει προς τα επάνω, μέχρι να εξαφανιστούν οι φυσαλίδες. Ωθήστε το έμβολο αργά πίσω στη σωστή δόση.

Όγκος που πρέπει να αφαιρεθεί σύμφωνα με τη δόση:

Όγκος (ml)	Αντιστοιχούσα δόση (εκατομμύρια IU) χρησιμοποιώντας IntronA 18 εκατομμύρια IU/3 ml ενέσιμου ή προς έγχυση διαλύματος
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Επανατοποθετήστε το κάλυμμα της βελόνης και τοποθετήστε τη σύριγγα με τη βελόνη σε μια επίπεδη επιφάνεια.

Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα είναι σε θερμοκρασία δωματίου έως 25°C. Εάν το διάλυμα είναι κρύο, ζεστάνετε τη σύριγγα ανάμεσα στις παλάμες σας. Ελέγξτε το διάλυμα πριν από τη χορήγηση: θα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Μην το χρησιμοποιείτε εάν εμφανίζονται αποχρωματισμός ή σωματιδιακή ύλη. Τώρα είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση της δόσης.

Κάνοντας την ένεση με το διάλυμα

Διαλέξτε το σημείο της ένεσης. Τα καλύτερα σημεία για ένεση είναι οι ιστοί με ένα στρώμα λίπους μεταξύ του δέρματος και του μυός: μηρός, εξωτερική επιφάνεια του άνω μέρους του βραχίονα (μπορεί να χρειαστείτε τη βοήθεια άλλου ατόμου για να χρησιμοποιήσετε αυτό το σημείο), κοιλιά (εκτός από τον αφαλό ή την περίμετρο της μέσης). Εάν είστε ιδιαίτερα λεπτός/ή, χρησιμοποιήστε για την ένεση μόνο τον μηρό ή την εξωτερική επιφάνεια του βραχίονα.

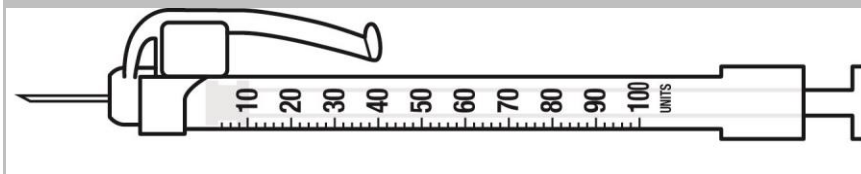
Να αλλάζετε το σημείο ένεσης κάθε φορά.

Καθαρίστε και απολυμάνετε το δέρμα όπου πρόκειται να γίνει η ένεση. Περιμένετε να στεγνώσει η περιοχή. Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης. Με το ένα χέρι πιάστε μια πτυχή χαλαρού δέρματος. Με το άλλο σας χέρι, κρατήστε τη σύριγγα όπως θα κρατούσατε ένα μολύβι. Εισάγετε τη βελόνη μέσα στο σημείο του δέρματος που έχετε πιάσει υπό γωνία 45° έως 90°. Ενέστε το διάλυμα σπρώχνοντας το έμβολο απαλά μέχρι το τέρμα. Τραβήξτε τη βελόνη κατευθείαν από το δέρμα. Πιέστε το σημείο της ένεσης με έναν μικρό επίδεσμο ή μία αποστειρωμένη γάζα για μερικά δευτερόλεπτα εάν είναι απαραίτητο. Μην κάνετε μαλάξεις στο σημείο της ένεσης. Εάν υπάρχει αιμορραγία, καλύψτε με έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο.

Το φιαλίδιο και τα υλικά της ένεσης που προορίζονται για μία μόνο χρήση πρέπει να απορρίπτονται. Πετάξτε τη σύριγγα και τη βελόνη με ασφάλεια σε έναν κλειστό περιέκτη. Για τα φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, βεβαιωθείτε ότι ξαναβάλατε το φιαλίδιο στο ψυγείο.

ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ INTRONA

Σύριγγα με προσαρτημένη βελόνη και συσκευή προστασίας βελόνης



Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση του IntronA. Παρακαλείσθε να διαβάσετε προσεκτικά τις οδηγίες και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα. Ο/Η γιατρός σας ή ο/η βοηθός του/της θα σας δώσουν οδηγίες για το πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση IntronA. Μην δοκιμάσετε να κάνετε μόνοι σας την ένεση σε εσάς παρά μόνο εάν είστε σίγουροι ότι καταλαβαίνετε τη διαδικασία και τις απαιτήσεις της αυτοένεσης.

Προετοιμασία

Συγκεντρώστε τα απαραίτητα αντικείμενα πριν ξεκινήσετε:

- ένα φιαλίδιο ενέσιμου διαλύματος IntronA,
- μία σύριγγα του 1 ml με προσαρτημένη βελόνη και συσκευή προστασίας της βελόνης (σύριγγα BD SafetyGlide),
- ένα επίθεμα καθαρισμού.

Πλύνετε προσεκτικά τα χέρια σας.

Μετρώντας τη δόση του IntronA

Αφαιρέστε το καπάκι από το φιαλίδιο. Εάν αυτό είναι ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, θα πρέπει να αφαιρέσετε το καπάκι μόνο όταν θα ετοιμάσετε την πρώτη δόση. Καθαρίστε το ελαστικό πώμα στο επάνω μέρος του φιαλιδίου που περιέχει το διάλυμα IntronA με ένα επίθεμα καθαρισμού.

Αφαιρέστε τη σύριγγα από το περιτύλιγμα. Περιστρέψτε τη συσκευή προστασίας της βελόνης σε πλάγιο προσανατολισμό ή έτσι ώστε να μπορείτε να διαβάσετε την κλίμακα.

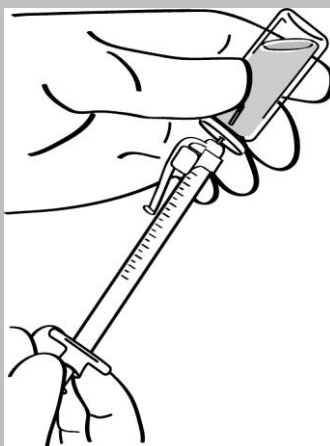
Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης χωρίς να αγγίζετε τη βελόνη και γεμίστε τη σύριγγα με αέρα σπρώχνοντας το έμβολο στο επίπεδο το οποίο αντιπροσωπεύει τη δόση σας, όπως συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό σας.

Κρατήστε το φιαλίδιο IntronA όρθιο χωρίς να αγγίζετε με τα χέρια σας το καθαρισμένο πάνω μέρος του φιαλιδίου.

Εισάγετε τη βελόνη μέσα στο φιαλίδιο που περιέχει το διάλυμα IntronA και ενέστε αέρα μέσα στο φιαλίδιο.

Γυρίστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα ανάποδα με το ένα χέρι. Βεβαιωθείτε ότι η άκρη της βελόνης βρίσκεται μέσα στο διάλυμα IntronA. Το άλλο σας χέρι θα είναι ελεύθερο να μετακινήσει το έμβολο.

Τραβήξτε προς τα πίσω αργά το έμβολο για να αναρροφήσετε τη σωστή δόση μέσα στη σύριγγα, όπως συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό σας (Διάγραμμα Α).



Διάγραμμα Α

Αφαιρέστε τη βελόνη από το φιαλίδιο και ελέγξτε για φυσαλίδες αέρα μέσα στη σύριγγα. Εάν δείτε οποιεσδήποτε φυσαλίδες, τραβήξτε το έμβολο ελαφρώς προς τα πίσω. Χτυπήστε ελαφρά τη σύριγγα με τη βελόνη να δείχνει προς τα επάνω, μέχρι να εξαφανιστούν οι φυσαλίδες. Ωθήστε το έμβολο αργά πίσω στη σωστή δόση.

Όγκος που πρέπει να αφαιρεθεί σύμφωνα με τη δόση:

Όγκος (ml)	Αντιστοιχούσα δόση (εκατομμύρια IU) χρησιμοποιώντας IntronA 18 εκατομμύρια IU/3 ml ενέσιμου ή προς έγχυση διαλύματος
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Επανατοποθετήστε το κάλυμμα της βελόνης και τοποθετήστε τη σύριγγα με τη βελόνη σε μια επίπεδη επιφάνεια.

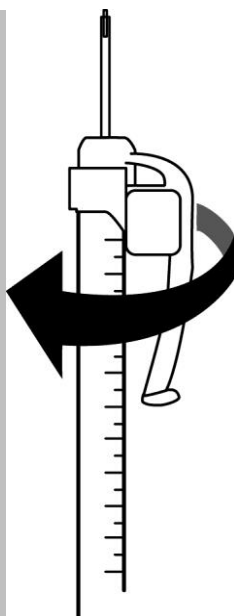
Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα είναι σε θερμοκρασία δωματίου έως 25°C. Εάν το διάλυμα είναι κρύο, ζεστάνετε τη σύριγγα ανάμεσα στις παλάμες σας. Ελέγξτε το διάλυμα πριν από τη χορήγηση: θα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Μην το χρησιμοποιείτε εάν εμφανίζονται αποχρωματισμός ή σωματιδιακή ύλη. Τώρα είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση της δόσης.

Κάνοντας την ένεση με το διάλυμα

Διαλέξτε το σημείο της ένεσης. Τα καλύτερα σημεία για ένεση είναι οι ιστοί με ένα στρώμα λίπους μεταξύ του δέρματος και του μυός: μηρός, εξωτερική επιφάνεια του άνω μέρους του βραχίονα (μπορεί να χρειαστείτε τη βοήθεια άλλου ατόμου για να χρησιμοποιήσετε αυτό το σημείο), κοιλιά (εκτός από τον αφαλό ή την περίμετρο της μέσης). Εάν είστε ιδιαίτερα λεπτός/ή, χρησιμοποιήστε για την ένεση μόνο τον μηρό ή την εξωτερική επιφάνεια του βραχίονα.

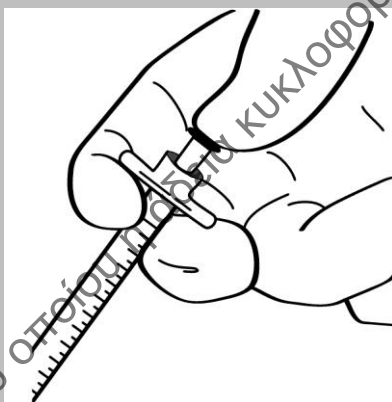
Να αλλάζετε το σημείο ένεσης κάθε φορά.

Καθαρίστε και απολυμάνετε το δέρμα όπου πρόκειται να γίνει η ένεση. Περιμένετε να στεγνώσει η περιοχή. Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης. Για ευκολία του χρήστη, η συσκευή προστασίας της βελόνης μπορεί να περιστρέφεται ώστε να διευκολύνεται η ένεση (Διάγραμμα Β).



Διάγραμμα Β

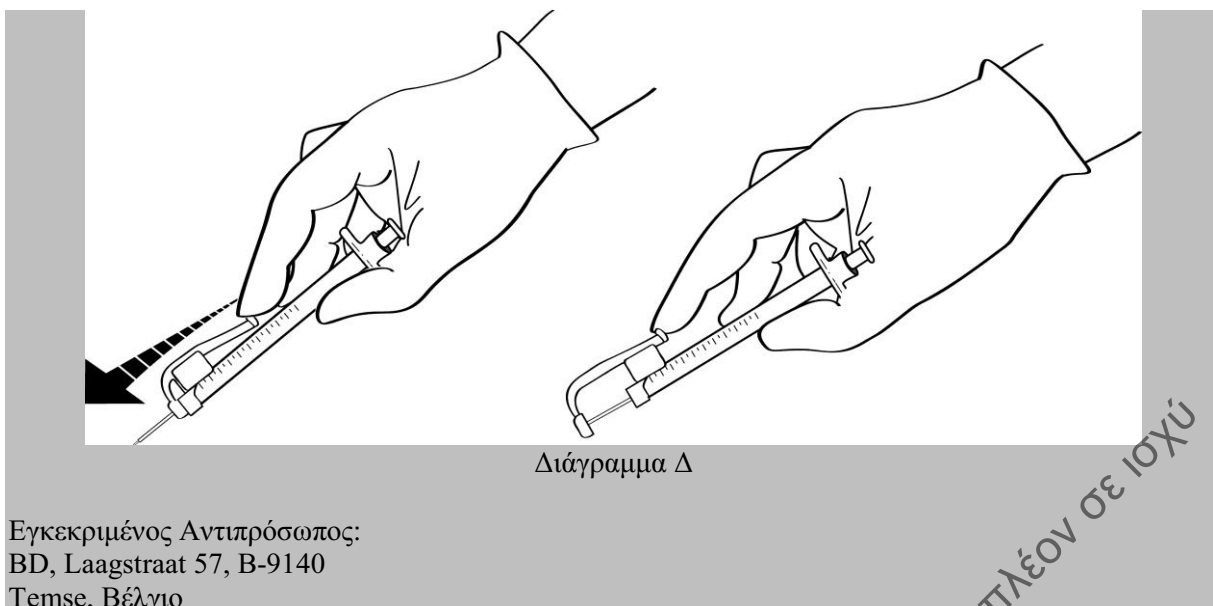
Με το ένα χέρι πιάστε μια πτυχή χαλαρού δέρματος. Με το άλλο σας χέρι, κρατήστε τη σύριγγα όπως θα κρατούσατε ένα μολύβι. Εισάγετε τη βελόνη μέσα στο σημείο του δέρματος που έχετε πιάσει υπό γωνία 45° έως 90°. Ενέστε το διάλυμα σπρώχνοντας το έμβολο απαλά μέχρι το τέρμα (Διάγραμμα Γ).



Διάγραμμα Γ

Τραβήξτε τη βελόνη κατευθείαν από το δέρμα. Πιέστε το σημείο της ένεσης με έναν μικρό επίδεσμο ή μία αποστειρωμένη γάζα για μερικά δευτερόλεπτα εάν είναι απαραίτητο. Μην κάνετε μαλάξεις στο σημείο της ένεσης. Εάν υπάρχει αιμορραγία, καλύψτε με έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο.

Το φιαλίδιο και τα υλικά της ένεσης που προορίζονται για μία μόνο χρήση πρέπει να απορρίπτονται. Ενεργοποιήστε τον Μηχανισμό Ασφάλειας της σύριγγας μετά από την αφαίρεση από το σημείο της ένεσης, μετακινώντας τη ράβδο ώθησης εντελώς μπροστά μέχρι να επεκταθεί πλήρως και να καλυφθεί η άκρη της βελόνης (Διάγραμμα Δ). Επιβεβαιώστε οπτικά ότι η ράβδος ώθησης έχει προωθηθεί πλήρως και ότι η άκρη της βελόνης έχει καλυφθεί. Εάν δεν μπορείτε να ενεργοποιήσετε τον μηχανισμό, απορρίψτε αμέσως μέσα σε έναν εγκεκριμένο συλλέκτη αιχμηρών αντικειμένων. Πετάξτε τη σύριγγα με την προσαρτημένη βελόνη με ασφάλεια σε έναν κλειστό περιέκτη. Για τα φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, βεβαιωθείτε ότι ξαναβάλατε το φιαλίδιο στο ψυγείο.



Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

IntronA 25 εκατομμύρια IU/2,5 ml ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα ιντερφερόνη άλφα-2b

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το IntronA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το IntronA
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το IntronA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το IntronA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το IntronA και ποια είναι η χρήση του

Το IntronA (ιντερφερόνη άλφα-2b) τροποποιεί την ανταπόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος ώστε να βοηθήσει στην καταπολέμηση λοιμώξεων και σοβαρών ασθενειών.

Το IntronA χρησιμοποιείται σε ενήλικες ασθενείς για να θεραπεύσει ορισμένες διαταραχές που επηρεάζουν το αίμα, τον μυελό των οστών, τους λεμφαδένες ή το δέρμα και μπορεί να επεκταθεί μέσα στο σώμα. Συμπεριλαμβάνονται λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων, χρόνια μυελογενής λευχαιμία, πολλαπλό μυέλωμα, οξώδη λεμφώματα, καρκινοειδής όγκος και κακήθες μελάνωμα.

Το IntronA χρησιμοποιείται επίσης σε ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β ή C που είναι ιογενείς λοιμώξεις του ήπατος.

Το IntronA χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και εφήβους που έχουν χρόνια ηπατίτιδα C που δεν έχουν προηγούμενα θεραπευθεί.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το IntronA

Μην χρησιμοποιήσετε το IntronA

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ιντερφερόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν εσείς έχετε σοβαρή καρδιακή ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε πρόβλημα στη νεφρική ή ηπατική λειτουργία.
- εάν εσείς έχετε προχωρημένη μη αντιρροπούμενη (μη ελεγχόμενη) ηπατική ασθένεια.
- εάν εσείς έχετε ηπατίτιδα και έχετε πρόσφατα αντιμετωπισθεί θεραπευτικά με φάρμακα που καταστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα (άλλες από τη βραχυχρόνια θεραπεία με φάρμακα τύπου κορτιζόνης).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό επιληπτικών κρίσεων (σπασμών).
- εάν εσείς έχετε ιστορικό αυτοάνοσης νόσου, ή είχατε κάνει μεταμόσχευση οργάνου και παίρνετε φάρμακο που καταστέλλει το ανοσοποιητικό σας σύστημα (το ανοσοποιητικό σας σύστημα βοηθά ώστε να σας προστατεύει από λοίμωξη).

- εάν έχετε θυρεοειδική νόσο που δεν είναι καλά ελεγχόμενη.
- εάν λαμβάνετε θεραπεία με τελμπιβουδίνη (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και IntronA»).

Παιδιά και έφηβοι:

- εάν είχατε σοβαρά νευρικά ή διανοητικά προβλήματα, όπως σοβαρή κατάθλιψη ή σκέψεις αυτοκτονίας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το IntronA

- εάν εσείς είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος (βλ. παράγραφο «Κύηση και θηλασμός»).
- εάν λαμβάνετε θεραπεία για ψυχική νόσο ή λάβατε θεραπεία στο παρελθόν για οποιαδήποτε άλλη νευρική ή ψυχική διαταραχή, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης (όπως αισθήματα θλίψης, κατάρκειας) ή αυτοκτονική ή ανθρωποκτονική συμπεριφορά (βλ. παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Η χρήση ιντερφερόνης άλφα-2b σε παιδιά και εφήβους με ύπαρξη ή ιστορικό σοβαρών ψυχιατρικών καταστάσεων αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο «Μην χρησιμοποιήσετε το IntronA»).
- εάν έχετε κίρρωση ή άλλα ηπατικά προβλήματα (εκτός από ηπατίτιδα B ή C).
- εάν εσείς έχετε ψωρίαση, μπορεί να χειροτερεύσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA.
- σε περίπτωση που παίρνετε IntronA, μπορεί προσωρινά να διατρέχετε μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσετε λοίμωξη. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας εάν νομίζετε ότι εμφανίζετε μια λοίμωξη.
- σε περίπτωση που εμφανίζετε συμπτώματα συνδεδεμένα με ένα κρυολόγημα ή άλλη αναπνευστική λοίμωξη, όπως πυρετό, βήχα ή κάποια δυσκολία στην αναπνοή, ενημερώστε το γιατρό σας.
- εάν εσείς παρατηρήσετε ασυνήθιστη αιμορραγία ή μελανές εστίες στο δέρμα, ελέγξτε το με το γιατρό σας αμέσως.
- εάν εσείς εμφανίσετε συμπτώματα σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης (όπως δυσκολία στην αναπνοή, συριγμό ή κνίδωση) κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτό το φάρμακο αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.
- εάν εσείς επίσης υποβάλλεστε σε θεραπεία για HIV (βλ. παράγραφο «Άλλα φάρμακα και IntronA»).
- εάν έχετε επί του παρόντος ή είχατε προηγουμένως λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας B, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να σας παρακολουθήσει πιο στενά.
- εάν έχετε δεχθεί μεταμόσχευση οργάνου, είτε νεφρού ή ήπατος, η θεραπεία με ιντερφερόνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης. Συζητήστε το σίγουρα με τον γιατρό σας.

Διαταραχές των οδόντων και των ούλων, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια οδόντων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν συνδυασμένη θεραπεία IntronA και ριμπαβιρίνης. Επιπλέον, η ξηροστομία μπορεί να έχει βλαβερή επίδραση στους οδόντες και στους βλεννογόνιους υμένες του στόματος κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με το συνδυασμό IntronA και ριμπαβιρίνης. Θα πρέπει να βουρτσίζετε τα δόντια σας επιμελώς δύο φορές την ημέρα και να έχετε τακτικές οδοντιατρικές εξετάσεις. Επιπλέον ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν έμετο. Εάν έχετε αυτή την αντίδραση, βεβαιωθείτε ότι μετά ξεπλύνετε επιμελώς το στόμα σας.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είχατε ποτέ καρδιακή προσβολή ή κάποιο καρδιακό πρόβλημα, εάν έχετε ιστορικό αναπνευστικών διαταραχών ή πνευμονίας, προβλήματα με την πήξη του αίματος, κατάσταση του ήπατος, θυρεοειδικά προβλήματα, διαβήτη, ή υψηλή ή χαμηλή πίεση.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε ποτέ αντιμετωπισθεί θεραπευτικά για κατάθλιψη ή οποιαδήποτε άλλη ψυχιατρική διαταραχή, σύγχυση, απώλεια συνείδησης, σκέψεις αυτοκτονίας ή απόπειρα αυτοκτονίας ή έχετε ιστορικό κατάχρησης ουσιών (π.χ. αλκοόλ ή ναρκωτικά).

Βεβαιωθείτε ότι ενημερώσατε το γιατρό σας εάν παίρνετε το Κινέζικο φυτικό φάρμακο shosaikoto.

Άλλα φάρμακα και IntronA

Το IntronA θα προσθέσει στις επιδράσεις των ουσιών που καταστέλλουν το νευρικό σας σύστημα, πιθανά προκαλώντας υπνηλία. Γι' αυτό, συζητήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σχετικά με τη λήψη αλκοολούχων ποτών ή υπνωτικών χαπιών, ηρεμιστικών ή φαρμάκων για ισχυρό πόνο.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παίρνετε θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη για άσθμα, και για όλα τα άλλα φάρμακα που παίρνετε, ή που έχετε πάρει πρόσφατα, ακόμα και αυτά που δεν συνταγογραφούνται καθώς η δόση μερικών φαρμάκων μπορεί να πρέπει να προσαρμοστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA.

Ασθενείς που επίσης έχουν HIV λοίμωξη: Η γαλακτική οξέωση και η επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας είναι παρενέργειες που σχετίζονται με την Υψηλής Δραστηρότητας Αντι-Ρετροϊκή Αγωγή (HAART), θεραπεία κατά του HIV. Αν λαμβάνετε HAART, η προσθήκη IntronA και ριμπαβιρίνης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για γαλακτική οξέωση και ηπατική ανεπάρκεια. Ο γιατρός σας θα επιτηρεί για ενδείξεις και συμπτώματα αυτών των παρενεργειών (Παρακαλούμε βεβαιωθείτε ότι διαβάσατε το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη της ριμπαβιρίνης). Επιπροσθέτως, ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμένη θεραπεία με IntronA και ριμπαβιρίνη και ζιδοβουδίνη μπορεί να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναιμίας (χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων).

Εάν παίρνετε τελμιπιδουδίνη μαζί με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2a ή οποιονδήποτε τύπο ενέσιμου προϊόντος ιντερφερόνης, ο κίνδυνος να αναπτύξετε περιφερική νευροπάθεια (μούδιασμα, αισθήματα μυρμηγκιάσματος και/ή καύσου στα χέρια και/ή στα πόδια) είναι υψηλότερος. Αυτά τα συμβλήματα μπορεί επίσης να είναι πιο σοβαρά. Συνεπώς, ο συνδυασμός του IntronA με τελμιπιδουδίνη αντενδείκνυται.

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Το IntronA με τροφή και ποτό και οινόπνευμα/αλκοόλη

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με IntronA, ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να πίνετε περισσότερα υγρά για να βοηθήσει να προληφθεί η πτώση της πίεσης του αίματος.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Σε μελέτες σε έγκυα πειραματόζωα, οι ιντερφερόνες έχουν μερικές φορές προκαλέσει αποβολές των εμβρύων. Η επίδραση στην ανθρώπινη εγκυμοσύνη δεν είναι γνωστή.

Εάν σας έχει συνταγογραφηθεί IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, η ριμπαβιρίνη μπορεί να βλάψει πολύ ένα αγέννητο παιδί, γι' αυτό και οι άρρενες και οι θήλειες ασθενείς πρέπει να παίρνουν ειδικές προφυλάξεις στην ερωτική τους δραστηριότητα εάν υπάρχει πιθανότητα να λάβει χώρα εγκυμοσύνη:

- εάν εσείς είστε **κορίτσι** ή **γυναίκα** σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να έχετε μια αρνητική δοκιμασία εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 4 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.

- εάν εσείς είστε **άνδρας** που παίρνει ριμπαβιρίνη, μην έχετε ερωτική επαφή με μια έγκυο γυναίκα εκτός και εάν χρησιμοποιείτε προφυλακτικό. Αυτό θα μειώσει την πιθανότητα η ριμπαβιρίνη να μείνει στο σώμα της γυναίκας. Εάν η γυναίκα σύντροφός σας δεν είναι έγκυος αλλά είναι σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να ελέγχεται για εγκυμοσύνη κάθε μήνα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας. Εάν εσείς είστε άνδρας ασθενής, εσείς ή η σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε μια αποτελεσματική αντισυλληπτική μέθοδο κατά την περίοδο που παίρνετε ριμπαβιρίνη και για 7 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Αυτό μπορεί να συζητηθεί με το γιατρό σας.

Δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο βρίσκεται στο ανθρώπινο γάλα. Συνεπώς, μη θηλάζετε ένα νεογνό εάν λαμβάνετε IntronA. Σε συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη, δώστε προσοχή στα αντίστοιχα πληροφοριακά κείμενα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ριμπαβιρίνη.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα εάν αισθάνεστε υπνηλία, είστε κουρασμένος ή σε σύγχυση από τη χρήση αυτού του φαρμάκου.

Το **IntronA** περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 2,5 ml, δηλ. είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το IntronA

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει το IntronA ειδικά για εσάς και την παρούσα κατάστασή σας. Μη μοιράζετε αυτό το φάρμακο με κανέναν άλλο.

Ο γιατρός σας έχει καθορίσει την ακριβή δοσολογία για χορήγηση του IntronA σύμφωνα με τις ατομικές σας ανάγκες. Η δοσολογία θα ποικίλει σύμφωνα με τη νόσο που αντιμετωπίζεται.

Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση IntronA, βεβαιωθείτε ότι η δόση που σας συνταγογραφήθηκε περιέχεται επακριβώς στη συσκευασία του φαρμάκου που λαμβάνετε. Οι δόσεις που πρέπει να χορηγούνται τρεις φορές την εβδομάδα χορηγούνται με τον καλύτερο τρόπο κάθε δεύτερη μέρα.

Ακολουθεί η συνήθης δόση έναρξης για κάθε κατάσταση. Βέβαια, οι εξατομικευμένες δόσεις ποικίλουν και ο γιατρός μπορεί να αλλάξει τη δόση σας με βάση τις ειδικές σας ανάγκες.

Χρόνια ηπατίτιδα B: 5 έως 10 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Χρόνια ηπατίτιδα C: *Ενήλικες* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη ημέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη ή μόνο. *Παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και έφηβοι* – 3 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη ημέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη (παρακαλώ βλ. επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης της ριμπαβιρίνης).

Λευχαιμία εκ τριχωτών κυττάρων: 2 εκατομμύρια IU/m² 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Χρόνια μυελογενής λευχαιμία: 4-5 εκατομμύρια IU/m² με υποδόρια ένεση ημερησίως (κάτω από το δέρμα).

Πολυπλό μυέλωμα: 3 εκατομμύρια IU/m² 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Οζώδες λέμφωμα: Σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, 5 εκατομμύρια IU 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Καρκινοειδής όγκος: 5 εκατομμύρια IU, 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη μέρα) με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Κακόηθες Μελάνωμα: Θεραπεία επαγωγής: 20 εκατομμύρια IU/m², ενδοφλεβίως, χορηγούμενα ημερησίως για 5 ημέρες την εβδομάδα για μια περίοδο 4 εβδομάδων. Θεραπεία συντήρησης: 10 εκατομμύρια IU/m², 3 φορές την εβδομάδα (κάθε δεύτερη ημέρα) χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει μια διαφορετική δόση του IntronA μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (π.χ. κυτταραβίνη, ριμπαβιρίνη). Εάν και έχει συνταγογραφηθεί IntronA σε συνδυασμό με άλλο φάρμακο, για περισσότερες πληροφορίες παρακαλούμε απευθυνθείτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμάκου που θα χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό. Ο γιατρός σας θα προσδιορίσει το επακριβές δοσολογικό σχήμα τον τρόπο αγωγής σύμφωνα με τις ανάγκες σας. Εάν έχετε την εντύπωση ότι η δράση του IntronA είναι είτε υπερβολικά ισχυρή, είτε υπερβολικά αδύνατη, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Υποδόρια χρήση:

Το IntronA συνήθως προορίζεται για υποδόρια χρήση. Αυτό σημαίνει ότι το IntronA ενίεται με μια κοντή βελόνη σύριγγας στον λιπώδη ιστό, ακριβώς κάτω από το δέρμα. Εάν ενίετε μόνοι σας αυτό το φάρμακο, θα σας δοθούν οδηγίες για το πως να ετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση υποδορίως. Λεπτομερείς οδηγίες για την υποδόρια χορήγηση παρέχονται με αυτό το φύλλο οδηγιών (βλ. παράγραφο «ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ INTRONA» στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών).

Ενδοφλέβια έγχυση:

Η έγχυση θα παρασκευασθεί αμέσως πριν από τη χρήση. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί φιαλίδιο οποιουδήποτε μεγέθους για να μετρηθεί η απαιτούμενη δόση, όμως η τελική συγκέντρωση της ιντερφερόνης στο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, δεν θα πρέπει να είναι μικρότερη από 0,3 εκατομμύρια IU/ml. Η κατάλληλη δόση IntronA αναρροφάται από το φιαλίδιο, προστίθεται σε 50 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9 %) σε σάκκο από PVC ή σε γυάλινη φιάλη για ενδοφλέβια χρήση και χορηγείται μέσα σε 20 λεπτά.

Κανένα άλλο φαρμακευτικό προϊόν δεν μπορεί να εγχυθεί ταυτόχρονα με το IntronA.

Χορηγείται μία δόση IntronA κάθε προγραμματισμένη ημέρα. Το IntronA χορηγείται είτε ημερησίως (5 ή 7 φορές την εβδομάδα), ή τρεις φορές την εβδομάδα, κάθε δεύτερη ημέρα, για παράδειγμα Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή. Οι ιντερφερόνες μπορεί να προκαλέσουν ασυνήθιστη κόπωση. Εάν κάνετε μόνοι σας την ένεση αυτού του φαρμάκου, ή το δίνετε σε ένα παιδί, χρησιμοποιήστε το την ώρα της κατάκλισης.

Χρησιμοποιείτε το IntronA, επακριβώς όπως συνταγογραφήθηκε από το γιατρό σας. Μην υπερβαίνετε τη συστηθείσα δοσολογία και να παίρνετε το IntronA για όσο χρονικό διάστημα έχει συνταγογραφηθεί.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση IntronA από την κανονική

Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή επαγγελματία υγείας το συντομότερο δυνατόν.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το IntronA

Εάν χορηγείτε μόνοι σας τη θεραπεία, ή εάν φροντίζετε ένα παιδί που παίρνει IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ενέστε τη συνιστώμενη δόση αμέσως μόλις το θυμηθείτε και συνεχίστε τη θεραπεία ως συνήθως. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Εάν έχει προγραμματισθεί να ενίετε αυτό το φάρμακο κάθε μέρα, και κατά λάθος χάσετε τη δόση της μίας ημέρας, συνεχίστε τη θεραπεία στη συνηθισμένη δόση την επόμενη ημέρα. Επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό εάν χρειαστεί.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αν και μπορεί να μην εμφανισθούν όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες, εάν εμφανισθούν μπορεί να χρειασθούν ιατρική φροντίδα.

Ψυχιατρικές και από το κεντρικό νευρικό σύστημα:

Ορισμένοι άνθρωποι παθαίνουν κατάθλιψη όταν παίρνουν IntronA μόνο ή σε θεραπεία συνδυασμού με ριμπαβιρίνη, και σε ορισμένες περιπτώσεις κάποιοι είχαν σκέψεις για απειλή της ζωής των άλλων, σκέψεις αυτοκτονίας ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων). Ορισμένοι ασθενείς έχουν όντως αυτοκτονήσει. Φροντίστε να αναζητήσετε επείγουσα φροντίδα αν παρατηρήσετε ότι γίνεστε καταθλιπτικοί ή έχετε σκέψεις αυτοκτονίας ή αλλαγή στη συμπεριφορά σας. Ίσως να θελήσετε να ζητήσετε από ένα μέλος της οικογενείας ή κοντινό φίλο να σας βοηθήσει να μείνετε σε εγρήγορση σε συμπτώματα κατάθλιψης ή αλλαγές στη συμπεριφορά σας.

Τα παιδιά και οι έφηβοι είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στο να αναπτύσσουν κατάθλιψη κατά τη θεραπεία με IntronA και ριμπαβιρίνη. Αμέσως ελάτε σε επαφή με το γιατρό σας ή αναζητήστε επείγουσα θεραπεία εάν επιδεικνύουν οποιαδήποτε ασυνήθιστα συμπτώματα συμπεριφοράς, αίσθημα κατάθλιψης ή αίσθημα ότι θέλουν να βλάψουν τον εαυτό τους ή τους άλλους.

Ανάπτυξη και εξέλιξη (παιδιά και έφηβοι):

Κατά τη διάρκεια του ενός έτους θεραπείας με IntronA σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, ορισμένα παιδιά και έφηβοι δεν αναπτύχθηκαν ή δεν απόκτησαν επιπλέον βάρος στο βαθμό που αναμενόταν. Ορισμένα παιδιά δεν έφτασαν στο αναμενόμενο ύψος τους εντός 10-12 ετών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Εάν συμβεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, σταματήστε να λαμβάνετε IntronA και πείτε το αμέσως στο γιατρό σας ή πηγαίνετε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών στο πλησιέστερο νοσοκομείο:

- διόγκωση στα χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, εξάνθημα, λιποθυμία.

Αυτές είναι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Εάν τις έχετε, μπορεί να έχετε μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση στο IntronA. Μπορεί να απαιτηθεί επείγουσα ιατρική αντιμετώπιση ή εισαγωγή στο νοσοκομείο. Αυτές οι πολύ σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πολύ σπάνιες.

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανιστεί κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- θωρακικός πόνος ή επίμονος και σοβαρός βήχας, ακατάστατοι ή γρήγοροι καρδιακοί κτύποι, δύσπνοια, σύγχυση, δυσκολία παραμονής σε εγρήγορση, μούδιασμα ή αίσθημα μυρμηκιάσεων ή πόνος στα χέρια ή τα πόδια, επιληπτικές κρίσεις (σπασμοί), προβλήματα στον ύπνο, τη σκέψη ή τη συγκέντρωση, τροποποιημένη ψυχική κατάσταση, σκέψεις αυτοκτονίας, απόπειρα αυτοκτονίας, αλλαγμένη συμπεριφορά ή επιθετική συμπεριφορά (μερικές φορές κατευθυνόμενη εναντίον άλλων), παραισθήσεις, σοβαρός στομαχικός πόνος, μαύρα κόπρανα ή που μοιάζουν με πίσσα, σοβαρή αιμορραγία από τη μύτη, ωχρότητα με κέρινο χρώμα, υψηλό επίπεδο σακχάρων στο αίμα, πυρετός ή ρίγη που αρχίζουν μετά από λίγες εβδομάδες θεραπείας, πόνοι χαμηλά στην πλάτη ή στα πλάγια, δύσκολη ούρηση, προβλήματα με τα μάτια σας ή με την όρασή σας ή την ακοή, απώλεια ακοής, σοβαρό ή επώδυνο ερύθημα ή βλάβες του δέρματος ή των βλεννογόνων.

Αυτά μπορεί να σημαίνουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να απαιτούν επείγουσα ιατρική φροντίδα. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το αίμα σας ώστε να βεβαιωθεί ότι ο αριθμός των λευκών σας αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που καταπολεμούν τις λοιμώξεις) των ερυθρών αιμοσφαιρίων (τα κύτταρα που μεταφέρουν σίδηρο και οξυγόνο), των αιμοπεταλίων (τα κύτταρα που βοηθούν την πήξη του αίματος), καθώς και τα επίπεδα άλλων εργαστηριακών τιμών βρίσκονται εντός των αποδεκτών ορίων. Έχει αναφερθεί μέτρια και συνήθως αναστρέψιμη μείωση και στα τρία έμμορφα στοιχεία του αίματος-λευκοκύτταρα, ερυθροκύτταρα και αιμοπετάλια.

Στην αρχή της θεραπείας με IntronA, μπορεί να εμφανίσετε αντίδραση που μοιάζει με γρίπη, με πυρετό, κούραση, πονοκέφαλο, μυϊκό πόνο, πόνο στις αρθρώσεις και ρίγη. Ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει να λάβετε παρακεταμόλη εάν εμφανίσετε τέτοια συμπτώματα.

Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παρακάτω είναι ομαδοποιημένες κατά συχνότητα εμφάνισης:

Πολύ συχνές	(επηρεάζουν περισσότερους από 1 χρήστη στους 10)
Συχνές	(επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 100)
Όχι συχνές	(επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 1.000)
Σπάνιες	(επηρεάζουν 1 έως 10 χρήστες στους 10.000)
Πολύ σπάνιες	(επηρεάζουν λιγότερους από 1 χρήστη στους 10.000)
Μη γνωστές	(η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Έχουν αναφερθεί οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες:

πόνος, οίδημα και ερυθρότητα ή δερματική βλάβη στο σημείο της ένεσης, τριχόπτωση, ζάλη, αλλαγές στην όρεξη, στομαχικοί ή κοιλιακοί πόνοι, διάρροια, ναυτία (τάση προς έμετο), ιογενής λοίμωξη, κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία, άγχος, πονόλαιμος και επώδυνη κατάποση, κόπωση, κρυάδες/ρίγη, πυρετός, γριπώδης αντίδραση, αίσθημα γενικής δυσανεξίας, πονοκέφαλοι, απώλεια βάρους, έμετος, ευερεθιστότητα, αδυναμία, αλλαγές της διάθεσης, βήχας (μερικές φορές σοβαρός), δύσπνοια, φαγούρα, ξηροδερμία, εξάνθημα, ξαφνικός και σοβαρός μυϊκός πόνος, πόνος στις αρθρώσεις, μυοσκελετικός πόνος, αλλαγές στις εργαστηριακές τιμές του αίματος συμπεριλαμβανομένου του μειωμένου αριθμού λευκοκυττάρων. Μερικά παιδιά είχαν μείωση στο ρυθμό ανάπτυξής τους (ύψος και βάρος).

Συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

δίψα, αφυδάτωση, υψηλή αρτηριακή πίεση, ημικρανίες, διογκωμένοι αδένες, εξάψεις, προβλήματα στην έμμηνο ρύση, μειωμένη σεξουαλική διάθεση, κολπικό πρόβλημα, πόνος στο μαστό, πόνος στους όρχεις, προβλήματα με το θυρεοειδή αδέν, ερεθισμένα ούλα, ξηροστομία, ερεθισμός ή πληγές στο στόμα ή τη γλώσσα, πονόδοντος ή οδοντικές διαταραχές, απλός έρπης (πυρετός με φυσαλίδες), αλλαγή στη γεύση, στομαχικές διαταραχές, δυσπεψία (κάψιμο στο στομάχι), δυσκοιλιότητα, διόγκωση του ήπατος (ηπατικά προβλήματα, μερικές φορές σοβαρά), μαλακά κόπρανα, νυχτερινή διούρηση στα παιδιά, φλεγμονή των παραρρινικών κόλπων, βρογχίτιδα, πόνος στα μάτια, προβλήματα με τους δακρυϊκούς πόρους, επιπεφυκίτιδα («κόκκινα μάτια»), διέγερση, υπνηλία, υπνοβασία, πρόβλημα με τη συμπεριφορά, νευρικότητα, μύτη κλεισμένη ή που τρέχει, φτέρνισμα, γρήγορη αναπνοή, ξηρότητα ή ερυθρότητα του δέρματος, μώλωπες, πρόβλημα με το δέρμα ή τα νύχια, ψωρίαση (νέα ή επιδεινωθείσα), αυξημένη εφίδρωση, αυξημένη ανάγκη διούρησης, ελαφρύ τρέμουλο, μειωμένη ευαισθησία στο άγγιγμα, αρθρίτιδα.

Όχι συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

βακτηριακή λοίμωξη, αίσθημα μούδιασματος και περικαρδίτιδα (φλεγμονή του περιβλήματος της καρδιάς).

Σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

πνευμονία

Πολύ σπάνια αναφερόμενες ανεπιθύμητες

χαμηλή αρτηριακή πίεση, πρήξιμο προσώπου, διαβήτης, κράμπες στα πόδια, πόνος στην πλάτη, νεφρικά προβλήματα, νευρική βλάβη, ούλα που αιμορραγούν, απλαστική αναιμία. Έχει αναφερθεί αιμική απλασία της ερυθράς σειράς, μια κατάσταση όπου το σώμα σταμάτησε ή μείωσε την παραγωγή των ερυθροκυττάρων. Αυτό προκαλεί σοβαρή αναιμία, συμπτώματα της οποίας θα περιλάμβαναν ασυνήθη κόουραση και έλλειψη ενέργειας.

Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί σαρκοείδωση (μια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από επίμονο πυρετό, απώλεια βάρους, πόνο στις αρθρώσεις και διόγκωση, δερματικές βλάβες και πρησμένους αδένες). Απώλεια συνείδησης έχει συμβεί πολύ σπάνια, κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς θεραπευόμενους με υψηλές δόσεις. Περιπτώσεις εγκεφαλικού (εγκεφαλοαγγειακά επεισόδια) έχουν αναφερθεί. Αναφέρατε αμέσως στο γιατρό σας εάν έχετε κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

Μη γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες

Έχουν αναφερθεί περιοδοντικές (που επηρεάζουν τα ούλα) και οδοντικές διαταραχές, αλλαγή στο χρώμα της γλώσσας, μεταβληθείσα νοητική κατάσταση, απώλεια συνείδησης, οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της κνίδωσης (εξάνθημα), αγγειοοίδημα (διόγκωση στα

χέρια, τα πόδια, τους αστραγάλους, το πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το φάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή), βρογχοσπασμική και αναφυλαξία (μια σοβαρή, αλλεργική αντίδραση όλου του σώματος), αλλά η συχνότητά τους είναι άγνωστη.

Επιπροσθέτως, έχουν αναφερθεί με τη χρήση του IntronA σύνδρομο Vogt-Koyanagi-Harada (μια αυτοάνοση φλεγμονώδης διαταραχή που επηρεάζει τα μάτια, το δέρμα και τις μεμβράνες των αυτιών, του εγκεφάλου και του ωτιαίου μυελού), σκέψεις για απειλή της ζωής των άλλων, μανία (υπερβολικός ή παράλογος ενθουσιασμός), διπολικές διαταραχές (διαταραχές διάθεσης που χαρακτηρίζονται από επεισόδια εναλλαγής λύπης και έξαψης), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, περικαρδιακή συλλογή (μια συλλογή υγρών που αναπτύσσεται μεταξύ του περικαρδίου (το περίβλημα της καρδιάς) και της ίδιας της καρδιάς), πνευμονική ίνωση (ουλές των πνευμόνων) και επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας B σε ασθενείς με συν-λοίμωξη HCV/HBV (υποτροπή της νόσου της ηπατίτιδας B).

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση – νόσος που χαρακτηρίζεται από σοβαρή στένωση των αιμοφόρων αγγείων των πνευμόνων με αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης των αιμοφόρων αγγείων που μεταφέρουν το αίμα από την καρδιά στους πνεύμονες. Η νόσος αυτή ενδέχεται να εμφανιστεί ιδίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου όπως λοίμωξη HIV ή σοβαρά ηπατικά προβλήματα (κίρρωση). Η ανεπιθύμητη ενέργεια ενδέχεται να εμφανιστεί σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνήθως αρκετούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας με IntronA.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το IntronA

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Για μικρής διάρκειας ταξίδια, το διάλυμα μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου σε θερμοκρασία ίση ή μικρότερη των 25°C για μια περίοδο επτά ημερών πριν από τη χρήση. Το IntronA μπορεί να ξαναμπει στο ψυγείο οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου των επτά ημερών. Εάν το φάρμακο δεν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της περιόδου των επτά ημερών, πρέπει να απορρίπτεται.

Εφ' όσον ανοιχθεί το φάρμακο μπορεί να φυλαχθεί το πολύ για 28 ημέρες σε 2°C – 8°C.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε αλλαγές στην εμφάνιση του IntronA.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το IntronA

- Η δραστική ουσία είναι ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα-2b. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 25 εκατομμύρια IU σε 2,5 ml διαλύματος.
- Τα άλλα συστατικά είναι άνδρο φωσφορικό δινάτριο, δισόξινο μονοϋδρικό φωσφορικό νάτριο, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, χλωριούχο νάτριο, μ-κρεσόλη, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

- Ένα ml διαλύματος περιέχει 10 εκατομμύρια IU ιντερφερόνης άλφα-2b

Εμφάνιση του IntronA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το IntronA παρουσιάζεται ως ενέσιμο ή προς έγχυση διάλυμα.

Το διαυγές και άχρωμο διάλυμα περιέχεται σε ένα φιαλίδιο από γυαλί.

Το IntronA είναι διαθέσιμο σε δώδεκα διαφορετικές συσκευασίες:

- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου
- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου, 6 συριγγών ένεσης του 1 ml, 6 βελόνων σύριγγας και 12 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου, 6 συριγγών ένεσης με προσαρτημένη βελόνη και συσκευή προστασίας βελόνης του 1 ml και 12 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία του 1 φιαλιδίου, 6 συριγγών ένεσης με προσαρτημένη βελόνη του 1 ml και 12 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 2 φιαλιδίων
- Συσκευασία των 2 φιαλιδίων, 12 συριγγών ένεσης του 1 ml, 12 βελόνων σύριγγας και 24 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 2 φιαλιδίων, 12 συριγγών ένεσης με προσαρτημένη βελόνη και συσκευή προστασίας βελόνης του 1 ml και 24 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 2 φιαλιδίων, 12 συριγγών ένεσης με προσαρτημένη βελόνη του 1 ml και 24 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 12 φιαλιδίων
- Συσκευασία των 12 φιαλιδίων, 72 συριγγών ένεσης του 1 ml, 72 βελόνων σύριγγας και 144 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 12 φιαλιδίων, 72 συριγγών ένεσης με προσαρτημένη βελόνη και συσκευή προστασίας βελόνης του 1 ml και 144 επιθεμάτων καθαρισμού
- Συσκευασία των 12 φιαλιδίων, 72 συριγγών ένεσης με προσαρτημένη βελόνη του 1 ml και 144 επιθεμάτων καθαρισμού

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Παρασκευαστής:

SP Labo N.V.
 Industriepark 30
 B-2220 Heist-op-den-Berg
 Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

Belgique/België/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 53 00
 hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme 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: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.

Άλλες πηγές πληροφοριών

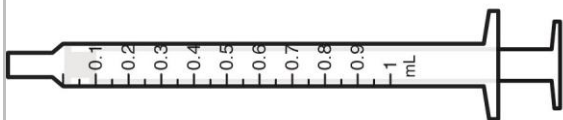
Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ INTRONΑ

Σύριγγα με μη προσαρτημένη βελόνη



Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση του IntronA. Παρακαλείσθε να διαβάσετε προσεκτικά τις οδηγίες και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα. Ο/Η γιατρός σας ή ο/η βοηθός του/της θα σας δώσουν οδηγίες για το πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση IntronA. Μην δοκιμάσετε να κάνετε μόνοι σας την ένεση σε εσάς παρά μόνο εάν είστε σίγουροι ότι καταλαβαίνετε τη διαδικασία και τις απαιτήσεις της αυτοένεσης.

Προετοιμασία

Συγκεντρώστε τα απαραίτητα αντικείμενα πριν ξεκινήσετε:

- ένα φιαλίδιο ενέσιμου διαλύματος IntronA,
- μία σύριγγα (για παράδειγμα του 1 ml),
- μία βελόνη για υποδόρια ένεση (για παράδειγμα 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]),
- ένα επίθεμα καθαρισμού.

Πλύνετε προσεκτικά τα χέρια σας.

Μετρώντας τη δόση του IntronA

Αφαιρέστε το καπάκι από το φιαλίδιο. Εάν αυτό είναι ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, θα πρέπει να αφαιρέσετε το καπάκι μόνο όταν θα ετοιμάσετε την πρώτη δόση. Καθαρίστε το ελαστικό πώμα στο επάνω μέρος του φιαλιδίου που περιέχει το διάλυμα IntronA με ένα επίθεμα καθαρισμού.

Αφαιρέστε τη σύριγγα από το περιτύλιγμα. Μην αγγίζετε την άκρη της σύριγγας. Πάρτε τη βελόνη και τοποθετήστε την σταθερά στην άκρη της σύριγγας.

Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης χωρίς να αγγίζετε τη βελόνη και γεμίστε τη σύριγγα με αέρα σπρώχνοντας το έμβολο στο επίπεδο το οποίο αντιστοιχεί στη δόση σας, όπως συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό σας.

Κρατήστε το φιαλίδιο IntronA όρθιο χωρίς να αγγίζετε με τα χέρια σας το καθαρισμένο πάνω μέρος του φιαλιδίου.

Εισάγετε τη βελόνη μέσα στο φιαλίδιο που περιέχει το διάλυμα IntronA και ενέστε αέρα μέσα στο φιαλίδιο.

Γυρίστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα ανάποδα με το ένα χέρι. Βεβαιωθείτε ότι η άκρη της βελόνης βρίσκεται μέσα στο διάλυμα IntronA. Το άλλο σας χέρι θα είναι ελεύθερο να μετακινήσει το έμβολο. Τραβήξτε προς τα πίσω αργά το έμβολο για να αναρροφήσετε τη σωστή δόση μέσα στη σύριγγα, όπως συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό σας.

Αφαιρέστε τη βελόνη από το φιαλίδιο και ελέγξτε για φυσαλίδες αέρα μέσα στη σύριγγα. Εάν δείτε οποιεσδήποτε φυσαλίδες, τραβήξτε το έμβολο ελαφρώς προς τα πίσω. Χτυπήστε ελαφρά τη σύριγγα με τη βελόνη να δείχνει προς τα επάνω, μέχρι να εξαφανιστούν οι φυσαλίδες. Ωθήστε το έμβολο αργά πίσω στη σωστή δόση.

Όγκος που πρέπει να αφαιρεθεί σύμφωνα με τη δόση:

Όγκος (ml)	Αντιστοιχούσα δόση (εκατομμύρια IU) χρησιμοποιώντας IntronA 25 εκατομμύρια IU/2,5 ml ενέσιμου ή προς έγχυση διαλύματος
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Επανατοποθετήστε το κάλυμμα της βελόνης και τοποθετήστε τη σύριγγα με τη βελόνη σε μια επίπεδη επιφάνεια.

Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα είναι σε θερμοκρασία δωματίου έως 25°C. Εάν το διάλυμα είναι κρύο, ζεστάνετε τη σύριγγα ανάμεσα στις παλάμες σας. Ελέγξτε το διάλυμα πριν από τη χορήγηση: θα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Μην το χρησιμοποιείτε εάν εμφανίζονται αποχρωματισμός ή σωματιδιακή ύλη. Τώρα είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση της δόσης.

Κάνοντας την ένεση με το διάλυμα

Διαλέξτε το σημείο της ένεσης. Τα καλύτερα σημεία για ένεση είναι οι ιστοί με ένα στρώμα λίπους μεταξύ του δέρματος και του μυός: μηρός, εξωτερική επιφάνεια του άνω μέρους του βραχίονα (μπορεί να χρειαστείτε τη βοήθεια άλλου ατόμου για να χρησιμοποιήσετε αυτό το σημείο), κοιλιά (εκτός από τον αφαλό ή την περίμετρο της μέσης). Εάν είστε ιδιαίτερα λεπτός/ή, χρησιμοποιήστε για την ένεση μόνο τον μηρό ή την εξωτερική επιφάνεια του βραχίονα.

Να αλλάζετε το σημείο ένεσης κάθε φορά.

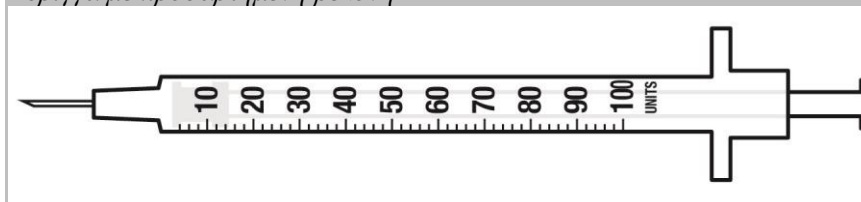
Καθαρίστε και απολυμάνετε το δέρμα όπου πρόκειται να γίνει η ένεση. Περιμένετε να στεγνώσει η περιοχή. Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης. Με το ένα χέρι πιάστε μια πτυχή χαλαρού δέρματος. Με το άλλο σας χέρι, κρατήστε τη σύριγγα όπως θα κρατούσατε ένα μολύβι. Εισάγετε τη βελόνη μέσα στο σημείο του δέρματος που έχετε πιάσει υπό γωνία 45° έως 90°. Ενέστε το διάλυμα σπρώχνοντας το έμβολο απαλά μέχρι το τέρμα. Τραβήξτε τη βελόνη κατευθείαν από το δέρμα. Πιέστε το σημείο της ένεσης με έναν μικρό επίδεσμο ή μία αποστειρωμένη γάζα για μερικά δευτερόλεπτα εάν είναι απαραίτητο. Μην κάνετε μαλάξεις στο σημείο της ένεσης. Εάν υπάρχει αιμορραγία, καλύψτε με έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο.

Το φιαλίδιο και τα υλικά της ένεσης που προορίζονται για μία μόνο χρήση πρέπει να απορρίπτονται.

Πετάξτε τη σύριγγα και τη βελόνη με ασφάλεια σε έναν κλειστό περιέκτη. Για τα φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, βεβαιωθείτε ότι ξαναβάλατε το φιαλίδιο στο ψυγείο.

ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ INTRONA

Σύριγγα με προσαρτημένη βελόνη



Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση του IntronA. Παρακαλείσθε να διαβάσετε προσεκτικά τις οδηγίες και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα. Ο/Η γιατρός σας ή ο/η βοηθός του/της θα σας δώσουν οδηγίες για το πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση IntronA. Μην δοκιμάσετε να κάνετε μόνοι σας την ένεση σε εσάς παρά μόνο εάν είστε σίγουροι ότι καταλαβαίνετε τη διαδικασία και τις απαιτήσεις της αυτοένεσης.

Προετοιμασία

Συγκεντρώστε τα απαραίτητα αντικείμενα πριν ξεκινήσετε:

- ένα φιαλίδιο ενέσιμου διαλύματος IntronA,
- μία σύριγγα με προσαρτημένη βελόνη για υποδόρια ένεση,
- ένα επίθεμα καθαρισμού.

Πλύνετε προσεκτικά τα χέρια σας.

Μετρώντας τη δόση του IntronA

Αφαιρέστε το καπάκι από το φιαλίδιο. Εάν αυτό είναι ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, θα πρέπει να αφαιρέσετε το καπάκι μόνο όταν θα ετοιμάσετε την πρώτη δόση. Καθαρίστε το ελαστικό πώμα στο επάνω μέρος του φιαλιδίου που περιέχει το διάλυμα IntronA με ένα επίθεμα καθαρισμού.

Αφαιρέστε τη σύριγγα από το περιτύλιγμα. Διασφαλίστε ότι η βελόνη με το κάλυμμά της είναι σταθερά προσαρτημένη στη σύριγγα, πιέζοντας ενώ περιστρέφετε το κάλυμμα της βελόνης.

Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης χωρίς να αγγίξετε τη βελόνη και γεμίστε τη σύριγγα με αέρα σπρώχνοντας το έμβολο στο επίπεδο το οποίο αντιπροσωπεύει τη δόση σας, όπως συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό σας.

Κρατήστε το φιαλίδιο IntronA όρθιο χωρίς να αγγίζετε με τα χέρια σας το καθαρισμένο πάνω μέρος του φιαλιδίου.

Εισάγετε τη βελόνη μέσα στο φιαλίδιο που περιέχει το διάλυμα IntronA και ενέστε αέρα μέσα στο φιαλίδιο.

Γυρίστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα ανάποδα με το ένα χέρι. Βεβαιωθείτε ότι η άκρη της βελόνης βρίσκεται μέσα στο διάλυμα IntronA. Το άλλο σας χέρι θα είναι ελεύθερο να μετακινήσει το έμβολο. Τραβήξτε προς τα πίσω αργά το έμβολο για να αναρροφήσετε τη σωστή δόση μέσα στη σύριγγα, όπως συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό σας.

Αφαιρέστε τη βελόνη από το φιαλίδιο και ελέγξτε για φυσαλίδες αέρα μέσα στη σύριγγα. Εάν δείτε οποιεσδήποτε φυσαλίδες, τραβήξτε το έμβολο ελαφρώς προς τα πίσω. Χτυπήστε ελαφρά τη σύριγγα με τη βελόνη να δείχνει προς τα επάνω, μέχρι να εξαφανιστούν οι φυσαλίδες. Ωθήστε το έμβολο αργά πίσω στη σωστή δόση.

Όγκος που πρέπει να αφαιρεθεί σύμφωνα με τη δόση:

Όγκος (ml)	Αντιστοιχούσα δόση (εκατομμύρια IU) χρησιμοποιώντας IntronA 25 εκατομμύρια IU/2,5 ml ενέσιμου ή προς έγχυση διαλύματος
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Επανατοποθετήστε το κάλυμμα της βελόνης και τοποθετήστε τη σύριγγα με τη βελόνη σε μια επίπεδη επιφάνεια.

Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα είναι σε θερμοκρασία δωματίου έως 25°C. Εάν το διάλυμα είναι κρύο, ζεστάνετε τη σύριγγα ανάμεσα στις παλάμες σας. Ελέγξτε το διάλυμα πριν από τη χορήγηση: θα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Μην το χρησιμοποιείτε εάν εμφανίζονται αποχρωματισμός ή σωματιδιακή ύλη. Τώρα είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση της δόσης.

Κάνοντας την ένεση με το διάλυμα

Διαλέξτε το σημείο της ένεσης. Τα καλύτερα σημεία για ένεση είναι οι ιστοί με ένα στρώμα λίπους μεταξύ του δέρματος και του μυός: μηρός, εξωτερική επιφάνεια του άνω μέρους του βραχίονα (μπορεί να χρειαστείτε τη βοήθεια άλλου ατόμου για να χρησιμοποιήσετε αυτό το σημείο), κοιλιά (εκτός από τον αφαλό ή την περίμετρο της μέσης). Εάν είστε ιδιαίτερα λεπτός/ή, χρησιμοποιήστε για την ένεση μόνο τον μηρό ή την εξωτερική επιφάνεια του βραχίονα.

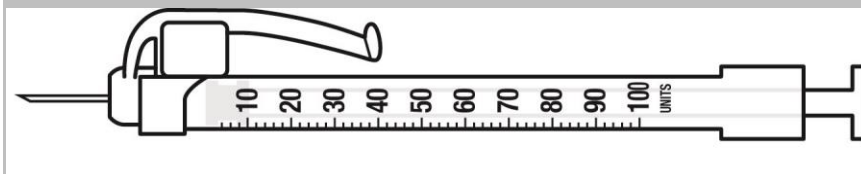
Να αλλάζετε το σημείο ένεσης κάθε φορά.

Καθαρίστε και απολυμάνετε το δέρμα όπου πρόκειται να γίνει η ένεση. Περιμένετε να στεγνώσει η περιοχή. Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης. Με το ένα χέρι πιάστε μια πτυχή χαλαρού δέρματος. Με το άλλο σας χέρι, κρατήστε τη σύριγγα όπως θα κρατούσατε ένα μολύβι. Εισάγετε τη βελόνη μέσα στο σημείο του δέρματος που έχετε πιάσει υπό γωνία 45° έως 90°. Ενέστε το διάλυμα σπρώχνοντας το έμβολο απαλά μέχρι το τέρμα. Τραβήξτε τη βελόνη κατευθείαν από το δέρμα. Πιέστε το σημείο της ένεσης με έναν μικρό επίδεσμο ή μία αποστειρωμένη γάζα για μερικά δευτερόλεπτα εάν είναι απαραίτητο. Μην κάνετε μαλάξεις στο σημείο της ένεσης. Εάν υπάρχει αιμορραγία, καλύψτε με έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο.

Το φιαλίδιο και τα υλικά της ένεσης που προορίζονται για μία μόνο χρήση πρέπει να απορρίπτονται. Πετάξτε τη σύριγγα με την προσαρτημένη βελόνη με ασφάλεια σε έναν κλειστό περιέκτη. Για τα φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, βεβαιωθείτε ότι ξαναβάλατε το φιαλίδιο στο ψυγείο.

ΠΩΣ ΝΑ ΚΑΝΕΤΕ ΜΟΝΟΙ ΣΑΣ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ INTRONA

Σύριγγα με προσαρτημένη βελόνη και συσκευή προστασίας βελόνης



Οι παρακάτω οδηγίες εξηγούν πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση του IntronA. Παρακαλείσθε να διαβάσετε προσεκτικά τις οδηγίες και να τις ακολουθήσετε βήμα προς βήμα. Ο/Η γιατρός σας ή ο/η βοηθός του/της θα σας δώσουν οδηγίες για το πώς να κάνετε μόνοι σας την ένεση IntronA. Μην δοκιμάσετε να κάνετε μόνοι σας την ένεση σε εσάς παρά μόνο εάν είστε σίγουροι ότι καταλαβαίνετε τη διαδικασία και τις απαιτήσεις της αυτοένεσης.

Προετοιμασία

Συγκεντρώστε τα απαραίτητα αντικείμενα πριν ξεκινήσετε:

- ένα φιαλίδιο ενέσιμου διαλύματος IntronA,
- μία σύριγγα του 1 ml με προσαρτημένη βελόνη και συσκευή προστασίας της βελόνης (σύριγγα BD SafetyGlide),
- ένα επίθεμα καθαρισμού.

Πλύνετε προσεκτικά τα χέρια σας.

Μετρώντας τη δόση του IntronA

Αφαιρέστε το καπάκι από το φιαλίδιο. Εάν αυτό είναι ένα φιαλίδιο πολλαπλών δόσεων, θα πρέπει να αφαιρέσετε το καπάκι μόνο όταν θα ετοιμάσετε την πρώτη δόση. Καθαρίστε το ελαστικό πώμα στο επάνω μέρος του φιαλιδίου που περιέχει το διάλυμα IntronA με ένα επίθεμα καθαρισμού.

Αφαιρέστε τη σύριγγα από το περιτύλιγμα. Περιστρέψτε τη συσκευή προστασίας της βελόνης σε πλάγιο προσανατολισμό ή έτσι ώστε να μπορείτε να διαβάσετε την κλίμακα.

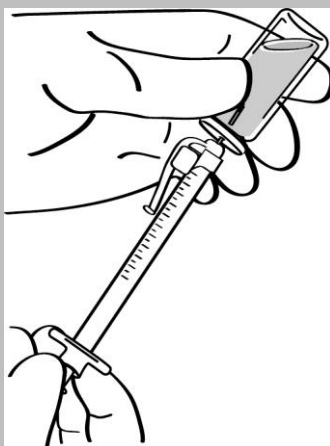
Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης χωρίς να αγγίζετε τη βελόνη και γεμίστε τη σύριγγα με αέρα σπρώχνοντας το έμβολο στο επίπεδο το οποίο αντιπροσωπεύει τη δόση σας, όπως συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό σας.

Κρατήστε το φιαλίδιο IntronA όρθιο χωρίς να αγγίζετε με τα χέρια σας το καθαρισμένο πάνω μέρος του φιαλιδίου.

Εισάγετε τη βελόνη μέσα στο φιαλίδιο που περιέχει το διάλυμα IntronA και ενέστε αέρα μέσα στο φιαλίδιο.

Γυρίστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα ανάποδα με το ένα χέρι. Βεβαιωθείτε ότι η άκρη της βελόνης βρίσκεται μέσα στο διάλυμα IntronA. Το άλλο σας χέρι θα είναι ελεύθερο να μετακινήσει το έμβολο.

Τραβήξτε προς τα πίσω αργά το έμβολο για να αναρροφήσετε τη σωστή δόση μέσα στη σύριγγα, όπως συνταγογραφήθηκε από τον γιατρό σας (Διάγραμμα Α).



Διάγραμμα Α

Αφαιρέστε τη βελόνη από το φιαλίδιο και ελέγξτε για φυσαλίδες αέρα μέσα στη σύριγγα. Εάν δείτε οποιεσδήποτε φυσαλίδες, τραβήξτε το έμβολο ελαφρώς προς τα πίσω. Χτυπήστε ελαφρά τη σύριγγα με τη βελόνη να δείχνει προς τα επάνω, μέχρι να εξαφανιστούν οι φυσαλίδες. Ωθήστε το έμβολο αργά πίσω στη σωστή δόση.

Όγκος που πρέπει να αφαιρεθεί σύμφωνα με τη δόση:

Όγκος (ml)	Αντιστοιχούσα δόση (εκατομμύρια IU) χρησιμοποιώντας IntronA 25 εκατομμύρια IU/2,5 ml ενέσιμου ή προς έγχυση διαλύματος
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Επανατοποθετήστε το κάλυμμα της βελόνης και τοποθετήστε τη σύριγγα με τη βελόνη σε μια επίπεδη επιφάνεια.

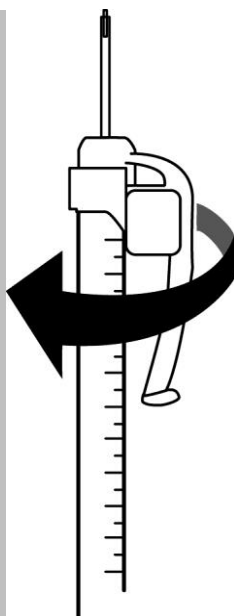
Βεβαιωθείτε ότι το διάλυμα είναι σε θερμοκρασία δωματίου έως 25°C. Εάν το διάλυμα είναι κρύο, ζεστάνετε τη σύριγγα ανάμεσα στις παλάμες σας. Ελέγξτε το διάλυμα πριν από τη χορήγηση: θα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο. Μην το χρησιμοποιείτε εάν εμφανίζονται αποχρωματισμός ή σωματιδιακή ύλη. Τώρα είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση της δόσης.

Κάνοντας την ένεση με το διάλυμα

Διαλέξτε το σημείο της ένεσης. Τα καλύτερα σημεία για ένεση είναι οι ιστοί με ένα στρώμα λίπους μεταξύ του δέρματος και του μυός: μηρός, εξωτερική επιφάνεια του άνω μέρους του βραχίονα (μπορεί να χρειαστείτε τη βοήθεια άλλου ατόμου για να χρησιμοποιήσετε αυτό το σημείο), κοιλιά (εκτός από τον αφαλό ή την περίμετρο της μέσης). Εάν είστε ιδιαίτερα λεπτός/ή, χρησιμοποιήστε για την ένεση μόνο τον μηρό ή την εξωτερική επιφάνεια του βραχίονα.

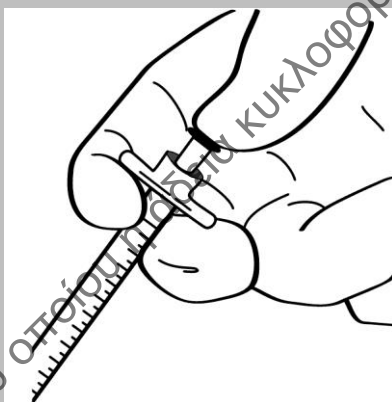
Να αλλάζετε το σημείο ένεσης κάθε φορά.

Καθαρίστε και απολυμάνετε το δέρμα όπου πρόκειται να γίνει η ένεση. Περιμένετε να στεγνώσει η περιοχή. Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης. Για ευκολία του χρήστη, η συσκευή προστασίας της βελόνης μπορεί να περιστρέφεται ώστε να διευκολύνεται η ένεση (Διάγραμμα Β).



Διάγραμμα Β

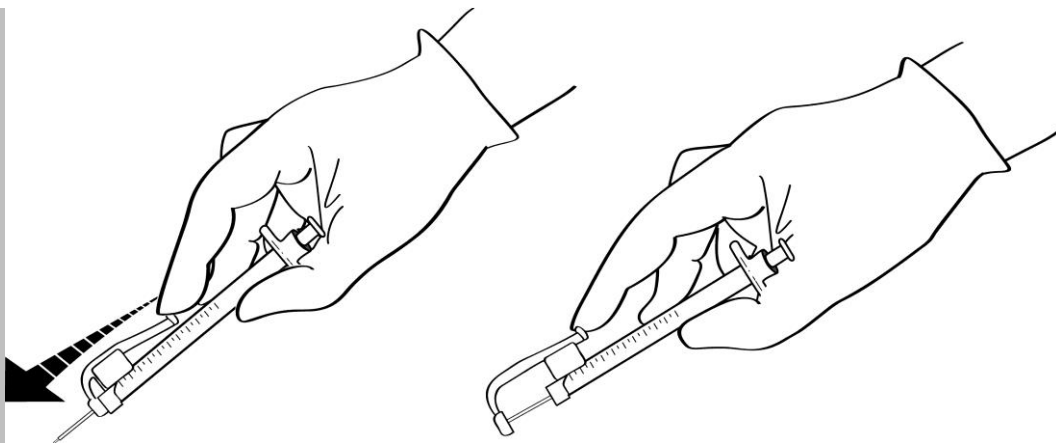
Με το ένα χέρι πιάστε μια πτυχή χαλαρού δέρματος. Με το άλλο σας χέρι, κρατήστε τη σύριγγα όπως θα κρατούσατε ένα μολύβι. Εισάγετε τη βελόνη μέσα στο σημείο του δέρματος που έχετε πιάσει υπό γωνία 45° έως 90°. Ενέστε το διάλυμα σπρώχνοντας το έμβολο απαλά μέχρι το τέρμα (Διάγραμμα Γ).



Διάγραμμα Γ

Τραβήξτε τη βελόνη κατευθείαν από το δέρμα. Πιέστε το σημείο της ένεσης με έναν μικρό επίδεσμο ή μία αποστειρωμένη γάζα για μερικά δευτερόλεπτα εάν είναι απαραίτητο. Μην κάνετε μαλάξεις στο σημείο της ένεσης. Εάν υπάρχει αιμορραγία, καλύψτε με έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο.

Το φιαλίδιο και τα υλικά της ένεσης που προορίζονται για μία μόνο χρήση πρέπει να απορρίπτονται. Ενεργοποιήστε τον Μηχανισμό Ασφάλειας της σύριγγας μετά από την αφαίρεση από το σημείο της ένεσης, μετακινώντας τη ράβδο ώθησης εντελώς μπροστά μέχρι να επεκταθεί πλήρως και να καλυφθεί η άκρη της βελόνης (Διάγραμμα Δ). Επιβεβαιώστε οπτικά ότι η ράβδος ώθησης έχει προωθηθεί πλήρως και ότι η άκρη της βελόνης έχει καλυφθεί. Εάν δεν μπορείτε να ενεργοποιήσετε τον μηχανισμό, απορρίψτε αμέσως μέσα σε έναν εγκεκριμένο συλλέκτη αιχμηρών αντικειμένων. Πετάξτε τη σύριγγα με την προσαρτημένη βελόνη με ασφάλεια σε έναν κλειστό περιέκτη. Για τα φιαλίδια πολλαπλών δόσεων, βεβαιωθείτε ότι ξαναβάλατε το φιαλίδιο στο ψυγείο.



Διάγραμμα Δ

Εγκεκριμένος Αντιπρόσωπος:
BD, Laagstraat 57, B-9140
Temse, Βέλγιο

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ