

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IntronA 3 miljoonaa IU/0,5 ml injektio- tai infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo injektio- tai infuusionestettä sisältää 3 miljoonaa IU rekombinanttia interferoni alfa-2b:tä tuotettuna *E. coli*n kloonissa rekombinantti DNA-teknologialla, 0,5 ml:ssa liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- tai infuusioneste, liuos.

Kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Krooninen B-hepatiitti

Aikuisille potilaille, joilla on krooninen B-hepatiitti sekä merkkejä B-hepatiittiviruksen lisääntymisestä (hepatiitti B-viruksen DNA (HBV-DNA) ja hepatiitti B-viruksen antigeeni (HBeAg) havaittavissa), kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -arvo ja histologisesti osoitettu aktiivinen maksatulehdus ja/tai fibroosi.

Krooninen C-hepatiitti

Ennen IntronA-hoidon aloitusta on syytä ottaa huomioon tulokset kliinisistä tutkimuksista, joissa verrattiin IntronA-valmistetta pegyloituun interferoniin (ks. kohta 5.1).

Aikuiset potilaat

IntronA on tarkoitettu aikuispotilaille, joilla on krooninen C-hepatiitti ja joiden transaminaasi-arvot ovat koholla, mutta maksan toiminta ei ole heikentynyt ja joilla hepatiitti C-viruksen RNA on positiivinen (HCV-RNA) (ks. kohta 4.4).

Paras tapa käyttää IntronA:a tässä indikaatiossa on yhdessä ribaviriinin kanssa.

Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret

IntronA on tarkoitettu, yhdessä ribaviriinin kanssa, yli 3-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti, joilla maksa ei ole dekompensoitunut, ja joilla HCV-RNA on positiivinen.

Kun päätetään olla lykkäämättä hoitoa aikuisikään, on tärkeää ottaa huomioon, että yhdistelmähoito aiheutti kasvun hidastumista, mikä joillakin potilailla johti odotuspituutta lyhyempään aikuisiän loppupituuteen. Päätös hoidosta tehdään tapauskohtaisesti (ks. kohta 4.4).

Karvasoluleukemia

Karvasoluleukemiaa sairastavien potilaiden hoito.

Krooninen myeloinen leukemia

Monoterapia

Kroonista myelooista leukemiaa sairastavien aikuispotilaiden hoito, joilla on Philadelphia-kromosomi tai bcr/abl-translokaatio.

Nykyiset kliiniset kokemukset osoittavat, että hematologinen ja sytogeneettinen merkittävä tai vähäinen vaste saavutetaan suurimmalla osalla hoidetuista potilaista. Huomattava sytogeneettinen vaste määritetään arvona $< 34\%$ Ph-positiivisia leukeemisia soluja luuytimessä ja vähäinen vaste $\geq 34\%$, mutta alle 90% Ph-positiivisia soluja ytimestä.

Yhdistelmähoito

Interferoni alfa-2b:n ja sytarabiinin (Ara-C) yhdistelmä annettuna ensimmäisten 12 hoitokuukauden aikana on osoittautunut lisäävän merkittävästi tärkeintä sytogeneettistä vastetta ja pidentävän merkittävästi elossaoloaikaan kolmen vuoden jälkeen verrattuna interferoni alfa-2b-monoterapiaan.

Multippeli myelooma

Ylläpitohoitona potilailla, joilla on saavutettu objektiivinen hoitovaste (myeloomaproteiinin väheneminen $> 50\%$) induktiohoidossa.

Kliiniset kokemukset osoittavat, että ylläpitohoito interferoni alfa-2b:llä pidentää taudin tasannevaihetta; vaikutuksia elossaoloaikaan ei ole lopullisesti osoitettu.

Follikulaarinen lymfooma

Potilailla, joilla on suuri tuumorimassa, induktiossa sopivan yhdistelmäkemoterapian esim. CHOP-sytostaattiyhdistelmän lisähoitona. Määriteltäessä suurta tuumorimassaa tulee ainakin yhden seuraavista kriteereistä täytyä: suuri tuumori ($> 7\text{ cm}$), taudin leviäminen kolmeen tai useampaan imusolmukealueeseen (kukin $> 3\text{ cm}$), systeemiset oireet (painon menetys $> 10\%$, kuume $> 38^\circ\text{C}$ kauemmin kuin 8 päivän ajan, yöhikoilua), yli navan ulottuva pernan suurentuminen, merkittävä elimen obstruktio- tai kompressio-oireyhtymä, taudin leviäminen silmäkuoppaan tai epiduraalitilaan, seroosi effuusio tai leukemia.

Karsinoidituumori

Karsinoidikasvaimet, joissa esiintyy metastaaseja imusolmukkeissa tai maksassa ja joihin liittyy karsinoidioireyhtymä.

Maligni melanooma

Adjuvanttihoitona potilailla, jotka ovat kirurgisen hoidon jälkeen taudista vapaita, mutta joilla on korkea uusiutumiskriisi, esimerkiksi potilaat, joiden tauti on primaaristi tai uusiutuvasti (kliinisesti tai histologisesti) levinnyt imusolmukkeisiin.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt kyseessä olevan sairauden hoitoon.

Kaikki lääkkeet ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Sopiva lääkekuoli ja vahvuus pitää valita.

Jos IntronA-hoidon aikana ilmenee haittavaikutuksia hoidettaessa mitä tahansa käyttöaiheista, annosta on muutettava tai keskeytettävä hoito tilapäisesti, kunnes oireet ovat hävinneet. Jos haittavaikutukset annoskorjauksen jälkeen jatkuvat tai toistuvat tai tauti etenee, on IntronA-hoito lopetettava. Lääkärin harkinnan mukaan potilas voi ihonalaista hoitoa käytettäessä itse pistää lääkkeen, kun ylläpitoannos on määritetty.

Krooninen B-hepatiitti

Suosittelun annos on 5–10 miljoonaa IU ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) 4–6 kuukautta.

Annosta tulee pienentää 50% , jos havaitaan hematologisia poikkeamia (valkosolut $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulositytit $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombositit $< 100\,000/\text{mm}^3$). Hoito tulee keskeyttää, jos ilmenee vakava

leukopenia ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vakava neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) tai vakava trombosytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jos seerumin HBV-DNA-määrittämisessä ei havaita paranemista 3–4 kuukauden hoidon jälkeen (suurimmalla siedetyllä annoksella), IntronA-hoito on syytä lopettaa.

Krooninen C-hepatiitti

Aikuiset

IntronA annetaan ihon alle annoksena 3 miljoonaa IU kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) aikuisille potilaille, annetaan sitä yksinään tai yhdessä ribaviriinin kanssa.

Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret

IntronA annetaan ihon alle annoksena 3 MIU/m² kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) yhdessä ribaviriinikapselien tai oraaliliuoksen kanssa, joka otetaan kahtena annoksena (aamuin ja illon) ruoan kanssa.

(Katso ribaviriinikapselien valmisteyhteenvedosta ribaviriinikapselien annos ja ohjeet annoksen muuttamisesta yhdistelmähoidossa. Jos lapsipotilas on alle 47 kg:n painoinen tai ei kykene nielemään kapseleita, tutustu ribaviriinin oraaliliuoksen valmisteyhteenvedon.)

Relapsipotilaat (aikuiset)

IntronA annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa. Kuuden kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin kliinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan IntronA:n ja ribaviriiniin yhdistelmällä kuuden kuukauden ajan.

Aiemmin hoitamattomat potilaat (aikuiset)

IntronA:n teho lisääntyy, kun sitä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa. IntronA:a tulisi antaa yksin ainoastaan, jos haittavaikutukset tai kontraindikaatiot estävät ribaviriinin käytön.

- IntronA yhdessä ribaviriinin kanssa

12 kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin kliinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan IntronA:n ja ribaviriiniin yhdistelmällä vähintään kuuden kuukauden ajan.

Hoitoa tulee jatkaa toiset kuusi kuukautta (siis yhteensä 12 kuukautta) niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia kuuden kuukauden hoidon jälkeen ja joiden viruksen genotyyppi on 1 (määritettynä ennen hoitoa otetusta näytteestä) sekä viruskuorma korkea ennen hoitoa.

Muut negatiivista ennustetta lisäävät tekijät (ikä yli 40 vuotta, miessukupuoli, bridging-tyyppinen fibroosi) tulisi ottaa huomioon harkittaessa hoidon jatkamista 12 kuukauteen asti.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta kuuden kuukauden hoidon jälkeen (HCV-RNA alle havaitsemisrajan), ei saavutettu pitkäkestoista virologista vastetta (HCV-RNA alle havaitsemisrajan kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen).

- IntronA yksinään

Annettaessa IntronA:a yksinään optimaalista hoidon kestoa ei ole vielä täysin määritetty. 12–18 kuukauden pituinen hoito on kuitenkin suositeltavaa.

On suositeltavaa, että potilasta hoidetaan pelkällä IntronA:lla vähintään 3–4 kuukautta, jolloin tulisi määrittää HCV-RNA. Hoitoa tulisi jatkaa niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia.

Aiemmin hoitamattomat potilaat (lapset ja nuoret)

IntronA:n tehoa ja turvallisuutta yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu lapsilla ja nuorilla, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

Hoidon kesto lapsilla ja nuorilla

- Genotyyppi 1: Suositeltu hoidon kesto on yksi vuosi. Potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta 12 viikon hoidon jälkeen, ei todennäköisesti saavuteta pitkäkestoista virologista vastetta (negatiivinen ennustava arvo 96 %). Tämän vuoksi suositellaan, että lasten ja nuorten, jotka saavat IntronA/ribaviriini -yhdistelmähoitoa, hoito pitää keskeyttää, jos viikolla 12 HCV-RNA laski $< 2 \log_{10}$ verrattuna tilanteeseen ennen hoitoa tai jos HCV-RNA oli havaittavissa hoitoviikolla 24.
- Genotyyppi 2/3: Suositeltu hoidon kesto on 24 viikkoa.

Karvasoluleukemia

Suosittelun annos on 2 miljoonaa IU/m² ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) riippumatta siitä, onko potilaalta poistettu perna tai ei. Yhden tai useamman hematologisen laboratorioarvon normalisoituminen tapahtuu useimmilla karvasoluleukemiapotilailla 1–2 kuukauden kuluessa IntronA-hoidon aloituksesta. Kaikkien kolmen veriarvon (granulosyyttien, verihiutaleiden ja hemoglobiinin) paraneminen saattaa vaatia yli kuuden kuukauden hoidon. IntronA:n antamista tulee jatkaa tällä annoksella, ellei tauti ala edetä nopeasti tai kehity vakavia haittavaikutuksia.

Krooninen myeloinen leukemia

Suosittelun IntronA-annos on 4–5 miljoonaa IU/m² ihon alle kerran vuorokaudessa. Jotkut potilaat ovat hyöttyneet saadessaan IntronA:a 5 miljoonaa IU/m² ihon alle kerran vuorokaudessa ja samanaikaisesti sytarabiinia (Ara-C) 20 mg/m² kerran vuorokaudessa ihon alle 10 päivän ajan kuukaudessa (suurin vuorokausiannos 40 mg). Jos valkosolujen määrä on hallinnassa, hoitoa jatketaan IntronA:n suurimmalla siedetyllä annoksella (4–5 miljoonaa IU/m² kerran vuorokaudessa), jolla hematologinen vaste saadaan säilytettyä.

IntronA-hoito on syytä lopettaa, ellei 8–12 viikon kuluessa ole saavutettu ainakin osittaista hematologista vastetta tai kliinisesti merkittävää leukemiasolujen vähenemistä.

Multippeli myelooma

Ylläpitohoito

Induktioidon jälkeisessä tasannevaiheessa (myeloomaproteiinin väheneminen $> 50\%$) oleville potilaille interferoni alfa-2b:tä voidaan antaa monoterapiana 3 miljoonaa IU/m² ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä).

Follikulaarinen lymfooma

Interferoni alfa-2b:tä annetaan 5 miljoonaa IU ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) kemoterapian lisähoitona 18 kuukauden ajan. CHOP-tyyppinen yhdistelmähoito on suositeltavaa, mutta kliinistä kokemusta on vain CHVP-hoidosta (syklofosfamidin, doksorubisiinin, teniposidin ja prednisolonin yhdistelmä).

Karsinoidikasvaimet

Tavanomainen annos on 5 miljoonaa IU (3–9 miljoonaa IU) ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä). Jos tauti on edennyt pitkälle, saattaa 5 miljoonan IU:n päivittäinen annos olla tarpeen. Hoito tulee keskeyttää tilapäisesti leikkauksen ajaksi ja joksikin aikaa sen jälkeen. Hoitoa voidaan jatkaa niin kauan, kuin potilaan hoitovaste interferoni alfa-2b:lle säilyy.

Maligni melanooma

Interferoni alfa-2b:tä annetaan induktiohoitona 20 miljoonaa IU/m² viitenä päivänä viikossa laskimoon neljän viikon ajan. Laskettu annos interferoni alfa-2b:tä lisätään 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteeseen ja annetaan 20 minuutin infuusiona (ks. kohta 6.6). Suositeltu annos ylläpito-hoidossa on 10 miljoonaa IU/m² ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) 48 viikon ajan.

Jos interferoni alfa-2b-hoidon aikana ilmenee vakavia haittavaikutuksia, hoito tulee keskeyttää tilapäisesti, kunnes oireet ovat hävinneet. Tämä koskee erityisesti tilannetta, jossa granulosyyttien määrä laskee alle $0,5 \times 10^9/l$ tai alaniiniaminotransferaasi/aspartaattiaminotransferaasi (ALAT/ASAT) -arvo nousee suuremmaksi kuin viisi kertaa viitearvon yläraja. Interferoni alfa-2b-hoito aloitetaan uudelleen

50 % pienemmällä annoksella. Jos potilas ei siedä tätäkään annosta, tai granulosityttien määrä laskee alle $0,25 \times 10^9/l$ tai ALAT/ASAT-arvo nousee suuremmaksi kuin 10 kertaa viitearvon yläraja, interferoni alfa-2b-hoito lopetetaan.

Vaikka suotuisinta (pienintä mahdollista) annosta ei tiedetä, hoidossa tulee käyttää suositeltuja annoksia ja annosmuutokset tulee tehdä edellä mainitun ohjeen mukaisesti, jotta potilas saisi hoidosta täyden kliinisen hyödyn.

IntronA voidaan antaa joko lasisella tai muovisella kertakäyttöisellä injektioruiskulla.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aiempi vakava sydänsairaus, esim. sydämen vajaatoiminta, joka ei ole hallinnassa, äskettäin sydäninfarkti, vakava rytmihäiriö.
- Vakava munuaisten tai maksan toimintahäiriö; mukaan lukien metastaasin aiheuttama.
- Epilepsia ja/tai vaikea keskushermoston häiriö (ks. kohta 4.4).
- Krooninen hepatiitti, johon liittyy vajaatoimintaa aiheuttava maksakirroosi.
- Krooninen hepatiitti potilailla, jotka saavat tai ovat äskettäin saaneet muuta immunosuppressiivista lääkitystä kuin lyhytaikaista kortikosteroidihoitoa.
- Autoimmuunihepatiitti, aikaisempi autoimmuunisairaus tai immunosuppressiohoito elinsiirtopotilailla.
- Kilpirauhasen sairaus, ellei sitä pystytä tavanomaisella hoidolla pitämään hallinnassa.
- IntronA:n samanaikainen käyttö telbivudiinin kanssa.

Lapset ja nuoret

- Aikaisempi tai nykyinen vakava psyykkinen tila, erityisesti vaikea depressio, itsetuhoajatus tai itsemurhayritys.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedot, jos IntronA annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset

Vakavia keskushermostovaikutuksia, erityisesti depressiota, itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä, on havaittu joillain potilailla IntronA-hoidon aikana, myös hoidon lopettamisen jälkeen pääasiassa kuuden kuukauden pituisen seurantajakson aikana. Lapsilla ja nuorilla IntronA-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavilla potilailla itsetuhoajatuksia tai itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin kuin aikuisilla potilailla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja hoidon jälkeisen 6 kuukauden seurantavaiheen aikana. Kuten aikuisilla potilailla, lapsilla ja nuorilla ilmeni muitakin psyykkisiä haittavaikutuksia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta). Muitakin keskushermostohäiriöitä kuten aggressiivista käyttäytymistä (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa, kuten murhanhimoisia ajatuksia), kaksisuuntaista mielialahäiriötä, maniaa, sekavuutta ja psyykkisen tilan muutoksia, on havaittu alfainterferoneilla. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jotta havaitaan psyykkisten häiriöiden merkit ja oireet. Mikäli ilmenee edellä mainittuja oireita, lääkärin tulee muistaa näiden ei-toivottujen vaikutusten mahdollinen vakavuus ja sopivan terapeuttisen hoidon tarvetta tulee harkita. Jos psyykkiset oireet jatkuvat tai pahenevat tai havaitaan itsetuhoisia tai murhanhimoisia ajatuksia, on suositeltavaa keskeyttää IntronA-hoito, tarkkailla potilasta ja tarpeen mukaan hoitaa psyykkistä tilaa.

Nykyinen tai aiempi vaikea psyykkinen sairaus:

Jos hoito interferoni alfa-2b:llä katsotaan välttämättömäksi aikuisille potilaille, joilla on tai on ollut vaikea psyykkinen sairaus, hoito tulee aloittaa vasta kun on varmistettu psyykkisen sairauden asianmukainen diagnoosi ja yksilöity hoito.

- Interferoni alfa-2b:n käyttö on kontraindisoitu lapsille ja nuorille, joilla on nykyinen tai aiempi vakava psyykkinen tila (ks. kohta 4.3).

Päihhteiden käyttö/väärinkäyttö:

Samanaikainen päihhteiden (esim. alkoholin tai kannabiksen) käyttö lisää psyykkisten häiriöiden ilmaantumisen tai pahenemisen riskiä alfainterferonihoitoa saavilla C-hepatiittipotilailla. Jos alfainterferoni katsotaan välttämättömäksi näiden potilaiden hoidossa, psyykkisten sairauksien esiintyminen ja mahdollinen huumaaivien aineiden käyttö on selvitettävä tarkoin ja ne on saatava asianmukaisesti hallintaan ennen hoidon aloittamista. Tarvittaessa potilaan tilan arvioinnissa, hoidossa ja seurannassa on harkittava moniammatillista yhteistyötä mielenterveystyöntekijän tai päihdelääketieteeseen perehtyneen specialistin kanssa. Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin hoidon aikana ja myös hoidon päättymisen jälkeen. Jos havaitaan viitteitä psyykkisten häiriöiden tai päihhteidenkäytön uusiutumisesta tai ilmaantumisesta, tilanteeseen on puututtava mahdollisimman nopeasti.

Lapset ja nuoret: Pituuskasvu ja kehitys (krooninen C-hepatiitti):

Interferonin (tavallinen ja pegyloitu) ja ribaviriinin jopa 48 viikkoa kestäneen yhdistelmähoiton aikana painon aleneminen ja pituuskasvun hidastuminen olivat yleisiä 3–17-vuotiailla potilailla (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Käytettävissä olevat pitempiäaikaiset tiedot lapsista, jotka saivat tavallisen interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa, viittaavat myös huomattavaan kasvun hidastumiseen (> 15 persentiiliin pieneneminen pituuden persentiilissä verrattuna lähtötasoon) 21 %:lla lapsista (n=20), vaikka hoidon lopettamisesta oli kulunut yli 5 vuotta. Näistä lapsista 14:llä oli saatavilla aikuisiän loppupituus ja se osoitti, että 12:lla pituuskasvun vaje oli > 15 persentiiliä lähtötasoon verrattuna, 10–12 vuotta hoidon lopettamisen jälkeen.

Tapauskohtainen hyöty/riskisuhteen arvioiminen lapsilla:

Hoidon oletettua hyötyä pitää punnita huolellisesti suhteessa lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa havaittuihin haittoihin (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

- On tärkeää ottaa huomioon, että yhdistelmähoito aiheutti kasvun hidastumista, mikä joillakin potilailla johti odotuspituutta lyhyempään aikuisiän loppupituuteen.
- Riskiä pitää punnita suhteessa lapsen sairauden luonteeseen, kuten sairauden etenemisen merkkeihin (varsinkin fibroosi), samanaikaiseen sairastuvuuteen, joka voi vaikuttaa negatiivisesti sairauden etenemiseen (kuten samanaikainen HIV-infektio) sekä myös vastetta ennustaviin tekijöihin (HCV:n genotyyppi ja virusmäärä).

Jos mahdollista, lasta tulee hoitaa vasta puberteetin kasvupyrähdysen jälkeen, jotta kasvun hidastumisen riski pienenee. Pitkäaikaisvaikutuksista seksuaaliseen kypsyymiseen ei ole tietoa.

Yliherkkyysoireet

Akutteja yliherkkyysoireita (esim. urtikaria, angioödeema, bronkokonstriktio, anafylaksi) interferoni alfa-2b:lle on havaittu harvoin IntronA:n annon yhteydessä. Sellaisen ilmetessä on lääkkeen anto keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito. Ohimenevät ihottumat eivät vaadi hoidon keskeyttämistä.

Haittavaikutukset mukaan lukien veren hyytymisajan pidentyminen ja maksan toimintahäiriöt

Jos kohtalaisia tai vaikeita haittavaikutuksia ilmenee, saattaa olla tarpeen muuttaa potilaan annosta ja joissakin tapauksissa lopettaa IntronA-lääkitys. IntronA lisää maksan toiminnan heikkenemisen sekä kuoleman vaaraa kirroosipotilailla.

IntronA-hoito tulee keskeyttää kroonista hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla ilmenee maksan vajaatoimintaan viittaavaa veren hyytymisajan pidentymistä.

Jos potilaalla ilmenee häiriöitä maksan toiminnassa IntronA-hoidon aikana, häntä tulee seurata huolellisesti ja lopettaa lääkitys, jos oireet tai muutokset pahenevat.

Maksaentsyymejä ja maksan toimintaa on tarkkailtava huolellisesti kirroosipotilailla.

Verenpaineen lasku

Hoitoa vaativaa verenpaineen laskua saattaa ilmetä IntronA-hoidon aikana ja kahden vuorokauden kuluessa hoidon lopetuksesta.

Riittävän nesteytyksen tarve

Potilaan nestetasapainosta on huolehdittava IntronA-hoidon aikana, koska joillakin potilailla on havaittu nestevajauksesta johtuvaa verenpaineen laskua. Nesteen anto saattaa olla tarpeen.

Kuume

Vaikka kuume saattaa liittyä interferonihoidon haittavaikutuksena yleisesti esiintyvään flunssankaltaiseen oireyhtymään, on muut mahdolliset jatkuvan kuumeen syyt poissuljettava.

Potilaat, joilla on yleistilaa heikentävä sairaus

IntronA:a tulee antaa varoen sellaisille potilaille, joilla on jokin yleistilaa heikentävä sairaus, kuten aiempi keuhkosairaus (esim. krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus) tai diabetes, johon liittyy ketoositaipumus. Varovaisuutta tulee noudattaa myös hoidettaessa potilaita, joilla on ilmennyt hyytymishäiriöitä (esim. laskimoveritulpat, keuhkoembolia) tai vaikeaa myelosuppressiota.

Keuhko-oireet

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniam, joista osa on toisinaan johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, IntronA mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useimmin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.5). Jos potilaalle ilmaantuu kuumetta, yskää, hengenahdistusta tai muita hengitystieoireita, on syytä ottaa thorax-kuva. Jos kuvassa näkyy keuhkoinfiltraatteja tai merkkejä keuhkojen toiminnan huononemisesta, potilasta on seurattava tarkoin ja tarvittaessa keskeytettävä alfainterferonihoito. Yllä mainittu ilmiö on useammin ilmennyt hoidettaessa kroonista C-hepatiittia alfainterferonilla, mutta sitä on havaittu myös alfainterferonilla hoidetuilla syöpäpotilailla. Alfainterferonihoidon välitön lopettaminen ja kortikosteroidivalmisteiden käyttö voi johtaa keuhko-oireiden häviämiseen.

Silmiin liittyvät haittavaikutukset

Silmiin liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8) mukaan lukien verkkokalvon verenvuotoja, pumpuliläiskiä, seroosia verkkokalvon irtoamia ja verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeumia on harvinaisina raportoitu alfainterferonilla hoidetuilla. Kaikkien potilaiden silmät on syytä tutkia ennen hoidon aloitusta. Jos potilas IntronA-hoidon aikana valittaa näöntarkkuuden heikkenemistä, muutoksia näkökentässä tai muita silmäoireita, on hänen silmänsä tutkittava pikaisesti ja perin pohjin. On suositeltavaa ajoittain tutkia erityisesti niiden IntronA-hoitoa saavien potilaiden silmät, joilla on retinopatiaan liittyviä sairauksia, kuten diabetes tai korkea verenpaine. IntronA-hoidon lopettamista tulee harkita, jos potilaalle kehittyy uusi tai paheneva silmänsairaus.

Tajunnan tason aleneminen, kooma ja enkefalopatia

Merkittävää tajunnan tason alenemista ja koomaa, myös enkefalopatiaa, on todettu joillakin potilailla. Nämä ovat yleensä olleet iäkkäitä potilaita, joita oli hoidettu suurilla annoksilla. Vaikka oireet ovat yleensä ohimeneviä, joidenkin potilaiden täydellinen toipuminen kesti jopa kolme viikkoa. Suurten IntronA-annosten yhteydessä on hyvin harvoin ilmennyt kouristuskohotuksia.

Potilaat, joilla on ollut sydämen toimintahäiriöitä

IntronA:a saavia aikuisia potilaita, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydäninfarkti ja/tai rytmihäiriöitä ennen hoitoa tai sen aikana, on syytä seurata huolellisesti. Potilailta, joilla on aiempi sydänvika ja/tai joiden syöpä on pitkälle edennyt, on suositeltavaa ottaa EKG ennen hoitoa ja hoidon aikana. Sydämen rytmihäiriöt (ensisijaisesti supraventrikulaariset) vastaavat yleensä tavanomaiseen hoitoon, mutta joissakin tapauksissa IntronA-hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä. Ei ole käytettävissä tietoja lapsista ja nuorista, joilla on todettu sydänsairaus.

Hypertriglyseridemia

Hypertriglyseridemiaa ja hypertriglyseridemian pahenemista, toisinaan vakavaa, on havaittu. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkkailla lipidiarvoja.

Potilaat, joilla on psoriaasi ja sarkoidoosi

Alfainterferonin on raportoitu pahentavan jo olemassa olevaa psoriaasia ja sarkoidoosia. Sen vuoksi IntronA:n käyttö psoriaasi- tai sarkoidoosipotilaille on suositeltavaa vain, jos hoidosta saatavan hyödyn uskotaan ylittävän mahdolliset haitat.

Munuais- ja maksasiirränäisten hylkimisreaktiot

Alustavat tulokset viittaavat siihen, että alfainterferoni-hoitoon saattaa liittyä lisääntynyt munuaissiirränäisen hylkimisreaktioiden määrä. Maksasiirränäisen hylkimisreaktio on myös raportoitu.

Autovasta-aineet ja autoimmuunisairaudet

Autovasta-aineiden ja autoimmuunisairauden kehittymistä on raportoitu alfainterferonihoidon aikana. Riski on kohonnut potilailla, jotka ovat alttiita autoimmuunisairauden kehittymiselle. On arvioitava huolellisesti potilaat, joilla ilmenee autoimmuunisairauteen sopivia merkkejä tai oireita.

Interferonihoidon jatkamisen hyödyt ja riskit arvioidaan uudelleen (ks. myös kohta 4.4 Krooninen C-hepatiitti, monoterapia (kilpirauhasen poikkeamat) ja kohta 4.8).

Vogt-Koyanagi-Haradan (VKH) oireyhtymää on raportoitu kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joita hoidettiin interferonilla. Tämä oireyhtymä on granulomatoosinen tulehduksellinen sairaus, joka vaikuttaa silmiin, kuulojärjestelmään, selkäydinkalvoon ja ihoon. Jos epäillään VKH-oireyhtymää, viruslääkitys tulee lopettaa ja harkita kortikosteroidilääkitystä (ks. kohta 4.8).

Samanaikainen kemoterapia

IntronA:n antaminen yhdessä muiden kemoterapeuttisten aineiden (esim. Ara-C, syklofosfamidi, doksorubisiini, teniposidi) kanssa saattaa lisätä toksisuusriskiä (haittavaikutuksen vakavuutta ja kestoja) ja aiheuttaa hengenvaarallisen tai kuolemaan johtavan haittavaikutuksen. Tässä yhteydessä yleisimmin ilmoitettuja mahdollisesti hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia haittavaikutuksia ovat mukosiitti, ripuli, neutropenia, munuaisten vajaatoiminta ja elektrolyyttihäiriöt. Sekä IntronA:n että samanaikaisesti annettavan kemoterapia-aineen annokset on toksisuusriskin vuoksi arvioitava huolellisesti (ks. kohta 4.5). Kun IntronA-valmistetta käytetään hydroksiurean kanssa, kutaanisen vaskuliitin esiintymistiheys ja vaikeusaste saattavat lisääntyä.

Krooninen C-hepatiitti

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedo, jos IntronA:a annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Kroonista C-hepatiittia selvittävissä tutkimuksissa kaikille potilaille tehtiin maksabiopsia ennen tutkimukseen ottamista, mutta tietyissä tapauksissa (ts. genotyypin 2 ja 3 potilailla) hoito on mahdollista aloittaa ilman histologista varmistusta. On syytä selvittää vallitsevat hoitosuositukset maksabiopsian tarpeesta ennen hoidon aloitusta.

Monoterapia

IntronA-hoitoa saaville aikuisille C-hepatiittipotilaille on harvoin kehittynyt kilpirauhasen toimintahäiriöitä, jotka ovat olleet joko vajaa- tai liikatoimintaa. Kliinisissä tutkimuksissa näitä toimintahäiriöitä oli 2,8 %:lla potilaista. Ne saatiin tasapainotettua tavanomaisella kilpirauhashäilytyksellä. Mekanismia, jolla IntronA saattaa muuttaa kilpirauhasen tilaa, ei tunneta. C-hepatiittipotilaiden seerumin TSH-taso on syytä tutkia ennen IntronA-hoidon aloittamista. Jos tämä arvo poikkeaa normaalista, tilanne on korjattava tavanomaisella lääkityksellä. IntronA-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. Jos potilaalle tulee hoidon aikana kilpirauhashäiriöön viittaavia oireita, on syytä tutkia TSH. Kilpirauhasen toimintahäiriöissä IntronA-hoitoa voidaan jatkaa, jos TSH-taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. IntronA-hoidon

lopettaminen ei yksin riitä palauttamaan hoidon aikana häiriintynyttä kilpirauhasen toimintaa normaaliksi (ks. myös Kilpirauhasen ylimääräinen seuranta erityisesti lapsilla ja nuorilla).

Kilpirauhasen ylimääräinen seuranta erityisesti lapsilla ja nuorilla

Noin 12 %:lla interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa saaneista lapsista tyreoidaasta stimuloivan hormonin (TSH) pitoisuus kohosi. Toisella 4 %:n joukolla havaittiin ohimenevä aleneminen alle viitearvon. Ennen IntronA-hoidon aloitusta TSH-arvot tulee määrittää. Jos tällöin havaitaan kilpirauhasen toiminnassa jotain poikkeavaa, se tulee hoitaa asianmukaisin menetelmin. IntronA-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-arvot voidaan lääkityksellä pitää viitearvojen rajoissa. Interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon aikana on havaittu kilpirauhasen toimintahäiriöitä. Jos havaitaan kilpirauhasen toiminnassa poikkeavuutta, potilaan kilpirauhasen tila arvioidaan ja se hoidetaan kliinisesti tarkoituksenmukaisella tavalla. Lapsia ja nuoria potilaita pitää seurata kolmen kuukauden välein kilpirauhasen toimintahäiriön havaitsemiseksi (esim. TSH).

Samanaikainen HCV/HIV-infektio

Potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio ja jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista lääkitystä (HAART-hoitoa), saattaa maitohappoasidoosin vaara lisääntyä. On noudatettava varovaisuutta, kun IntronA ja ribaviriini lisätään HAART-hoitoon (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto). Potilailla, jotka saavat IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian riski saattaa lisääntyä.

Potilailla, joilla on samanaikainen infektio ja edennyt kirroosi ja jotka saavat HAART-hoitoa, saattaa hepatiitin dekompensoitumisen ja kuoleman mahdollisuus lisääntyä. Tässä potilasryhmässä pelkän alfainterferonin tai alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmän lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä.

Samanaikainen HCV/HBV -infektio

Interferonihoidon aikana on raportoitu B-hepatiitin reaktivaatiota (osa tapauksista vakavien seurauksien) potilailla, joilla on samanaikainen hepatiitti B - ja hepatiitti C -virusinfektio. Tällaisen reaktivaation esiintymistiheys näyttää olevan alhainen.

Kaikille potilaille on tehtävä hepatiitti B -viruksen seulonta ennen kuin C-hepatiitin hoito interferonilla aloitetaan. Potilaita, joilla on samanaikainen hepatiitti B - ja hepatiitti C -infektio, on tarkkailtava ja hoidettava voimassa olevien kliinisten ohjeiden mukaisesti.

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyvät häiriötilat

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu IntronA:ta ja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaista ja suun limakalvoja käytettäessä IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa pitkäaikaisesti. Potilaiden tulee harjata hampaansa huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaansa. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos oksentelua esiintyy, potilasta tulee neuvoa huuhtomaan suunsa huolellisesti oksennuskohotuksen jälkeen.

Laboratoriokokeet

Ennen IntronA-hoidon aloittamista ja ajoittain hoidon aikana on syytä tehdä tavanomaiset verikokeet (täydellinen verenkuva ja valkosolujen erittelylaskenta, trombositit, elektrolyytit, maksaentsyymit, seerumin proteiini, bilirubiini ja kreatiniini).

B- ja C-hepatiittipotilaita hoidettaessa laboratoriokokeet suositellaan tehtäväksi viikoilla 1, 2, 4, 8, 12 ja 16 ja sen jälkeen joka toinen kuukausi koko hoidon ajan. IntronA-hoitoa voidaan jatkaa, vaikka ALAT-arvo nousisi yli kaksinkertaiseksi lähtöarvoon verrattuna, jollei maksan vajaatoiminnan merkkejä tai oireita ole todettavissa. Seuraavat maksan toimintakokeet pitää tehdä kahden viikon välein ALAT-arvon ollessa koholla: ALAT, protrombiini-aika, alkalinen fosfataasi, albumiini ja bilirubiini.

Kun hoidetaan malignia melanoomaa sairastavia potilaita, maksan toimintaa ja verenkuvausta tulee seurata viikoittain hoidon induktiovaiheen aikana ja kerran kuukaudessa ylläpito-hoidon aikana.

Vaikutus hedelmällisyyteen

Interferoni saattaa heikentää hedelmällisyyttä (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

Tärkeää tietoa joistakin IntronA:n sisältämistä aineista

Tämä lääkevalmiste sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) 0,5 ml:ssa liuosta ts. se ei sisällä natriumia olennaisesti.

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti narkoottisia, hypnoottisia tai sedatiivisia lääkeaineita ja IntronA:a.

IntronA:n ja muiden lääkeaineiden yhteisvaikutuksia ei ole täydellisesti tutkittu. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa IntronA:a samanaikaisesti muiden mahdollisesti myelosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa.

Interferonit saattavat vaikuttaa oksidatiiviseen metaboliaan. Tämä tulee ottaa huomioon annettaessa samanaikaisesti näin metaboloituvia lääkkeitä, kuten esimerkiksi ksantiinijohdannaisia teofylliiniä tai aminofylliiniä. Tällöin seerumin teofylliinitasoa tulee seurata ja tarvittaessa muuttaa annosta.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniamia, joista osa on johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, IntronA mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useammin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.4).

IntronA:n antaminen yhdessä muiden kemoterapeuttisten aineiden (esim. Ara-C, syklofosfamidi, doksorubisiini, teniposidi) kanssa saattaa lisätä toksisuusriskiä (haittavaikutuksen vakavuutta ja kestoa) (ks. kohta 4.4).

Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvetoa, jos IntronA:a annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonista C-hepatiittia sairastaville potilaille.

Kliininen tutkimus, jossa annettiin telbivudiinia 600 mg vuorokaudessa ja pegyloitua interferoni alfa-2a:ta 180 mikrogrammaa ihon alle kerran viikossa, osoitti, että tähän yhdistelmähoitoon liittyvä suurentunut perifeerisen neuropatian kehittymisen riski. Näiden tapahtumien taustalla olevaa mekanismia ei tunneta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5 telbivudiinin valmisteyhteenvedosta). Telbivudiinin ja interferonien yhdistelmähoidon turvallisuutta ja tehoa kroonisen B-hepatiitin hoidossa ei myöskään ole osoitettu. Tämän vuoksi IntronA:n ja telbivudiinin samanaikainen käyttö on kontraindisoitu (ks. kohta 4.3).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana. Seerumin estradioli- ja progesteronipitoisuuksien on todettu alentuneen naisilla, joita on hoidettu ihmisen leukosyytti-interferonilla.

IntronA:a tulee antaa varoen hedelmällisessä iässä oleville miehille.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Ribaviriini aiheuttaa vakavia epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Naispotilaiden tai IntronA:a yhdessä ribaviriinin kanssa käyttävien miespotilaiden partnerien tulee äärimmäisen tarkasti huolehtia raskauden ehkäisystä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää lääkityksen aikana ja neljän kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Miespotilaiden tai heidän naispartneriensa on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja seitsemän kuukauden ajan hoidon päätyttyä (ks. ribaviriinin valmisteyhteenvedo).

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja interferoni alfa-2b:n käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. IntronA:a tulee antaa raskauden aikana ainoastaan, jos lääkkeen mahdollinen hyöty äidille ylittää mahdollisen haitan sikiölle.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Ribaviriinihoito on vasta-aiheinen naisilla, jotka ovat raskaana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö valmisteen aineosat äidinmaitoon. Koska imevälle lapselle saattaa aiheutua haittavaikutuksia, imetys pitäisi lopettaa ennen hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaille tulee kertoa, että heille saattaa ilmaantua väsymystä, uneliaisuutta tai sekavuutta IntronA-hoidon aikana ja siksi on suositeltavaa, että he välttäisivät ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriinin käyttöön liittyvät haittavaikutukset, jos IntronA:a annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita on raportoitu monissa eri indikaatioissa ja erilaisilla annoksilla (annoksesta 6 MIU/m²/viikko karvasolutulekemiassa annokseen 100 MIU/m²/viikko melanoomassa) tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa olivat kuume, väsymys, päänsärky ja lihaskipu. Kuume ja väsymys hävisivät yleensä 72 tunnin kuluessa hoidon keskeyttämisestä tai päättymisestä.

Aikuiset

C-hepatiittipotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin IntronA:a joko yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa vuoden ajan. Kaikki tutkimuksissa olleet potilaat saivat IntronA:a 3 MIU kolmesti viikossa. **Taulukossa 1** on esitetty raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheydet (hoidosta aiheutuneet) kliinisissä tutkimuksissa aiemmin hoitamattomilla potilailla, jotka saivat hoitoa vuoden ajan. Haittavaikutusten vaikeusaste oli yleensä lievä tai kohtalainen. **Taulukossa 1** luetellut haittavaikutukset perustuvat kliinisistä tutkimuksista ja markkinoillaoloaikana saatuihin kokemuksiin. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10000$); tuntematon. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Raportoidut haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana käytettäessä IntronA:a yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen: Melko harvinainen: Harvinainen: Tuntematon:	Nielutulehdus*, virusinfektio* Bronkiitti, sinuiitti, herpes simplex (resistenssi), riniitti Bakteeri-infektio Keuhkokuume [§] , sepsis B-hepatiitin reaktivaatio HCV/HBV-koinfektiopotilailla
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Leukopenia Trombosytopenia, lymfadenopatia, lymfopenia Aplastinen anemia Puhdas punasoluaplasia, idiopaattinen trombosytopeeninen purppura, tromboottinen trombosytopeeninen purppura
Immuunijärjestelmä[§] Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Sarkoidoosi, sarkoidoosin paheneminen Systeeminen lupus erythematosus, vaskuliitti, nivelreuma (uusi tai paheneva), Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymä, akuutti yliherkkyysreaktio mukaan lukien urtikaria, angioedeema, bronkokonstriktio, anafylaksi [§]
Umpieritys Yleinen: Hyvin harvinainen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] , kilpirauhasen liikatoiminta [§] Diabetes, diabeteksen paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Ruokahaluttomuus Hypokalsemia, dehydraatio, hyperurikemia, jano Hyperglykemia, hypertriglyseridemia [§] , ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Masennus, unettomuus, ahdistus, mielialan horjuvuus*, agitaatio, hermostuneisuus Sekavuus, unihäiriöt, libidon aleneminen Itsetuhoajatukset Itsemurha, itsemurhayritykset, aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), psykoosi mukaan lukien hallusinaatiot Murhanhimoiset ajatukset, mielentilan muutos [§] , mania, kaksisuuntaiset mielialahäiriöt
Hermosto[§] Hyvin yleinen: Yleinen: Melko harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Heitehuimaus, päänsärky, keskittymiskyvyn heikentyminen, suun kuivuminen Vapina, parestesia, hypoestesia, migreeni, punastuminen, uneliaisuus, makuaistin muutokset Perifeerinen neuropatia Serebrovaskulaarinen verenvuoto, serebrovaskulaarinen iskemia, kouristuskohtaus, tajunnan tason lasku, enkefalopatia Mononeuropatiat, kooma [§]

Silmät Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen: Tuntematon:	Näön sumentuminen Sidekalvotulehdus, epänormaali näkökyky, kyynelrauhasten häiriö, kipu silmässä Verkkokalvon verenvuodot [§] , retinopatiat (mukaan lukien makulaarinen edeema), verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeuma [§] , optinen neuritti, papilloedeema, näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän muutokset, pumpuliläiskät [§] Seroosi verkkokalvon irtauma
Kuulo ja tasapainoelin Yleinen: Hyvin harvinainen:	Huimaus, tinnitus Kuulon menetys, kuulohäiriö
Sydän Yleinen: Melko harvinainen: Harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Sydämentykytys, takykardia Sydänpussitulehdus Kardiomyopatia Sydäninfarkti, sydäniskemia Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, perikardiaalinen effuusio, rytmihäiriö
Verisuonisto Yleinen: Hyvin harvinainen:	Hypertensio Perifeerinen iskemia, hypotensio [§]
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Hengenahdistus*, yskä* Nenäverenvuoto, hengitykseen liittyvä häiriö, nenän tukkoisuus, rinorrea, kuiva yskä Keuhkoinfilaatit [§] , pneumoniitti [§] Keuhkofibroosi, keuhkoverenpainetauti [#]
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Pahoinvointi/oksentelu, vatsakipu, ripuli, suutulehdus, dyspepsia Haavainen suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, kielitulehdus, ientulehdus, ummetus, löysät ulosteet Pankreatiitti, iskeeminen koliitti, haavainen koliitti, verenvuoto ikenistä Hampaan vieruskudoksen häiriö (ei muuten spesifioitu), hampaan häiriö (ei muuten spesifioitu) [§] , kielen pigmentaatio
Maksa ja sappi Yleinen: Hyvin harvinainen:	Hepatomegalia Hepatotoksisuus (myös fataali)
Iho ja ihonalainen kudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Alopesia, kutina*, ihon kuivuminen*, ihottuma*, lisääntynyt hikoilu Psoriaasi (uusi tai paheneva) [§] , makulopapulaarinen ihottuma, punoittava ihottuma, ekseema, eryteema, ihon häiriö Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu Niveltulehdus Rabdomyolyysi, myosiitti, jalkakrampit, selkäkipu

Munuaiset ja virtsatiet Yleinen: Hyvin harvinainen:	Lisääntynyt virtsaamistarve Munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta, nefroottinen oireyhtymä
Sukupuolielimet ja rinnat Yleinen:	Amenorrea, kipu rinnoissa, dysmenorrea, menorragia, kuukautishäiriöt, emättimen häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio*, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , flunssan kaltaiset oireet [§] , astenia, ärtyisyys, rintakipu, huonovointisuus Pistokohdan kipu Pistokohdan nekroosi, kasvojen turvotus
Tutkimukset Hyvin yleinen:	Painon aleneminen

*Nämä tapahtumat olivat yleisiä vain käytettäessä IntronA:a yksin

[§]Ks. kohta 4.4

[#]Interferonivalmisteita koskeva luokkavaikutus, ks. keuhkoverenpainetauti-kohta jäljempänä

Näitä haittavaikutuksia on raportoitu myös käytettäessä IntronA:a yksin.

C-hepatiitin hoidon yhteydessä havaitut haittavaikutukset ovat samoja, joita on raportoitu käytettäessä IntronA:a muissa indikaatioissa. Niiden esiintymistiheyden havaittiin odotetusti jonkin verran lisääntyvän annosriippuvasti. Esimerkiksi tutkimuksessa, jossa annettiin suuria annoksia IntronA:a adjuvanttihoitona melanoomapotilaille, väsymystä, kuumetta, lihaskipua, neutropeniaa/anemiaa, ruokahaluttomuutta, pahoinvointia ja oksentelua, ripulia, vilunväreitä, vilustumisen kaltaisia oireita, masentuneisuutta, hiustenlähtöä, makuaistin muutoksia ja huimausta havaittiin enemmän kuin C-hepatiittitutkimuksissa. Myös haittavaikutusten vaikeusaste lisääntyi käytettäessä suuria annoksia (WHO:n asteikot 3 ja 4, 66 %:lla ja 14 %:lla potilaista) verrattuna lievään ja kohtalaiseen vaikeusasteeseen, jotka yleensä liittyivät pienempiin annoksiin. Haittavaikutukset saatiin yleensä hallintaan annosta mukauttamalla.

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset varsinkin rytmihäiriöt, näyttivät useimmiten liittyvän potilaan aiempaan kardiovaskulaariseen sairauteen ja edeltävään kardiotoksiseen lääkitykseen (ks. kohta 4.4). Kardiomyopatiaa, joka voi olla ohimenevää kun alfainterferonihoito lopetetaan, on harvoin ilmennyt sellaisilla potilailla, joilla ei ole aikaisemmin todettu sydänsairautta (ks. kohta 4.4).

Alfainterferonivalmisteiden yhteydessä on ilmoitettu keuhkoverenpainetautitapauksia etenkin potilailta, joilla on sen riskitekijöitä (kuten porttilaskimon hypertensio, HIV-infektio, kirroosi). Tapauksia ilmoitettiin eri ajankohtina, yleensä useita kuukausia alfainterferonihoidon aloittamisen jälkeen.

Useita erilaisia autoimmuunisairauksia ja immuunivälitteisiä sairauksia on raportoitu alfainterferoneilla, mukaan lukien kilpirauhasen sairaudet, systeeminen lupus erythematosus, nivelreuma (uusi tai paheneva), idiopaattinen ja tromboottinen trombosytopeeninen purpura, vaskuliitti, neuropatiat mukaan lukien mononeuropatiat (ks. myös kohta 4.4).

Useimmiten ilmoitettuja kliinisesti merkittäviä laboratorioarvojen muutoksia, erityisesti yli 10 miljoonan IU:n päiväannoksilla, ovat granulosityttien ja valkosolujen määrän sekä hemoglobiinitason ja verihiutaleiden määrän lasku, alkalisen fosfaatin, laktaattidehydrogenaasin (LDH), seerumin kreatiniinin ja ureatypen nousu. Kohtalaista ja yleensä korjautuvaa pansytopeniaa on raportoitu. Maksaentsyymien (ASAT ja ALAT) nousua on havaittu joillakin potilailla, jotka eivät sairasta hepatiittia, mutta myös joillakin kroonista B-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla viruksen DNA on hävinnyt.

Lapset ja nuoret

Krooninen C-hepatiitti -Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Kaikkiaan 118 lapsella ja nuorella (3–16 -vuotiaalla) potilaalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 6 % keskeytti hoidon haittavaikutuksien vuoksi. Yleensä haittavaikutusprofiili oli tässä rajatussa lasten ja nuorten ryhmässä samanlainen kuin aikuisilla, vaikkakin lapsipotilaiden kohdalla on lisäksi huolena kasvun hidastuminen, sillä hoidon aikana havaittiin pituuskasvun persentiilin (keskimääräisen persentiilin pieneneminen 9 persentiiliä) ja painon persentiilin (keskimääräisen persentiilin pieneneminen 13 persentiiliä) pieneneminen. Viisi vuotta kestäneessä hoidon jälkeisessä pitkäaikaisseurannassa 44. persentiili lapsista oli saavuttanut keskipituuden, joka oli alle normaaliväestön mediaanin ja pienempi kuin normaaliväestön lähtötilanteen keskipituus (48. persentiili). Kahdellakymmenellä lapsella 97:stä (21 %) pituuskasvu hidastui yli 15 persentiiliä ja näistä 10 lapsella 20:stä pituuskasvu hidastui yli 30 persentiiliä hoidon aloittamisen ja pitkäaikaisseurannan (jopa 5 vuotta) lopun välillä. Näistä lapsista 14:llä oli saatavilla aikuisiän loppupituus ja se osoitti, että 12:lla pituuskasvun vaje oli > 15 persentiiliä lähtötasoon verrattuna, 10–12 vuotta hoidon lopettamisen jälkeen. IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoon (jopa 48 viikkoa) aikana havaittiin kasvun hidastumista, mikä joillakin potilailla johti odotuspituutta lyhyempään aikuisiän loppupituuteen. Erityisesti keskipituuden persentiilin pieneneminen lähtötilanteesta pitkäaikaisseurannan loppuun oli huomattavinta esipuberteetti-ikäisillä lapsilla (ks. kohta 4.4).

Lisäksi itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin lapsilla kuin aikuisilla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja 6 kuukauden seuranta-aikana hoidon jälkeen. Kuten aikuisillakin potilailla lapsilla ja nuorilla esiintyi muita psyykkisiä haittapahtumia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta) (ks. kohta 4.4). Myös pistokohdan häiriöt, kuume, ruokahaluttomuus, oksentelu ja tunne-elämän epävakaisuus olivat yleisempiä lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Annoksen muuttaminen oli tarpeen 30 %:lla potilaista, useimmin anemian tai neutropenian vuoksi.

Taulukossa 2 on lueteltu lapsilla ja nuorilla kahdessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Hyvin yleiset ja yleiset haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa lapsilla ja nuorilla, jotka saivat IntronA- ja ribaviriiniyhdistelmähoitoa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen:	Virusinfektio, nielutulehdus Sieni-infektio, bakteeri-infektio, keuhkoinfektio, välikorvatulehdus, hampaan absessi, herpes simplex, virtsatieinfektio, emätintulehdus, maha-suolitulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polypit) Yleinen:	Neoplasma (määrittelemätön)
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Anemia, neutropenia Trombosytopenia, lymfadenopatia
Umpieritys Hyvin yleinen: Yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] Kilpirauhasen liikatoiminta [§] , virilismi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen:	Ruokahaluttomuus Hypertriglyseridemia [§] , hyperurikemia, ruokahalun lisääntyminen

Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus Itsetuhoajatukset, aggressiivinen reaktio, sekavuus, käytöshäiriö, agitaatio, unissakävely, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unihäiriöt, epänormaalit unet, apatia
Hermosto[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus Hyperkinesia, vapina, dysfonia, parestesia, hypoestesia, hyperestesia, keskittymiskyvyn heikentyminen, uneliaisuus
Silmät Yleinen:	Sidekalvotulehdus, kipu silmässä, epänormaali näkökyky, kyynelrauhanen häiriö
Verisuonisto Yleinen:	Punastuminen, kalpeus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Yleinen:	Hengenahdistus, takypnea, nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus, nenän ärsytys, rinorrea, aivastelu
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen: Yleinen:	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu Suun haavauma, haavainen suutulehdus, suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, dyspepsia, kielitulehdus, ruokatorven refluksi, peräsuolen häiriö, maha-suolihäiriö, ummetus, löysät ulosteet, hammassärky, hampaan häiriö
Maksa ja sappi Yleinen:	Epänormaali maksan toiminta
Iho ja ihonalainen kudος Hyvin yleinen: Yleinen:	Alopesia, ihottuma Valoherkkyysreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, ekseema, akne, ihon häiriö, kynnen häiriö, ihon värjäytyminen, kutina, ihon kuivuminen, eryteema, mustelmat, lisääntynyt hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin yleinen:	Nivelkipu, lihaskipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Munuaiset ja virtsatiet Yleinen:	Kastelu, virtsaamishäiriö, virtsankarkailu
Sukupuolielimet ja rinnat Yleinen:	<u>Naispuoliset:</u> amenorrea, menorragia, kuukautishäiriö, emättimen häiriö <u>Miespuoliset:</u> kipu kiveksissä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen: Yleinen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , influenssan kaltaiset oireet [§] , huonovointisuus, ärtyneisyys Rintakipu, astenia, turvotus, kipu pistokohdassa
Tutkimukset Hyvin yleinen:	Kasvun hidastuminen (pituuden ja/tai painon kehityksen hidastuminen ikään nähden) [§]
Vammat ja myrkytykset Yleinen:	Ihon laseraatio

[§]Ks. kohta 4.4

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ei ole raportoitu yliannostustapauksia, jotka olisivat johtaneet akuutteihin kliinisiin manifestaatioihin. Kuten minkä tahansa farmakologisesti aktiivisen aineen ollessa kyseessä, oireenmukainen hoito ja potilaan elintoimintojen huolellinen seuranta on aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: interferoni alfa-2b, ATC-koodi: L03A B05.

IntronA sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua steriiliä, stabiilia, erittäin puhdasta alfa-2b-interferonia. Rekombinantti alfa-2b-interferoni on vesiliukoinen proteiini, jonka molekyylipaino on noin 19 300 daltonia. Interferoni tuotetaan E. coli kloonissa, johon on plasmidissa siirretty ihmisen valkosoluista peräisin oleva interferoni alfa-2b -geeni.

IntronA:n teho ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU). 1 mg rekombinantti alfa-2b-interferoniproteiinia vastaa $2,6 \times 10^8$ IU. Kansainväliset yksiköt määritetään vertaamalla interferoni alfa-2b:n tehoa Maailman terveysjärjestön määrittelemään kansainväliseen ihmisen leukosyytti-interferonin referenssivalmisteseen.

Interferonit ovat pieniä proteiinimolekyyliä, joiden molekyylipaino on 15 000–21 000 daltonia. Solut tuottavat ja erittävät niitä virusinfektioissa tai erilaisten synteettisten ja biologisten aineiden vaikutuksesta. Interferoneja on tunnistettu kolme pääryhmää: alfa, beeta ja gamma. Mikään näistä pääryhmistä ei ole homogeeninen ja ne voivat sisältää useita erilaisia molekyylityyppejä. Nykyisin tunnetaan yli 14 geneettisesti erilaista humaanin alfa-interferonia. IntronA on luokituksestaan rekombinantti interferoni alfa-2b.

Interferonien vaikutus perustuu niiden sitoutumiseen erityisiin solukalvon reseptoreihin. Ihmisen lymfoblastoidisolusta (Daudi-solut) eristetyt interferonireseptorit ovat erittäin epäsymmetrisiä proteiineja. Ne ovat selektiivisiä ihmisen interferoneille, mutta eivät hiiren interferoneille, mikä näyttäisi osoittavan, että ne ovat lajispesifisiä. Muilla interferoneilla tehty tutkimukset ovat osoittaneet lajispesifisyyttä. Kuitenkin ihmisen tyyppi 1 interferonit saavat aikaan farmakodynaamisen vaikutuksen eräissä apinalajeissa esim. reesus-apinoissa.

Useiden tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että sitouduttuaan solukalvoon interferoni käynnistää monimutkaisen solunsisäisten tapahtumien sarjan, johon sisältyy myös tiettyjen entsyymien induktio. Arvelaan, että tämä prosessi ainakin osittain saa aikaan solujen eri vasteet interferonille, jolloin virusten replikaatio estyy virusten infektoimissa soluissa ja solujen proliferaatio hidastuu. Makrofagien fagosyyttisen aktiivisuuden lisääntyminen ja lymfosyyttien kohdesoluille spesifisen sytotoksisuuden kasvu kuvastavat immuunivastetta säätelevien toimintojen tehostumista. Nämä vaikutukset tai jokin niistä voivat olla osallisina interferonin terapeuttisissa vaikutuksissa.

Rekombinantti interferoni alfa-2b:llä on tutkimuksissa todettu antiproliferatiivisia vaikutuksia sekä eläin- että ihmisluviljelmässä ja eläimiin istutetuissa ihmisen kasvainsiirteissä. *In vitro* sillä on havaittu merkittävä immuunivastetta säätelevä vaikutus.

Rekombinantti interferoni alfa-2b estää myös virusten replikaation *in vitro* sekä *in vivo*. Vaikka rekombinantti interferoni alfa-2b:n tarkkaa antiviraalista vaikutusmekanismia ei tunneta, se näyttää muuttavan isäntäsolun metaboliaa. Tämä estää virusten replikaation tai sen jo tapahduttua infektiokykyisten virusten pääsyn solusta.

Krooninen B-hepatiitti

Nykyiset kliiniset kokemukset potilailla, jotka ovat olleet interferoni alfa-2b-hoidossa 4–6 kuukauden ajan, osoittavat, että hoito saattaa aiheuttaa seerumin HBV-DNA:n häviämisen. Maksan solukuvassa on havaittu paranemista. Niillä aikuispotilailla, joilla todettiin HBeAg:n ja HBV-DNA:n häviäminen, havaittiin merkittävää vähentymistä sairastuvuudessa ja kuolleisuudessa.

Interferoni alfa-2b:tä (6 miljoonaa IU/m² kolmesti viikossa kuuden kuukauden ajan) on annettu kroonista aktiivista B-hepatiittia sairastaville lapsille. Metodisista puutteista johtuen tehoa ei voitu osoittaa. Interferoni alfa-2b:tä saaneilla lapsilla havaittiin lisäksi pituuskasvun hidastumista ja muutamalla potilaalla masennustila.

Krooninen C-hepatiitti aikuisilla potilailla

Aikuisilla potilailla, jotka saivat interferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, pitkäkestoinen vaste oli 47 %. Pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla on osoitettu parempi teho (pitkäkestoinen vaste 61 % saavutettiin aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa, jossa ribaviriinin annos oli suurempi kuin 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

IntronA:n käyttöä yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu neljässä satunnaistetussa faasi III:n kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli 2552 kroonista C-hepatiittia sairastavaa potilasta, joita ei ollut aiemmin hoidettu interferonilla. Tutkimuksissa verrattiin yksin käytetyn IntronA:n tehoa sen käyttöön yhdessä ribaviriinin kanssa. Teho määriteltiin pitkäkestoisena virologisena hoitovasteena 6 kuukautta hoidon päättymisestä. Tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli krooninen C-hepatiitti, joka oli varmistettu positiivisella HCV-RNA polymeraasi-ketjureaktiomäärityksellä (PCR) (> 100 kpl/ml), histologisesti krooniseen hepatiittiin sopiva maksabiopsialöydös, kun krooniselle hepatiitille ei ole muita aiheuttajia, sekä poikkeava seerumin ALAT.

IntronA annettiin 3 MIU:n annoksina kolmesti viikossa yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Suurin osa näissä kliinisissä tutkimuksissa olleista potilaista sai hoitoa vuoden ajan. Kaikkien potilaiden tilaa tarkkailtiin hoidon päättymisen jälkeen vielä kuusi kuukautta, jotta voitiin määrittää pitkäkestoinen virologinen vaste. **Taulukossa 3** on esitetty pitkäkestoiset virologiset hoitovasteet eri hoitoryhmissä, joissa potilaita hoidettiin vuoden ajan joko pelkällä IntronA:lla tai yhdessä ribaviriinin kanssa (kaksi tutkimusta).

IntronA:n antaminen yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa nosti aiemmin hoitamattomilla potilailla IntronA:n tehon vähintään kaksinkertaiseksi. HCV:n genotyyppi ja lähtötilanteen virusmäärä ovat ennustavia tekijöitä, joiden tiedetään vaikuttavan hoitovasteeseen. IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoidon parempi vaste verrattuna pelkkään IntronA:an säilyi kaikissa alaryhmissä. IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla saatava suhteellinen hyöty on erityisen merkittävä kaikkien vaikeimmin hoidettavien potilaiden alaryhmässä (genotyyppi 1 ja korkea virusmäärä) (**taulukko 3**).

Näissä tutkimuksissa hoitovaste lisääntyi hoitomyöntyvyyden mukana. Potilailla, jotka saivat IntronA:a yhdessä ribaviriinin kanssa ja vähintään 80 % heille suunnitellusta hoidosta, pitkäkestoinen vaste kuuden kuukauden kuluttua vuoden pituisen hoidon jälkeen oli genotyypistä riippumatta parempi kuin niillä potilailla, jotka saivat alle 80 % suunnitellusta hoidosta (56 % vs. 32 % tutkimuksessa C/198-580).

Taulukko 3 Pitkäkestoinen virologinen vaste yhdistelmähoidolla IntronA + ribaviriini (hoitoaika yksi vuosi) genotyypin ja virusmäärän mukaan

HCV genotyyppi	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Kaikki genotyypit	16 %	41 %	47 %
Genotyyppi 1	9 %	29 %	33 %
Genotyyppi 1 ≤ 2 miljoonaa kpl/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyyppi 1 > 2 miljoonaa kpl/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyyppi 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MIU kolmesti viikossa)

I/R IntronA (3 MIU kolmesti viikossa) + ribaviriini (1000/1200 mg/vrk)

Potilaat, joilla samanaikainen HCV/HIV-infektio

Kaksi tutkimusta on tehty potilailla, joilla on samanaikaisesti HCV- ja HIV-infektio. Kaiken kaikkiaan molemmissa tutkimuksissa potilaat, jotka saivat IntronA:a sekä ribaviriinia, saivat vähemmän todennäköisesti hoitovasteen kuin potilaat, jotka saivat pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia. Hoitovasteet molemmissa tutkimuksissa on esitetty **taulukossa 4**. Tutkimus 1 (RIBAVIC; P01017) oli satunnaistettu monikeskustutkimus, johon otettiin 412 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (1,5 µg/kg/viikko) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) tai IntronA:a (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) 48 viikon ajan. Tämän jälkeen oli 6 kuukauden seurantavaihe. Tutkimus 2 (P02080) oli satunnaistettu, yhden keskuksen tutkimus, johon otettiin 95 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (100 tai 150 µg/viikko painon mukaan) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan) tai IntronA:a (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan). Hoidon kesto oli 48 viikkoa ja seurantavaihe 6 kuukautta, paitsi genotyypeissä 2 ja 3 sekä virusmäärällä < 800 000 IU/ml (Amplicor), jolloin potilaita hoidettiin 24 viikkoa ja seurantavaihe oli 6 kuukautta.

Taulukko 4 Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste genotyypin mukaan, kun samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavia potilaita on hoidettu IntronA:lla ja ribaviriinilla tai pegyloidulla interferoni alfa-2b:llä ja ribaviriinilla						
	Tutkimus 1¹			Tutkimus 2²		
	pegyloitu interferoni alfa-2b (1,5 µg/kg/viikko) + ribaviriini (800 mg)	IntronA (3 MIU TIW) + ribaviriini (800 mg)	p-arvo ^a	pegyloitu interferoni alfa-2b (100 tai 150 ^c µg/viikko) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	IntronA (3 MIU TIW) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	p-arvo ^b
Kaikki	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyyppi 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyyppi 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miljoona kansainvälistä yksikköä; TIW = kolmesti viikossa.

a: p-arvo määritetty Cochran-Mantel Haenszel khiin neliötestillä.

b: p-arvo määritetty khiin neliötestillä.

c: koehenkilöt < 75 kg saivat 100 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja koehenkilöt ≥ 75 kg saivat 150 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä.

d: ribaviriinin annos oli 800 mg potilaille < 60 kg, 1000 mg potilaille 60–75 kg, ja 1200 mg potilaille > 75 kg.

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

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

Relapsipotilaat

Yhteensä 345 alfainterferoni-relapsipotilasta hoidettiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa pelkällä IntronA:lla tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Näillä potilailla ribaviriinin yhdistäminen IntronA-hoitoon nosti IntronA:n tehon jopa 10-kertaiseksi kroonisen C-hepatiitin hoidossa (48,6 % vs. 4,7 %). Tehon lisääntymiseen liittyi seerumin HCV:n häviäminen (< 100 kpl/ml mitattuna PCR:lla), maksan tulehduksen lieveneminen ja ALAT-arvon normalisoituminen, ja se säilyi vielä 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Tiedot pitkäaikaistehosta

1071 potilasta otettiin mukaan laajaan tutkimukseen heidän saatuaan aiemmassa tutkimuksessa ensin joko pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä tai pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä yhdessä ribaviriinin kanssa. Tutkimuksessa arvioitiin pitkäkestoisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määritettiin jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen. 462 potilasta oli pitkäaikaissurannassa vähintään 5 vuotta ja vain 12:lla pitkäkestoisen hoitovasteen saaneella potilaalla 492:sta tauti uusiutui tutkimusaikana.

Kaplan-Meier-estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden kaikilla potilailla on 97 % (95%:n luottamusväli 95–99 %).

Pitkäkestoinen hoitovaste, kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan pegyloimattomalla interferoni alfa-2b:llä (ribaviriinin kanssa tai ilman) johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksatulehduksen häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen paranemisen. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

Krooninen C-hepatiitti lapsilla ja nuorilla

Lapsilla ja nuorilla on tehty kolme kliinistä tutkimusta; kaksi tavanomaisella interferonilla ja ribaviriinilla sekä yksi pegyloidulla interferonilla ja ribaviriinilla. Potilaat, jotka saivat IntronA:a yhdessä ribaviriinin kanssa, saivat vähemmän todennäköisesti vasteen kuin ne potilaat, jotka saivat pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia.

3–16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA on havaittavissa (keskuslaboratorion laskemana tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä käyttäen), tehtiin kaksi kliinistä monikeskustutkimusta. Potilaat saivat IntronA:a 3 MIU/m² kolmesti

viikossa ja ribaviriinia 15 mg/kg vuorokaudessa yhden vuoden ajan ja sen jälkeen oli 6 kuukauden seurantajakso. Tutkimuksiin otettiin yhteensä 118 potilasta; 57 % oli miespuolisia, 80 % valkoihoisia ja 78 %:lla oli genotyyppi 1. 64 % oli iältään 12-vuotiaita tai nuorempia. Potilailla oli pääosin lievä tai kohtalaisen vaikea C-hepatiitti. Kahdessa monikeskustutkimuksessa pitkäkestoiset virologiset vasteet lapsilla ja nuorilla olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Koska näissä kahdessa monikeskustutkimuksessa puuttuu tieto lapsista, joilla taudin eteneminen on vakava, sekä johtuen haittavaikutusten mahdollisuudesta, ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 4.8).

Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 5**.

Taulukko 5 Pitkäkestoinen virologinen vaste aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla	
	IntronA 3 MIU/m² kolmesti viikossa + ribaviriini 15 mg/kg/vrk
Kokonaisvaste ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotyyppi 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyyppi 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Potilaiden määrä (%)

^a Määritettynä HCV-RNA-arvo alle havaitsemisrajan, kun käytettiin tutkimuspohjalta RT-PCR-testiä hoidon lopussa sekä seurantajakson aikana.

Tiedot pitkäaikaistehosta

97 kroonista C-hepatiittia sairastavaa lasta ja nuorta osallistui tavanomaisella interferonilla tehtyjen monikeskustutkimusten jälkeen 5 vuoden pituiseen ei-kokeelliseen pitkäaikaisseurantatutkimukseen. Tutkimuksen kävi loppuun 70 % (68/97) osallistuneista potilaista, joista 75 %:lla (42/56) saatiin pitkäkestoinen hoitovaste. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida vuosittain pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määrittää jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen potilailla, joilla oli pitkäkestoinen hoitovaste 24 viikon kuluttua 48 viikkoa kestäneen interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon jälkeen. Yhtä lukuun ottamatta kaikilla lapsilla ja nuorilla pitkäkestoinen virologinen vaste säilyi pitkäaikaisseurannassa interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon päättymisen jälkeen. Kaplan-Meier -estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden on 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] lapsilla ja nuorilla, jotka saivat interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriiniä. Lisäksi 98 %:lla (51/52) tutkimukseen osallistuneista potilaista, joilla ALAT-arvot olivat normaalit seurantajakson viikolla 24, ALAT-arvot säilyivät normaaleina viimeisellä käynnillä.

Pitkäkestoinen hoitovaste (SVR), kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan pegyloimattomalla interferonilla alfa-2b:llä yhdessä ribaviriinin kanssa johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksainfektiön häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen ”paranemisen”. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

Tulokset pegyloidulla interferoni alfa-2b:llä ja ribaviriinilla tehdystä kliinisestä tutkimuksesta

3–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA oli havaittavissa, tehtiin monikeskustutkimus. Potilaat saivat peginterferoni alfa-2b:tä 60 µg/m² sekä ribaviriinia 15 mg/kg vuorokaudessa kerran viikossa 24 tai 48 viikon ajan riippuen HCV:n genotyypistä ja lähtötason virusmäärästä. Kaikkia potilaita seurattiin 24 viikkoa hoidon jälkeen. Hoitoa sai yhteensä 107 potilasta, joista 52 % oli naisia, 89 % valkoihoisia, 67 %:lla oli genotyyppi I ja 63 % oli iältään alle 12-vuotiaita. Lapsipotilailla oli pääosin lievä tai keskivaikea C-hepatiitti. Koska tiedot puuttuvat lapsista, joilla taudin eteneminen on vaikeaa, sekä johtuen haittavaikutusten mahdollisuudesta, peginterferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmähoidon hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohta 4.4 peginterferoni alfa-2b:n sekä ribaviriinin valmisteyhteenvedoista). Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 6**.

Taulukko 6 Pitkäkestoinen virologinen vaste ($n^{a,b}$ (%)) aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla genotyypin ja hoidon keston mukaan – Kaikki koehenkilöt $n = 107$		
	24 viikkoa	48 viikkoa
Kaikki genotyypit	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyyppi 1	-	38/72 (53 %)
Genotyyppi 2	14/15 (93 %)	-
Genotyyppi 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyyppi 4	-	4/5 (80 %)

a: HCV-RNA ei havaittavissa, kun hoidon vaste määritettiin 24 viikkoa hoidon jälkeen, havaitsemisen alaraja = 125 IU/ml.

b: n =hoitovasteen saavien henkilöiden määrä/koehenkilöiden määrä, joilla on tietty genotyyppi, sekä määrätty hoidon kesto.

c: Potilaat, joilla oli genotyypin 3 virus ja alhainen virusmäärä (< 600 000 IU/ml) saivat 24 viikon hoidon, kun taas potilaat, joilla oli genotyypin 3 virus ja korkea virusmäärä ($\geq$ 600 000 IU/ml) saivat 48 viikon hoidon.

5.2 Farmakokinetiikka

IntronA:n farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla kerta-annoksilla, jotka ovat olleet 5 miljoonaa IU/m² ja 10 miljoonaa IU ihon alle, 5 miljoonaa IU/m² lihakseen tai 30 minuutin laskimonsisäisenä infuusiona. Keskimääräiset seerumin interferonipitoisuudet olivat samaa luokkaa ihonalaisen ja lihaksensisäisen annostelun jälkeen. C_{max} saavutettiin pienemmällä annoksella 3–12 tunnin kuluttua annostelusta ja suuremmalla annoksella 6 – 8 tunnin kuluttua. Vastaavat eliminaation puoliintumisajat olivat noin 2–3 tuntia ja 6–7 tuntia. Kun annostelusta oli kulunut 16 tuntia pienemmän ja 24 tuntia suuremman annoksen jälkeen, seerumissa ei enää ollut havaittavia määriä interferonia. Biologinen hyötyosuus oli yli 100 % molemmilla antotavoilla.

Kun IntronA:a annettiin laskimonsisäisenä infuusiona, interferonipitoisuudet seerumissa olivat huipussa infuusion lopussa (135–273 IU/ml) ja laskivat sitten hiukan nopeammin kuin ihonalaista tai lihaksensisäistä antotapaa käytettäessä. Neljä tuntia infuusion jälkeen pitoisuudet eivät enää olleet havaittavissa. Eliminaation puoliintumisaika oli noin kaksi tuntia.

Interferonia ei voitu havaita virtsasta minkään edellä mainitun kolmen antotavan jälkeen.

Neutroloivien vasta-aineiden muodostumista on tutkittu sellaisten potilaiden seeruminäytteistä, jotka ovat saaneet IntronA:a Schering-Plough'n kliinisissä tutkimuksissa. Neutroloivat vasta-aineet vievät interferonin tehon viruksia vastaan. IntronA:lla neutroloivia vasta-aineita on havaittu 2,9 %:lla systeemisesti hoidetuista syöpäpotilaista ja 6,2 %:lla hepatiittipotilaista. Havaitut titterit olivat alhaiset melkein kaikissa tapauksissa eikä syy-yhteyttä IntronA:n vasta-ainemuodostuksen ja lääkkeen tehon häviämisen tai muun autoimmuuni-ilmiön välillä ole säännöllisesti havaittu. Hepatiittipotilailla ei tehon häviämistä ole havaittu ilmeisesti alhaisista tittereistä johtuen.

Lapset ja nuoret

IntronA injektionesteen ja ribaviriinikapselien toistuvien annosten farmakokineettisistä ominaisuuksista kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla (5–16-vuotiailla) on yhteenveto **taulukossa 7**. IntronA:n ja ribaviriinin (vakioidut annokset) farmakokinetiikat ovat samat aikuisilla ja lapsilla sekä nuorilla.

Taulukko 7 IntronA:n ja ribaviriinikapselien keskimääräiset (% CV) toistuvien annosten farmakokineettiset parametrit kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla		
Parametri	Ribaviriini 15 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen (n = 17)	IntronA 3 MIU/m ² kolmesti viikossa (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Näennäinen puhdistuma l/hr/kg	0,27 (27)	Ei tehty

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) ribaviriinille; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) IntronA:lle.

Kulkeutuminen siemennesteeseen

Ribaviriinin kulkeutumista siemennesteeseen on tutkittu. Ribaviriinin pitoisuus siemennesteessä on noin 2 kertaa suurempi kuin seerumissa. Ribaviriinihoitoa saavan potilaan kanssa sukupuoliyhdyntä olleen naisen systeemistä altistumista ribaviriinille on arvioitu ja se on kuitenkin erittäin vähäinen verrattuna ribaviriinin terapeuttiseen pitoisuuteen plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vaikka interferonia pidetään lajispesifisenä, toksisuuskokeita tehtiin eläimillä. Humaani rekombinantti interferoni alfa-2b ei osoittautunut toksiseksi hiirillä, rotilla ja kaniineilla jopa kolme kuukautta kestäneen tutkimuksen aikana. Cynomolgus-apinoille kolmen kuukauden ajan annettu 20 x 10⁶ IU/kg/vrk päivittäinen annos ei aiheuttanut huomattavaa toksisuutta. Toksisuutta havaittiin apinoilla, jotka saivat 100 x 10⁶ IU/kg/vrk kolmen kuukauden ajan.

Interferonitutkimuksissa apinoilla on havaittu kuukautiskierron poikkeavuutta (ks. kohta 4.4).

Lisäntymistutkimukset eläimillä osoittavat, ettei rekombinantti interferoni alfa-2b ole teratogeeninen rotilla eikä kaniineilla. Sillä ei myöskään ole vaikutusta raskauden kulkuun, sikiön kehittymiseen tai lisääntymiskykyyn hoidettujen rottien jälkeläisillä. Interferoni alfa-2b:n on todettu aiheuttavan keskenmenoja *Macaca mulatta* -apinoilla (reesus-apinoita) annoksina, jotka ovat 90- ja 180-kertaisia ihmisellä käytettyyn 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäiseen tai ihonalaiseen annokseen verrattuna. Keskenmenoja sattui kaikissa annosryhmissä (7,5 miljoonaa, 15 miljoonaa ja 30 miljoonaa IU/kg) ja ero oli tilastollisesti merkitsevä vertailuryhmään verrattuna keskisuuren ja suuren annoksen ryhmissä (vastaa 90 ja 180 kertaa ihmisellä käytettyä 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäistä tai ihonalaista annosta). Joidenkin muiden alfa- ja beetainterferonimuotojen tiedetään kuitenkin suurina annoksina aiheuttavan anovulaatiota ja keskenmenoja reesus-apinoilla. Vaikutukset ovat annoksesta riippuvia.

Interferoni alfa-2b:llä ei ole ilmennyt mutageenisia haittatapahtumia.

IntronA ja ribaviriini

Nuorilla eläimillä ei ole tehty tutkimuksia, joissa selvitetäisiin interferoni alfa-2b -hoidon vaikutusta kasvuun, kehitykseen, seksuaaliseen kypsymiseen tai käyttäytymiseen. Prekliiniset toksisuustulokset nuorilla eläimillä ovat osoittaneet pienen, annokseen liittyvän vähenemisen yleisessä kasvukehityksessä vastasyntyneillä rotilla, jotka saivat ribaviriinia (ks. kohta 5.3 Rebetolin valmisteyhteenvedosta, jos IntronA:a annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaatti, vedetön
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumedetaatti
Natriumkloridi
M-kresoli
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

18 kuukautta.

Kestoaikanaan injektioneite voidaan säilyttää alle 25°C:ssa enintään seitsemän vuorokauden ajan ennen käyttöä esim. kuljetuksen vuoksi. Tänä aikana IntronA voidaan laittaa avaamattomana takaisin jääkaappiin milloin tahansa. Jos valmistetta ei käytetä näiden seitsemän vuorokauden aikana, jääkaappisäilytystä ei voi jatkaa, vaan valmiste tulee hävittää.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C).

Ei saa jäätyä.

Lääkevalmisteen säilytys, katso kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

0,5 ml liuosta (vastaten 3 MIU) on kerta-annosinjektiopullossa (tyypin I piilasia), jossa tulppa (halobutylikumia) ja repäisysineetti (alumiinia) sekä kansi (polypropyleeniä).

IntronA on saatavana seuraavina pakkauskokoina:

- Pakkaus, jossa 1 injektiopullo
- Pakkaus, jossa 1 injektiopullo, 1 injektioruisku (1 ml), 1 injektioneula ja 1 puhdistuspyyhe
- Pakkaus, jossa 6 injektiopulloa, 6 injektioruiskua (1 ml), 6 injektioneulaa ja 6 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 12 injektiopulloa, 12 injektioruiskua (1 ml), 12 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kaikki lääke muodot ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääke muodon ja vahvuuden.

IntronA injektio- tai infuusioneste voidaan pistää heti kun tarvittava annos on vedetty steriiliin injektioruiskuun injektiopullost.

Yksityiskohtaiset ohjeet valmisteen subkutaanisesta käytöstä annetaan pakkausselosteessa (katso kohta ”Miten pistät IntronA:n itse”).

IntronA:n valmistaminen laskimonsisäistä infuusiota varten: Infuusioliuos tulee valmistaa välittömästi ennen käyttöä. Tarvittava annos voidaan mitata mistä tahansa injektiopullokoosta, mutta interferonin lopullinen pitoisuus natriumkloridiliuoksessa tulee olla vähintään 0,3 miljoonaa IU/ml. Tarvittava IntronA-annos lisätään 50 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä laskimonsisäiseen annosteluun tarkoitetussa PVC-pussissa tai lasipullossa ja annetaan 20 minuutin infuusiona.

Muita lääkkeitä ei saa infusoida yhtäaikaista IntronA:n kanssa.

Ennen annostelua on syytä tutkia IntronA injektio- tai infuusionesteen ulkonäkö, kuten kaikkien parenteraalisesti annettavien valmisteiden, jotta huomataan mahdolliset partikkelit ja värimuutokset. Liuos on kirkas ja väritön.

Annoksen ottamisen jälkeen käyttämätön lääkevalmiste on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. maaliskuuta 2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. maaliskuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IntronA 5 miljoonaa IU/0,5 ml injektio- tai infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo injektio- tai infuusionestettä sisältää 5 miljoonaa IU rekombinanttia interferoni alfa-2b:tä tuotettuna *E. coli*n kloonissa rekombinantti DNA-teknologialla, 0,5 ml:ssa liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- tai infuusioneste, liuos.

Kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Krooninen B-hepatiitti

Aikuisille potilaille, joilla on krooninen B-hepatiitti sekä merkkejä B-hepatiittiviruksen lisääntymisestä (hepatiitti B-viruksen DNA (HBV-DNA) ja hepatiitti B-viruksen antigeeni (HBeAg) havaittavissa), kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -arvo ja histologisesti osoitettu aktiivinen maksatulehdus ja/tai fibroosi.

Krooninen C-hepatiitti

Ennen IntronA-hoidon aloitusta on syytä ottaa huomioon tulokset kliinisistä tutkimuksista, joissa verrattiin IntronA-valmistetta pegyloituun interferoniin (ks. kohta 5.1).

Aikuiset potilaat

IntronA on tarkoitettu aikuispotilaille, joilla on krooninen C-hepatiitti ja joiden transaminaasi-arvot ovat koholla, mutta maksan toiminta ei ole heikentynyt ja joilla hepatiitti C-viruksen RNA on positiivinen (HCV-RNA) (ks. kohta 4.4).

Paras tapa käyttää IntronA:a tässä indikaatiossa on yhdessä ribaviriinin kanssa.

Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret

IntronA on tarkoitettu, yhdessä ribaviriinin kanssa, yli 3-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti, joilla maksa ei ole dekompensoitunut, ja joilla HCV-RNA on positiivinen.

Kun päätetään olla lykkäämättä hoitoa aikuisikään, on tärkeää ottaa huomioon, että yhdistelmähoito aiheutti kasvun hidastumista, mikä joillakin potilailla johti odotuspituutta lyhyempään aikuisiän loppupituuteen. Päätös hoidosta tehdään tapauskohtaisesti (ks. kohta 4.4).

Karvasoluleukemia

Karvasoluleukemiaa sairastavien potilaiden hoito.

Krooninen myeloinen leukemia

Monoterapia

Kroonista myelooista leukemiaa sairastavien aikuispotilaiden hoito, joilla on Philadelphia-kromosomi tai bcr/abl-translokaatio.

Nykyiset kliiniset kokemukset osoittavat, että hematologinen ja sytogeneettinen merkittävä tai vähäinen vaste saavutetaan suurimmalla osalla hoidetuista potilaista. Huomattava sytogeneettinen vaste määritetään arvona $< 34\%$ Ph-positiivisia leukeemisia soluja luuytimessä ja vähäinen vaste $\geq 34\%$, mutta alle 90% Ph-positiivisia soluja ytimessä.

Yhdistelmähoito

Interferoni alfa-2b:n ja sytarabiinin (Ara-C) yhdistelmä annettuna ensimmäisten 12 hoitokuukauden aikana on osoittautunut lisäävän merkittävästi tärkeintä sytogeneettistä vastetta ja pidentävän merkittävästi elossaoloaikaan kolmen vuoden jälkeen verrattuna interferoni alfa-2b-monoterapiaan.

Multippeli myelooma

Ylläpitohoitona potilailla, joilla on saavutettu objektiivinen hoitovaste (myeloomaproteiinin väheneminen $> 50\%$) induktiohoidossa.

Kliiniset kokemukset osoittavat, että ylläpitohoito interferoni alfa-2b:llä pidentää taudin tasannevaihetta; vaikutuksia elossaoloaikaan ei ole lopullisesti osoitettu.

Follikulaarinen lymfooma

Potilailla, joilla on suuri tuumorimassa, induktiossa sopivan yhdistelmäkemoterapian esim. CHOP-sytostaattiyhdistelmän lisähoitona. Määriteltäessä suurta tuumorimassaa tulee ainakin yhden seuraavista kriteereistä täytyä: suuri tuumori ($> 7\text{ cm}$), taudin leviäminen kolmeen tai useampaan imusolmukealueeseen (kukin $> 3\text{ cm}$), systeemiset oireet (painon menetys $> 10\%$, kuume $> 38^\circ\text{C}$ kauemmin kuin 8 päivän ajan, yöhikoilua), yli navan ulottuva pernan suurentuminen, merkittävä elimen obstruktio- tai kompressio-oireyhtymä, taudin leviäminen silmäkuoppaan tai epiduraalitalaan, seroosi effuusio tai leukemia.

Karsinoidituumori

Karsinoidikasvaimet, joissa esiintyy metastaaseja imusolmukkeissa tai maksassa ja joihin liittyy karsinoidioireyhtymä.

Maligni melanooma

Adjuvanttihoitona potilailla, jotka ovat kirurgisen hoidon jälkeen taudista vapaita, mutta joilla on korkea uusiutumiskriisi, esimerkiksi potilaat, joiden tauti on primaaristi tai uusiutuvasti (kliinisesti tai histologisesti) levinnyt imusolmukkeisiin.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt kyseessä olevan sairauden hoitoon.

Kaikki lääkkeet ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Sopiva lääkekuoli ja vahvuus pitää valita.

Jos IntronA-hoidon aikana ilmenee haittavaikutuksia hoidettaessa mitä tahansa käyttöaiheista, annosta on muutettava tai keskeytettävä hoito tilapäisesti, kunnes oireet ovat hävinneet. Jos haittavaikutukset annoskorjauksen jälkeen jatkuvat tai toistuvat tai tauti etenee, on IntronA-hoito lopetettava. Lääkärin harkinnan mukaan potilas voi ihonalaista hoitoa käytettäessä itse pistää lääkkeen, kun ylläpitoannos on määritetty.

Krooninen B-hepatiitti

Suosittelun annos on 5–10 miljoonaa IU ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) 4–6 kuukautta.

Annosta tulee pienentää 50% , jos havaitaan hematologisia poikkeamia (valkosolut $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulositytit $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombositit $< 100\,000/\text{mm}^3$). Hoito tulee keskeyttää, jos ilmenee vakava

leukopenia ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vakava neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) tai vakava trombosytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jos seerumin HBV-DNA-määrittämisessä ei havaita paranemista 3–4 kuukauden hoidon jälkeen (suurimmalla siedetyllä annoksella), IntronA-hoito on syytä lopettaa.

Krooninen C-hepatiitti

Aikuiset

IntronA annetaan ihon alle annoksena 3 miljoonaa IU kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) aikuisille potilaille, annetaan sitä yksinään tai yhdessä ribaviriinin kanssa.

Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret

IntronA annetaan ihon alle annoksena 3 MIU/m² kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) yhdessä ribaviriinikapselien tai oraaliliuoksen kanssa, joka otetaan kahtena annoksena (aamuin ja illoin) ruoan kanssa.

(Katso ribaviriinikapselien valmisteyhteenvedosta ribaviriinikapselien annos ja ohjeet annoksen muuttamisesta yhdistelmähoidossa. Jos lapsipotilas on alle 47 kg:n painoinen tai ei kykene nielemään kapseleita, tutustu ribaviriinin oraaliliuoksen valmisteyhteenvedon.)

Relapsipotilaat (aikuiset)

IntronA annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa. Kuuden kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin kliinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan IntronA:n ja ribaviriiniin yhdistelmällä kuuden kuukauden ajan.

Aiemmin hoitamattomat potilaat (aikuiset)

IntronA:n teho lisääntyy, kun sitä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa. IntronA:a tulisi antaa yksin ainoastaan, jos haittavaikutukset tai kontraindikaatiot estävät ribaviriinin käytön.

- IntronA yhdessä ribaviriinin kanssa

12 kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin kliinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan IntronA:n ja ribaviriiniin yhdistelmällä vähintään kuuden kuukauden ajan.

Hoitoa tulee jatkaa toiset kuusi kuukautta (siis yhteensä 12 kuukautta) niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia kuuden kuukauden hoidon jälkeen ja joiden viruksen genotyyppi on 1 (määritettynä ennen hoitoa otetusta näytteestä) sekä viruskuorma korkea ennen hoitoa.

Muut negatiivista ennustetta lisäävät tekijät (ikä yli 40 vuotta, miessukupuoli, bridging-tyyppinen fibroosi) tulisi ottaa huomioon harkittaessa hoidon jatkamista 12 kuukauteen asti.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta kuuden kuukauden hoidon jälkeen (HCV-RNA alle havaitsemisrajan), ei saavutettu pitkäkestoista virologista vastetta (HCV-RNA alle havaitsemisrajan kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen).

- IntronA yksinään

Annettaessa IntronA:a yksinään optimaalista hoidon kestoa ei ole vielä täysin määritetty. 12–18 kuukauden pituinen hoito on kuitenkin suositeltavaa.

On suositeltavaa, että potilasta hoidetaan pelkällä IntronA:lla vähintään 3–4 kuukautta, jolloin tulisi määrittää HCV-RNA. Hoitoa tulisi jatkaa niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia.

Aiemmin hoitamattomat potilaat (lapset ja nuoret)

IntronA:n tehoa ja turvallisuutta yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu lapsilla ja nuorilla, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

Hoidon kesto lapsilla ja nuorilla

- Genotyyppi 1: Suositeltu hoidon kesto on yksi vuosi. Potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta 12 viikon hoidon jälkeen, ei todennäköisesti saavuteta pitkäkestoista virologista vastetta (negatiivinen ennustava arvo 96 %). Tämän vuoksi suositellaan, että lasten ja nuorten, jotka saavat IntronA/ribaviriini -yhdistelmähoitoa, hoito pitää keskeyttää, jos viikolla 12 HCV-RNA laski $< 2 \log_{10}$ verrattuna tilanteeseen ennen hoitoa tai jos HCV-RNA oli havaittavissa hoitoviikolla 24.
- Genotyyppi 2/3: Suositeltu hoidon kesto on 24 viikkoa.

Karvasoluleukemia

Suosittelun annos on 2 miljoonaa IU/m² ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) riippumatta siitä, onko potilaalta poistettu perna tai ei. Yhden tai useamman hematologisen laboratorioarvon normalisoituminen tapahtuu useimmilla karvasoluleukemiapotilailla 1–2 kuukauden kuluessa IntronA-hoidon aloituksesta. Kaikkien kolmen veriarvon (granulosyyttien, verihiutaleiden ja hemoglobiinin) paraneminen saattaa vaatia yli kuuden kuukauden hoidon. IntronA:n antamista tulee jatkaa tällä annoksella, ellei tauti ala edetä nopeasti tai kehity vakavia hättävää vaikutuksia.

Krooninen myeloinen leukemia

Suosittelun IntronA-annos on 4–5 miljoonaa IU/m² ihon alle kerran vuorokaudessa. Jotkut potilaat ovat hyöttyneet saadessaan IntronA:a 5 miljoonaa IU/m² ihon alle kerran vuorokaudessa ja samanaikaisesti sytarabiinia (Ara-C) 20 mg/m² kerran vuorokaudessa ihon alle 10 päivän ajan kuukaudessa (suurin vuorokausiannos 40 mg). Jos valkosolujen määrä on hallinnassa, hoitoa jatketaan IntronA:n suurimmalla siedetyllä annoksella (4–5 miljoonaa IU/m² kerran vuorokaudessa), jolla hematologinen vaste saadaan säilytettyä.

IntronA-hoito on syytä lopettaa, ellei 8–12 viikon kuluessa ole saavutettu ainakin osittaista hematologista vastetta tai kliinisesti merkittävää leukemiasolujen vähenemistä.

Multipple myelooma

Ylläpitohoito

Induktioidon jälkeisessä tasannevaiheessa (myeloomaproteiinin väheneminen $> 50\%$) oleville potilaille interferoni alfa-2b:tä voidaan antaa monoterapiana 3 miljoonaa IU/m² ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä).

Follikulaarinen lymfooma

Interferoni alfa-2b:tä annetaan 5 miljoonaa IU ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) kemoterapian lisähoitona 18 kuukauden ajan. CHOP-tyyppinen yhdistelmähoito on suositeltavaa, mutta kliinistä kokemusta on vain CHVP-hoidosta (syklofosfamidin, doksorubisiinin, teniposidin ja prednisolonin yhdistelmä).

Karsinoidikasvaimet

Tavanomainen annos on 5 miljoonaa IU (3–9 miljoonaa IU) ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä). Jos tauti on edennyt pitkälle, saattaa 5 miljoonan IU:n päivittäinen annos olla tarpeen. Hoito tulee keskeyttää tilapäisesti leikkauksen ajaksi ja joksikin aikaa sen jälkeen. Hoitoa voidaan jatkaa niin kauan, kuin potilaan hoitovaste interferoni alfa-2b:lle säilyy.

Maligni melanooma

Interferoni alfa-2b:tä annetaan induktiohoitona 20 miljoonaa IU/m² viitenä päivänä viikossa laskimoon neljän viikon ajan. Laskettu annos interferoni alfa-2b:tä lisätään 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteeseen ja annetaan 20 minuutin infuusiona (ks. kohta 6.6). Suositeltu annos ylläpito-hoidossa on 10 miljoonaa IU/m² ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) 48 viikon ajan.

Jos interferoni alfa-2b-hoidon aikana ilmenee vakavia hättävää vaikutuksia, hoito tulee keskeyttää tilapäisesti, kunnes oireet ovat hävinneet. Tämä koskee erityisesti tilannetta, jossa granulosyyttien määrä laskee alle $0,5 \times 10^9/l$ tai alaniiniaminotransferaasi/aspartaattiaminotransferaasi (ALAT/ASAT) -arvo nousee suuremmaksi kuin viisi kertaa viitearvon yläraja. Interferoni alfa-2b-hoito aloitetaan uudelleen

50 % pienemmällä annoksella. Jos potilas ei siedä tätäkään annosta, tai granulosityttien määrä laskee alle $0,25 \times 10^9/l$ tai ALAT/ASAT-arvo nousee suuremmaksi kuin 10 kertaa viitearvon yläraja, interferoni alfa-2b-hoito lopetetaan.

Vaikka suotuisinta (pienintä mahdollista) annosta ei tiedetä, hoidossa tulee käyttää suositeltuja annoksia ja annosmuutokset tulee tehdä edellä mainitun ohjeen mukaisesti, jotta potilas saisi hoidosta täyden kliinisen hyödyn.

IntronA voidaan antaa joko lasisella tai muovisella kertakäyttöisellä injektioruiskulla.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aiempi vakava sydänsairaus, esim. sydämen vajaatoiminta, joka ei ole hallinnassa, äskettäin sydäninfarkti, vakava rytmihäiriö.
- Vakava munuaisten tai maksan toimintahäiriö; mukaan lukien metastaasin aiheuttama.
- Epilepsia ja/tai vaikea keskushermoston häiriö (ks. kohta 4.4).
- Krooninen hepatiitti, johon liittyy vajaatoimintaa aiheuttava maksakirroosi.
- Krooninen hepatiitti potilailla, jotka saavat tai ovat äskettäin saaneet muuta immunosuppressiivista lääkitystä kuin lyhytaikaista kortikosteroidihoitoa.
- Autoimmuunihepatiitti, aikaisempi autoimmuunisairaus tai immunosuppressiohoito elinsiirtopotilailla.
- Kilpirauhasen sairaus, ellei sitä pystytä tavanomaisella hoidolla pitämään hallinnassa.
- IntronA:n samanaikainen käyttö telbivudiinin kanssa.

Lapset ja nuoret

- Aikaisempi tai nykyinen vakava psyykkinen tila, erityisesti vaikea depressio, itsetuhoajatus tai itsemurhayritys.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedot, jos IntronA annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset

Vakavia keskushermostovaikutuksia, erityisesti depressiota, itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä, on havaittu joillain potilailla IntronA-hoidon aikana, myös hoidon lopettamisen jälkeen pääasiassa kuuden kuukauden pituisen seurantajakson aikana. Lapsilla ja nuorilla IntronA-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavilla potilailla itsetuhoajatuksia tai itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin kuin aikuisilla potilailla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja hoidon jälkeisen 6 kuukauden seurantavaiheen aikana. Kuten aikuisilla potilailla, lapsilla ja nuorilla ilmeni muitakin psyykkisiä haittavaikutuksia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta). Muitakin keskushermostohäiriöitä kuten aggressiivista käyttäytymistä (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa, kuten murhanhimoisia ajatuksia), kaksisuuntaista mielialahäiriötä, maniaa, sekavuutta ja psyykkisen tilan muutoksia, on havaittu alfainterferoneilla. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jotta havaitaan psyykkisten häiriöiden merkit ja oireet. Mikäli ilmenee edellä mainittuja oireita, lääkärin tulee muistaa näiden ei-toivottujen vaikutusten mahdollinen vakavuus ja sopivan terapeutin hoidon tarvetta tulee harkita. Jos psyykkiset oireet jatkuvat tai pahenevat tai havaitaan itsetuhoisia tai murhanhimoisia ajatuksia, on suositeltavaa keskeyttää IntronA-hoito, tarkkailla potilasta ja tarpeen mukaan hoitaa psyykkistä tilaa.

Nykyinen tai aiempi vaikea psyykkinen sairaus:

Jos hoito interferoni alfa-2b:llä katsotaan välttämättömäksi aikuisille potilaille, joilla on tai on ollut vaikea psyykkinen sairaus, hoito tulee aloittaa vasta kun on varmistettu psyykkisen sairauden asianmukainen diagnoosi ja yksilöity hoito.

- Interferoni alfa-2b:n käyttö on kontraindisoitu lapsille ja nuorille, joilla on nykyinen tai aiempi vakava psyykkinen tila (ks. kohta 4.3).

Päihhteiden käyttö/väärinkäyttö:

Samanaikainen päihhteiden (esim. alkoholin tai kannabiksen) käyttö lisää psyykkisten häiriöiden ilmaantumisen tai pahenemisen riskiä alfainterferonihoitoa saavilla C-hepatiittipotilailla. Jos alfainterferoni katsotaan välttämättömäksi näiden potilaiden hoidossa, psyykkisten sairauksien esiintyminen ja mahdollinen huumaavien aineiden käyttö on selvitettävä tarkoin ja ne on saatava asianmukaisesti hallintaan ennen hoidon aloittamista. Tarvittaessa potilaan tilan arvioinnissa, hoidossa ja seurannassa on harkittava moniammatillista yhteistyötä mielenterveystyöntekijän tai päihdelääketieteeseen perehtyneen specialistin kanssa. Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin hoidon aikana ja myös hoidon päättymisen jälkeen. Jos havaitaan viitteitä psyykkisten häiriöiden tai päihhteidenkäytön uusiutumisesta tai ilmaantumisesta, tilanteeseen on puututtava mahdollisimman nopeasti.

Lapset ja nuoret: Pituuskasvu ja kehitys (krooninen C-hepatiitti):

Interferonin (tavallinen ja pegyloitu) ja ribaviriinin jopa 48 viikkoa kestäneen yhdistelmähoiton aikana painon aleneminen ja pituuskasvun hidastuminen olivat yleisiä 3–17-vuotiailla potilailla (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Käytettävissä olevat pitempiäaikaiset tiedot lapsista, jotka saivat tavallisen interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa, viittaavat myös huomattavaan kasvun hidastumiseen (> 15 persentiilin pieneneminen pituuden persentiilissä verrattuna lähtötasoon) 21 %:lla lapsista (n=20), vaikka hoidon lopettamisesta oli kulunut yli 5 vuotta. Näistä lapsista 14:llä oli saatavilla aikuisiän loppupituus ja se osoitti, että 12:lla pituuskasvun vaje oli > 15 persentiiliä lähtötasoon verrattuna, 10–12 vuotta hoidon lopettamisen jälkeen.

Tapauskohtainen hyöty/riskisuhteen arvioiminen lapsilla:

Hoidon oletettua hyötyä pitää punnita huolellisesti suhteessa lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa havaittuihin haittoihin (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

- On tärkeää ottaa huomioon, että yhdistelmähoito aiheutti kasvun hidastumista, mikä joillakin potilailla johti odotuspituutta lyhyempään aikuisiän loppupituuteen.
- Riskiä pitää punnita suhteessa lapsen sairauden luonteeseen, kuten sairauden etenemisen merkkeihin (varsinkin fibroosi), samanaikaiseen sairastuvuuteen, joka voi vaikuttaa negatiivisesti sairauden etenemiseen (kuten samanaikainen HIV-infektio) sekä myös vastetta ennustaviin tekijöihin (HCV:n genotyyppi ja virusmäärä).

Jos mahdollista, lasta tulee hoitaa vasta puberteetin kasvupyrähdysen jälkeen, jotta kasvun hidastumisen riski pienenee. Pitkäaikaisvaikutuksista seksuaaliseen kypsyymiseen ei ole tietoa.

Yliherkkyyssreaktiot

Akutteja yliherkkyyssreaktioita (esim. urtikaria, angioödeema, bronkokonstriktio, anafylaksi) interferoni alfa-2b:lle on havaittu harvoin IntronA:n annon yhteydessä. Sellaisen ilmetessä on lääkkeen anto keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito. Ohimenevät ihottumat eivät vaadi hoidon keskeyttämistä.

Haittavaikutukset mukaan lukien veren hyytymisajan pidentyminen ja maksan toimintahäiriöt

Jos kohtalaisia tai vaikeita haittavaikutuksia ilmenee, saattaa olla tarpeen muuttaa potilaan annosta ja joissakin tapauksissa lopettaa IntronA-lääkitys. IntronA lisää maksan toiminnan heikkenemisen sekä kuoleman vaaraa kirroosipotilailla.

IntronA-hoito tulee keskeyttää kroonista hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla ilmenee maksan vajaatoimintaan viittaavaa veren hyytymisajan pidentymistä.

Jos potilaalla ilmenee häiriöitä maksan toiminnassa IntronA-hoidon aikana, häntä tulee seurata huolellisesti ja lopettaa lääkitys, jos oireet tai muutokset pahenevat.

Maksaentsyymejä ja maksan toimintaa on tarkkailtava huolellisesti kirroosipotilailla.

Verenpaineen lasku

Hoitoa vaativaa verenpaineen laskua saattaa ilmetä IntronA-hoidon aikana ja kahden vuorokauden kuluessa hoidon lopetuksesta.

Riittävän nesteytyksen tarve

Potilaan nestetasapainosta on huolehdittava IntronA-hoidon aikana, koska joillakin potilailla on havaittu nestevajauksesta johtuvaa verenpaineen laskua. Nesteen anto saattaa olla tarpeen.

Kuume

Vaikka kuume saattaa liittyä interferonihoidon haittavaikutuksena yleisesti esiintyvään flunssankaltaiseen oireyhtymään, on muut mahdolliset jatkuvan kuumeen syyt poissuljettava.

Potilaat, joilla on yleistilaa heikentävä sairaus

IntronA:a tulee antaa varoen sellaisille potilaille, joilla on jokin yleistilaa heikentävä sairaus, kuten aiempi keuhkosairaus (esim. krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus) tai diabetes, johon liittyy ketoositaipumus. Varovaisuutta tulee noudattaa myös hoidettaessa potilaita, joilla on ilmennyt hyytymishäiriöitä (esim. laskimoveritulpat, keuhkoembolia) tai vaikeaa myelosuppressiota.

Keuhko-oireet

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniaa, joista osa on toisinaan johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, IntronA mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useimmin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.5). Jos potilaalle ilmaantuu kuumetta, yskää, hengenahdistusta tai muita hengitystieoireita, on syytä ottaa thorax-kuva. Jos kuvassa näkyy keuhkoinfiltraatteja tai merkkejä keuhkojen toiminnan huononemisesta, potilasta on seurattava tarkoin ja tarvittaessa keskeytettävä alfainterferonihoito. Yllä mainittu ilmiö on useammin ilmennyt hoidettaessa kroonista C-hepatiittia alfainterferonilla, mutta sitä on havaittu myös alfainterferonilla hoidetuilla syöpäpotilailla. Alfainterferonihoidon välitön lopettaminen ja kortikosteroidivalmisteiden käyttö voi johtaa keuhko-oireiden häviämiseen.

Silmiin liittyvät haittavaikutukset

Silmiin liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8) mukaan lukien verkkokalvon verenvuotoja, pumpuliläiskiä, seroosia verkkokalvon irtaumia ja verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeumia on harvinaisina raportoitu alfainterferonilla hoidetuilla. Kaikkien potilaiden silmät on syytä tutkia ennen hoidon aloitusta. Jos potilas IntronA-hoidon aikana valittaa näöntarkkuuden heikkenemistä, muutoksia näkökentässä tai muita silmäoireita, on hänen silmänsä tutkittava pikaisesti ja perin pohjin. On suositeltavaa ajoittain tutkia erityisesti niiden IntronA-hoitoa saavien potilaiden silmät, joilla on retinopatiaan liittyviä sairauksia, kuten diabetes tai korkea verenpaine. IntronA-hoidon lopettamista tulee harkita, jos potilaalle kehittyy uusi tai paheneva silmäsairaus.

Tajunnan tason aleneminen, kooma ja enkefalopatia

Merkittävää tajunnan tason alenemista ja koomaa, myös enkefalopatiaa, on todettu joillakin potilailla. Nämä ovat yleensä olleet iäkkäitä potilaita, joita oli hoidettu suurilla annoksilla. Vaikka oireet ovat yleensä ohimeneviä, joidenkin potilaiden täydellinen toipuminen kesti jopa kolme viikkoa. Suurten IntronA-annosten yhteydessä on hyvin harvoin ilmennyt kouristuskohtauksia.

Potilaat, joilla on ollut sydämen toimintahäiriöitä

IntronA:a saavia aikuisia potilaita, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydäninfarkti ja/tai rytmihäiriöitä ennen hoitoa tai sen aikana, on syytä seurata huolellisesti. Potilailta, joilla on aiempi sydänvika ja/tai joiden syöpä on pitkälle edennyt, on suositeltavaa ottaa EKG ennen hoitoa ja hoidon aikana. Sydämen rytmihäiriöt (ensisijaisesti supraventrikulaariset) vastaavat yleensä tavanomaiseen hoitoon, mutta joissakin tapauksissa IntronA-hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä. Ei ole käytettävissä tietoja lapsista ja nuorista, joilla on todettu sydänsairaus.

Hypertriglyseridemia

Hypertriglyseridemiaa ja hypertriglyseridemian pahenemista, toisinaan vakavaa, on havaittu. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkkailla lipidiarvoja.

Potilaat, joilla on psoriaasi ja sarkoidoosi

Alfainterferonin on raportoitu pahentavan jo olemassa olevaa psoriaasia ja sarkoidoosia. Sen vuoksi IntronA:n käyttö psoriaasi- tai sarkoidoosipotilaille on suositeltavaa vain, jos hoidosta saatavan hyödyn uskotaan ylittävän mahdolliset haitat.

Munuais- ja maksasiirränäisten hylkimisreaktiot

Alustavat tulokset viittaavat siihen, että alfainterferoni-hoitoon saattaa liittyä lisääntynyt munuaissiirränäisen hylkimisreaktioiden määrä. Maksasiirränäisen hylkimisreaktio on myös raportoitu.

Autovasta-aineet ja autoimmuunisairaudet

Autovasta-aineiden ja autoimmuunisairauden kehittymistä on raportoitu alfainterferonihoidon aikana. Riski on kohonnut potilailla, jotka ovat alttiita autoimmuunisairauden kehittymiselle. On arvioitava huolellisesti potilaat, joilla ilmenee autoimmuunisairauteen sopivia merkkejä tai oireita.

Interferonihoidon jatkamisen hyödyt ja riskit arvioidaan uudelleen (ks. myös kohta 4.4 Krooninen C-hepatiitti, monoterapia (kilpirauhasen poikkeamat) ja kohta 4.8).

Vogt-Koyanagi-Haradan (VKH) oireyhtymää on raportoitu kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joita hoidettiin interferonilla. Tämä oireyhtymä on granulomatoosinen tulehduksellinen sairaus, joka vaikuttaa silmiin, kuulojärjestelmään, selkäydinkalvoon ja ihoon. Jos epäillään VKH-oireyhtymää, viruslääkitys tulee lopettaa ja harkita kortikosteroidilääkitystä (ks. kohta 4.8).

Samanaikainen kemoterapia:

IntronA:n antaminen yhdessä muiden kemoterapeuttisten aineiden (esim. Ara-C, syklofosfamidi, doksorubisiini, teniposidi) kanssa saattaa lisätä toksisuusriskiä (haittavaikutuksen vakavuutta ja kestoja) ja aiheuttaa hengenvaarallisen tai kuolemaan johtavan haittavaikutuksen. Tässä yhteydessä yleisimmin ilmoitettuja mahdollisesti hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia haittavaikutuksia ovat mukosiitti, ripuli, neutropenia, munuaisten vajaatoiminta ja elektrolyyttihäiriöt. Sekä IntronA:n että samanaikaisesti annettavan kemoterapia-aineen annokset on toksisuusriskin vuoksi arvioitava huolellisesti (ks. kohta 4.5). Kun IntronA-valmistetta käytetään hydroksiurean kanssa, kutaanisen vaskuliitin esiintymistiheys ja vaikeusaste saattavat lisääntyä.

Krooninen C-hepatiitti

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedo, jos IntronA:a annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Kroonista C-hepatiittia selvittävissä tutkimuksissa kaikille potilaille tehtiin maksabiopsia ennen tutkimukseen ottamista, mutta tietyissä tapauksissa (ts. genotyypin 2 ja 3 potilailla) hoito on mahdollista aloittaa ilman histologista varmistusta. On syytä selvittää vallitsevat hoitosuosituksot maksabiopsian tarpeesta ennen hoidon aloitusta.

Monoterapia

IntronA-hoitoa saaville aikuisille C-hepatiittipotilaille on harvoin kehittynyt kilpirauhasen toimintahäiriöitä, jotka ovat olleet joko vajaa- tai liikatoimintaa. Kliinisissä tutkimuksissa näitä toimintahäiriöitä oli 2,8 %:lla potilaista. Ne saatiin tasapainotettua tavanomaisella kilpirauhaslääkityksellä. Mekanismissa, jolla IntronA saattaa muuttaa kilpirauhasen tilaa, ei tunneta. C-hepatiittipotilaiden seerumin TSH-taso on syytä tutkia ennen IntronA-hoidon aloittamista. Jos tämä arvo poikkeaa normaalista, tilanne on korjattava tavanomaisella lääkityksellä. IntronA-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. Jos potilaalle tulee hoidon aikana kilpirauhashäiriöön viittaavia oireita, on syytä tutkia TSH. Kilpirauhasen toimintahäiriöissä IntronA-hoitoa voidaan jatkaa, jos TSH-taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. IntronA-hoidon

lopettaminen ei yksin riitä palauttamaan hoidon aikana häiriintynyttä kilpirauhasen toimintaa normaaliksi (ks. myös Kilpirauhasen ylimääräinen seuranta erityisesti lapsilla ja nuorilla).

Kilpirauhasen ylimääräinen seuranta erityisesti lapsilla ja nuorilla

Noin 12 %:lla interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa saaneista lapsista tyreoidea stimuloivan hormonin (TSH) pitoisuus kohosi. Toisella 4 %:n joukolla havaittiin ohimenevä aleneminen alle viitearvon. Ennen IntronA-hoidon aloitusta TSH-arvot tulee määrittää. Jos tällöin havaitaan kilpirauhasen toiminnassa jotain poikkeavaa, se tulee hoitaa asianmukaisin menetelmin. IntronA-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-arvot voidaan lääkityksellä pitää viitearvojen rajoissa. Interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon aikana on havaittu kilpirauhasen toimintahäiriöitä. Jos havaitaan kilpirauhasen toiminnassa poikkeavuutta, potilaan kilpirauhasen tila arvioidaan ja se hoidetaan kliinisesti tarkoituksenmukaisella tavalla. Lapsia ja nuoria potilaita pitää seurata kolmen kuukauden välein kilpirauhasen toimintahäiriön havaitsemiseksi (esim. TSH).

Samanaikainen HCV/HIV-infektio

Potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio ja jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista lääkitystä (HAART-hoitoa), saattaa maitohappoasidoosin vaara lisääntyä. On noudatettava varovaisuutta, kun IntronA ja ribaviriini lisätään HAART-hoitoon (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto). Potilailla, jotka saavat IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian riski saattaa lisääntyä.

Potilailla, joilla on samanaikainen infektio ja edennyt kirroosi ja jotka saavat HAART-hoitoa, saattaa hepatiitin dekompensoitumisen ja kuoleman mahdollisuus lisääntyä. Tässä potilasryhmässä pelkän alfainterferonin tai alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmän lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä.

Samanaikainen HCV/HBV-infektio

Interferonihoidon aikana on raportoitu B-hepatiitin reaktivaatiota (osa tapauksista vakavien seurauksien) potilailla, joilla on samanaikainen hepatiitti B - ja hepatiitti C -virusinfektio. Tällaisen reaktivaation esiintymistiheys näyttää olevan alhainen.

Kaikille potilaille on tehtävä hepatiitti B -viruksen seulonta ennen kuin C-hepatiitin hoito interferonilla aloitetaan. Potilaita, joilla on samanaikainen hepatiitti B - ja hepatiitti C -infektio, on tarkkailtava ja hoidettava voimassa olevien kliinisten ohjeiden mukaisesti.

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyvät häiriötilat

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu IntronA:ta ja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaista ja suun limakalvoja käytettäessä IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa pitkäaikaisesti. Potilaiden tulee harjata hampaansa huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaansa. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos oksentelua esiintyy, potilasta tulee neuvoa huuhtomaan suunsa huolellisesti oksennuskohotuksen jälkeen.

Laboratoriokokeet

Ennen IntronA-hoidon aloittamista ja ajoittain hoidon aikana on syytä tehdä tavanomaiset verikokeet (täydellinen verenkuva ja valkosolujen erittelylaskenta, trombositit, elektrolyytit, maksaentsyymit, seerumin proteiini, bilirubiini ja kreatiniini).

B- ja C-hepatiittipotilaita hoidettaessa laboratoriokokeet suositellaan tehtäväksi viikoilla 1, 2, 4, 8, 12 ja 16 ja sen jälkeen joka toinen kuukausi koko hoidon ajan. IntronA-hoitoa voidaan jatkaa, vaikka ALAT-arvo nousisi yli kaksinkertaiseksi lähtöarvoon verrattuna, jollei maksan vajaatoiminnan merkkejä tai oireita ole todettavissa. Seuraavat maksan toimintakokeet pitää tehdä kahden viikon välein ALAT-arvon ollessa koholla: ALAT, protrombiini-aika, alkalinen fosfataasi, albumiini ja bilirubiini.

Kun hoidetaan malignia melanoomaa sairastavia potilaita, maksan toimintaa ja verenkuvaan tulee seurata viikoittain hoidon induktiovaiheen aikana ja kerran kuukaudessa ylläpito-hoidon aikana.

Vaikutus hedelmällisyyteen

Interferoni saattaa heikentää hedelmällisyyttä (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

Tärkeää tietoa joistakin IntronA:n sisältämistä aineista

Tämä lääkevalmiste sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) 0,5 ml:ssa liuosta ts. se ei sisällä natriumia olennaisesti.

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti narkoottisia, hypnoottisia tai sedatiivisia lääkeaineita ja IntronA:a.

IntronA:n ja muiden lääkeaineiden yhteisvaikutuksia ei ole täydellisesti tutkittu. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa IntronA:a samanaikaisesti muiden mahdollisesti myelosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa.

Interferonit saattavat vaikuttaa oksidatiiviseen metaboliaan. Tämä tulee ottaa huomioon annettaessa samanaikaisesti näin metaboloituvia lääkkeitä, kuten esimerkiksi ksantiinijohdannaisia teofylliiniä tai aminofylliiniä. Tällöin seerumin teofylliinitasoa tulee seurata ja tarvittaessa muuttaa annosta.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniamia, joista osa on johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, IntronA mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useammin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.4).

IntronA:n antaminen yhdessä muiden kemoterapeuttisten aineiden (esim. Ara-C, syklofosfamidi, doksorubisiini, teniposidi) kanssa saattaa lisätä toksisuusriskiä (haittavaikutuksen vakavuutta ja kestoa) (ks. kohta 4.4).

Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvetoa, jos IntronA:a annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonista C-hepatiittia sairastaville potilaille.

Kliininen tutkimus, jossa annettiin telbivudiinia 600 mg vuorokaudessa ja pegyloitua interferoni alfa-2a:ta 180 mikrogrammaa ihon alle kerran viikossa, osoitti, että tähän yhdistelmähoitoon liittyy suurentunut perifeerisen neuropatian kehittymisen riski. Näiden tapahtumien taustalla olevaa mekanismia ei tunneta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5 telbivudiinin valmisteyhteenvedosta). Telbivudiinin ja interferonien yhdistelmähoitoon turvallisuutta ja tehoa kroonisen B-hepatiitin hoidossa ei myöskään ole osoitettu. Tämän vuoksi IntronA:n ja telbivudiinin samanaikainen käyttö on kontraindisoitu (ks. kohta 4.3).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana. Seerumin estradioli- ja progesteronipitoisuuksien on todettu alentuneen naisilla, joita on hoidettu ihmisen leukosyytti-interferonilla.

IntronA:a tulee antaa varoen hedelmällisessä iässä oleville miehille.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Ribaviriini aiheuttaa vakavia epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Naispotilaiden tai IntronA:a yhdessä ribaviriinin kanssa käyttävien miespotilaiden partnerien tulee äärimmäisen tarkasti huolehtia raskauden ehkäisystä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää lääkityksen aikana ja neljän kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Miespotilaiden tai heidän naispartneriensä on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja seitsemän kuukauden ajan hoidon päätyttyä (ks. ribaviriinin valmisteyhteenvedo).

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja interferoni alfa-2b:n käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. IntronA:a tulee antaa raskauden aikana ainoastaan, jos lääkkeen mahdollinen hyöty äidille ylittää mahdollisen haitan sikiölle.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Ribaviriinihoito on vasta-aiheinen naisilla, jotka ovat raskaana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö valmisteen aineosat äidinmaitoon. Koska imevälle lapselle saattaa aiheutua haittavaikutuksia, imetys pitäisi lopettaa ennen hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaille tulee kertoa, että heille saattaa ilmaantua väsymystä, uneliaisuutta tai sekavuutta IntronA-hoidon aikana ja siksi on suositeltavaa, että he välttäisivät ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriinin käyttöön liittyvät haittavaikutukset, jos IntronA:a annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita on raportoitu monissa eri indikaatioissa ja erilaisilla annoksilla (annoksesta 6 MIU/m²/viikko karvasolutulekemiassa annokseen 100 MIU/m²/viikko melanoomassa) tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa olivat kuume, väsymys, päänsärky ja lihaskipu. Kuume ja väsymys hävisivät yleensä 72 tunnin kuluessa hoidon keskeyttämisestä tai päättymisestä.

Aikuiset

C-hepatiittipotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin IntronA:a joko yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa vuoden ajan. Kaikki tutkimuksissa olleet potilaat saivat IntronA:a 3 MIU kolmesti viikossa. **Taulukossa 1** on esitetty raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheydet (hoidosta aiheutuneet) kliinisissä tutkimuksissa aiemmin hoitamattomilla potilailla, jotka saivat hoitoa vuoden ajan. Haittavaikutusten vaikeusaste oli yleensä lievä tai kohtalainen. **Taulukossa 1** luetellut haittavaikutukset perustuvat kliinisistä tutkimuksista ja markkinoillaoloaikana saatuihin kokemuksiin. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Raportoidut haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana käytettäessä IntronA:a yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen: Melko harvinainen: Harvinainen: Tuntematon:	Nielutulehdus*, virusinfektio* Bronkiitti, sinuiitti, herpes simplex (resistenssi), riniitti Bakteeri-infektio Keuhkokuume [§] , sepsis B-hepatiitin reaktivaatio HCV/HBV-koinfektiopotilailla
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Leukopenia Trombosytopenia, lymfadenopatia, lymfopenia Aplastinen anemia Puhdas punasoluaplasia, idiopaattinen trombosytopeeninen purppura, tromboottinen trombosytopeeninen purppura
Immuunijärjestelmä[§] Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Sarkoidoosi, sarkoidoosin paheneminen Systeeminen lupus erythematosus, vaskuliitti, nivelreuma (uusi tai paheneva), Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymä, akuutti yliherkkyyssreaktio mukaan lukien urtikaria, angioedeema, bronkokonstriktio, anafylaksi [§]
Umpieritys Yleinen: Hyvin harvinainen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] , kilpirauhasen liikatoiminta [§] Diabetes, diabeteksen paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Ruokahaluttomuus Hypokalsemia, dehydraatio, hyperurikemia, jano Hyperglykemia, hypertriglyseridemia [§] , ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Masennus, unettomuus, ahdistus, mielialan horjuvuus*, agitaatio, hermostuneisuus Sekavuus, unihäiriöt, libidon aleneminen Itsetuhoajatukset Itsemurha, itsemurhayritykset, aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), psykoosi mukaan lukien hallusinaatiot Murhanhimoiset ajatukset, mielentilan muutos [§] , mania, kaksisuuntaiset mielialahäiriöt
Hermosto[§] Hyvin yleinen: Yleinen: Melko harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Heitehuimaus, päänsärky, keskittymiskyvyn heikentyminen, suun kuivuminen Vapina, parestesia, hypoestesia, migreeni, punastuminen, uneliaisuus, makuaistin muutokset Perifeerinen neuropatia Serebrovaskulaarinen verenvuoto, serebrovaskulaarinen iskemia, kouristuskohtaus, tajunnan tason lasku, enkefalopatia Mononeuropatiat, kooma [§]

Silmät Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen: Tuntematon:	Näön sumentuminen Sidekalvotulehdus, epänormaali näkökyky, kyynelrauhasten häiriö, kipu silmässä Verkkokalvon verenvuodot [§] , retinopatiat (mukaan lukien makulaarinen edeema), verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeuma [§] , optinen neuritti, papilloedeema, näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän muutokset, pumpuliläiskät [§] Seroosi verkkokalvon irtauma
Kuulo ja tasapainoelin Yleinen: Hyvin harvinainen:	Huimaus, tinnitus Kuulon menetys, kuulohäiriö
Sydän Yleinen: Melko harvinainen: Harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Sydämentykytys, takykardia Sydänpussitulehdus Kardiomyopatia Sydäninfarkti, sydäniskemia Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, perikardiaalinen effuusio, rytmihäiriö
Verisuonisto Yleinen: Hyvin harvinainen:	Hypertensio Perifeerinen iskemia, hypotensio [§]
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Hengenahdistus*, yskä* Nenäverenvuoto, hengitykseen liittyvä häiriö, nenän tukkoisuus, rinorrea, kuiva yskä Keuhkoinfilaatit [§] , pneumoniitti [§] Keuhkofibroosi, keuhkoverenpainetauti [#]
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Pahoinvointi/oksentelu, vatsakipu, ripuli, suutulehdus, dyspepsia Haavainen suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, kielitulehdus, ientulehdus, ummetus, löysät ulosteet Pankreatiitti, iskeeminen koliitti, haavainen koliitti, verenvuoto ikenistä Hampaan vieruskudoksen häiriö (ei muuten spesifioitu), hampaan häiriö (ei muuten spesifioitu) [§] , kielen pigmentaatio
Maksa ja sappi Yleinen: Hyvin harvinainen:	Hepatomegalia Hepatotoksisuus (myös fataali)
Iho ja ihonalainen kudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Alopesia, kutina*, ihon kuivuminen*, ihottuma*, lisääntynyt hikoilu Psoriaasi (uusi tai paheneva) [§] , makulopapulaarinen ihottuma, punoittava ihottuma, ekseema, eryteema, ihon häiriö Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu Niveltulehdus Rabdomyolyysi, myosiitti, jalkakrampit, selkäkipu

Munuaiset ja virtsatiet Yleinen: Hyvin harvinainen:	Lisääntynyt virtsaamistarve Munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta, nefroottinen oireyhtymä
Sukupuolielimet ja rinnat Yleinen:	Amenorrea, kipu rinnoissa, dysmenorrea, menorragia, kuukautishäiriöt, emättimen häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio*, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , flunssan kaltaiset oireet [§] , astenia, ärtyisyys, rintakipu, huonovointisuus Pistokohdan kipu Pistokohdan nekroosi, kasvojen turvotus
Tutkimukset Hyvin yleinen:	Painon aleneminen

*Nämä tapahtumat olivat yleisiä vain käytettäessä IntronA:a yksin

[§]Ks. kohta 4.4

[#]Interferonivalmisteita koskeva luokkavaikutus, ks. keuhkoverenpainetauti-kohta jäljempänä

Näitä haittavaikutuksia on raportoitu myös käytettäessä IntronA:a yksin.

C-hepatiitin hoidon yhteydessä havaitut haittavaikutukset ovat samoja, joita on raportoitu käytettäessä IntronA:a muissa indikaatioissa. Niiden esiintymistiheyden havaittiin odotetusti jonkin verran lisääntyvän annosriippuvasti. Esimerkiksi tutkimuksessa, jossa annettiin suuria annoksia IntronA:a adjuvanttihoitona melanoomapotilaille, väsymystä, kuumetta, lihaskipua, neutropeniaa/anemiaa, ruokahaluttomuutta, pahoinvointia ja oksentelua, ripulia, vilunväreitä, vilustumisen kaltaisia oireita, masentuneisuutta, hiustenlähtöä, makuaistin muutoksia ja huimausta havaittiin enemmän kuin C-hepatiittitutkimuksissa. Myös haittavaikutusten vaikeusaste lisääntyi käytettäessä suuria annoksia (WHO:n asteikot 3 ja 4, 66 %:lla ja 14 %:lla potilaista) verrattuna lievään ja kohtalaiseen vaikeusasteeseen, jotka yleensä liittyivät pienempiin annoksiin. Haittavaikutukset saatiin yleensä hallintaan annosta mukauttamalla.

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset varsinkin rytmihäiriöt, näyttivät useimmiten liittyvän potilaan aiempaan kardiovaskulaariseen sairauteen ja edeltävään kardiotoksiseen lääkitykseen (ks. kohta 4.4). Kardiomyopatiaa, joka voi olla ohimenevää kun alfainterferonihoito lopetetaan, on harvoin ilmennyt sellaisilla potilailla, joilla ei ole aikaisemmin todettu sydänsairautta (ks. kohta 4.4).

Alfainterferonivalmisteiden yhteydessä on ilmoitettu keuhkoverenpainetautitapauksia etenkin potilailta, joilla on sen riskitekijöitä (kuten porttilaskimon hypertensio, HIV-infektio, kirroosi). Tapauksia ilmoitettiin eri ajankohtina, yleensä useita kuukausia alfainterferonihoidon aloittamisen jälkeen.

Useita erilaisia autoimmuunisairauksia ja immuunivälitteisiä sairauksia on raportoitu alfainterferoneilla, mukaan lukien kilpirauhasen sairaudet, systeeminen lupus erythematosus, nivelreuma (uusi tai paheneva), idiopaattinen ja tromboottinen trombosytopeeninen purpura, vaskuliitti, neuropatiat mukaan lukien mononeuropatiat (ks. myös kohta 4.4).

Useimmiten ilmoitettuja kliinisesti merkittäviä laboratorioarvojen muutoksia, erityisesti yli 10 miljoonan IU:n päiväannoksilla, ovat granulosityttien ja valkosolujen määrän sekä hemoglobiinitason ja verihiutaleiden määrän lasku, alkalisen fosfaatin, laktaattidehydrogenaasin (LDH), seerumin kreatiniinin ja ureatypen nousu. Kohtalaista ja yleensä korjautuvaa pansytopeniaa on raportoitu. Maksaentsyymien (ASAT ja ALAT) nousua on havaittu joillakin potilailla, jotka eivät sairasta hepatiittia, mutta myös joillakin kroonista B-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla viruksen DNA on hävinnyt.

Lapset ja nuoret

Krooninen C-hepatiitti -Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Kaikkiaan 118 lapsella ja nuorella (3–16-vuotiaalla) potilaalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 6 % keskeytti hoidon haittavaikutuksien vuoksi. Yleensä haittavaikutusprofiili oli tässä rajatussa lasten ja nuorten ryhmässä samanlainen kuin aikuisilla, vaikkakin lapsipotilaiden kohdalla on lisäksi huolena kasvun hidastuminen, sillä hoidon aikana havaittiin pituuskasvun persentiilin (keskimääräisen persentiilin pieneneminen 9 persentiiliä) ja painon persentiilin (keskimääräisen persentiilin pieneneminen 13 persentiiliä) pieneneminen. Viisi vuotta kestäneessä hoidon jälkeisessä pitkäaikaisseurannassa 44. persentiili lapsista oli saavuttanut keskipituuden, joka oli alle normaaliväestön mediaanin ja pienempi kuin normaaliväestön lähtötilanteen keskipituus (48. persentiili). Kahdellakymmenellä lapsella 97:stä (21 %) pituuskasvu hidastui yli 15 persentiiliä ja näistä 10 lapsella 20:stä pituuskasvu hidastui yli 30 persentiiliä hoidon aloittamisen ja pitkäaikaisseurannan (jopa 5 vuotta) lopun välillä. Näistä lapsista 14:llä oli saatavilla aikuisiän loppupituus ja se osoitti, että 12:lla pituuskasvun vaje oli > 15 persentiiliä lähtötasoon verrattuna, 10–12 vuotta hoidon lopettamisen jälkeen. IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoon (jopa 48 viikkoa) aikana havaittiin kasvun hidastumista, mikä joillakin potilailla johti odotuspituutta lyhyempään aikuisiän loppupituuteen. Erityisesti keskipituuden persentiilin pieneneminen lähtötilanteesta pitkäaikaisseurannan loppuun oli huomattavinta esipuberteetti-ikäisillä lapsilla (ks. kohta 4.4).

Lisäksi itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin lapsilla kuin aikuisilla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja 6 kuukauden seuranta-aikana hoidon jälkeen. Kuten aikuisillakin potilailla lapsilla ja nuorilla esiintyi muita psyykkisiä haittapahtumia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta) (ks. kohta 4.4). Myös pistokohdan häiriöt, kuume, ruokahaluttomuus, oksentelu ja tunne-elämän epävakaisuus olivat yleisempiä lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Annoksen muuttaminen oli tarpeen 30 %:lla potilaista, useimmin anemian tai neutropenian vuoksi.

Taulukossa 2 on lueteltu lapsilla ja nuorilla kahdessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Hyvin yleiset ja yleiset haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa lapsilla ja nuorilla, jotka saivat IntronA- ja ribaviriiniyhdistelmähoitoa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen:	Virusinfektio, nielutulehdus Sieni-infektio, bakteeri-infektio, keuhkoinfektio, välikorvatulehdus, hampaan absessi, herpes simplex, virtsatieinfektio, emätintulehdus, maha-suolitulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polypit) Yleinen:	Neoplasma (määrittelemätön)
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Anemia, neutropenia Trombosytopenia, lymfadenopatia
Umpieritys Hyvin yleinen: Yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] Kilpirauhasen liikatoiminta [§] , virilismi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen:	Ruokahaluttomuus Hypertriglyseridemia [§] , hyperurikemia, ruokahalun lisääntyminen

Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus Itsetuhoajatukset, aggressiivinen reaktio, sekavuus, käytöshäiriö, agitaatio, unissakävely, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unihäiriöt, epänormaalit unet, apatia
Hermosto[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus Hyperkinesia, vapina, dysfonia, parestesia, hypoestesia, hyperestesia, keskittymiskyvyn heikentyminen, uneliaisuus
Silmät Yleinen:	Sidekalvotulehdus, kipu silmässä, epänormaali näkökyky, kyynelrauhanen häiriö
Verisuonisto Yleinen:	Punastuminen, kalpeus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Yleinen:	Hengenahdistus, takypnea, nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus, nenän ärsytys, rinorrea, aivastelu
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen: Yleinen:	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu Suun haavauma, haavainen suutulehdus, suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, dyspepsia, kielitulehdus, ruokatorven refluksi, peräsuolen häiriö, maha-suolihäiriö, ummetus, löysät ulosteet, hammassärky, hampaan häiriö
Maksa ja sappi Yleinen:	Epänormaali maksan toiminta
Iho ja ihonalainen kudος Hyvin yleinen: Yleinen:	Alopesia, ihottuma Valoherkkyysreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, ekseema, akne, ihon häiriö, kynnen häiriö, ihon värjäytyminen, kutina, ihon kuivuminen, eryteema, mustelmat, lisääntynyt hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin yleinen:	Nivelkipu, lihaskipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Munuaiset ja virtsatiet Yleinen:	Kastelu, virtsaamishäiriö, virtsankarkailu
Sukupuolielimet ja rinnat Yleinen:	<u>Naispuoliset:</u> amenorrea, menorragia, kuukautishäiriö, emättimen häiriö <u>Miespuoliset:</u> kipu kiveksissä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen: Yleinen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , influenssan kaltaiset oireet [§] , huonovointisuus, ärtyneisyys Rintakipu, astenia, turvotus, kipu pistokohdassa
Tutkimukset Hyvin yleinen:	Kasvun hidastuminen (pituuden ja/tai painon kehityksen hidastuminen ikään nähden) [§]
Vammat ja myrkytykset Yleinen:	Ihon laseraatio

[§]Ks. kohta 4.4

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ei ole raportoitu yliannostustapauksia, jotka olisivat johtaneet akuutteihin kliinisiin manifestaatioihin. Kuten minkä tahansa farmakologisesti aktiivisen aineen ollessa kyseessä, oireenmukainen hoito ja potilaan elintoimintojen huolellinen seuranta on aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: interferoni alfa-2b, ATC-koodi: L03A B05.

IntronA sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua steriiliä, stabiilia, erittäin puhdasta alfa-2b-interferonia. Rekombinantti alfa-2b-interferoni on vesiliukoinen proteiini, jonka molekyylipaino on noin 19 300 daltonia. Interferoni tuotetaan *E. coli* kloonissa, johon on plasmidissa siirretty ihmisen valkosoluista peräisin oleva interferoni alfa-2b -geeni.

IntronA:n teho ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU). 1 mg rekombinantti alfa-2b-interferoniproteiinia vastaa $2,6 \times 10^8$ IU. Kansainväliset yksiköt määritetään vertaamalla interferoni alfa-2b:n tehoa Maailman terveysjärjestön määrittelemään kansainväliseen ihmisen leukosyytti-interferonin referenssivalmisteeseen.

Interferonit ovat pieniä proteiinimolekyyliä, joiden molekyylipaino on 15 000–21 000 daltonia. Solut tuottavat ja erittävät niitä virusinfektioissa tai erilaisten synteettisten ja biologisten aineiden vaikutuksesta. Interferoneja on tunnistettu kolme pääryhmää: alfa, beeta ja gamma. Mikään näistä pääryhmistä ei ole homogeeninen ja ne voivat sisältää useita erilaisia molekyylityyppejä. Nykyisin tunnetaan yli 14 geneettisesti erilaista humaanin alfa-interferonia. IntronA on luokituksestaan rekombinantti interferoni alfa-2b.

Interferonien vaikutus perustuu niiden sitoutumiseen erityisiin solukalvon reseptoreihin. Ihmisen lymfoblastoidisolusta (Daudi-solut) eristetyt interferonireseptorit ovat erittäin epäsymmetrisiä proteiineja. Ne ovat selektiivisiä ihmisen interferoneille, mutta eivät hiiren interferoneille, mikä näyttäisi osoittavan, että ne ovat lajispesifisiä. Muilla interferoneilla tehty tutkimukset ovat osoittaneet lajispesifisyyttä. Kuitenkin ihmisen tyypin 1 interferonit saavat aikaan farmakodynaamisen vaikutuksen eräissä apinalajeissa esim. reesus-apinoissa.

Useiden tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että sitouduttuaan solukalvoon interferoni käynnistää monimutkaisen solunsisäisten tapahtumien sarjan, johon sisältyy myös tiettyjen entsyymien induktio. Arvelaan, että tämä prosessi ainakin osittain saa aikaan solujen eri vasteet interferonille, jolloin virusten replikaatio estyy virusten infektoimissa soluissa ja solujen proliferaatio hidastuu. Makrofagien fagosyyttisen aktiivisuuden lisääntyminen ja lymfosyyttien kohdesoluille spesifisen sytotoksisuuden kasvu kuvastavat immuunivastetta säätelevien toimintojen tehostumista. Nämä vaikutukset tai jokin niistä voivat olla osallisina interferonin terapeuttisissa vaikutuksissa.

Rekombinantti interferoni alfa-2b:llä on tutkimuksissa todettu antiproliferatiivisia vaikutuksia sekä eläin- että ihmisluviljelmässä ja eläimiin istutetuissa ihmisen kasvainsiirteissä. *In vitro* sillä on havaittu merkittävä immuunivastetta säätelevä vaikutus.

Rekombinantti interferoni alfa-2b estää myös virusten replikaation *in vitro* sekä *in vivo*. Vaikka rekombinantti interferoni alfa-2b:n tarkkaa antiviraalista vaikutusmekanismia ei tunneta, se näyttää muuttavan isäntäsolun metaboliaa. Tämä estää virusten replikaation tai sen jo tapahduttua infektiokykyisten virusten pääsyn solusta.

Krooninen B-hepatiitti

Nykyiset kliiniset kokemukset potilailla, jotka ovat olleet interferoni alfa-2b-hoidossa 4–6 kuukauden ajan, osoittavat, että hoito saattaa aiheuttaa seerumin HBV-DNA:n häviämisen. Maksan solukuvassa on havaittu paranemista. Niillä aikuispotilailla, joilla todettiin HBeAg:n ja HBV-DNA:n häviäminen, havaittiin merkittävää vähentymistä sairastuvuudessa ja kuolleisuudessa.

Interferoni alfa-2b:tä (6 miljoonaa IU/m² kolmesti viikossa kuuden kuukauden ajan) on annettu kroonista aktiivista B-hepatiittia sairastaville lapsille. Metodisista puutteista johtuen tehoa ei voitu osoittaa. Interferoni alfa-2b:tä saaneilla lapsilla havaittiin lisäksi pituuskasvun hidastumista ja muutamalla potilaalla masennustila.

Krooninen C-hepatiitti aikuisilla potilailla

Aikuisilla potilailla, jotka saivat interferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, pitkäkestoinen vaste oli 47 %. Pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla on osoitettu parempi teho (pitkäkestoinen vaste 61 % saavutettiin aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa, jossa ribaviriinin annos oli suurempi kuin 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

IntronA:n käyttöä yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu neljässä satunnaistetussa faasi III:n kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli 2552 kroonista C-hepatiittia sairastavaa potilasta, joita ei ollut aiemmin hoidettu interferonilla. Tutkimuksissa verrattiin yksin käytetyn IntronA:n tehoa sen käyttöön yhdessä ribaviriinin kanssa. Teho määriteltiin pitkäkestoisena virologisena hoitovasteena 6 kuukautta hoidon päättymisestä. Tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli krooninen C-hepatiitti, joka oli varmistettu positiivisella HCV-RNA polymeraasi-ketjureaktiomäärityksellä (PCR) (> 100 kpl/ml), histologisesti krooniseen hepatiittiin sopiva maksabiopsialöydös, kun krooniselle hepatiitille ei ole muita aiheuttajia, sekä poikkeava seerumin ALAT.

IntronA annettiin 3 MIU:n annoksina kolmesti viikossa yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Suurin osa näissä kliinisissä tutkimuksissa olleista potilaista sai hoitoa vuoden ajan. Kaikkien potilaiden tilaa tarkkailtiin hoidon päättymisen jälkeen vielä kuusi kuukautta, jotta voitiin määrittää pitkäkestoinen virologinen vaste. **Taulukossa 3** on esitetty pitkäkestoiset virologiset hoitovasteet eri hoitoryhmissä, joissa potilaita hoidettiin vuoden ajan joko pelkällä IntronA:lla tai yhdessä ribaviriinin kanssa (kaksi tutkimusta).

IntronA:n antaminen yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa nosti aiemmin hoitamattomilla potilailla IntronA:n tehon vähintään kaksinkertaiseksi. HCV:n genotyyppi ja lähtötilanteen virusmäärä ovat ennustavia tekijöitä, joiden tiedetään vaikuttavan hoitovasteeseen. IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoidon parempi vaste verrattuna pelkkään IntronA:an säilyi kaikissa alaryhmissä. IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla saatava suhteellinen hyöty on erityisen merkittävä kaikkien vaikeimmin hoidettavien potilaiden alaryhmässä (genotyyppi 1 ja korkea virusmäärä) (**taulukko 3**).

Näissä tutkimuksissa hoitovaste lisääntyi hoitomyöntyvyyden mukana. Potilailla, jotka saivat IntronA:a yhdessä ribaviriinin kanssa ja vähintään 80 % heille suunnitellusta hoidosta, pitkäkestoinen vaste kuuden kuukauden kuluttua vuoden pituisen hoidon jälkeen oli genotyypistä riippumatta parempi kuin niillä potilailla, jotka saivat alle 80 % suunnitellusta hoidosta (56 % vs. 32 % tutkimuksessa C/198-580).

Taulukko 3 Pitkäkestoinen virologinen vaste yhdistelmähoidolla IntronA + ribaviriini (hoitoaika yksi vuosi) genotyypin ja virusmäärän mukaan

HCV genotyyppi	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Kaikki genotyypit	16 %	41 %	47 %
Genotyyppi 1	9 %	29 %	33 %
Genotyyppi 1 ≤ 2 miljoonaa kpl/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyyppi 1 > 2 miljoonaa kpl/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyyppi 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MIU kolmesti viikossa)

I/R IntronA (3 MIU kolmesti viikossa) + ribaviriini (1000/1200 mg/vrk)

Potilaat, joilla samanaikainen HCV/HIV-infektio

Kaksi tutkimusta on tehty potilailla, joilla on samanaikaisesti HCV- ja HIV-infektio. Kaiken kaikkiaan molemmissa tutkimuksissa potilaat, jotka saivat IntronA:a sekä ribaviriinia, saivat vähemmän todennäköisesti hoitovasteen kuin potilaat, jotka saivat pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia. Hoitovasteet molemmissa tutkimuksissa on esitetty **taulukossa 4**. Tutkimus 1 (RIBAVIC; P01017) oli satunnaistettu monikeskustutkimus, johon otettiin 412 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (1,5 µg/kg/viikko) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) tai IntronA:a (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) 48 viikon ajan. Tämän jälkeen oli 6 kuukauden seurantavaihe. Tutkimus 2 (P02080) oli satunnaistettu, yhden keskuksen tutkimus, johon otettiin 95 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (100 tai 150 µg/viikko painon mukaan) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan) tai IntronA:a (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan). Hoidon kesto oli 48 viikkoa ja seurantavaihe 6 kuukautta, paitsi genotyypeissä 2 ja 3 sekä virusmäärällä < 800 000 IU/ml (Amplicor), jolloin potilaita hoidettiin 24 viikkoa ja seurantavaihe oli 6 kuukautta.

Taulukko 4 Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste genotyypin mukaan, kun samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavia potilaita on hoidettu IntronA:lla ja ribaviriinilla tai pegyloidulla interferoni alfa-2b:llä ja ribaviriinilla						
	Tutkimus 1¹			Tutkimus 2²		
	pegyloitu interferoni alfa-2b (1,5 µg/kg/viikko) + ribaviriini (800 mg)	IntronA (3 MIU TIW) + ribaviriini (800 mg)	p-arvo ^a	pegyloitu interferoni alfa-2b (100 tai 150 ^c µg/viikko) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	IntronA (3 MIU TIW) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	p-arvo ^b
Kaikki	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyyppi 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyyppi 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miljoona kansainvälistä yksikköä; TIW = kolmesti viikossa.

a: p-arvo määritetty Cochran-Mantel Haenszel khiin neliötestillä.

b: p-arvo määritetty khiin neliötestillä.

c: koehenkilöt < 75 kg saivat 100 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja koehenkilöt ≥ 75 kg saivat 150 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä.

d: ribaviriinin annos oli 800 mg potilaille < 60 kg, 1000 mg potilaille 60–75 kg, ja 1200 mg potilaille > 75 kg.

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

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

Relapsipotilaat

Yhteensä 345 alfainterferoni-relapsipotilasta hoidettiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa pelkällä IntronA:lla tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Näillä potilailla ribaviriinin yhdistäminen IntronA-hoitoon nosti IntronA:n tehon jopa 10-kertaiseksi kroonisen C-hepatiitin hoidossa (48,6 % vs. 4,7 %). Tehon lisääntymiseen liittyi seerumin HCV:n häviäminen (< 100 kpl/ml mitattuna PCR:lla), maksan tulehduksen lieveneminen ja ALAT-arvon normalisoituminen, ja se säilyi vielä 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Tiedot pitkäaikaistehosta

1071 potilasta otettiin mukaan laajaan tutkimukseen heidän saatuaan aiemmassa tutkimuksessa ensin joko pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä tai pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä yhdessä ribaviriinin kanssa. Tutkimuksessa arvioitiin pitkäkestoisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määritettiin jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen. 462 potilasta oli pitkäaikaisseurannassa vähintään 5 vuotta ja vain 12:lla pitkäkestoisen hoitovasteen saaneella potilaalla 492:sta tauti uusiutui tutkimusaikana.

Kaplan-Meier-estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden kaikilla potilailla on 97 % (95 %:n luottamusväli 95–99 %).

Pitkäkestoinen hoitovaste, kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan pegyloimattomalla interferoni alfa-2b:llä (ribaviriinin kanssa tai ilman) johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksatulehduksen häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen paranemisen. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

Krooninen C-hepatiitti lapsilla ja nuorilla

Lapsilla ja nuorilla on tehty kolme kliinistä tutkimusta; kaksi tavanomaisella interferonilla ja ribaviriinilla sekä yksi pegyloidulla interferonilla ja ribaviriinilla. Potilaat, jotka saivat IntronA:a yhdessä ribaviriinin kanssa, saivat vähemmän todennäköisesti vasteen kuin ne potilaat, jotka saivat pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia.

3–16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA on havaittavissa (keskuslaboratorion laskemana tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä käyttäen), tehtiin kaksi kliinistä monikeskustutkimusta. Potilaat saivat IntronA:a 3 MIU/m² kolmesti viikossa ja ribaviriinia 15 mg/kg vuorokaudessa yhden vuoden ajan ja sen jälkeen oli 6 kuukauden seurantajakso. Tutkimuksiin otettiin yhteensä 118 potilasta; 57 % oli miespuolisia, 80 % valkoihoisia ja 78 %:lla oli genotyyppi 1. 64 % oli iältään 12-vuotiaita tai nuorempia. Potilailla oli pääosin lievä tai kohtalaisen vaikea C-hepatiitti. Kahdessa monikeskustutkimuksessa pitkäkestoiset virologiset vasteet lapsilla ja nuorilla olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Koska näissä kahdessa monikeskustutkimuksessa puuttuu tieto lapsista, joilla taudin eteneminen on vakava, sekä johtuen haittavaikutusten mahdollisuudesta, ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 4.8).

Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 5**.

Taulukko 5 Pitkäkestoinen virologinen vaste aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla	
	IntronA 3 MIU/m² kolmesti viikossa + ribaviriini 15 mg/kg/vrk
Kokonaisvaste ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotyyppi 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyyppi 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Potilaiden määrä (%)

^a Määritettynä HCV-RNA-arvo alle havaitsemisrajan, kun käytettiin tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä hoidon lopussa sekä seurantajakson aikana.

Tiedot pitkäaikaistehosta

97 kroonista C-hepatiittia sairastavaa lasta ja nuorta osallistui tavanomaisella interferonilla tehtyjen monikeskustutkimusten jälkeen 5 vuoden pituiseen ei-kokeelliseen pitkäaikaiseurantatutkimukseen. Tutkimuksen kävi loppuun 70 % (68/97) osallistuneista potilaista, joista 75 %:lla (42/56) saatiin pitkäkestoinen hoitovaste. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida vuosittain pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määrittää jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen potilailla, joilla oli pitkäkestoinen hoitovaste 24 viikon kuluttua 48 viikkoa kestäneen interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon jälkeen. Yhtä lukuun ottamatta kaikilla lapsilla ja nuorilla pitkäkestoinen virologinen vaste säilyi pitkäaikaiseurannassa interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon päättymisen jälkeen. Kaplan-Meier -estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden on 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] lapsilla ja nuorilla, jotka saivat interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriiniä. Lisäksi 98 %:lla (51/52) tutkimukseen osallistuneista potilaista, joilla ALAT-arvot olivat normaalit seurantajakson viikolla 24, ALAT-arvot säilyivät normaaleina viimeisellä käynnillä. Pitkäkestoinen hoitovaste (SVR), kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan pegyloimattomalla interferoni alfa-2b:llä yhdessä ribaviriinin kanssa johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksainfektion häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen ”paranemisen”. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

Tulokset pegyloidulla interferoni alfa-2b:llä ja ribaviriinilla tehdystä kliinisestä tutkimuksesta

3–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA oli havaittavissa, tehtiin monikeskustutkimus. Potilaat saivat peginterferoni alfa-2b:tä 60 µg/m² sekä ribaviriinia 15 mg/kg vuorokaudessa kerran viikossa 24 tai 48 viikon ajan riippuen HCV:n genotypistä ja lähtötason virusmäärästä. Kaikkia potilaita seurattiin 24 viikkoa hoidon jälkeen. Hoitoa sai yhteensä 107 potilasta, joista 52 % oli naisia, 89 % valkoihoisia, 67 %:lla oli genotyyppi I ja 63 % oli iältään alle 12-vuotiaita. Lapsipotilailla oli pääosin lievä tai keskivaikea C-hepatiitti. Koska tiedot puuttuvat lapsista, joilla taudin eteneminen on vaikeaa, sekä johtuen haittavaikutusten mahdollisuudesta, peginterferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmähoidon

hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohta 4.4 peginterferoni alfa-2b:n sekä ribaviriinin valmisteyhteenvetoista). Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 6**.

Taulukko 6 Pitkäkestoinen virologinen vaste ($n^{a,b}$ (%)) aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla genotyypin ja hoidon keston mukaan – Kaikki koehenkilöt $n = 107$		
	24 viikkoa	48 viikkoa
Kaikki genotyypit	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyyppi 1	-	38/72 (53 %)
Genotyyppi 2	14/15 (93 %)	-
Genotyyppi 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyyppi 4	-	4/5 (80 %)

a: HCV-RNA ei havaittavissa, kun hoidon vaste määritettiin 24 viikkoa hoidon jälkeen, havaitsemisen alaraja = 125 IU/ml.

b: n = hoitovasteen saavien henkilöiden määrä/koehenkilöiden määrä, joilla on tietty genotyyppi, sekä määrätty hoidon kesto.

c: Potilaat, joilla oli genotyypin 3 virus ja alhainen virusmäärä ($< 600\,000$ IU/ml) saivat 24 viikon hoidon, kun taas potilaat, joilla oli genotyypin 3 virus ja korkea virusmäärä ($\geq 600\,000$ IU/ml) saivat 48 viikon hoidon.

5.2 Farmakokinetiikka

IntronA:n farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla kerta-annoksilla, jotka ovat olleet 5 miljoonaa IU/m² ja 10 miljoonaa IU ihon alle, 5 miljoonaa IU/m² lihakseen tai 30 minuutin laskimonsisäisenä infuusiona. Keskimääräiset seerumin interferonipitoisuudet olivat samaa luokkaa ihonalaisen ja lihaksensisäisen annostelun jälkeen. C_{max} saavutettiin pienemmällä annoksella 3–12 tunnin kuluttua annostelusta ja suuremmalla annoksella 6–8 tunnin kuluttua. Vastaavat eliminaation puoliintumisajat olivat noin 2–3 tuntia ja 6–7 tuntia. Kun annostelusta oli kulunut 16 tuntia pienemmän ja 24 tuntia suuremman annoksen jälkeen, seerumissa ei enää ollut havaittavia määriä interferonia. Biologinen hyötösuus oli yli 100 % molemmilla antotavoilla.

Kun IntronA:a annettiin laskimonsisäisenä infuusiona, interferonipitoisuudet seerumissa olivat huipussa infuusion lopussa (135–273 IU/ml) ja laskivat sitten hiukan nopeammin kuin ihonalaista tai lihaksensisäistä antotapaa käytettäessä. Neljä tuntia infuusion jälkeen pitoisuudet eivät enää olleet havaittavissa. Eliminaation puoliintumisaika oli noin kaksi tuntia.

Interferonia ei voitu havaita virtsasta minkään edellä mainitun kolmen antotavan jälkeen.

Neutraloivien vasta-aineiden muodostumista on tutkittu sellaisten potilaiden seeruminäytteistä, jotka ovat saaneet IntronA:a Schering-Plough'n kliinisissä tutkimuksissa. Neutraloivat vasta-aineet vievät interferonin tehon viruksia vastaan. IntronA:lla neutraloivia vasta-aineita on havaittu 2,9 %:lla systeemisesti hoidetuista syöpäpotilaista ja 6,2 %:lla hepatiittipotilaista. Havaitut titterit olivat alhaiset melkein kaikissa tapauksissa eikä syy-yhteyttä IntronA:n vasta-ainemuodostuksen ja lääkkeen tehon häviämisen tai muun autoimmuuni-ilmiön välillä ole säännöllisesti havaittu. Hepatiittipotilailla ei tehon häviämistä ole havaittu ilmeisesti alhaisista tittereistä johtuen.

Lapset ja nuoret

IntronA injektionesteen ja ribaviriinikapselien toistuvien annosten farmakokineettisistä ominaisuuksista kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla (5–16-vuotiailla) on yhteenveto **taulukossa 7**. IntronA:n ja ribaviriinin (vakioidut annokset) farmakokinetiikat ovat samat aikuisilla ja lapsilla sekä nuorilla.

Taulukko 7 IntronA:n ja ribaviriinikapselien keskimääräiset (% CV) toistuvien annosten farmakokineettiset parametrit kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla		
Parametri	Ribaviriini 15 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen (n = 17)	IntronA 3 MIU/m ² kolmesti viikossa (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Näennäinen puhdistuma l/hr/kg	0,27 (27)	Ei tehty

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) ribaviriinille; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) IntronA:lle.

Kulkeutuminen siemennesteeseen

Ribaviriinin kulkeutumista siemennesteeseen on tutkittu. Ribaviriinin pitoisuus siemennesteessä on noin 2 kertaa suurempi kuin seerumissa. Ribaviriinihoitoa saavan potilaan kanssa sukupuoliyhdyntässä olleen naisen systeemistä altistumista ribaviriinille on arvioitu ja se on kuitenkin erittäin vähäinen verrattuna ribaviriinin terapeutiseen pitoisuuteen plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vaikka interferonia pidetään lajispesifisenä, toksisuuskokeita tehtiin eläimillä. Humaani rekombinantti interferoni alfa-2b ei osoittautunut toksiseksi hiirillä, rotilla ja kaniineilla jopa kolme kuukautta kestäneen tutkimuksen aikana. Cynomolgus-apinoille kolmen kuukauden ajan annettu 20×10^6 IU/kg/vrk päivittäinen annos ei aiheuttanut huomattavaa toksisuutta. Toksisuutta havaittiin apinoilla, jotka saivat 100×10^6 IU/kg/vrk kolmen kuukauden ajan.

Interferonitutkimuksissa apinoilla on havaittu kuukautiskierron poikkeavuutta (ks. kohta 4.4).

Lisääntymistutkimukset eläimillä osoittavat, ettei rekombinantti interferoni alfa-2b ole teratogeeninen rotilla eikä kaniineilla. Sillä ei myöskään ole vaikutusta raskauden kulkuun, sikiön kehittymiseen tai lisääntymiskykyyn hoidettujen rottien jälkeläisillä. Interferoni alfa-2b:n on todettu aiheuttavan keskenmenoja *Macaca mulatta* -apinoilla (reesus-apinoita) annoksina, jotka ovat 90- ja 180-kertaisia ihmisellä käytettyyn 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäiseen tai ihonalaiseen annokseen verrattuna. Keskenmenoja sattui kaikissa annosryhmissä (7,5 miljoonaa, 15 miljoonaa ja 30 miljoonaa IU/kg) ja ero oli tilastollisesti merkitsevä vertailuryhmään verrattuna keskisuuren ja suuren annoksen ryhmissä (vastaa 90 ja 180 kertaa ihmisellä käytettyä 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäistä tai ihonalaista annosta). Joidenkin muiden alfa- ja beetainterferonimuotojen tiedetään kuitenkin suurina annoksina aiheuttavan anovulaatiota ja keskenmenoja reesus-apinoilla. Vaikutukset ovat annoksesta riippuvia.

Interferoni alfa-2b:llä ei ole ilmennyt mutageenisia haittatapahtumia.

IntronA ja ribaviriini

Nuorilla eläimillä ei ole tehty tutkimuksia, joissa selvitetäisiin interferoni alfa-2b -hoidon vaikutusta kasvuun, kehitykseen, seksuaaliseen kypsymiseen tai käyttäytymiseen. Prekliiniset toksisuustulokset nuorilla eläimillä ovat osoittaneet pienen, annokseen liittyvän vähenemisen yleisessä kasvukehityksessä vastasyntyneillä rotilla, jotka saivat ribaviriinia (ks. kohta 5.3 Rebetolin valmisteyhteenvedosta, jos IntronA:a annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaatti, vedetön
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumedetaatti
Natriumkloridi
M-kresoli
Polysorbaatti 80
Injektioneesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

18 kuukautta.

Kestoaikanaan injektioneeste voidaan säilyttää alle 25°C:ssa enintään seitsemän vuorokauden ajan ennen käyttöä esim. kuljetuksen vuoksi. Tänä aikana IntronA voidaan laittaa avaamattomana takaisin jääkaappiin milloin tahansa. Jos valmistetta ei käytetä näiden seitsemän vuorokauden aikana, jääkaappisäilytystä ei voi jatkaa, vaan valmiste tulee hävittää.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C).

Ei saa jäätyä.

Lääkevalmisteen säilytys, katso kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

0,5 ml liuosta (vastaten 5 MIU) on kerta-annosinjektiopullossa (tyypin I piilasia), jossa tulppa (halobutylikumia) ja repäisysineetti (alumiinia) sekä kansi (polypropyleeniä).

IntronA on saatavana seuraavina pakkauskokoina:

- Pakkaus, jossa 1 injektiopullo
- Pakkaus, jossa 1 injektiopullo, 1 injektioruisku (1 ml), 1 injektioneula ja 1 puhdistuspyyhe
- Pakkaus, jossa 6 injektiopulloa, 6 injektioruiskua (1 ml), 6 injektioneulaa ja 6 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 12 injektiopulloa, 12 injektioruiskua (1 ml), 12 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kaikki lääke muodot ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääke muodon ja vahvuuden.

IntronA injektio- tai infuusioneste voidaan pistää heti kun tarvittava annos on vedetty steriiliin injektioruiskuun injektiopullost.

Yksityiskohtaiset ohjeet valmisteen subkutaanisesta käytöstä annetaan pakkausselosteessa (katso kohta ”Miten pistät IntronA:n itse”).

IntronA:n valmistaminen laskimonsisäistä infuusiota varten: Infuusioliuos tulee valmistaa välittömästi ennen käyttöä. Tarvittava annos voidaan mitata mistä tahansa injektiopullokoosta, mutta interferonin lopullinen pitoisuus natriumkloridiliuoksessa tulee olla vähintään 0,3 miljoonaa IU/ml. Tarvittava IntronA-annos lisätään 50 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä laskimonsisäiseen annosteluun tarkoitetussa PVC-pussissa tai lasipullossa ja annetaan 20 minuutin infuusiona.

Muita lääkkeitä ei saa infusoida yhtäaikaaisesti IntronA:n kanssa.

Ennen annostelua on syytä tutkia IntronA injektio- tai infuusionesteen ulkonäkö, kuten kaikkien parenteraalisesti annettavien valmisteiden, jotta huomataan mahdolliset partikkelit ja värimuutokset. Liuos on kirkas ja väritön.

Annoksen ottamisen jälkeen käyttämätön lääkevalmiste on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. maaliskuuta 2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. maaliskuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IntronA 10 miljoonaa IU/ml injektio- tai infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo injektio- tai infuusionestettä sisältää 10 miljoonaa IU rekombinanttia interferoni alfa-2b:tä tuotettuna *E. coli*n kloonissa rekombinantti DNA-teknologialla, 1 ml:ssa liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- tai infuusioneste, liuos.

Kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Krooninen B-hepatiitti

Aikuisille potilaille, joilla on krooninen B-hepatiitti sekä merkkejä B-hepatiittiviruksen lisääntymisestä (hepatiitti B-viruksen DNA (HBV-DNA) ja hepatiitti B-viruksen antigeeni (HBeAg) havaittavissa), kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -arvo ja histologisesti osoitettu aktiivinen maksatulehdus ja/tai fibroosi.

Krooninen C-hepatiitti

Ennen IntronA-hoidon aloitusta on syytä ottaa huomioon tulokset kliinisistä tutkimuksista, joissa verrattiin IntronA-valmistetta pegyloituun interferoniin (ks. kohta 5.1).

Aikuiset potilaat

IntronA on tarkoitettu aikuispotilaille, joilla on krooninen C-hepatiitti ja joiden transaminaasi-arvot ovat koholla, mutta maksan toiminta ei ole heikentynyt ja joilla hepatiitti C-viruksen RNA on positiivinen (HCV-RNA) (ks. kohta 4.4).

Paras tapa käyttää IntronA:a tässä indikaatiossa on yhdessä ribaviriinin kanssa.

Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret

IntronA on tarkoitettu, yhdessä ribaviriinin kanssa, yli 3-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti, joilla maksa ei ole dekompensoitunut, ja joilla HCV-RNA on positiivinen.

Kun päätetään olla lykkäämättä hoitoa aikuisikään, on tärkeää ottaa huomioon, että yhdistelmähoito aiheutti kasvun hidastumista, mikä joillakin potilailla johti odotuspituutta lyhyempään aikuisiän loppupituuteen. Päätös hoidosta tehdään tapauskohtaisesti (ks. kohta 4.4).

Karvasoluleukemia

Karvasoluleukemiaa sairastavien potilaiden hoito.

Krooninen myeloinen leukemia

Monoterapia

Kroonista myelooista leukemiaa sairastavien aikuispotilaiden hoito, joilla on Philadelphia-kromosomi tai bcr/abl-translokaatio.

Nykyiset kliiniset kokemukset osoittavat, että hematologinen ja sytogeneettinen merkittävä tai vähäinen vaste saavutetaan suurimmalla osalla hoidetuista potilaista. Huomattava sytogeneettinen vaste määritetään arvona $< 34\%$ Ph-positiivisia leukeemisia soluja luuytimessä ja vähäinen vaste $\geq 34\%$, mutta alle 90% Ph-positiivisia soluja ytimestä.

Yhdistelmähoito

Interferoni alfa-2b:n ja sytarabiinin (Ara-C) yhdistelmä annettuna ensimmäisten 12 hoitokuukauden aikana on osoittautunut lisäävän merkittävästi tärkeintä sytogeneettistä vastetta ja pidentävän merkittävästi elossaoloaikaan kolmen vuoden jälkeen verrattuna interferoni alfa-2b-monoterapiaan.

Multippeli myelooma

Ylläpitohoitona potilailla, joilla on saavutettu objektiivinen hoitovaste (myeloomaproteiinin väheneminen $> 50\%$) induktiohoidossa.

Kliiniset kokemukset osoittavat, että ylläpitohoito interferoni alfa-2b:llä pidentää taudin tasannevaihetta; vaikutuksia elossaoloaikaan ei ole lopullisesti osoitettu.

Follikulaarinen lymfooma

Potilailla, joilla on suuri tuumorimassa, induktiossa sopivan yhdistelmäkemoterapian esim. CHOP-sytostaattiyhdistelmän lisähoitona. Määriteltäessä suurta tuumorimassaa tulee ainakin yhden seuraavista kriteereistä täytyä: suuri tuumori ($> 7\text{ cm}$), taudin leviäminen kolmeen tai useampaan imusolmukealueeseen (kukin $> 3\text{ cm}$), systeemiset oireet (painon menetys $> 10\%$, kuume $> 38^\circ\text{C}$ kauemmin kuin 8 päivän ajan, yöhikoilua), yli navan ulottuva pernan suurentuminen, merkittävä elimen obstruktio- tai kompressio-oireyhtymä, taudin leviäminen silmäkuoppaan tai epiduraalitilaan, seroosi effuusio tai leukemia.

Karsinoidituumori

Karsinoidikasvaimet, joissa esiintyy metastaseja imusolmukkeissa tai maksassa ja joihin liittyy karsinoidioireyhtymä.

Maligni melanooma

Adjuvanttihoitona potilailla, jotka ovat kirurgisen hoidon jälkeen taudista vapaita, mutta joilla on korkea uusiutumiskriisi, esimerkiksi potilaat, joiden tauti on primaaristi tai uusiutuvasti (kliinisesti tai histologisesti) levinnyt imusolmukkeisiin.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt kyseessä olevan sairauden hoitoon.

Kaikki lääkkeet ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Sopiva lääkekuoli ja vahvuus pitää valita.

Jos IntronA-hoidon aikana ilmenee haittavaikutuksia hoidettaessa mitä tahansa käyttöaiheista, annosta on muutettava tai keskeytettävä hoito tilapäisesti, kunnes oireet ovat hävinneet. Jos haittavaikutukset annoskorjauksen jälkeen jatkuvat tai toistuvat tai tauti etenee, on IntronA-hoito lopetettava. Lääkärin harkinnan mukaan potilas voi ihonalaista hoitoa käytettäessä itse pistää lääkkeen, kun ylläpitoannos on määritetty.

Krooninen B-hepatiitti

Suosittelun annos on 5–10 miljoonaa IU ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) 4–6 kuukautta.

Annosta tulee pienentää 50% , jos havaitaan hematologisia poikkeamia (valkosolut $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulositytit $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombositytit $< 100\,000/\text{mm}^3$). Hoito tulee keskeyttää, jos ilmenee vakava

leukopenia ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vakava neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) tai vakava trombosytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jos seerumin HBV-DNA-määrittämisessä ei havaita paranemista 3–4 kuukauden hoidon jälkeen (suurimmalla siedetyllä annoksella), IntronA-hoito on syytä lopettaa.

Krooninen C-hepatiitti

Aikuiset

IntronA annetaan ihon alle annoksena 3 miljoonaa IU kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) aikuisille potilaille, annetaan sitä yksinään tai yhdessä ribaviriinin kanssa.

Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret

IntronA annetaan ihon alle annoksena 3 MIU/m² kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) yhdessä ribaviriinikapselien tai oraaliliuoksen kanssa, joka otetaan kahtena annoksena (aamuin ja illon) ruoan kanssa.

(Katso ribaviriinikapselien valmisteyhteenvedosta ribaviriinikapselien annos ja ohjeet annoksen muuttamisesta yhdistelmähoidossa. Jos lapsipotilas on alle 47 kg:n painoinen tai ei kykene nielemään kapseleita, tutustu ribaviriinin oraaliliuoksen valmisteyhteenvedon.)

Relapsipotilaat (aikuiset)

IntronA annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa. Kuuden kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin kliinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan IntronA:n ja ribaviriiniin yhdistelmällä kuuden kuukauden ajan.

Aiemmin hoitamattomat potilaat (aikuiset)

IntronA:n teho lisääntyy, kun sitä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa. IntronA:a tulisi antaa yksin ainoastaan, jos haittavaikutukset tai kontraindikaatiot estävät ribaviriinin käytön.

- IntronA yhdessä ribaviriinin kanssa

12 kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin kliinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan IntronA:n ja ribaviriiniin yhdistelmällä vähintään kuuden kuukauden ajan.

Hoitoa tulee jatkaa toiset kuusi kuukautta (siis yhteensä 12 kuukautta) niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia kuuden kuukauden hoidon jälkeen ja joiden viruksen genotyyppi on 1 (määritettynä ennen hoitoa otetusta näytteestä) sekä viruskuorma korkea ennen hoitoa.

Muut negatiivista ennustetta lisäävät tekijät (ikä yli 40 vuotta, miessukupuoli, bridging-tyyppinen fibroosi) tulisi ottaa huomioon harkittaessa hoidon jatkamista 12 kuukauteen asti.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta kuuden kuukauden hoidon jälkeen (HCV-RNA alle havaitsemisrajan), ei saavutettu pitkäkestoista virologista vastetta (HCV-RNA alle havaitsemisrajan kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen).

- IntronA yksinään

Annettaessa IntronA:a yksinään optimaalista hoidon kestoa ei ole vielä täysin määritetty. 12–18 kuukauden pituinen hoito on kuitenkin suositeltavaa.

On suositeltavaa, että potilasta hoidetaan pelkällä IntronA:lla vähintään 3–4 kuukautta, jolloin tulisi määrittää HCV-RNA. Hoitoa tulisi jatkaa niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia.

Aiemmin hoitamattomat potilaat (lapset ja nuoret)

IntronA:n tehoa ja turvallisuutta yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu lapsilla ja nuorilla, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

Hoidon kesto lapsilla ja nuorilla

- Genotyyppi 1: Suositeltu hoidon kesto on yksi vuosi. Potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta 12 viikon hoidon jälkeen, ei todennäköisesti saavuteta pitkäkestoista virologista vastetta (negatiivinen ennustava arvo 96 %). Tämän vuoksi suositellaan, että lasten ja nuorten, jotka saavat IntronA/ribaviriini -yhdistelmähoitoa, hoito pitää keskeyttää, jos viikolla 12 HCV-RNA laski $< 2 \log_{10}$ verrattuna tilanteeseen ennen hoitoa tai jos HCV-RNA oli havaittavissa hoitoviikolla 24.
- Genotyyppi 2/3: Suositeltu hoidon kesto on 24 viikkoa.

Karvasoluleukemia

Suosittelun annos on 2 miljoonaa IU/m² ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) riippumatta siitä, onko potilaalta poistettu perna tai ei. Yhden tai useamman hematologisen laboratorioarvon normalisoituminen tapahtuu useimmilla karvasoluleukemiapotilailla 1–2 kuukauden kuluessa IntronA-hoidon aloituksesta. Kaikkien kolmen veriarvon (granulosyyttien, verihiutaleiden ja hemoglobiinin) paraneminen saattaa vaatia yli kuuden kuukauden hoidon. IntronA:n antamista tulee jatkaa tällä annoksella, ellei tauti ala edetä nopeasti tai kehity vakavia haittavaikutuksia.

Krooninen myeloinen leukemia

Suosittelun IntronA-annos on 4–5 miljoonaa IU/m² ihon alle kerran vuorokaudessa. Jotkut potilaat ovat hyöttyneet saadessaan IntronA:a 5 miljoonaa IU/m² ihon alle kerran vuorokaudessa ja samanaikaisesti sytarabiinia (Ara-C) 20 mg/m² kerran vuorokaudessa ihon alle 10 päivän ajan kuukaudessa (suurin vuorokausiannos 40 mg). Jos valkosolujen määrä on hallinnassa, hoitoa jatketaan IntronA:n suurimmalla siedetyllä annoksella (4–5 miljoonaa IU/m² kerran vuorokaudessa), jolla hematologinen vaste saadaan säilytettyä.

IntronA-hoito on syytä lopettaa, ellei 8–12 viikon kuluessa ole saavutettu ainakin osittaista hematologista vastetta tai kliinisesti merkittävää leukemiasolujen vähenemistä.

Multipple myelooma

Ylläpitohoito

Induktioidon jälkeisessä tasannevaiheessa (myeloomaproteiinin väheneminen $> 50\%$) oleville potilaille interferoni alfa-2b:tä voidaan antaa monoterapiana 3 miljoonaa IU/m² ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä).

Follikulaarinen lymfooma

Interferoni alfa-2b:tä annetaan 5 miljoonaa IU ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) kemoterapian lisähoitona 18 kuukauden ajan. CHOP-tyyppinen yhdistelmähoito on suositeltavaa, mutta kliinistä kokemusta on vain CHVP-hoidosta (syklofosfamidin, doksorubisiinin, teniposidin ja prednisolonin yhdistelmä).

Karsinoidikasvaimet

Tavanomainen annos on 5 miljoonaa IU (3–9 miljoonaa IU) ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä). Jos tauti on edennyt pitkälle, saattaa 5 miljoonan IU:n päivittäinen annos olla tarpeen. Hoito tulee keskeyttää tilapäisesti leikkauksen ajaksi ja joksikin aikaa sen jälkeen. Hoitoa voidaan jatkaa niin kauan, kuin potilaan hoitovaste interferoni alfa-2b:lle säilyy.

Maligni melanooma

Interferoni alfa-2b:tä annetaan induktiohoitona 20 miljoonaa IU/m² viitenä päivänä viikossa laskimoon neljän viikon ajan. Laskettu annos interferoni alfa-2b:tä lisätään 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteeseen ja annetaan 20 minuutin infuusiona (ks. kohta 6.6). Suositeltu annos ylläpito-hoidossa on 10 miljoonaa IU/m² ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) 48 viikon ajan.

Jos interferoni alfa-2b-hoidon aikana ilmenee vakavia haittavaikutuksia, hoito tulee keskeyttää tilapäisesti, kunnes oireet ovat hävinneet. Tämä koskee erityisesti tilannetta, jossa granulosyyttien määrä laskee alle $0,5 \times 10^9/l$ tai alaniiniaminotransferaasi/aspartaattiaminotransferaasi (ALAT/ASAT) -arvo nousee suuremmaksi kuin viisi kertaa viitearvon yläraja. Interferoni alfa-2b-hoito aloitetaan uudelleen

50 % pienemmällä annoksella. Jos potilas ei siedä tätäkään annosta, tai granulosityttien määrä laskee alle $0,25 \times 10^9/l$ tai ALAT/ASAT-arvo nousee suuremmaksi kuin 10 kertaa viitearvon yläraja, interferoni alfa-2b-hoito lopetetaan.

Vaikka suotuisinta (pienintä mahdollista) annosta ei tiedetä, hoidossa tulee käyttää suositeltuja annoksia ja annosmuutokset tulee tehdä edellä mainitun ohjeen mukaisesti, jotta potilas saisi hoidosta täyden kliinisen hyödyn.

IntronA voidaan antaa joko lasisella tai muovisella kertakäyttöisellä injektioruiskulla.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aiempi vakava sydänsairaus, esim. sydämen vajaatoiminta, joka ei ole hallinnassa, äskettäin sydäninfarkti, vakava rytmihäiriö.
- Vakava munuaisten tai maksan toimintahäiriö; mukaan lukien metastaasin aiheuttama.
- Epilepsia ja/tai vaikea keskushermoston häiriö (ks. kohta 4.4).
- Krooninen hepatiitti, johon liittyy vajaatoimintaa aiheuttava maksakirroosi.
- Krooninen hepatiitti potilailla, jotka saavat tai ovat äskettäin saaneet muuta immunosuppressiivista lääkitystä kuin lyhytaikaista kortikosteroidihoitoa.
- Autoimmuunihepatiitti, aikaisempi autoimmuunisairaus tai immunosuppressiohoito elinsiirtopotilailla.
- Kilpirauhasen sairaus, ellei sitä pystytä tavanomaisella hoidolla pitämään hallinnassa.
- IntronA:n samanaikainen käyttö telbivudiinin kanssa.

Lapset ja nuoret

- Aikaisempi tai nykyinen vakava psyykkinen tila, erityisesti vaikea depressio, itsetuhoajatus tai itsemurhayritys.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedot, jos IntronA annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset

Vakavia keskushermostovaikutuksia, erityisesti depressiota, itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä, on havaittu joillain potilailla IntronA-hoidon aikana, myös hoidon lopettamisen jälkeen pääasiassa kuuden kuukauden pituisen seurantajakson aikana. Lapsilla ja nuorilla IntronA-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavilla potilailla itsetuhoajatuksia tai itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin kuin aikuisilla potilailla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja hoidon jälkeisen 6 kuukauden seurantavaiheen aikana. Kuten aikuisilla potilailla, lapsilla ja nuorilla ilmeni muitakin psyykkisiä haittavaikutuksia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta). Muitakin keskushermostohäiriöitä kuten aggressiivista käyttäytymistä (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa, kuten murhanhimoisia ajatuksia), kaksisuuntaista mielialahäiriötä, maniaa, sekavuutta ja psyykkisen tilan muutoksia, on havaittu alfainterferoneilla. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jotta havaitaan psyykkisten häiriöiden merkit ja oireet. Mikäli ilmenee edellä mainittuja oireita, lääkärin tulee muistaa näiden ei-toivottujen vaikutusten mahdollinen vakavuus ja sopivan terapeuttisen hoidon tarvetta tulee harkita. Jos psyykkiset oireet jatkuvat tai pahenevat tai havaitaan itsetuhoisia tai murhanhimoisia ajatuksia, on suositeltavaa keskeyttää IntronA-hoito, tarkkailla potilasta ja tarpeen mukaan hoitaa psyykkistä tilaa.

Nykyinen tai aiempi vaikea psyykkinen sairaus:

Jos hoito interferoni alfa-2b:llä katsotaan välttämättömäksi aikuisille potilaille, joilla on tai on ollut vaikea psyykkinen sairaus, hoito tulee aloittaa vasta kun on varmistettu psyykkisen sairauden asianmukainen diagnoosi ja yksilöity hoito.

- Interferoni alfa-2b:n käyttö on kontraindisoitu lapsille ja nuorille, joilla on nykyinen tai aiempi vakava psyykkinen tila (ks. kohta 4.3).

Päihhteiden käyttö/väärinkäyttö:

Samanaikainen päihhteiden (esim. alkoholin tai kannabiksen) käyttö lisää psyykkisten häiriöiden ilmaantumisen tai pahenemisen riskiä alfainterferonihoitoa saavilla C-hepatiittipotilailla. Jos alfainterferoni katsotaan välttämättömäksi näiden potilaiden hoidossa, psyykkisten sairauksien esiintyminen ja mahdollinen huumaaivien aineiden käyttö on selvitettävä tarkoin ja ne on saatava asianmukaisesti hallintaan ennen hoidon aloittamista. Tarvittaessa potilaan tilan arvioinnissa, hoidossa ja seurannassa on harkittava moniammatillista yhteistyötä mielenterveystyöntekijän tai päihdelääketieteeseen perehtyneen spesialistin kanssa. Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin hoidon aikana ja myös hoidon päättymisen jälkeen. Jos havaitaan viitteitä psyykkisten häiriöiden tai päihhteidenkäytön uusiutumisesta tai ilmaantumisesta, tilanteeseen on puututtava mahdollisimman nopeasti.

Lapset ja nuoret: Pituuskasvu ja kehitys (krooninen C-hepatiitti):

Interferonin (tavallinen ja pegyloitu) ja ribaviriinin jopa 48 viikkoa kestäneen yhdistelmähoiton aikana painon aleneminen ja pituuskasvun hidastuminen olivat yleisiä 3–17-vuotiailla potilailla (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Käytettävissä olevat pitempiäaikaiset tiedot lapsista, jotka saivat tavallisen interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa, viittaavat myös huomattavaan kasvun hidastumiseen (> 15 persentiilin pieneneminen pituuden persentiilissä verrattuna lähtötasoon) 21 %:lla lapsista (n=20), vaikka hoidon lopettamisesta oli kulunut yli 5 vuotta. Näistä lapsista 14:llä oli saatavilla aikuisiän loppupituus ja se osoitti, että 12:lla pituuskasvun vaje oli > 15 persentiiliä lähtötasoon verrattuna, 10–12 vuotta hoidon lopettamisen jälkeen.

Tapauskohtainen hyöty/riskisuhteen arvioiminen lapsilla:

Hoidon oletettua hyötyä pitää punnita huolellisesti suhteessa lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa havaittuihin haittoihin (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

- On tärkeää ottaa huomioon, että yhdistelmähoito aiheutti kasvun hidastumista, mikä joillakin potilailla johti odotuspituutta lyhyempään aikuisiän loppupituuteen.
- Riskiä pitää punnita suhteessa lapsen sairauden luonteeseen, kuten sairauden etenemisen merkkeihin (varsinkin fibroosi), samanaikaiseen sairastuvuuteen, joka voi vaikuttaa negatiivisesti sairauden etenemiseen (kuten samanaikainen HIV-infektio) sekä myös vastetta ennustaviin tekijöihin (HCV:n genotyyppi ja virusmäärä).

Jos mahdollista, lasta tulee hoitaa vasta puberteetin kasvupyrähdysen jälkeen, jotta kasvun hidastumisen riski pienenee. Pitkäaikaisvaikutuksista seksuaaliseen kypsyymiseen ei ole tietoa.

Yliherkkyysoireet

Akutteja yliherkkyysoireita (esim. urtikaria, angioödeema, bronkokonstriktio, anafylaksi) interferoni alfa-2b:lle on havaittu harvoin IntronA:n annon yhteydessä. Sellaisen ilmetessä on lääkkeen anto keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito. Ohimenevät ihottumat eivät vaadi hoidon keskeyttämistä.

Haittavaikutukset mukaan lukien veren hyytymisajan pidentyminen ja maksan toimintahäiriöt

Jos kohtalaisia tai vaikeita haittavaikutuksia ilmenee, saattaa olla tarpeen muuttaa potilaan annosta ja joissakin tapauksissa lopettaa IntronA-lääkitys. IntronA lisää maksan toiminnan heikkenemisen sekä kuoleman vaaraa kirroosipotilailla.

IntronA-hoito tulee keskeyttää kroonista hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla ilmenee maksan vajaatoimintaan viittaavaa veren hyytymisajan pidentymistä.

Jos potilaalla ilmenee häiriöitä maksan toiminnassa IntronA-hoidon aikana, häntä tulee seurata huolellisesti ja lopettaa lääkitys, jos oireet tai muutokset pahenevat.

Maksaentsyymejä ja maksan toimintaa on tarkkailtava huolellisesti kirroosipotilailla.

Verenpaineen lasku

Hoitoa vaativaa verenpaineen laskua saattaa ilmetä IntronA-hoidon aikana ja kahden vuorokauden kuluessa hoidon lopetuksesta.

Riittävän nesteytyksen tarve

Potilaan nestetasapainosta on huolehdittava IntronA-hoidon aikana, koska joillakin potilailla on havaittu nestevajauksesta johtuvaa verenpaineen laskua. Nesteen anto saattaa olla tarpeen.

Kuume

Vaikka kuume saattaa liittyä interferonihoidon haittavaikutuksena yleisesti esiintyvään flunssankaltaiseen oireyhtymään, on muut mahdolliset jatkuvan kuumeen syyt poissuljettava.

Potilaat, joilla on yleistilaa heikentävä sairaus

IntronA:a tulee antaa varoen sellaisille potilaille, joilla on jokin yleistilaa heikentävä sairaus, kuten aiempi keuhkosairaus (esim. krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus) tai diabetes, johon liittyy ketoositaipumus. Varovaisuutta tulee noudattaa myös hoidettaessa potilaita, joilla on ilmennyt hyytymishäiriöitä (esim. laskimoveritulpat, keuhkoembolia) tai vaikeaa myelosuppressiota.

Keuhko-oireet

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniaa, joista osa on toisinaan johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, IntronA mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useimmin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.5). Jos potilaalle ilmaantuu kuumetta, yskää, hengenahdistusta tai muita hengitystieoireita, on syytä ottaa thorax-kuva. Jos kuvassa näkyy keuhkoinfiltraatteja tai merkkejä keuhkojen toiminnan huononemisesta, potilasta on seurattava tarkoin ja tarvittaessa keskeytettävä alfainterferonihoito. Yllä mainittu ilmiö on useammin ilmennyt hoidettaessa kroonista C-hepatiittia alfainterferonilla, mutta sitä on havaittu myös alfainterferonilla hoidetuilla syöpäpotilailla. Alfainterferonihoidon välitön lopettaminen ja kortikosteroidivalmisteiden käyttö voi johtaa keuhko-oireiden häviämiseen.

Silmiin liittyvät haittavaikutukset

Silmiin liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8) mukaan lukien verkkokalvon verenvuotoja, pumpuliläiskiä, seroosia verkkokalvon irtoamia ja verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeumia on harvinaisina raportoitu alfainterferonilla hoidetuilla. Kaikkien potilaiden silmät on syytä tutkia ennen hoidon aloitusta. Jos potilas IntronA-hoidon aikana valittaa näöntarkkuuden heikkenemistä, muutoksia näkökentässä tai muita silmäoireita, on hänen silmänsä tutkittava pikaisesti ja perin pohjin. On suositeltavaa ajoittain tutkia erityisesti niiden IntronA-hoitoa saavien potilaiden silmät, joilla on retinopatiaan liittyviä sairauksia, kuten diabetes tai korkea verenpaine. IntronA-hoidon lopettamista tulee harkita, jos potilaalle kehittyy uusi tai paheneva silmänsairaus.

Tajunnan tason aleneminen, kooma ja enkefalopatia

Merkittävää tajunnan tason alenemista ja koomaa, myös enkefalopatiaa, on todettu joillakin potilailla. Nämä ovat yleensä olleet iäkkäitä potilaita, joita oli hoidettu suurilla annoksilla. Vaikka oireet ovat yleensä ohimeneviä, joidenkin potilaiden täydellinen toipuminen kesti jopa kolme viikkoa. Suurten IntronA-annosten yhteydessä on hyvin harvoin ilmennyt kouristuskohotuksia.

Potilaat, joilla on ollut sydämen toimintahäiriöitä

IntronA:a saavia aikuisia potilaita, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydäninfarkti ja/tai rytmihäiriöitä ennen hoitoa tai sen aikana, on syytä seurata huolellisesti. Potilailta, joilla on aiempi sydänvika ja/tai joiden syöpä on pitkälle edennyt, on suositeltavaa ottaa EKG ennen hoitoa ja hoidon aikana. Sydämen rytmihäiriöt (ensisijaisesti supraventrikulaariset) vastaavat yleensä tavanomaiseen hoitoon, mutta joissakin tapauksissa IntronA-hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä. Ei ole käytettävissä tietoja lapsista ja nuorista, joilla on todettu sydänsairaus.

Hypertriglyseridemia

Hypertriglyseridemiaa ja hypertriglyseridemian pahenemista, toisinaan vakavaa, on havaittu. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkkailla lipidiarvoja.

Potilaat, joilla on psoriaasi ja sarkoidoosi

Alfainterferonin on raportoitu pahentavan jo olemassa olevaa psoriaasia ja sarkoidoosia. Sen vuoksi IntronA:n käyttö psoriaasi- tai sarkoidoosipotilaille on suositeltavaa vain, jos hoidosta saatavan hyödyn uskotaan ylittävän mahdolliset haitat.

Munuais- ja maksasiirränäisten hylkimisreaktiot

Alustavat tulokset viittaavat siihen, että alfainterferoni-hoitoon saattaa liittyä lisääntynyt munuaissiirränäisen hylkimisreaktioiden määrä. Maksasiirränäisen hylkimisreaktio on myös raportoitu.

Autovasta-aineet ja autoimmuunisairaudet

Autovasta-aineiden ja autoimmuunisairauden kehittymistä on raportoitu alfainterferonihoidon aikana. Riski on kohonnut potilailla, jotka ovat alttiita autoimmuunisairauden kehittymiselle. On arvioitava huolellisesti potilaat, joilla ilmenee autoimmuunisairauteen sopivia merkkejä tai oireita.

Interferonihoidon jatkamisen hyödyt ja riskit arvioidaan uudelleen (ks. myös kohta 4.4 Krooninen C-hepatiitti, monoterapia (kilpirauhasen poikkeamat) ja kohta 4.8).

Vogt-Koyanagi-Haradan (VKH) oireyhtymää on raportoitu kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joita hoidettiin interferonilla. Tämä oireyhtymä on granulomatoosinen tulehduksellinen sairaus, joka vaikuttaa silmiin, kuulojärjestelmään, selkäydinkalvoon ja ihoon. Jos epäillään VKH-oireyhtymää, viruslääkitys tulee lopettaa ja harkita kortikosteroidilääkitystä (ks. kohta 4.8).

Samanaikainen kemoterapia

IntronA:n antaminen yhdessä muiden kemoterapeuttisten aineiden (esim. Ara-C, syklofosfamidi, doksorubisiini, teniposidi) kanssa saattaa lisätä toksisuusriskiä (haittavaikutuksen vakavuutta ja kestoja) ja aiheuttaa hengenvaarallisen tai kuolemaan johtavan haittavaikutuksen. Tässä yhteydessä yleisimmin ilmoitettuja mahdollisesti hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia haittavaikutuksia ovat mukosiitti, ripuli, neutropenia, munuaisten vajaatoiminta ja elektrolyyttihäiriöt. Sekä IntronA:n että samanaikaisesti annettavan kemoterapia-aineen annokset on toksisuusriskin vuoksi arvioitava huolellisesti (ks. kohta 4.5). Kun IntronA-valmistetta käytetään hydroksiurean kanssa, kutaanisen vaskuliitin esiintymistiheys ja vaikeusaste saattavat lisääntyä.

Krooninen C-hepatiitti

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedo, jos IntronA:a annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Kroonista C-hepatiittia selvittävissä tutkimuksissa kaikille potilaille tehtiin maksabiopsia ennen tutkimukseen ottamista, mutta tietyissä tapauksissa (ts. genotyypin 2 ja 3 potilailla) hoito on mahdollista aloittaa ilman histologista varmistusta. On syytä selvittää vallitsevat hoitosuosituksot maksabiopsian tarpeesta ennen hoidon aloitusta.

Monoterapia

IntronA-hoitoa saaville aikuisille C-hepatiittipotilaille on harvoin kehittynyt kilpirauhasen toimintahäiriöitä, jotka ovat olleet joko vajaa- tai liikatoimintaa. Kliinisissä tutkimuksissa näitä toimintahäiriöitä oli 2,8 %:lla potilaista. Ne saatiin tasapainotettua tavanomaisella kilpirauhaslääkityksellä. Mekanismia, jolla IntronA saattaa muuttaa kilpirauhasen tilaa, ei tunneta. C-hepatiittipotilaiden seerumin TSH-taso on syytä tutkia ennen IntronA-hoidon aloittamista. Jos tämä arvo poikkeaa normaalista, tilanne on korjattava tavanomaisella lääkeytyksellä. IntronA-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-taso saadaan lääkeytyksellä pidetyksi normaalirajoissa. Jos potilaalle tulee hoidon aikana kilpirauhashäiriöön viittaavia oireita, on syytä tutkia TSH. Kilpirauhasen toimintahäiriöissä IntronA-hoitoa voidaan jatkaa, jos TSH-taso saadaan lääkeytyksellä pidetyksi normaalirajoissa. IntronA-hoidon

lopettaminen ei yksin riitä palauttamaan hoidon aikana häiriintynyttä kilpirauhasen toimintaa normaaliksi (ks. myös Kilpirauhasen ylimääräinen seuranta erityisesti lapsilla ja nuorilla).

Kilpirauhasen ylimääräinen seuranta erityisesti lapsilla ja nuorilla

Noin 12 %:lla interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa saaneista lapsista tyreoidaasta stimuloivan hormonin (TSH) pitoisuus kohosi. Toisella 4 %:n joukolla havaittiin ohimenevä aleneminen alle viitearvon. Ennen IntronA-hoidon aloitusta TSH-arvot tulee määrittää. Jos tällöin havaitaan kilpirauhasen toiminnassa jotain poikkeavaa, se tulee hoitaa asianmukaisin menetelmin. IntronA-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-arvot voidaan lääkityksellä pitää viitearvojen rajoissa. Interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon aikana on havaittu kilpirauhasen toimintahäiriöitä. Jos havaitaan kilpirauhasen toiminnassa poikkeavuutta, potilaan kilpirauhasen tila arvioidaan ja se hoidetaan kliinisesti tarkoituksenmukaisella tavalla. Lapsia ja nuoria potilaita pitää seurata kolmen kuukauden välein kilpirauhasen toimintahäiriön havaitsemiseksi (esim. TSH).

Samanaikainen HCV/HIV-infektio

Potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio ja jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista lääkitystä (HAART-hoitoa), saattaa maitohappoasidoosin vaara lisääntyä. On noudatettava varovaisuutta, kun IntronA ja ribaviriini lisätään HAART-hoitoon (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto). Potilailla, jotka saavat IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian riski saattaa lisääntyä.

Potilailla, joilla on samanaikainen infektio ja edennyt kirroosi ja jotka saavat HAART-hoitoa, saattaa hepatiitin dekompensoitumisen ja kuoleman mahdollisuus lisääntyä. Tässä potilasryhmässä pelkän alfainterferonin tai alfainterferonin ja ribaviriinin yhdistelmän lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä.

Samanaikainen HCV/HBV-infektio

Interferonihoidon aikana on raportoitu B-hepatiitin reaktivaatiota (osa tapauksista vakavien seurauksien) potilailla, joilla on samanaikainen hepatiitti B - ja hepatiitti C -virusinfektio. Tällaisen reaktivaation esiintymistiheys näyttää olevan alhainen.

Kaikille potilaille on tehtävä hepatiitti B -viruksen seulonta ennen kuin C-hepatiitin hoito interferonilla aloitetaan. Potilaita, joilla on samanaikainen hepatiitti B - ja hepatiitti C -infektio, on tarkkailtava ja hoidettava voimassa olevien kliinisten ohjeiden mukaisesti.

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyvät häiriötilat

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu IntronA:ta ja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaista ja suun limakalvoja käytettäessä IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa pitkäaikaisesti. Potilaiden tulee harjata hampaansa huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaansa. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos oksentelua esiintyy, potilasta tulee neuvoa huuhtomaan suunsa huolellisesti oksennuskohotuksen jälkeen.

Laboratoriokokeet

Ennen IntronA-hoidon aloittamista ja ajoittain hoidon aikana on syytä tehdä tavanomaiset verikokeet (täydellinen verenkuva ja valkosolujen erittelylaskenta, trombosyytit, elektrolyytit, maksaentsyymit, seerumin proteiini, bilirubiini ja kreatiniini).

B- ja C-hepatiittipotilaita hoidettaessa laboratoriokokeet suositellaan tehtäväksi viikoilla 1, 2, 4, 8, 12 ja 16 ja sen jälkeen joka toinen kuukausi koko hoidon ajan. IntronA-hoitoa voidaan jatkaa, vaikka ALAT-arvo nousisi yli kaksinkertaiseksi lähtöarvoon verrattuna, jollei maksan vajaatoiminnan merkkejä tai oireita ole todettavissa. Seuraavat maksan toimintakokeet pitää tehdä kahden viikon välein ALAT-arvon ollessa koholla: ALAT, protrombiiniaika, alkalinen fosfataasi, albumiini ja bilirubiini.

Kun hoidetaan malignia melanoomaa sairastavia potilaita, maksan toimintaa ja verenkuvausta tulee seurata viikoittain hoidon induktiovaiheen aikana ja kerran kuukaudessa ylläpito-hoidon aikana.

Vaikutus hedelmällisyyteen

Interferoni saattaa heikentää hedelmällisyyttä (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

Tärkeää tietoa joistakin IntronA:n sisältämistä aineista

Tämä lääkevalmiste sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) 1 ml:ssa liuosta ts. se ei sisällä natriumia olennaisesti.

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti narkoottisia, hypnoottisia tai sedatiivisia lääkeaineita ja IntronA:a.

IntronA:n ja muiden lääkeaineiden yhteisvaikutuksia ei ole täydellisesti tutkittu. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa IntronA:a samanaikaisesti muiden mahdollisesti myelosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa.

Interferonit saattavat vaikuttaa oksidatiiviseen metaboliaan. Tämä tulee ottaa huomioon annettaessa samanaikaisesti näin metaboloituvia lääkkeitä, kuten esimerkiksi ksantiinijohdannaisia teofylliiniä tai aminofylliiniä. Tällöin seerumin teofylliinitasoa tulee seurata ja tarvittaessa muuttaa annosta.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniamia, joista osa on johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, IntronA mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useammin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.4).

IntronA:n antaminen yhdessä muiden kemoterapeuttisten aineiden (esim. Ara-C, syklofosfamidi, doksorubisiini, teniposidi) kanssa saattaa lisätä toksisuusriskiä (haittavaikutuksen vakavuutta ja kestoa) (ks. kohta 4.4).

Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvetoa, jos IntronA:a annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonista C-hepatiittia sairastaville potilaille.

Kliininen tutkimus, jossa annettiin telbivudiinia 600 mg vuorokaudessa ja pegyloitua interferoni alfa-2a:ta 180 mikrogrammaa ihon alle kerran viikossa, osoitti, että tähän yhdistelmähoitoon liittyy suurentunut perifeerisen neuropatian kehittymisen riski. Näiden tapahtumien taustalla olevaa mekanismia ei tunneta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5 telbivudiinin valmisteyhteenvedosta). Telbivudiinin ja interferonien yhdistelmähoitoon turvallisuutta ja tehoa kroonisen B-hepatiitin hoidossa ei myöskään ole osoitettu. Tämän vuoksi IntronA:n ja telbivudiinin samanaikainen käyttö on kontraindisoitu (ks. kohta 4.3).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana. Seerumin estradioli- ja progesteronipitoisuuksien on todettu alentuneen naisilla, joita on hoidettu ihmisen leukosyytti-interferonilla.

IntronA:a tulee antaa varoen hedelmällisessä iässä oleville miehille.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Ribaviriini aiheuttaa vakavia epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Naispotilaiden tai IntronA:a yhdessä ribaviriinin kanssa käyttävien miespotilaiden partnerien tulee äärimmäisen tarkasti huolehtia raskauden ehkäisystä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää lääkityksen aikana ja neljän kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Miespotilaiden tai heidän naispartneriensä on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja seitsemän kuukauden ajan hoidon päätyttyä (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto).

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja interferoni alfa-2b:n käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. IntronA:a tulee antaa raskauden aikana ainoastaan, jos lääkkeen mahdollinen hyöty äidille ylittää mahdollisen haitan sikiölle.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Ribaviriinihoito on vasta-aiheinen naisilla, jotka ovat raskaana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö valmisteen aineosat äidinmaitoon. Koska imevälle lapselle saattaa aiheutua haittavaikutuksia, imetys pitäisi lopettaa ennen hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaille tulee kertoa, että heille saattaa ilmaantua väsymystä, uneliaisuutta tai sekavuutta IntronA-hoidon aikana ja siksi on suositeltavaa, että he välttäisivät ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriinin käyttöön liittyvät haittavaikutukset, jos IntronA:a annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita on raportoitu monissa eri indikaatioissa ja erilaisilla annoksilla (annoksesta 6 MIU/m²/viikko karvasolutulekemiassa annokseen 100 MIU/m²/viikko melanoomassa) tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa olivat kuume, väsymys, päänsärky ja lihaskipu. Kuume ja väsymys hävisivät yleensä 72 tunnin kuluessa hoidon keskeyttämisestä tai päättymisestä.

Aikuiset

C-hepatiittipotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin IntronA:a joko yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa vuoden ajan. Kaikki tutkimuksissa olleet potilaat saivat IntronA:a 3 MIU kolmesti viikossa. **Taulukossa 1** on esitetty raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheydet (hoidosta aiheutuneet) kliinisissä tutkimuksissa aiemmin hoitamattomilla potilailla, jotka saivat hoitoa vuoden ajan. Haittavaikutusten vaikeusaste oli yleensä lievä tai kohtalainen. **Taulukossa 1** luetellut haittavaikutukset perustuvat kliinisistä tutkimuksista ja markkinoillaoloaikana saatuihin kokemuksiin. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Raportoidut haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana käytettäessä IntronA:a yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen: Melko harvinainen: Harvinainen: Tuntematon:	Nielutulehdus*, virusinfektio* Bronkiitti, sinuiitti, herpes simplex (resistenssi), riniitti Bakteeri-infektio Keuhkokuume [§] , sepsis B-hepatiitin reaktivaatio HCV/HBV-koinfektiopotilailla
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Leukopenia Trombosytopenia, lymfadenopatia, lymfopenia Aplastinen anemia Puhdas punasoluaplasia, idiopaattinen trombosytopeeninen purppura, tromboottinen trombosytopeeninen purppura
Immuunijärjestelmä[§] Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Sarkoidoosi, sarkoidoosin paheneminen Systeeminen lupus erythematosus, vaskuliitti, nivelreuma (uusi tai paheneva), Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymä, akuutti yliherkkyyssreaktio mukaan lukien urtikaria, angioedeema, bronkokonstriktio, anafylaksi [§]
Umpieritys Yleinen: Hyvin harvinainen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] , kilpirauhasen liikatoiminta [§] Diabetes, diabeteksen paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Ruokahaluttomuus Hypokalsemia, dehydraatio, hyperurikemia, jano Hyperglykemia, hypertriglyseridemia [§] , ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Masennus, unettomuus, ahdistus, mielialan horjuvuus*, agitaatio, hermostuneisuus Sekavuus, unihäiriöt, libidon aleneminen Itsetuhoajatukset Itsemurha, itsemurhayritykset, aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), psykoosi mukaan lukien hallusinaatiot Murhanhimoiset ajatukset, mielentilan muutos [§] , mania, kaksisuuntaiset mielialahäiriöt
Hermosto[§] Hyvin yleinen: Yleinen: Melko harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Heitehuimaus, päänsärky, keskittymiskyvyn heikentyminen, suun kuivuminen Vapina, parestesia, hypoestesia, migreeni, punastuminen, uneliaisuus, makuaistin muutokset Perifeerinen neuropatia Serebrovaskulaarinen verenvuoto, serebrovaskulaarinen iskemia, kouristuskohtaus, tajunnan tason lasku, enkefalopatia Mononeuropatiat, kooma [§]

Silmät Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen: Tuntematon:	Näön sumentuminen Sidekalvotulehdus, epänormaali näkökyky, kyynelrauhaseen häiriö, kipu silmässä Verkkokalvon verenvuodot [§] , retinopatiat (mukaan lukien makulaarinen edeema), verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeuma [§] , optinen neuritti, papilloedeema, näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän muutokset, pumpuliläiskät [§] Seroosi verkkokalvon irtauma
Kuulo ja tasapainoelin Yleinen: Hyvin harvinainen:	Huimaus, tinnitus Kuulon menetys, kuulohäiriö
Sydän Yleinen: Melko harvinainen: Harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Sydämentykytys, takykardia Sydänpussitulehdus Kardiomyopatia Sydäninfarkti, sydäniskemia Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, perikardiaalinen effuusio, rytmihäiriö
Verisuonisto Yleinen: Hyvin harvinainen:	Hypertensio Perifeerinen iskemia, hypotensio [§]
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Hengenahdistus*, yskä* Nenäverenvuoto, hengitykseen liittyvä häiriö, nenän tukkoisuus, rinorrea, kuiva yskä Keuhkoinfilaatit [§] , pneumoniitti [§] Keuhkofibroosi, keuhkoverenpainetauti [#]
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Pahoinvointi/oksentelu, vatsakipu, ripuli, suutulehdus, dyspepsia Haavainen suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, kielitulehdus, ientulehdus, ummetus, löysät ulosteet Pankreatiitti, iskeeminen koliitti, haavainen koliitti, verenvuoto ikenistä Hampaan vieruskudoksen häiriö (ei muuten spesifioitu), hampaan häiriö (ei muuten spesifioitu) [§] , kielen pigmentaatio
Maksa ja sappi Yleinen: Hyvin harvinainen:	Hepatomegalia Hepatotoksisuus (myös fataali)
Iho ja ihonalainen kudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Alopesia, kutina*, ihon kuivuminen*, ihottuma*, lisääntynyt hikoilu Psoriaasi (uusi tai paheneva) [§] , makulopapulaarinen ihottuma, punoittava ihottuma, ekseema, eryteema, ihon häiriö Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu Niveltulehdus Rabdomyolyyysi, myosiitti, jalkakrampit, selkäkipu

Munuaiset ja virtsatiet Yleinen: Hyvin harvinainen:	Lisääntynyt virtsaamistarve Munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta, nefroottinen oireyhtymä
Sukupuolielimet ja rinnat Yleinen:	Amenorrea, kipu rinnoissa, dysmenorrea, menorragia, kuukautishäiriöt, emättimen häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio*, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , flunssan kaltaiset oireet [§] , astenia, ärtyisyys, rintakipu, huonovointisuus Pistokohdan kipu Pistokohdan nekroosi, kasvojen turvotus
Tutkimukset Hyvin yleinen:	Painon aleneminen

*Nämä tapahtumat olivat yleisiä vain käytettäessä IntronA:a yksin

[§]Ks. kohta 4.4

[#]Interferonivalmisteita koskeva luokkavaikutus, ks. keuhkoverenpainetauti-kohta jäljempänä

Näitä haittavaikutuksia on raportoitu myös käytettäessä IntronA:a yksin.

C-hepatiitin hoidon yhteydessä havaitut haittavaikutukset ovat samoja, joita on raportoitu käytettäessä IntronA:a muissa indikaatioissa. Niiden esiintymistiheyden havaittiin odotetusti jonkin verran lisääntyvän annosriippuvasti. Esimerkiksi tutkimuksessa, jossa annettiin suuria annoksia IntronA:a adjuvanttihoitona melanoomapotilaille, väsymystä, kuumetta, lihaskipua, neutropeniaa/anemiaa, ruokahaluttomuutta, pahoinvointia ja oksentelua, ripulia, vilunväreitä, vilustumisen kaltaisia oireita, masentuneisuutta, hiustenlähtöä, makuaistin muutoksia ja huimausta havaittiin enemmän kuin C-hepatiittitutkimuksissa. Myös haittavaikutusten vaikeusaste lisääntyi käytettäessä suuria annoksia (WHO:n asteikot 3 ja 4, 66 %:lla ja 14 %:lla potilaista) verrattuna lievään ja kohtalaiseen vaikeusasteeseen, jotka yleensä liittyivät pienempiin annoksiin. Haittavaikutukset saatiin yleensä hallintaan annosta mukauttamalla.

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset varsinkin rytmihäiriöt, näyttivät useimmiten liittyvän potilaan aiempaan kardiovaskulaariseen sairauteen ja edeltävään kardiotoksiseen lääkitykseen (ks. kohta 4.4). Kardiomyopatiaa, joka voi olla ohimenevää kun alfainterferonihoito lopetetaan, on harvoin ilmennyt sellaisilla potilailla, joilla ei ole aikaisemmin todettu sydänsairautta (ks. kohta 4.4).

Alfainterferonivalmisteiden yhteydessä on ilmoitettu keuhkoverenpainetautitapauksia etenkin potilailta, joilla on sen riskitekijöitä (kuten porttilaskimon hypertensio, HIV-infektio, kirroosi). Tapauksia ilmoitettiin eri ajankohtina, yleensä useita kuukausia alfainterferonihoidon aloittamisen jälkeen.

Useita erilaisia autoimmuunisairauksia ja immuunivälitteisiä sairauksia on raportoitu alfainterferoneilla, mukaan lukien kilpirauhasen sairaudet, systeeminen lupus erythematosus, nivelreuma (uusi tai paheneva), idiopaattinen ja tromboottinen trombosytopeeninen purpura, vaskuliitti, neuropatiat mukaan lukien mononeuropatiat (ks. myös kohta 4.4).

Useimmiten ilmoitettuja kliinisesti merkittäviä laboratorioarvojen muutoksia, erityisesti yli 10 miljoonan IU:n päiväannoksilla, ovat granulosityytien ja valkosolujen määrän sekä hemoglobiinitason ja verihiutaleiden määrän lasku, alkalisen fosfataasin, laktaattidehydrogenaasin (LDH), seerumin kreatiniinin ja ureatypen nousu. Kohtalaista ja yleensä korjautuvaa pansytopeniaa on raportoitu. Maksaentsyymien (ASAT ja ALAT) nousua on havaittu joillakin potilailla, jotka eivät sairasta hepatiittia, mutta myös joillakin kroonista B-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla viruksen DNA on hävinnyt.

Lapset ja nuoret

Krooninen C-hepatiitti -Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Kaikkiaan 118 lapsella ja nuorella (3–16-vuotiaalla) potilaalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 6 % keskeytti hoidon haittavaikutuksien vuoksi. Yleensä haittavaikutusprofiili oli tässä rajatussa lasten ja nuorten ryhmässä samanlainen kuin aikuisilla, vaikkakin lapsipotilaiden kohdalla on lisäksi huolena kasvun hidastuminen, sillä hoidon aikana havaittiin pituuskasvun persentiilin (keskimääräisen persentiilin pieneneminen 9 persentiiliä) ja painon persentiilin (keskimääräisen persentiilin pieneneminen 13 persentiiliä) pieneneminen. Viisi vuotta kestäneessä hoidon jälkeisessä pitkäaikaisseurannassa 44. persentiili lapsista oli saavuttanut keskipituuden, joka oli alle normaaliväestön mediaanin ja pienempi kuin normaaliväestön lähtötilanteen keskipituus (48. persentiili). Kahdellakymmenellä lapsella 97:stä (21 %) pituuskasvu hidastui yli 15 persentiiliä ja näistä 10 lapsella 20:stä pituuskasvu hidastui yli 30 persentiiliä hoidon aloittamisen ja pitkäaikaisseurannan (jopa 5 vuotta) lopun välillä. Näistä lapsista 14:llä oli saatavilla aikuisiän loppupituus ja se osoitti, että 12:lla pituuskasvun vaje oli > 15 persentiiliä lähtötasoon verrattuna, 10–12 vuotta hoidon lopettamisen jälkeen. IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoon (jopa 48 viikkoa) aikana havaittiin kasvun hidastumista, mikä joillakin potilailla johti odotuspituutta lyhyempään aikuisiän loppupituuteen. Erityisesti keskipituuden persentiilin pieneneminen lähtötilanteesta pitkäaikaisseurannan loppuun oli huomattavinta esipuberteetti-ikäisillä lapsilla (ks. kohta 4.4).

Lisäksi itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin lapsilla kuin aikuisilla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja 6 kuukauden seuranta-aikana hoidon jälkeen. Kuten aikuisillakin potilailla lapsilla ja nuorilla esiintyi muita psyykkisiä haittapahtumia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta) (ks. kohta 4.4). Myös pistokohdan häiriöt, kuume, ruokahaluttomuus, oksentelu ja tunne-elämän epävakaisuus olivat yleisempiä lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Annoksen muuttaminen oli tarpeen 30 %:lla potilaista, useimmin anemian tai neutropenian vuoksi.

Taulukossa 2 on lueteltu lapsilla ja nuorilla kahdessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Hyvin yleiset ja yleiset haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa lapsilla ja nuorilla, jotka saivat IntronA- ja ribaviriiniyhdistelmähoitoa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen:	Virusinfektio, nielutulehdus Sieni-infektio, bakteeri-infektio, keuhkoinfektio, välikorvatulehdus, hampaan absessi, herpes simplex, virtsatieinfektio, emätintulehdus, maha-suolitulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polypit) Yleinen:	Neoplasma (määrittelemätön)
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Anemia, neutropenia Trombosytopenia, lymfadenopatia
Umpieritys Hyvin yleinen: Yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] Kilpirauhasen liikatoiminta [§] , virilismi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen:	Ruokahaluttomuus Hypertriglyseridemia [§] , hyperurikemia, ruokahalun lisääntyminen

Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus Itsetuhoajatukset, aggressiivinen reaktio, sekavuus, käytöshäiriö, agitaatio, unissakävely, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unihäiriöt, epänormaalit unet, apatia
Hermosto[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus Hyperkinesia, vapina, dysfonia, parestesia, hypoestesia, hyperestesia, keskittymiskyvyn heikentyminen, uneliaisuus
Silmät Yleinen:	Sidekalvotulehdus, kipu silmässä, epänormaali näkökyky, kyynelrauhanen häiriö
Verisuonisto Yleinen:	Punastuminen, kalpeus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Yleinen:	Hengenahdistus, takypnea, nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus, nenän ärsytys, rinorrea, aivastelu
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen: Yleinen:	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu Suun haavauma, haavainen suutulehdus, suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, dyspepsia, kielitulehdus, ruokatorven refluksi, peräsuolen häiriö, maha-suolihäiriö, ummetus, löysät ulosteet, hammassärky, hampaan häiriö
Maksa ja sappi Yleinen:	Epänormaali maksan toiminta
Iho ja ihonalainen kudος Hyvin yleinen: Yleinen:	Alopesia, ihottuma Valoherkkyysreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, ekseema, akne, ihon häiriö, kynnen häiriö, ihon värjäytyminen, kutina, ihon kuivuminen, eryteema, mustelmat, lisääntynyt hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin yleinen:	Nivelkipu, lihaskipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Munaiset ja virtsatiet Yleinen:	Kastelu, virtsaamishäiriö, virtsankarkailu
Sukupuolielimet ja rinnat Yleinen:	<u>Naispuoliset:</u> amenorrea, menorragia, kuukautishäiriö, emättimen häiriö <u>Miespuoliset:</u> kipu kiveksissä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen: Yleinen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , influenssan kaltaiset oireet [§] , huonovointisuus, ärtyneisyys Rintakipu, astenia, turvotus, kipu pistokohdassa
Tutkimukset Hyvin yleinen:	Kasvun hidastuminen (pituuden ja/tai painon kehityksen hidastuminen ikään nähden) [§]
Vammat ja myrkytykset Yleinen:	Ihon laseraatio

[§]Ks. kohta 4.4

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ei ole raportoitu yliannostustapauksia, jotka olisivat johtaneet akuutteihin kliinisiin manifestaatioihin. Kuten minkä tahansa farmakologisesti aktiivisen aineen ollessa kyseessä, oireenmukainen hoito ja potilaan elintoimintojen huolellinen seuranta on aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: interferoni alfa-2b, ATC-koodi: L03A B05.

IntronA sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua steriiliä, stabiilia, erittäin puhdasta alfa-2b-interferonia. Rekombinantti alfa-2b-interferoni on vesiliukoinen proteiini, jonka molekyylipaino on noin 19 300 daltonia. Interferoni tuotetaan E. coli kloonissa, johon on plasmidissa siirretty ihmisen valkosoluista peräisin oleva interferoni alfa-2b -geeni.

IntronA:n teho ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU). 1 mg rekombinantti alfa-2b-interferoniproteiinia vastaa $2,6 \times 10^8$ IU. Kansainväliset yksiköt määritetään vertaamalla interferoni alfa-2b:n tehoa Maailman terveysjärjestön määrittelemään kansainväliseen ihmisen leukosyytti-interferonin referenssivalmisteeseen.

Interferonit ovat pieniä proteiinimolekyyliä, joiden molekyylipaino on 15 000–21 000 daltonia. Solut tuottavat ja erittävät niitä virusinfektioissa tai erilaisten synteettisten ja biologisten aineiden vaikutuksesta. Interferoneja on tunnistettu kolme pääryhmää: alfa, beeta ja gamma. Mikään näistä pääryhmistä ei ole homogeeninen ja ne voivat sisältää useita erilaisia molekyylityyppejä. Nykyisin tunnetaan yli 14 geneettisesti erilaista humaanin alfa-interferonia. IntronA on luokituksestaan rekombinantti interferoni alfa-2b.

Interferonien vaikutus perustuu niiden sitoutumiseen erityisiin solukalvon reseptoreihin. Ihmisen lymfoblastoidisolusta (Daudi-solut) eristetyt interferonireseptorit ovat erittäin epäsymmetrisiä proteiineja. Ne ovat selektiivisiä ihmisen interferoneille, mutta eivät hiiren interferoneille, mikä näyttäisi osoittavan, että ne ovat lajispesifisiä. Muilla interferoneilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet lajispesifisyyttä. Kuitenkin ihmisen tyyppi 1 interferonit saavat aikaan farmakodynaamisen vaikutuksen eräissä apinalajeissa esim. reesus-apinoissa.

Useiden tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että sitouduttuaan solukalvoon interferoni käynnistää monimutkaisen solunsisäisten tapahtumien sarjan, johon sisältyy myös tiettyjen entsyymien induktio. Arvelaan, että tämä prosessi ainakin osittain saa aikaan solujen eri vasteet interferonille, jolloin virusten replikaatio estyy virusten infektoimissa soluissa ja solujen proliferaatio hidastuu. Makrofagien fagosyyttisen aktiivisuuden lisääntyminen ja lymfosyyttien kohdesoluille spesifisen sytotoksisuuden kasvu kuvastavat immuunivastetta säätelevien toimintojen tehostumista. Nämä vaikutukset tai jokin niistä voivat olla osallisina interferonin terapeuttisissa vaikutuksissa.

Rekombinantti interferoni alfa-2b:llä on tutkimuksissa todettu antiproliferatiivisia vaikutuksia sekä eläin- että ihmisluviljelmässä ja eläimiin istutetuissa ihmisen kasvainsiirteissä. *In vitro* sillä on havaittu merkittävä immuunivastetta säätelevä vaikutus.

Rekombinantti interferoni alfa-2b estää myös virusten replikaation *in vitro* sekä *in vivo*. Vaikka rekombinantti interferoni alfa-2b:n tarkkaa antiviraalista vaikutusmekanismia ei tunneta, se näyttää muuttavan isäntäsolun metaboliaa. Tämä estää virusten replikaation tai sen jo tapahduttua infektiokykyisten virusten pääsyn solusta.

Krooninen B-hepatiitti

Nykyiset kliiniset kokemukset potilailla, jotka ovat olleet interferoni alfa-2b-hoidossa 4–6 kuukauden ajan, osoittavat, että hoito saattaa aiheuttaa seerumin HBV-DNA:n häviämisen. Maksan solukuvassa on havaittu paranemista. Niillä aikuispotilailla, joilla todettiin HBeAg:n ja HBV-DNA:n häviäminen, havaittiin merkittävää vähentymistä sairastuvuudessa ja kuolleisuudessa.

Interferoni alfa-2b:tä (6 miljoonaa IU/m² kolmesti viikossa kuuden kuukauden ajan) on annettu kroonista aktiivista B-hepatiittia sairastaville lapsille. Metodisista puutteista johtuen tehoa ei voitu osoittaa. Interferoni alfa-2b:tä saaneilla lapsilla havaittiin lisäksi pituuskasvun hidastumista ja muutamalla potilaalla masennustila.

Krooninen C-hepatiitti aikuisilla potilailla

Aikuisilla potilailla, jotka saivat interferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, pitkäkestoinen vaste oli 47 %. Pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla on osoitettu parempi teho (pitkäkestoinen vaste 61 % saavutettiin aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa, jossa ribaviriinin annos oli suurempi kuin 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

IntronA:n käyttöä yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu neljässä satunnaistetussa faasi III:n kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli 2552 kroonista C-hepatiittia sairastavaa potilasta, joita ei ollut aiemmin hoidettu interferonilla. Tutkimuksissa verrattiin yksin käytetyn IntronA:n tehoa sen käyttöön yhdessä ribaviriinin kanssa. Teho määriteltiin pitkäkestoisena virologisena hoitovasteena 6 kuukautta hoidon päättymisestä. Tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli krooninen C-hepatiitti, joka oli varmistettu positiivisella HCV-RNA polymeraasi-ketjureaktiomäärityksellä (PCR) (> 100 kpl/ml), histologisesti krooniseen hepatiittiin sopiva maksabiopsialöydös, kun krooniselle hepatiitille ei ole muita aiheuttajia, sekä poikkeava seerumin ALAT.

IntronA annettiin 3 MIU:n annoksina kolmesti viikossa yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Suurin osa näissä kliinisissä tutkimuksissa olleista potilaista sai hoitoa vuoden ajan. Kaikkien potilaiden tilaa tarkkailtiin hoidon päättymisen jälkeen vielä kuusi kuukautta, jotta voitiin määrittää pitkäkestoinen virologinen vaste. **Taulukossa 3** on esitetty pitkäkestoiset virologiset hoitovasteet eri hoitoryhmissä, joissa potilaita hoidettiin vuoden ajan joko pelkällä IntronA:lla tai yhdessä ribaviriinin kanssa (kaksi tutkimusta).

IntronA:n antaminen yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa nosti aiemmin hoitamattomilla potilailla IntronA:n tehon vähintään kaksinkertaiseksi. HCV:n genotyyppi ja lähtötilanteen virusmäärä ovat ennustavia tekijöitä, joiden tiedetään vaikuttavan hoitovasteeseen. IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoidon parempi vaste verrattuna pelkkään IntronA:an säilyi kaikissa alaryhmissä. IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla saatava suhteellinen hyöty on erityisen merkittävä kaikkien vaikeimmin hoidettavien potilaiden alaryhmässä (genotyyppi 1 ja korkea virusmäärä) (**taulukko 3**).

Näissä tutkimuksissa hoitovaste lisääntyi hoitomyöntyvyyden mukana. Potilailla, jotka saivat IntronA:a yhdessä ribaviriinin kanssa ja vähintään 80 % heille suunnitellusta hoidosta, pitkäkestoinen vaste kuuden kuukauden kuluttua vuoden pituisen hoidon jälkeen oli genotyypistä riippumatta parempi kuin niillä potilailla, jotka saivat alle 80 % suunnitellusta hoidosta (56 % vs. 32 % tutkimuksessa C/198-580).

Taulukko 3 Pitkäkestoinen virologinen vaste yhdistelmähoidolla IntronA + ribaviriini (hoitoaika yksi vuosi) genotyyppin ja virusmäärän mukaan

HCV genotyyppi	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Kaikki genotyypit	16 %	41 %	47 %
Genotyyppi 1	9 %	29 %	33 %
Genotyyppi 1 ≤ 2 miljoonaa kpl/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyyppi 1 > 2 miljoonaa kpl/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyyppi 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MIU kolmesti viikossa)

I/R IntronA (3 MIU kolmesti viikossa) + ribaviriini (1000/1200 mg/vrk)

Potilaat, joilla samanaikainen HCV/HIV-infektio

Kaksi tutkimusta on tehty potilailla, joilla on samanaikaisesti HCV- ja HIV-infektio. Kaiken kaikkiaan molemmissa tutkimuksissa potilaat, jotka saivat IntronA:a sekä ribaviriinia, saivat vähemmän todennäköisesti hoitovasteen kuin potilaat, jotka saivat pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia. Hoitovasteet molemmissa tutkimuksissa on esitetty **taulukossa 4**. Tutkimus 1 (RIBAVIC; P01017) oli satunnaistettu monikeskustutkimus, johon otettiin 412 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (1,5 µg/kg/viikko) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) tai IntronA:a (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) 48 viikon ajan. Tämän jälkeen oli 6 kuukauden seurantavaihe. Tutkimus 2 (P02080) oli satunnaistettu, yhden keskuksen tutkimus, johon otettiin 95 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (100 tai 150 µg/viikko painon mukaan) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan) tai IntronA:a (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan). Hoidon kesto oli 48 viikkoa ja seurantavaihe 6 kuukautta, paitsi genotyypeissä 2 ja 3 sekä virusmäärällä < 800 000 IU/ml (Amplicor), jolloin potilaita hoidettiin 24 viikkoa ja seurantavaihe oli 6 kuukautta.

Taulukko 4 Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste genotyypin mukaan, kun samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavia potilaita on hoidettu IntronA:lla ja ribaviriinilla tai pegyloidulla interferoni alfa-2b:llä ja ribaviriinilla						
	Tutkimus 1¹			Tutkimus 2²		
	pegyloitu interferoni alfa-2b (1,5 µg/kg/viikko) + ribaviriini (800 mg)	IntronA (3 MIU TIW) + ribaviriini (800 mg)	p-arvo ^a	pegyloitu interferoni alfa-2b (100 tai 150 ^c µg/viikko) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	IntronA (3 MIU TIW) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	p-arvo ^b
Kaikki	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyyppi 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyyppi 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miljoona kansainvälistä yksikköä; TIW = kolmesti viikossa.

a: p-arvo määritetty Cochran-Mantel Haenszel khiin neliötestillä.

b: p-arvo määritetty khiin neliötestillä.

c: koehenkilöt < 75 kg saivat 100 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja koehenkilöt ≥ 75 kg saivat 150 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä.

d: ribaviriinin annos oli 800 mg potilaille < 60 kg, 1000 mg potilaille 60–75 kg, ja 1200 mg potilaille > 75 kg.

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

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

Relapsipotilaat

Yhteensä 345 alfainterferoni-relapsipotilasta hoidettiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa pelkällä IntronA:lla tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Näillä potilailla ribaviriinin yhdistäminen IntronA-hoitoon nosti IntronA:n tehon jopa 10-kertaiseksi kroonisen C-hepatiitin hoidossa (48,6 % vs. 4,7 %). Tehon lisääntymiseen liittyi seerumin HCV:n häviäminen (< 100 kpl/ml mitattuna PCR:lla), maksan tulehduksen lieveneminen ja ALAT-arvon normalisoituminen, ja se säilyi vielä 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Tiedot pitkäaikaistehosta

1071 potilasta otettiin mukaan laajaan tutkimukseen heidän saatuaan aiemmassa tutkimuksessa ensin joko pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä tai pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä yhdessä ribaviriinin kanssa. Tutkimuksessa arvioitiin pitkäkestoisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määritettiin jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen. 462 potilasta oli pitkäaikaisseurannassa vähintään 5 vuotta ja vain 12:lla pitkäkestoisen hoitovasteen saaneella potilaalla 492:sta tauti uusiutui tutkimusaikana.

Kaplan-Meier-estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden kaikilla potilailla on 97 % (95 %:n luottamusväli 95–99 %).

Pitkäkestoinen hoitovaste, kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan pegyloimattomalla interferoni alfa-2b:llä (ribaviriinin kanssa tai ilman) johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksatulehduksen häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen paranemisen. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

Krooninen C-hepatiitti lapsilla ja nuorilla

Lapsilla ja nuorilla on tehty kolme kliinistä tutkimusta; kaksi tavanomaisella interferonilla ja ribaviriinilla sekä yksi pegyloidulla interferonilla ja ribaviriinilla. Potilaat, jotka saivat IntronA:a yhdessä ribaviriinin kanssa, saivat vähemmän todennäköisesti vasteen kuin ne potilaat, jotka saivat pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia.

3–16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA on havaittavissa (keskuslaboratorion laskemana tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä käyttäen), tehtiin kaksi kliinistä monikeskustutkimusta. Potilaat saivat IntronA:a 3 MIU/m² kolmesti viikossa ja ribaviriinia 15 mg/kg vuorokaudessa yhden vuoden ajan ja sen jälkeen oli 6 kuukauden seurantajakso. Tutkimuksiin otettiin yhteensä 118 potilasta; 57 % oli miespuolisia, 80 % valkoihoisia ja 78 %:lla oli genotyyppi 1. 64 % oli iältään 12-vuotiaita tai nuorempia. Potilailla oli pääosin lievä tai kohtalaisen vaikea C-hepatiitti. Kahdessa monikeskustutkimuksessa pitkäkestoiset virologiset vasteet lapsilla ja nuorilla olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Koska näissä kahdessa monikeskustutkimuksessa puuttuu tieto lapsista, joilla taudin eteneminen on vakava, sekä johtuen haittavaikutusten mahdollisuudesta, ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 4.8).

Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 5**.

Taulukko 5 Pitkäkestoinen virologinen vaste aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla	
	IntronA 3 MIU/m² kolmesti viikossa + ribaviriini 15 mg/kg/vrk
Kokonaisvaste ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotyyppi 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyyppi 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Potilaiden määrä (%)

^a Määritettyä HCV-RNA-arvo alle havaitsemisrajan, kun käytettiin tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä hoidon lopussa sekä seurantajakson aikana.

Tiedot pitkäaikaistehosta

97 kroonista C-hepatiittia sairastavaa lasta ja nuorta osallistui tavanomaisella interferonilla tehtyjen monikeskustutkimusten jälkeen 5 vuoden pituiseen ei-kokeelliseen pitkäaikaiseurantatutkimukseen. Tutkimuksen kävi loppuun 70 % (68/97) osallistuneista potilaista, joista 75 %:lla (42/56) saatiin pitkäkestoinen hoitovaste. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida vuosittain pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määrittää jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen potilailla, joilla oli pitkäkestoinen hoitovaste 24 viikon kuluttua 48 viikkoa kestäneen interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon jälkeen. Yhtä lukuun ottamatta kaikilla lapsilla ja nuorilla pitkäkestoinen virologinen vaste säilyi pitkäaikaiseurannassa interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon päättymisen jälkeen. Kaplan-Meier -estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden on 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] lapsilla ja nuorilla, jotka saivat interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriiniä. Lisäksi 98 %:lla (51/52) tutkimukseen osallistuneista potilaista, joilla ALAT-arvot olivat normaalit seurantajakson viikolla 24, ALAT-arvot säilyivät normaaleina viimeisellä käynnillä. Pitkäkestoinen hoitovaste (SVR), kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan pegyloimattomalla interferoni alfa-2b:llä yhdessä ribaviriinin kanssa johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksainfektion häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen ”paranemisen”. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

Tulokset pegyloidulla interferoni alfa-2b:llä ja ribaviriinilla tehdystä kliinisestä tutkimuksesta

3–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA oli havaittavissa, tehtiin monikeskustutkimus. Potilaat saivat peginterferoni alfa-2b:tä 60 µg/m² sekä ribaviriinia 15 mg/kg vuorokaudessa kerran viikossa 24 tai 48 viikon ajan riippuen HCV:n genotypistä ja lähtötason virusmäärästä. Kaikkia potilaita seurattiin 24 viikkoa hoidon jälkeen. Hoitoa sai yhteensä 107 potilasta, joista 52 % oli naisia, 89 % valkoihoisia, 67 %:lla oli genotyyppi I ja 63 % oli iältään alle 12-vuotiaita. Lapsipotilailla oli pääosin lievä tai keskivaikea C-hepatiitti. Koska tiedot puuttuvat lapsista, joilla taudin eteneminen on vaikeaa, sekä johtuen haittavaikutusten mahdollisuudesta, peginterferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmähoidon

hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohta 4.4 peginterferoni alfa-2b:n sekä ribaviriinin valmisteyhteenvedoista). Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 6**.

Taulukko 6 Pitkäkestoinen virologinen vaste ($n^{a,b}$ (%)) aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla genotyypin ja hoidon keston mukaan – Kaikki koehenkilöt $n = 107$		
	24 viikkoa	48 viikkoa
Kaikki genotyypit	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyyppi 1	-	38/72 (53 %)
Genotyyppi 2	14/15 (93 %)	-
Genotyyppi 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyyppi 4	-	4/5 (80 %)

a: HCV-RNA ei havaittavissa, kun hoidon vaste määritettiin 24 viikkoa hoidon jälkeen, havaitsemisen alaraja = 125 IU/ml.

b: n = hoitovasteen saavien henkilöiden määrä/koehenkilöiden määrä, joilla on tietty genotyyppi, sekä määrätty hoidon kesto.

c: Potilaat, joilla oli genotyypin 3 virus ja alhainen virusmäärä ($< 600\,000$ IU/ml) saivat 24 viikon hoidon, kun taas potilaat, joilla oli genotyypin 3 virus ja korkea virusmäärä ($\geq 600\,000$ IU/ml) saivat 48 viikon hoidon.

5.2 Farmakokinetiikka

IntronA:n farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla kerta-annoksilla, jotka ovat olleet 5 miljoonaa IU/m² ja 10 miljoonaa IU ihon alle, 5 miljoonaa IU/m² lihakseen tai 30 minuutin laskimonsisäisenä infuusiona. Keskimääräiset seerumin interferonipitoisuudet olivat samaa luokkaa ihonalaisen ja lihaksensisäisen annostelun jälkeen. C_{max} saavutettiin pienemmällä annoksella 3–12 tunnin kuluttua annostelusta ja suuremmalla annoksella 6–8 tunnin kuluttua. Vastaavat eliminaation puoliintumisajat olivat noin 2–3 tuntia ja 6–7 tuntia. Kun annostelusta oli kulunut 16 tuntia pienemmän ja 24 tuntia suuremman annoksen jälkeen, seerumissa ei enää ollut havaittavia määriä interferonia. Biologinen hyötösuus oli yli 100 % molemmilla antotavoilla.

Kun IntronA:a annettiin laskimonsisäisenä infuusiona, interferonipitoisuudet seerumissa olivat huipussa infuusion lopussa (135–273 IU/ml) ja laskivat sitten hiukan nopeammin kuin ihonalaista tai lihaksensisäistä antotapaa käytettäessä. Neljä tuntia infuusion jälkeen pitoisuudet eivät enää olleet havaittavissa. Eliminaation puoliintumisaika oli noin kaksi tuntia.

Interferonia ei voitu havaita virtsasta minkään edellä mainitun kolmen antotavan jälkeen.

Neutraloivien vasta-aineiden muodostumista on tutkittu sellaisten potilaiden seeruminäytteistä, jotka ovat saaneet IntronA:a Schering-Plough'n kliinisissä tutkimuksissa. Neutraloivat vasta-aineet vievät interferonin tehon viruksia vastaan. IntronA:lla neutraloivia vasta-aineita on havaittu 2,9 %:lla systeemisesti hoidetuista syöpäpotilaista ja 6,2 %:lla hepatiittipotilaista. Havaitut titterit olivat alhaiset melkein kaikissa tapauksissa eikä syy-yhteyttä IntronA:n vasta-ainemuodostuksen ja lääkkeen tehon häviämisen tai muun autoimmuuni-ilmiön välillä ole säännöllisesti havaittu. Hepatiittipotilailla ei tehon häviämistä ole havaittu ilmeisesti alhaisista tittereistä johtuen.

Lapset ja nuoret

IntronA injektionesteen ja ribaviriinikapselien toistuvien annosten farmakokineettisistä ominaisuuksista kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla (5–16-vuotiailla) on yhteenveto **taulukossa 7**. IntronA:n ja ribaviriinin (vakioidut annokset) farmakokinetiikat ovat samat aikuisilla ja lapsilla sekä nuorilla.

Taulukko 7 IntronA:n ja ribaviriinikapselien keskimääräiset (% CV) toistuvien annosten farmakokineettiset parametrit kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla		
Parametri	Ribaviriini 15 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen (n = 17)	IntronA 3 MIU/m ² kolmesti viikossa (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Näennäinen puhdistuma l/hr/kg	0,27 (27)	Ei tehty

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) ribaviriinille; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) IntronA:lle.

Kulkeutuminen siemennesteeseen

Ribaviriinin kulkeutumista siemennesteeseen on tutkittu. Ribaviriinin pitoisuus siemennesteessä on noin 2 kertaa suurempi kuin seerumissa. Ribaviriinihoitoa saavan potilaan kanssa sukupuoliyhdyntä olleen naisen systeemistä altistumista ribaviriinille on arvioitu ja se on kuitenkin erittäin vähäinen verrattuna ribaviriinin terapeuttiseen pitoisuuteen plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vaikka interferonia pidetään lajispesifisenä, toksisuuskokeita tehtiin eläimillä. Humaani rekombinantti interferoni alfa-2b ei osoittautunut toksiseksi hiirillä, rotilla ja kaniineilla jopa kolme kuukautta kestäneen tutkimuksen aikana. Cynomolgus-apinoille kolmen kuukauden ajan annettu 20×10^6 IU/kg/vrk päivittäinen annos ei aiheuttanut huomattavaa toksisuutta. Toksisuutta havaittiin apinoilla, jotka saivat 100×10^6 IU/kg/vrk kolmen kuukauden ajan.

Interferonitutkimuksissa apinoilla on havaittu kuukautiskierron poikkeavuutta (ks. kohta 4.4).

Lisääntymistutkimukset eläimillä osoittavat, ettei rekombinantti interferoni alfa-2b ole teratogeeninen rotilla eikä kaniineilla. Sillä ei myöskään ole vaikutusta raskauden kulkuun, sikiön kehittymiseen tai lisääntymiskykyyn hoidettujen rottien jälkeläisillä. Interferoni alfa-2b:n on todettu aiheuttavan keskenmenoja *Macaca mulatta* -apinoilla (reesus-apinoita) annoksina, jotka ovat 90- ja 180-kertaisia ihmisellä käytettyyn 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäiseen tai ihonalaiseen annokseen verrattuna. Keskenmenoja sattui kaikissa annosryhmissä (7,5 miljoonaa, 15 miljoonaa ja 30 miljoonaa IU/kg) ja ero oli tilastollisesti merkitsevä vertailuryhmään verrattuna keskisuuren ja suuren annoksen ryhmissä (vastaa 90 ja 180 kertaa ihmisellä käytettyä 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäistä tai ihonalaista annosta). Joidenkin muiden alfa- ja beetainterferonimuotojen tiedetään kuitenkin suurina annoksina aiheuttavan anovulaatiota ja keskenmenoja reesus-apinoilla. Vaikutukset ovat annoksesta riippuvia.

Interferoni alfa-2b:llä ei ole ilmennyt mutageenisia häiritseviä tapahtumia.

IntronA ja ribaviriini

Nuorilla eläimillä ei ole tehty tutkimuksia, joissa selvitetäisiin interferoni alfa-2b -hoidon vaikutusta kasvuun, kehitykseen, seksuaaliseen kypsymiseen tai käyttäytymiseen. Prekliiniset toksisuustulokset nuorilla eläimillä ovat osoittaneet pienen, annokseen liittyvän vähenemisen yleisessä kasvukehityksessä vastasyntyneillä rotilla, jotka saivat ribaviriinia (ks. kohta 5.3 Rebetolin valmisteyhteenvedosta, jos IntronA:a annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaatti, vedetön
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumedetaatti
Natriumkloridi
M-kresoli
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

18 kuukautta.

Kestoaikanaan injektioneste voidaan säilyttää alle 25°C:ssa enintään seitsemän vuorokauden ajan ennen käyttöä esim. kuljetuksen vuoksi. Tänä aikana IntronA voidaan laittaa avaamattomana takaisin jääkaappiin milloin tahansa. Jos valmistetta ei käytetä näiden seitsemän vuorokauden aikana, jääkaappisäilytystä ei voi jatkaa, vaan valmiste tulee hävittää.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C).

Ei saa jäätyä.

Lääkevalmisteen säilytys, katso kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

1 ml liuosta (vastaten 10 MIU) on kerta-annosinjektiopullossa (tyypin I piilasia), jossa tulppa (halobutylikumia) ja repäisyseinä (alumiinia) sekä kansi (polypropyleeniä).

IntronA on saatavana seuraavina pakkauskokoina:

- Pakkaus, jossa 1 injektiopullo
- Pakkaus, jossa 1 injektiopullo, 1 injektioruisku (2 ml), 1 injektioneula ja 1 puhdistuspyyhe
- Pakkaus, jossa 6 injektiopulloa, 6 injektioruiskua (2 ml), 6 injektioneulaa ja 6 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 12 injektiopulloa, 12 injektioruiskua (2 ml), 12 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kaikki lääke muodot ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääke muodon ja vahvuuden.

IntronA injektio- tai infuusioneste voidaan pistää heti kun tarvittava annos on vedetty steriiliin injektioruiskuun injektiopullost.

Yksityiskohtaiset ohjeet valmisteen subkutaanisesta käytöstä annetaan pakkausselosteessa (katso kohta ”Miten pistät IntronA:n itse”).

IntronA:n valmistaminen laskimonsisäistä infuusiota varten: Infuusioliuos tulee valmistaa välittömästi ennen käyttöä. Tarvittava annos voidaan mitata mistä tahansa injektiopullokoosta, mutta interferonin lopullinen pitoisuus natriumkloridiliuoksessa tulee olla vähintään 0,3 miljoonaa IU/ml. Tarvittava IntronA-annos lisätään 50 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä laskimonsisäiseen annosteluun tarkoitetussa PVC-pussissa tai lasipullossa ja annetaan 20 minuutin infuusiona.

Muita lääkkeitä ei saa infusoida yhtäaikaaisesti IntronA:n kanssa.

Ennen annostelua on syytä tutkia IntronA injektio- tai infuusionesteen ulkonäkö, kuten kaikkien parenteraalisesti annettavien valmisteiden, jotta huomataan mahdolliset partikkelit ja värimuutokset. Liuos on kirkas ja väritön.

Annoksen ottamisen jälkeen käyttämätön lääkevalmiste on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. maaliskuuta 2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. maaliskuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IntronA 18 miljoonaa IU/3 ml injektio- tai infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo injektio- tai infuusionestettä sisältää 18 miljoonaa IU rekombinanttia interferoni alfa-2b:tä tuotettuna *E. coli*n kloonissa rekombinantti DNA-teknologialla, 3 ml:ssa liuosta.

Yksi millilitra liuosta sisältää 6 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- tai infuusioneste, liuos.

Kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Krooninen B-hepatiitti

Aikuisille potilaille, joilla on krooninen B-hepatiitti sekä merkkejä B-hepatiittiviruksen lisääntymisestä (hepatiitti B-viruksen DNA (HBV-DNA) ja hepatiitti B-viruksen antigeeni (HBeAg) havaittavissa), kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -arvo ja histologisesti osoitettu aktiivinen maksatulehdus ja/tai fibroosi.

Krooninen C-hepatiitti

Ennen IntronA-hoidon aloitusta on syytä ottaa huomioon tulokset kliinisistä tutkimuksista, joissa verrattiin IntronA-valmistetta pegyloituun interferoniin (ks. kohta 5.1).

Aikuiset potilaat

IntronA on tarkoitettu aikuispotilaille, joilla on krooninen C-hepatiitti ja joiden transaminaasi-arvot ovat koholla, mutta maksan toiminta ei ole heikentynyt ja joilla hepatiitti C-viruksen RNA on positiivinen (HCV-RNA) (ks. kohta 4.4).

Paras tapa käyttää IntronA:a tässä indikaatiossa on yhdessä ribaviriinin kanssa.

Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret

IntronA on tarkoitettu, yhdessä ribaviriinin kanssa, yli 3-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti, joilla maksa ei ole dekompensoitunut, ja joilla HCV-RNA on positiivinen.

Kun päätetään olla lykkäämättä hoitoa aikuisikään, on tärkeää ottaa huomioon, että yhdistelmähoito aiheutti kasvun hidastumista, mikä joillakin potilailla johti odotuspituutta lyhyempään aikuisiän loppupituuteen. Päätös hoidosta tehdään tapauskohtaisesti (ks. kohta 4.4).

Karvasoluleukemia

Karvasoluleukemiaa sairastavien potilaiden hoito.

Krooninen myeloinen leukemia

Monoterapia

Kroonista myelooista leukemiaa sairastavien aikuispotilaiden hoito, joilla on Philadelphia-kromosomi tai bcr/abl-translokaatio.

Nykyiset kliiniset kokemukset osoittavat, että hematologinen ja sytogeneettinen merkittävä tai vähäinen vaste saavutetaan suurimmalla osalla hoidetuista potilaista. Huomattava sytogeneettinen vaste määritetään arvona $< 34\%$ Ph-positiivisia leukeemisia soluja luuytimessä ja vähäinen vaste $\geq 34\%$, mutta alle 90% Ph-positiivisia soluja ytimestä.

Yhdistelmähoito

Interferoni alfa-2b:n ja sytarabiinin (Ara-C) yhdistelmä annettuna ensimmäisten 12 hoitokuukauden aikana on osoittautunut lisäävän merkittävästi tärkeintä sytogeneettistä vastetta ja pidentävän merkittävästi elossaoloaika kolmen vuoden jälkeen verrattuna interferoni alfa-2b-monoterapiaan.

Multipple myelooma

Ylläpitohoitona potilailla, joilla on saavutettu objektiivinen hoitovaste (myeloomaproteiinin väheneminen $> 50\%$) induktiohoidossa.

Kliiniset kokemukset osoittavat, että ylläpitohoito interferoni alfa-2b:llä pidentää taudin tasannevaihetta; vaikutuksia elossaoloaikaan ei ole lopullisesti osoitettu.

Follikulaarinen lymfooma

Potilailla, joilla on suuri tuumorimassa, induktiossa sopivan yhdistelmäkemoterapian esim. CHOP-sytostaattiyhdistelmän lisähoitona. Määriteltäessä suurta tuumorimassaa tulee ainakin yhden seuraavista kriteereistä täyttyä: suuri tuumori ($> 7\text{ cm}$), taudin leviäminen kolmeen tai useampaan imusolmukealueeseen (kukin $> 3\text{ cm}$), systeemiset oireet (painon menetys $> 10\%$, kuume $> 38^\circ\text{C}$ kauemmin kuin 8 päivän ajan, yöhikoilua), yli navan ulottuva pernan suurentuminen, merkittävä elimen obstruktio- tai kompressio-oireyhtymä, taudin leviäminen silmäkuoppaan tai epiduraalitalaan, seroosi effuusio tai leukemia.

Karsinoidituumori

Karsinoidikasvaimet, joissa esiintyy metastaaseja imusolmukkeissa tai maksassa ja joihin liittyy karsinoidioireyhtymä.

Maligni melanooma

Adjuvanttihoitona potilailla, jotka ovat kirurgisen hoidon jälkeen taudista vapaita, mutta joilla on korkea uusiutumiskasvaimen riski, esimerkiksi potilaat, joiden tauti on primaaristi tai uusiutuvasti (kliinisesti tai histologisesti) levinnyt imusolmukkeisiin.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt kyseessä olevan sairauden hoitoon.

Kaikki lääkeannokset ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Sopiva lääkeannos ja vahvuus pitää valita.

Jos IntronA-hoidon aikana ilmenee haittavaikutuksia hoidettaessa mitä tahansa käyttöaiheista, annosta on muutettava tai keskeytettävä hoito tilapäisesti, kunnes oireet ovat hävinneet. Jos haittavaikutukset annoskorjauksen jälkeen jatkuvat tai toistuvat tai tauti etenee, on IntronA-hoito lopetettava. Lääkärin harkinnan mukaan potilas voi ihonalaista hoitoa käytettäessä itse pistää lääkkeen, kun ylläpitoannos on määritetty.

Krooninen B-hepatiitti

Suosittelun annos on 5–10 miljoonaa IU ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) 4–6 kuukautta.

Annosta tulee pienentää 50 %, jos havaitaan hematologisia poikkeamia (valkosolut $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulositytit $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombosyytit $< 100\,000/\text{mm}^3$). Hoito tulee keskeyttää, jos ilmenee vakava leukopenia ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vakava neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) tai vakava trombosytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jos seerumin HBV-DNA-määrittämisessä ei havaita paranemista 3–4 kuukauden hoidon jälkeen (suurimmalla siedetyllä annoksella), IntronA-hoito on syytä lopettaa.

Krooninen C-hepatiitti

Aikuiset

IntronA annetaan ihon alle annoksena 3 miljoonaa IU kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) aikuisille potilaille, annetaanpa sitä yksinään tai yhdessä ribaviriinin kanssa.

Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret

IntronA annetaan ihon alle annoksena 3 MIU/m² kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) yhdessä ribaviriinikapselien tai oraaliuoksen kanssa, joka otetaan kahtena annoksena (aamun ja illoin) ruoan kanssa.

(Katso ribaviriinikapselien valmisteyhteenvedosta ribaviriinikapselien annos ja ohjeet annoksen muuttamisesta yhdistelmähoidossa. Jos lapsipotilas on alle 47 kg:n painoinen tai ei kykene nielemään kapseleita, tutustu ribaviriinin oraaliuoksen valmisteyhteenvedoon.)

Relapsipotilaat (aikuiset)

IntronA annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa. Kuuden kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin kliinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmällä kuuden kuukauden ajan.

Aiemmin hoitamattomat potilaat (aikuiset)

IntronA:n teho lisääntyy, kun sitä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa. IntronA:tulisi antaa yksin ainoastaan, jos haittavaikutukset tai kontraindikaatiot estävät ribaviriinin käytön.

- IntronA yhdessä ribaviriinin kanssa

12 kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin kliinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmällä vähintään kuuden kuukauden ajan.

Hoitoa tulee jatkaa toiset kuusi kuukautta (siis yhteensä 12 kuukautta) niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia kuuden kuukauden hoidon jälkeen ja joiden viruksen genotyyppi on 1 (määritettynä ennen hoitoa otetusta näytteestä) sekä viruskuorma korkea ennen hoitoa.

Muut negatiivista ennustetta lisäävät tekijät (ikä yli 40 vuotta, miessukupuoli, bridging-tyyppinen fibroosi) tulisi ottaa huomioon harkittaessa hoidon jatkamista 12 kuukauteen asti.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta kuuden kuukauden hoidon jälkeen (HCV-RNA alle havaitsemisrajan), ei saavutettu pitkäkestoista virologista vastetta (HCV-RNA alle havaitsemisrajan kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen).

- IntronA yksinään

Annettaessa IntronA:tä yksinään optimaalista hoidon kestoa ei ole vielä täysin määritetty. 12–18 kuukauden pituinen hoito on kuitenkin suositeltavaa.

On suositeltavaa, että potilasta hoidetaan pelkällä IntronA:lla vähintään 3–4 kuukautta, jolloin tulisi määrittää HCV-RNA. Hoitoa tulisi jatkaa niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia.

Aiemmin hoitamattomat potilaat (lapset ja nuoret)

IntronA:n tehoa ja turvallisuutta yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu lapsilla ja nuorilla, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

Hoidon kesto lapsilla ja nuorilla

- Genotyyppi 1: Suositeltu hoidon kesto on yksi vuosi. Potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta 12 viikon hoidon jälkeen, ei todennäköisesti saavuteta pitkäkestoista virologista vastetta (negatiivinen ennustava arvo 96 %). Tämän vuoksi suositellaan, että lasten ja nuorten, jotka saavat IntronA/ribaviriini -yhdistelmähoitoa, hoito pitää keskeyttää, jos viikolla 12 HCV-RNA laski $< 2 \log_{10}$ verrattuna tilanteeseen ennen hoitoa tai jos HCV-RNA oli havaittavissa hoitoviikolla 24.
- Genotyyppi 2/3: Suositeltu hoidon kesto on 24 viikkoa.

Karvasoluleukemia

Suosittu annos on 2 miljoonaa IU/m² ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) riippumatta siitä, onko potilaalta poistettu perna tai ei. Yhden tai useamman hematologisen laboratorioarvon normalisoituminen tapahtuu useimmilla karvasoluleukemiapotilailla 1–2 kuukauden kuluessa IntronA-hoidon aloituksesta. Kaikkien kolmen veriarvon (granulosyyttien, verihiutaleiden ja hemoglobiinin) paraneminen saattaa vaatia yli kuuden kuukauden hoidon. IntronA:n antamista tulee jatkaa tällä annoksella, ellei tauti ala edetä nopeasti tai kehity vakavia haittavaikutuksia.

Krooninen myeloinen leukemia

Suosittu IntronA-annos on 4–5 miljoonaa IU/m² ihon alle kerran vuorokaudessa. Jotkut potilaat ovat hyötäneet saadessaan IntronA:a 5 miljoonaa IU/m² ihon alle kerran vuorokaudessa ja samanaikaisesti sytarabiinia (Ara-C) 20 mg/m² kerran vuorokaudessa ihon alle 10 päivän ajan kuukaudessa (suurin vuorokausiannos 40 mg). Jos valkosolujen määrä on hallinnassa, hoitoa jatketaan IntronA:n suurimmalla siedetyllä annoksella (4–5 miljoonaa IU/m² kerran vuorokaudessa), jolla hematologinen vaste saadaan säilytettyä.

IntronA-hoito on syytä lopettaa, ellei 8–12 viikon kuluessa ole saavutettu ainakin osittaista hematologista vastetta tai kliinisesti merkittävää leukemiasolujen vähenemistä.

Multipple myelooma

Ylläpitohoito

Induktioidon jälkeisessä tasannevaiheessa (myeloomaproteiinin väheneminen $> 50\%$) oleville potilaille interferoni alfa-2b:tä voidaan antaa monoterapiana 3 miljoonaa IU/m² ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä).

Follikulaarinen lymfooma

Interferoni alfa-2b:tä annetaan 5 miljoonaa IU ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) kemoterapian lisähoitona 18 kuukauden ajan. CHOP-tyyppinen yhdistelmähoito on suositeltavaa, mutta kliinistä kokemusta on vain CHVP-hoidosta (syklofosfamidin, doksorubisiinin, teniposidin ja prednisolonin yhdistelmä).

Karsinoidikasvaimet

Tavanomainen annos on 5 miljoonaa IU (3–9 miljoonaa IU) ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä). Jos tauti on edennyt pitkälle, saattaa 5 miljoonan IU:n päivittäinen annos olla tarpeen. Hoito tulee keskeyttää tilapäisesti leikkauksen ajaksi ja joksikin aikaa sen jälkeen. Hoitoa voidaan jatkaa niin kauan, kuin potilaan hoitovaste interferoni alfa-2b:lle säilyy.

Maligni melanooma

Interferoni alfa-2b:tä annetaan induktiohoitona 20 miljoonaa IU/m² viitenä päivänä viikossa laskimoon neljän viikon ajan. Laskettu annos interferoni alfa-2b:tä lisätään 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteeseen ja annetaan 20 minuutin infuusiona (ks. kohta 6.6). Suositeltu annos ylläpito-hoidossa on 10 miljoonaa IU/m² ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) 48 viikon ajan.

Jos interferoni alfa-2b-hoidon aikana ilmenee vakavia haittavaikutuksia, hoito tulee keskeyttää tilapäisesti, kunnes oireet ovat hävinneet. Tämä koskee erityisesti tilannetta, jossa granulosityttien määrä laskee alle $0,5 \times 10^9/l$ tai alaniiniaminotransferaasi/aspartaattiaminotransferaasi (ALAT/ASAT) -arvo nousee suuremmaksi kuin viisi kertaa viitearvon yläraja. Interferoni alfa-2b-hoito aloitetaan uudelleen 50 % pienemmällä annoksella. Jos potilas ei siedä tätäkään annosta, tai granulosityttien määrä laskee alle $0,25 \times 10^9/l$ tai ALAT/ASAT-arvo nousee suuremmaksi kuin 10 kertaa viitearvon yläraja, interferoni alfa-2b-hoito lopetetaan.

Vaikka suotuisinta (pienintä mahdollista) annosta ei tiedetä, hoidossa tulee käyttää suositeltuja annoksia ja annosmuutokset tulee tehdä edellä mainitun ohjeen mukaisesti, jotta potilas saisi hoidosta täyden kliinisen hyödyn.

IntronA voidaan antaa joko lasisella tai muovisella kertakäyttöisellä injektioruiskulla.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aiempi vakava sydänsairaus, esim. sydämen vajaatoiminta, joka ei ole hallinnassa, äskettäinen sydäninfarkti, vakava rytmihäiriö.
- Vakava munuaisten tai maksan toimintahäiriö; mukaan lukien metastaasin aiheuttama.
- Epilepsia ja/tai vaikea keskushermoston häiriö (ks. kohta 4.4).
- Krooninen hepatiitti, johon liittyy vajaatoimintaa aiheuttava maksakirroosi.
- Krooninen hepatiitti potilailla, jotka saavat tai ovat äskettäin saaneet muuta immunosuppressiivista lääkitystä kuin lyhytaikaista kortikosteroidihoitoa.
- Autoimmuunihepatiitti, aikaisempi autoimmuunisairaus tai immunosuppressiohoito elinsiirtopotilailla.
- Kilpirauhasen sairaus, ellei sitä pystytä tavanomaisella hoidolla pitämään hallinnassa.
- IntronA:n samanaikainen käyttö telbivudiinin kanssa.

Lapset ja nuoret

- Aikaisempi tai nykyinen vakava psyykinen tila, erityisesti vaikea depressio, itsetuhoajatus tai itsemurhayritys.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvetoa, jos IntronA annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset

Vakavia keskushermostovaikutuksia, erityisesti depressiota, itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä, on havaittu joillain potilailla IntronA-hoidon aikana, myös hoidon lopettamisen jälkeen pääasiassa kuuden kuukauden pituisen seurantajakson aikana. Lapsilla ja nuorilla IntronA-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavilla potilailla itsetuhoajatuksia tai itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin kuin aikuisilla potilailla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja hoidon jälkeisen 6 kuukauden seurantavaiheen aikana. Kuten aikuisilla potilailla, lapsilla ja nuorilla ilmeni muitakin psyykkisiä haittavaikutuksia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta). Muitakin keskushermostohäiriöitä kuten aggressiivista käyttäytymistä (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa, kuten murhanhimoisia ajatuksia), kaksisuuntaista mielialahäiriötä, maniaa, sekavuutta ja psyykkisen tilan muutoksia, on havaittu alfainterferoneilla. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jotta havaitaan psyykkisten häiriöiden merkit ja oireet. Mikäli ilmenee edellä mainittuja oireita, lääkärin tulee muistaa näiden ei-toivottujen vaikutusten mahdollinen vakavuus ja sopivan terapeuttisen hoidon tarvetta tulee harkita. Jos psyykkiset oireet jatkuvat tai pahenevat tai havaitaan itsetuhoisia tai murhanhimoisia ajatuksia, on suositeltavaa keskeyttää IntronA-hoito, tarkkailla potilasta ja tarpeen mukaan hoitaa psyykkistä tilaa.

Nykyinen tai aiempi vaikea psyykkinen sairaus:

Jos hoito interferoni alfa-2b:llä katsotaan välttämättömäksi aikuisille potilaille, joilla on tai on ollut vaikea psyykkinen sairaus, hoito tulee aloittaa vasta kun on varmistettu psyykkisen sairauden asianmukainen diagnoosi ja yksilöity hoito.

- Interferoni alfa-2b:n käyttö on kontraindisoitu lapsille ja nuorille, joilla on nykyinen tai aiempi vakava psyykkinen tila (ks. kohta 4.3).

Päihteiden käyttö/väärinkäyttö:

Samanaikainen päihteiden (esim. alkoholin tai kannabiksen) käyttö lisää psyykkisten häiriöiden ilmaantumisen tai pahenemisen riskiä alfainterferonihoitoa saavilla C-hepatiittipotilailla. Jos alfainterferoni katsotaan välttämättömäksi näiden potilaiden hoidossa, psyykkisten sairauksien esiintyminen ja mahdollinen huumaaavien aineiden käyttö on selvitettävä tarkoin ja ne on saatava asianmukaisesti hallintaan ennen hoidon aloittamista. Tarvittaessa potilaan tilan arvioinnissa, hoidossa ja seurannassa on harkittava moniammatillista yhteistyötä mielenterveystyöntekijän tai päihdelääketieteeseen perehtyneen specialistin kanssa. Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin hoidon aikana ja myös hoidon päättymisen jälkeen. Jos havaitaan viitteitä psyykkisten häiriöiden tai päihteidenkäytön uusiutumisesta tai ilmaantumisesta, tilanteeseen on puututtava mahdollisimman nopeasti.

Lapset ja nuoret: Pituuskasvu ja kehitys (krooninen C-hepatiitti):

Interferonin (tavallinen ja pegyloitu) ja ribaviriinin jopa 48 viikkoa kestäneen yhdistelmähoiton aikana painon aleneminen ja pituuskasvun hidastuminen olivat yleisiä 3–17-vuotiailla potilailla (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Käytettävissä olevat pitempiaikaiset tiedot lapsista, jotka saivat tavallisen interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa, viittaavat myös huomattavaan kasvun hidastumiseen (> 15 persentiiliin pieneminen pituuden persentiilissä verrattuna lähtötasoon) 21 %:lla lapsista (n=20), vaikka hoidon lopettamisesta oli kulunut yli 5 vuotta. Näistä lapsista 14:llä oli saatavilla aikuisiän loppupituus ja se osoitti, että 12:lla pituuskasvun vaje oli > 15 persentiiliä lähtötasoon verrattuna, 10–12 vuotta hoidon lopettamisen jälkeen.

Tapauskohtainen hyöty/riskisuhteen arvioiminen lapsilla:

Hoidon oletettua hyötyä pitää punnita huolellisesti suhteessa lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa havaittuihin haittoihin (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

- On tärkeää ottaa huomioon, että yhdistelmähoito aiheutti kasvun hidastumista, mikä joillakin potilailla johti odotuspituutta lyhyempään aikuisiän loppupituuteen.
- Riskiä pitää punnita suhteessa lapsen sairauden luonteeseen, kuten sairauden etenemisen merkkeihin (varsinkin fibroosi), samanaikaiseen sairastuvuuteen, joka voi vaikuttaa negatiivisesti sairauden etenemiseen (kuten samanaikainen HIV-infektio) sekä myös vastetta ennustaviin tekijöihin (HCV:n genotyyppi ja virusmäärä).

Jos mahdollista, lasta tulee hoitaa vasta puberteetin kasvupyrähdyksen jälkeen, jotta kasvun hidastumisen riski pienenee. Pitkäaikaisvaikutuksista seksuaaliseen kypsymiseen ei ole tietoa.

Yliherkkäysreaktiot

Akutteja yliherkkäysreaktioita (esim. urtikaria, angioödeema, bronkokonstriktio, anafylaksi) interferoni alfa-2b:lle on havaittu harvoin IntronA:n annon yhteydessä. Sellaisen ilmetessä on lääkkeen anto keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito. Ohimenevät ihottumat eivät vaadi hoidon keskeyttämistä.

Haittavaikutukset mukaan lukien veren hyytymisajan pidentyminen ja maksan toimintahäiriöt

Jos kohtalaisia tai vaikeita haittavaikutuksia ilmenee, saattaa olla tarpeen muuttaa potilaan annosta ja joissakin tapauksissa lopettaa IntronA-lääkitys. IntronA lisää maksan toiminnan heikkenemisen sekä kuoleman vaaraa kirroosipotilailla.

IntronA-hoito tulee keskeyttää kroonista hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla ilmenee maksan vajaatoimintaan viittaavaa veren hyytymisajan pidentymistä.

Jos potilaalla ilmenee häiriöitä maksan toiminnassa IntronA-hoidon aikana, häntä tulee seurata huolellisesti ja lopettaa lääkitys, jos oireet tai muutokset pahenevat. Maksaentsyymejä ja maksan toimintaa on tarkkailtava huolellisesti kirroosipotilailla.

Verenpaineen lasku

Hoitoa vaativaa verenpaineen laskua saattaa ilmetä IntronA-hoidon aikana ja kahden vuorokauden kuluessa hoidon lopetuksesta.

Riittävän nesteytyksen tarve

Potilaan nestetasapainosta on huolehdittava IntronA-hoidon aikana, koska joillakin potilailla on havaittu nestevajauksesta johtuvaa verenpaineen laskua. Nesteen anto saattaa olla tarpeen.

Kuume

Vaikka kuume saattaa liittyä interferonihoidon haittavaikutuksena yleisesti esiintyvään flunssankaltaiseen oireyhtymään, on muut mahdolliset jatkuvan kuumeen syyt poissuljettava.

Potilaat, joilla on yleistilaa heikentävä sairaus

IntronA:a tulee antaa varoen sellaisille potilaille, joilla on jokin yleistilaa heikentävä sairaus, kuten aiempi keuhkosairaus (esim. krooninen obstrukttiivinen keuhkosairaus) tai diabetes, johon liittyy ketoositaipumus. Varovaisuutta tulee noudattaa myös hoidettaessa potilaita, joilla on ilmennyt hyytymishäiriöitä (esim. laskimoveritulpat, keuhkoembolia) tai vaikeaa myelosuppressiota.

Keuhko-oireet

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniaa, joista osa on toisinaan johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, IntronA mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useimmin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.5). Jos potilaalle ilmaantuu kuumetta, yskää, hengenahdistusta tai muita hengitystieoireita, on syytä ottaa thorax-kuva. Jos kuvassa näkyy keuhkoinfiltraatteja tai merkkejä keuhkojen toiminnan huononemisesta, potilasta on seurattava tarkoin ja tarvittaessa keskeytettävä alfainterferonihoito. Yllä mainittu ilmiö on useammin ilmennyt hoidettaessa kroonista C-hepatiittia alfainterferonilla, mutta sitä on havaittu myös alfainterferonilla hoidetuilla syöpäpotilailla. Alfainterferonihoidon välitön lopettaminen ja kortikosteroidivalmisteiden käyttö voi johtaa keuhko-oireiden häviämiseen.

Silmiin liittyvät haittavaikutukset

Silmiin liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8) mukaan lukien verkkokalvon verenvuotoja, pumpuliläiskiä, serooseja verkkokalvon irtaumuksia ja verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeumia on harvinaisina raportoitu alfainterferoneilla hoidetuilla. Kaikkien potilaiden silmät on syytä tutkia ennen hoidon aloitusta. Jos potilas IntronA-hoidon aikana valittaa näöntarkkuuden heikkenemistä, muutoksia näkökentässä tai muita silmäoireita, on hänen silmänsä tutkittava pikaisesti ja perin pohjin. On suositeltavaa ajoittain tutkia erityisesti niiden IntronA-hoitoa saavien potilaiden silmät, joilla on retinopatiaan liittyviä sairauksia, kuten diabetes tai korkea verenpaine. IntronA-hoidon lopettamista tulee harkita, jos potilaalle kehittyy uusi tai paheneva silmäsairaus.

Tajunnan tason aleneminen, kooma ja enkefalopatia

Merkittävää tajunnan tason alenemista ja koomaa, myös enkefalopatiaa, on todettu joillakin potilailla. Nämä ovat yleensä olleet iäkkäitä potilaita, joita oli hoidettu suurilla annoksilla. Vaikka oireet ovat yleensä ohimeneviä, joidenkin potilaiden täydellinen toipuminen kesti jopa kolme viikkoa. Suurten IntronA-annosten yhteydessä on hyvin harvoin ilmennyt kouristuskohauksia.

Potilaat, joilla on ollut sydämen toimintahäiriöitä

IntronA:a saavia aikuisia potilaita, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydäninfarkti ja/tai rytmihäiriöitä ennen hoitoa tai sen aikana, on syytä seurata huolellisesti. Potilaita, joilla on aiempi sydänvika ja/tai joiden syöpä on pitkälle edennyt, on suositeltavaa ottaa EKG ennen hoitoa ja hoidon aikana. Sydämen rytmihäiriöt (ensisijaisesti supraventrikulaariset) vastaavat yleensä tavanomaiseen

hoitoon, mutta joissakin tapauksissa IntronA-hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä. Ei ole käytettävissä tietoja lapsista ja nuorista, joilla on todettu sydänsairaus.

Hypertriglyseridemia

Hypertriglyseridemiaa ja hypertriglyseridemian pahenemista, toisinaan vakavaa, on havaittu. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkkailla lipidiarvoja.

Potilaat, joilla on psoriaasi ja sarkoidoosi

Alfainterferonin on raportoitu pahentavan jo olemassa olevaa psoriaasia ja sarkoidoosia. Sen vuoksi IntronA:n käyttö psoriaasi- tai sarkoidoosipotilaille on suositeltavaa vain, jos hoidosta saatavan hyödyn uskotaan ylittävän mahdolliset haitat.

Munuais- ja maksasiirrännäisten hylkimisreaktiot

Alustavat tulokset viittaavat siihen, että alfainterferoni-hoitoon saattaa liittyä lisääntynyt munuaissiirrännäisen hylkimisreaktioiden määrä. Maksasiirrännäisen hylkimisreaktio on myös raportoitu.

Autovasta-aineet ja autoimmuunisairaudet

Autovasta-aineiden ja autoimmuunisairauden kehittymistä on raportoitu alfainterferonihoitojen aikana. Riski on kohonnut potilailla, jotka ovat alttiita autoimmuunisairauden kehittymiselle. On arvioitava huolellisesti potilaat, joilla ilmenee autoimmuunisairauteen sopivia merkkejä tai oireita. Interferonihoidon jatkamisen hyödyt ja riskit arvioidaan uudelleen (ks. myös kohta 4.4 Krooninen C-hepatiitti, monoterapia (kilpirauhasen poikkeamat) ja kohta 4.8). Vogt-Koyanagi-Haradan (VKH) oireyhtymää on raportoitu kroonisesta C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joita hoidettiin interferonilla. Tämä oireyhtymä on granulomatoosinen tulehduksellinen sairaus, joka vaikuttaa silmiin, kuulojärjestelmään, selkäydinkalvoon ja ihoon. Jos epäillään VKH-oireyhtymää, viruslääkitys tulee lopettaa ja harkita kortikosteroidilääkitystä (ks. kohta 4.8).

Samanaikainen kemoterapia

IntronA:n antaminen yhdessä muiden kemoterapeuttisten aineiden (esim. Ara-C, syklofosfamidi, doksorubisiini, teniposidi) kanssa saattaa lisätä toksisuusriskiä (haittavaikutuksen vakavuutta ja kestoja) ja aiheuttaa hengenvaarallisen tai kuolemaan johtavan haittavaikutuksen. Tässä yhteydessä yleisimmin ilmoitettuja mahdollisesti hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia haittavaikutuksia ovat mukosiitti, ripuli, neutropenia, munuaisten vajaatoiminta ja elektrolyyttihäiriöt. Sekä IntronA:n että samanaikaisesti annettavan kemoterapia-aineen annokset on toksisuusriskin vuoksi arvioitava huolellisesti (ks. kohta 4.5). Kun IntronA-valmistetta käytetään hydroksiurean kanssa, kutaanisen vaskuliitin esiintymistiheys ja vaikeusaste saattavat lisääntyä.

Krooninen C-hepatiitti

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedo, jos IntronA:a annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Kroonista C-hepatiittia selvittävissä tutkimuksissa kaikille potilaille tehtiin maksabiopsia ennen tutkimukseen ottamista, mutta tietyissä tapauksissa (ts. genotyypin 2 ja 3 potilailla) hoito on mahdollista aloittaa ilman histologista varmistusta. On syytä selvittää vallitsevat hoitosuositukset maksabiopsian tarpeesta ennen hoidon aloitusta.

Monoterapia

IntronA-hoitoa saaville aikuisille C-hepatiittipotilaille on harvoin kehittynyt kilpirauhasen toimintahäiriöitä, jotka ovat olleet joko vajaa- tai liikatoimintaa. Kliinisissä tutkimuksissa näitä toimintahäiriöitä oli 2,8 %:lla potilaista. Ne saatiin tasapainotettua tavanomaisella kilpirauhaslääkityksellä. Mekanismia, jolla IntronA saattaa muuttaa kilpirauhasen tilaa, ei tunneta. C-hepatiittipotilaiden seerumin TSH-taso on syytä tutkia ennen IntronA-hoidon aloittamista. Jos tämä arvo poikkeaa normaalista, tilanne on korjattava tavanomaisella lääkityksellä. IntronA-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. Jos potilaalle tulee hoidon aikana

kilpirauhashäiriöön viittaavia oireita, on syytä tutkia TSH. Kilpirauhasen toimintahäiriöissä IntronA-hoitoa voidaan jatkaa, jos TSH-taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. IntronA-hoidon lopettaminen ei yksin riitä palauttamaan hoidon aikana häiriintynyttä kilpirauhasen toimintaa normaaliksi (ks. myös Kilpirauhasen ylimääräinen seuranta erityisesti lapsilla ja nuorilla).

Kilpirauhasen ylimääräinen seuranta erityisesti lapsilla ja nuorilla

Noin 12 %:lla interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa saaneista lapsista tyreoidaasta stimuloivan hormonin (TSH) pitoisuus kohosi. Toisella 4 %:n joukolla havaittiin ohimenevä aleneminen alle viitearvon. Ennen IntronA-hoidon aloitusta TSH-arvot tulee määrittää. Jos tällöin havaitaan kilpirauhasen toiminnassa jotain poikkeavaa, se tulee hoitaa asianmukaisin menetelmin. IntronA-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-arvot voidaan lääkityksellä pitää viitearvojen rajoissa. Interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon aikana on havaittu kilpirauhasen toimintahäiriöitä. Jos havaitaan kilpirauhasen toiminnassa poikkeavuutta, potilaan kilpirauhasen tila arvioidaan ja se hoidetaan kliinisesti tarkoituksenmukaisella tavalla. Lapsia ja nuoria potilaita pitää seurata kolmen kuukauden välein kilpirauhasen toimintahäiriön havaitsemiseksi (esim. TSH).

Samanaikainen HCV/HIV-infektio

Potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio ja jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista lääkitystä (HAART-hoitoa), saattaa maitohappoasidoosin vaara lisääntyä. On noudatettava varovaisuutta, kun IntronA ja ribaviriini lisätään HAART-hoitoon (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto). Potilailla, jotka saavat IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian riski saattaa lisääntyä.

Potilailla, joilla on samanaikainen infektio ja edennyt kirroosi ja jotka saavat HAART-hoitoa, saattaa hepatiitin dekompensoitumisen ja kuoleman mahdollisuus lisääntyä. Tässä potilasryhmässä pelkän alfa-interferonin tai alfa-interferonin ja ribaviriinin yhdistelmän lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä.

Samanaikainen HCV/HBV-infektio

Interferonihoidon aikana on raportoitu B-hepatiitin reaktivaatiota (osa tapauksista vakavien seurauksien) potilailla, joilla on samanaikainen hepatiitti B- ja hepatiitti C -virusinfektio. Tällaisen reaktivaation esiintymistiheys näyttää olevan alhainen.

Kaikille potilaille on tehtävä hepatiitti B -viruksen seulonta ennen kuin C-hepatiitin hoito interferonilla aloitetaan. Potilaita, joilla on samanaikainen hepatiitti B - ja hepatiitti C -infektio, on tarkkailtava ja hoidettava voimassa olevien kliinisten ohjeiden mukaisesti.

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyvät häiriötilat

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu IntronA:ta ja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa pitkäaikaisesti. Potilaiden tulee harjata hampaansa huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaansa. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos oksentelua esiintyy, potilasta tulee neuvoa huuhtomaan suunsa huolellisesti oksennuskontauksen jälkeen.

Laboratoriokokeet

Ennen IntronA-hoidon aloittamista ja ajoittain hoidon aikana on syytä tehdä tavanomaiset verikokeet (täydellinen verenkuva ja valkosolujen erittelylaskenta, trombosyytit, elektrolyytit, maksaentsyymit, seerumin proteiini, bilirubiini ja kreatiniini).

B- ja C-hepatiittipotilaita hoidettaessa laboratoriokokeet suositellaan tehtäväksi viikoilla 1, 2, 4, 8, 12 ja 16 ja sen jälkeen joka toinen kuukausi koko hoidon ajan. IntronA-hoitoa voidaan jatkaa, vaikka ALAT-arvo nousisi yli kaksinkertaiseksi lähtöarvoon verrattuna, jollei maksan vajaatoiminnan merkkejä tai oireita ole todettavissa. Seuraavat maksan toimintakokeet pitää tehdä kahden viikon välein ALAT-arvon ollessa koholla: ALAT, protrombiiniaika, alkalinen fosfataasi, albumiini ja bilirubiini.

Kun hoidetaan malignia melanoomaa sairastavia potilaita, maksan toimintaa ja verenkuvaa tulee seurata viikoittain hoidon induktiovaiheen aikana ja kerran kuukaudessa ylläpito-hoidon aikana.

Vaikutus hedelmällisyyteen

Interferoni saattaa heikentää hedelmällisyyttä (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

Tärkeää tietoa joistakin IntronA:n sisältämistä aineista

Tämä lääkevalmiste sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) 3 ml:ssa liuosta ts. se ei sisällä natriumia olennaisesti.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti narkoottisia, hypnoottisia tai sedatiivisia lääkeaineita ja IntronA:a.

IntronA:n ja muiden lääkeaineiden yhteisvaikutuksia ei ole täydellisesti tutkittu. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa IntronA:a samanaikaisesti muiden mahdollisesti myelosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa.

Interferonit saattavat vaikuttaa oksidatiiviseen metaboliaan. Tämä tulee ottaa huomioon annettaessa samanaikaisesti näin metaboloituvia lääkkeitä, kuten esimerkiksi ksantiinijohdannaisia teofylliiniä tai aminofylliiniä. Tällöin seerumin teofylliinitasoa tulee seurata ja tarvittaessa muuttaa annosta.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumonaa, joista osa on johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfa-interferoneja saaneilla potilailla IntronA mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useammin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfa-interferonin kanssa (ks. kohta 4.4).

IntronA:n antaminen yhdessä muiden kemoterapeuttisten aineiden (esim. Ara-C, syklofosfamidi, doksorubisiini, teniposidi) kanssa saattaa lisätä toksisuusriskiä (haittavaikutuksen vakavuutta ja kestoja) (ks. kohta 4.4).

Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedo, jos IntronA:a annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonista C-hepatiittia sairastaville potilaille.

Kliininen tutkimus, jossa annettiin telbivudiinia 600 mg vuorokaudessa ja pegyloitua interferoni alfa-2a:ta 180 mikrogrammaa ihon alle kerran viikossa, osoitti, että tähän yhdistelmähoitoon liittyy suurentunut perifeerisen neuropatian kehittymisen riski. Näiden tapahtumien taustalla olevaa mekanismia ei tunneta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5 telbivudiinin valmisteyhteenvedosta). Telbivudiinin ja interferonien yhdistelmähoitoon turvallisuutta ja tehoa kroonisen B-hepatiitin hoidossa ei myöskään ole osoitettu. Tämän vuoksi IntronA:n ja telbivudiinin samanaikainen käyttö on kontraindisoitu (ks. kohta 4.3).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana. Seerumin estradioli- ja progesteronipitoisuuksien on todettu alentuneen naisilla, joita on hoidettu ihmisen leukosyytti-interferonilla.

IntronA:a tulee antaa varoen hedelmällisessä iässä oleville miehille.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Ribaviriini aiheuttaa vakavia epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Naispotilaiden tai IntronA:a yhdessä ribaviriinin kanssa käyttävien miespotilaiden partnerien tulee äärimmäisen tarkasti huolehtia raskauden ehkäisystä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää lääkityksen aikana ja neljän kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Miespotilaiden tai heidän naispartneriensa on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja seitsemän kuukauden ajan hoidon päätyttyä (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto).

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja interferoni alfa-2b:n käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. IntronA:a tulee antaa raskauden aikana ainoastaan, jos lääkkeen mahdollinen hyöty äidille ylittää mahdollisen haitan sikiölle.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Ribaviriinihoito on vasta-aiheinen naisilla, jotka ovat raskaana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö valmisteen aineosat äidinmaitoon. Koska imevälle lapselle saattaa aiheutua haittavaikutuksia, imetys pitäisi lopettaa ennen hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaille tulee kertoa, että heille saattaa ilmaantua väsymystä, uneliaisuutta tai sekavuutta IntronA-hoidon aikana ja siksi on suositeltavaa, että he välttävät ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriinin käyttöön liittyvät haittavaikutukset, jos IntronA:a annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita on raportoitu monissa eri indikaatioissa ja erilaisilla annoksilla (annoksesta 6 MIU/m²/viikko karvasoluleukemiassa annokseen 100 MIU/m²/viikko melanoomassa) tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa olivat kuume, väsymys, päänsärky ja lihaskipu. Kuume ja väsymys hävisivät yleensä 72 tunnin kuluessa hoidon keskeyttämisestä tai päättymisestä.

Aikuiset

C-hepatiittipotilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin IntronA:a joko yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa vuoden ajan. Kaikki tutkimuksissa olleet potilaat saivat IntronA:a 3 MIU kolmesti viikossa. **Taulukossa 1** on esitetty raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheydet (hoidosta aiheutuneet) kliinisissä tutkimuksissa aiemmin hoitamattomilla potilailla, jotka saivat hoitoa vuoden ajan. Haittavaikutusten vaikeusaste oli yleensä lievä tai kohtalainen. **Taulukossa 1** luetellut haittavaikutukset perustuvat kliinisistä tutkimuksista ja markkinoillaoloaikana saatuihin kokemuksiin. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Raportoidut haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana käytettäessä IntronA:a yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen: Melko harvinainen: Harvinainen: Tuntematon:	Nielutulehdus*, virusinfektio* Bronkiitti, sinuiitti, herpes simplex (resistenssi), riniitti Bakteeri-infektio Keuhkokuume [§] , sepsis B-hepatiitin reaktivaatio HCV/HBV-koinfektiopotilailla
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Leukopenia Trombosytopenia, lymfadenopatia, lymfopenia Aplastinen anemia Puhdas punasoluaplasia, idiopaattinen trombosytopeeninen purppura, tromboottinen trombosytopeeninen purppura
Immuunijärjestelmä[§] Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Sarkoidoosi, sarkoidoosin paheneminen Systeeminen lupus erythematosus, vaskuliitti, nivelreuma (uusi tai paheneva), Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymä, akuutti yliherkkyyssreaktio mukaan lukien urtikaria, angioedeema, bronkokonstriktio, anafylaksi [§]
Umpieritys Yleinen: Hyvin harvinainen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] , kilpirauhasen liikatoiminta [§] Diabetes, diabeteksen paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Ruokahaluttomuus Hypokalsemia, dehydraatio, hyperurikemia, jano Hyperglykemia, hypertriglyseridemia [§] , ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Masennus, unettomuus, ahdistus, mielialan horjuvuus*, agitaatio, hermostuneisuus Sekavuus, unihäiriöt, libidon aleneminen Itsetuhoajatukset Itsemurha, itsemurhayritykset, aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), psykoosi mukaan lukien hallusinaatiot Murhanhimoiset ajatukset, mielentilan muutos [§] , mania, kaksisuuntaiset mielialahäiriöt
Hermosto[§] Hyvin yleinen: Yleinen: Melko harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Heitehuimaus, päänsärky, keskittymiskyvyn heikentyminen, suun kuivuminen Vapina, parestesia, hypoestesia, migreeni, punastuminen, uneliaisuus, makuaistin muutokset Perifeerinen neuropatia Serebrovaskulaarinen verenvuoto, serebrovaskulaarinen iskemia, kouristuskohtaus, tajunnan tason lasku, enkefalopatia Mononeuropatiat, kooma [§]

Silmät Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen: Tuntematon:	Näön sumentuminen Sidekalvotulehdus, epänormaali näkökyky, kyynelrauhan häiriö, kipu silmässä Verkkokalvon verenvuodot [§] , retinopatiat (mukaan lukien makulaarinen edeema), verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeuma [§] , optinen neuritti, papilloedeema, näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän muutokset, pumpuliläiskät [§] Seroosi verkkokalvon irtauma
Kuulo ja tasapainoelin Yleinen: Hyvin harvinainen:	Huimaus, tinnitus Kuulon menetys, kuulohäiriö
Sydän Yleinen: Melko harvinainen: Harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Sydämentykytys, takykardia Sydänpussitulehdus Kardiomyopatia Sydäninfarkti, sydäniskemia Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, perikardiaalinen effuusio, rytmihäiriö
Verisuonisto Yleinen: Hyvin harvinainen:	Hypertensio Perifeerinen iskemia, hypotensio [§]
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Hengenahdistus*, yskä* Nenäverenvuoto, hengitykseen liittyvä häiriö, nenän tukkoisuus, rinorrea, kuiva yskä Keuhkoinfilaatit [§] , pneumoniitti [§] Keuhkofibroosi, keuhkoverenpainetauti [#]
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Pahoinvointi/oksentelu, vatsakipu, ripuli, suutulehdus, dyspepsia Haavainen suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, kielitulehdus, ientulehdus, ummetus, löysät ulosteet Pankreatiitti, iskeeminen koliitti, haavainen koliitti, verenvuoto ikenistä Hampaan vieruskudoksen häiriö (ei muuten spesifioitu), hampaan häiriö (ei muuten spesifioitu) [§] , kielen pigmentaatio
Maksa ja sappi Yleinen: Hyvin harvinainen:	Hepatomegalia Hepatotoksisuus (myös fataali)
Iho ja ihonalainen kudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Alopesia, kutina*, ihon kuivuminen*, ihottuma*, lisääntynyt hikoilu Psoriaasi (uusi tai paheneva) [§] , makulopapulaarinen ihottuma, punoittava ihottuma, ekseema, eryteema, ihon häiriö Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu Niveltulehdus Rabdomyolyysi, myosiitti, jalkakrampit, selkäkipu

Munuaiset ja virtsatiet Yleinen: Hyvin harvinainen:	Lisääntynyt virtsaamistarve Munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta, nefroottinen oireyhtymä
Sukupuolielimet ja rinnat Yleinen:	Amenorrea, kipu rinnoissa, dysmenorrea, menorragia, kuukautishäiriöt, emättimen häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio*, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , flunssan kaltaiset oireet [§] , astenia, ärtyisyys, rintakipu, huonovointisuus Pistokohdan kipu Pistokohdan nekroosi, kasvojen turvotus
Tutkimukset Hyvin yleinen:	Painon aleneminen

*Nämä tapahtumat olivat yleisiä vain käytettäessä IntronA:a yksin

[§]Ks. kohta 4.4

[#]Interferonivalmisteita koskeva luokkavaikutus, ks. keuhkoverenpainetauti-kohta jäljempänä

Näitä haittavaikutuksia on raportoitu myös käytettäessä IntronA:a yksin.

C-hepatiitin hoidon yhteydessä havaitut haittavaikutukset ovat samoja, joita on raportoitu käytettäessä IntronA:a muissa indikaatioissa. Niiden esiintymistiheyden havaittiin odotetusti jonkin verran lisääntyvän annosriippuvasti. Esimerkiksi tutkimuksessa, jossa annettiin suuria annoksia IntronA:a adjuvanttihoitona melanoomapotilaille, väsymystä, kuumetta, lihaskipua, neutropeniaa/anemiaa, ruokahaluttomuutta, pahoinvointia ja oksentelua, ripulia, vilunväreitä, vilustumisen kaltaisia oireita, masentuneisuutta, hiustenlähtöä, makuaistin muutoksia ja huimausta havaittiin enemmän kuin C-hepatiittitutkimuksissa. Myös haittavaikutusten vaikeusaste lisääntyi käytettäessä suuria annoksia (WHO:n asteikot 3 ja 4, 66 %:lla ja 14 %:lla potilaista) verrattuna lievään ja kohtalaiseen vaikeusasteeseen, jotka yleensä liittyivät pienempiin annoksiin. Haittavaikutukset saatiin yleensä hallintaan annosta mukauttamalla.

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset varsinkin rytmihäiriöt, näyttivät useimmiten liittyvän potilaan aiempaan kardiovaskulaariseen sairauteen ja edeltävään kardiotoksiseen lääkitykseen (ks. kohta 4.4). Kardiomyopatiaa, joka voi olla ohimenevää kun alfainterferonihoito lopetetaan, on harvoin ilmennyt sellaisilla potilailla, joilla ei ole aikaisemmin todettu sydänsairautta (ks. kohta 4.4).

Alfainterferonivalmisteiden yhteydessä on ilmoitettu keuhkoverenpainetautitapauksia etenkin potilailta, joilla on sen riskitekijöitä (kuten porttilaskimon hypertensio, HIV-infektio, kirroosi). Tapauksia ilmoitettiin eri ajankohtina, yleensä useita kuukausia alfainterferonihoidon aloittamisen jälkeen.

Useita erilaisia autoimmuunisairauksia ja immuunivälitteisiä sairauksia on raportoitu alfainterferoneilla, mukaan lukien kilpirauhasen sairaudet, systeeminen lupus erythematosus, nivelreuma (uusi tai paheneva), idiopaattinen ja tromboottinen trombosytopeeninen purpura, vaskuliitti, neuropatiat mukaan lukien mononeuropatiat (ks. myös kohta 4.4).

Useimmiten ilmoitettuja kliinisesti merkittäviä laboratorioarvojen muutoksia, erityisesti yli 10 miljoonan IU:n päiväannoksilla, ovat granulosityttien ja valkosolujen määrän sekä hemoglobiinitason ja verihiutaleiden määrän lasku, alkalisen fosfaatin, laktaattidehydrogenaasin (LDH), seerumin kreatiniinin ja ureatypen nousu. Kohtalaista ja yleensä korjautuvaa pansytopeniaa on raportoitu. Maksaentsyymien (ASAT ja ALAT) nousua on havaittu joillakin potilailla, jotka eivät sairasta hepatiittia, mutta myös joillakin kroonista B-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla viruksen DNA on hävinnyt.

Lapset ja nuoret

Krooninen C-hepatiitti -Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Kaikkiaan 118 lapsella ja nuorella (3–16-vuotiaalla) potilaalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 6 % keskeytti hoidon haittavaikutuksien vuoksi. Yleensä haittavaikutusprofiili oli tässä rajatussa lasten ja nuorten ryhmässä samanlainen kuin aikuisilla, vaikkakin lapsipotilaiden kohdalla on lisäksi huolena kasvun hidastuminen, sillä hoidon aikana havaittiin pituuskasvun persentiilin (keskimääräisen persentiilin pieneneminen 9 persentiiliä) ja painon persentiilin (keskimääräisen persentiilin pieneneminen 13 persentiiliä) pieneneminen. Viisi vuotta kestäneessä hoidon jälkeisessä pitkäaikaisseurannassa 44. persentiili lapsista oli saavuttanut keskipituuden, joka oli alle normaaliväestön mediaanin ja pienempi kuin normaaliväestön lähtötilanteen keskipituus (48. persentiili). Kahdellakymmenellä lapsella 97:stä (21 %) pituuskasvu hidastui yli 15 persentiiliä ja näistä 10 lapsella 20:stä pituuskasvu hidastui yli 30 persentiiliä hoidon aloittamisen ja pitkäaikaisseurannan (jopa 5 vuotta) lopun välillä. Näistä lapsista 14:llä oli saatavilla aikuisiän loppupituus ja se osoitti, että 12:lla pituuskasvun vaje oli > 15 persentiiliä lähtötasoon verrattuna, 10–12 vuotta hoidon lopettamisen jälkeen. IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoon (jopa 48 viikkoa) aikana havaittiin kasvun hidastumista, mikä joillakin potilailla johti odotuspituutta lyhyempään aikuisiän loppupituuteen. Erityisesti keskipituuden persentiilin pieneneminen lähtötilanteesta pitkäaikaisseurannan loppuun oli huomattavinta esipuberteetti-ikäisillä lapsilla (ks. kohta 4.4).

Lisäksi itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin lapsilla kuin aikuisilla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja 6 kuukauden seuranta-aikana hoidon jälkeen. Kuten aikuisillakin potilailla lapsilla ja nuorilla esiintyi muita psyykkisiä haittapahtumia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta) (ks. kohta 4.4). Myös pistokohdan häiriöt, kuume, ruokahaluttomuus, oksentelu ja tunne-elämän epävakaisuus olivat yleisempiä lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Annoksen muuttaminen oli tarpeen 30 %:lla potilaista, useimmin anemian tai neutropenian vuoksi.

Taulukossa 2 on lueteltu lapsilla ja nuorilla kahdessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Hyvin yleiset ja yleiset haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa lapsilla ja nuorilla, jotka saivat IntronA- ja ribaviriiniyhdistelmähoitoa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen:	Virusinfektio, nielutulehdus Sieni-infektio, bakteeri-infektio, keuhkoinfektio, välikorvatulehdus, hampaan absessi, herpes simplex, virtsatieinfektio, emätintulehdus, maha-suolitulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polypit) Yleinen:	Neoplasma (määrittelemätön)
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Anemia, neutropenia Trombosytopenia, lymfadenopatia
Umpieritys Hyvin yleinen: Yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] Kilpirauhasen liikatoiminta [§] , virilismi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen:	Ruokahaluttomuus Hypertriglyseridemia [§] , hyperurikemia, ruokahalun lisääntyminen

Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus Itsetuhoajatukset, aggressiivinen reaktio, sekavuus, käytöshäiriö, agitaatio, unissakävely, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unihäiriöt, epänormaalit unet, apatia
Hermosto[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus Hyperkinesia, vapina, dysfonia, parestesia, hypoestesia, hyperestesia, keskittymiskyvyn heikentyminen, uneliaisuus
Silmät Yleinen:	Sidekalvotulehdus, kipu silmässä, epänormaali näkökyky, kyynelrauhanen häiriö
Verisuonisto Yleinen:	Punastuminen, kalpeus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Yleinen:	Hengenahdistus, takypnea, nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus, nenän ärsytys, rinorrea, aivastelu
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen: Yleinen:	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu Suun haavauma, haavainen suutulehdus, suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, dyspepsia, kielitulehdus, ruokatorven refluksi, peräsuolen häiriö, maha-suolihäiriö, ummetus, löysät ulosteet, hammassärky, hampaan häiriö
Maksa ja sappi Yleinen:	Epänormaali maksan toiminta
Iho ja ihonalainen kudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Alopesia, ihottuma Valoherkkyysreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, ekseema, akne, ihon häiriö, kynnen häiriö, ihon värjäytyminen, kutina, ihon kuivuminen, eryteema, mustelmat, lisääntynyt hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin yleinen:	Nivelkipu, lihaskipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Munuaiset ja virtsatiet Yleinen:	Kastelu, virtsaamishäiriö, virtsankarkailu
Sukupuolielimet ja rinnat Yleinen:	<u>Naispuoliset:</u> amenorrea, menorragia, kuukautishäiriö, emättimen häiriö <u>Miespuoliset:</u> kipu kiveksissä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen: Yleinen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , influenssan kaltaiset oireet [§] , huonovointisuus, ärtyneisyys Rintakipu, astenia, turvotus, kipu pistokohdassa
Tutkimukset Hyvin yleinen:	Kasvun hidastuminen (pituuden ja/tai painon kehityksen hidastuminen ikään nähden) [§]
Vammat ja myrkytykset Yleinen:	Ihon laseraatio

[§]Ks. kohta 4.4

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ei ole raportoitu yliannostustapauksia, jotka olisivat johtaneet akuutteihin kliinisiin manifestaatioihin. Kuten minkä tahansa farmakologisesti aktiivisen aineen ollessa kyseessä, oireenmukainen hoito ja potilaan elintoimintojen huolellinen seuranta on aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: interferoni alfa-2b, ATC-koodi: L03A B05.

IntronA sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua steriiliä, stabiilia, erittäin puhdasta alfa-2b-interferonia. Rekombinantti alfa-2b-interferoni on vesiliukoinen proteiini, jonka molekyylipaino on noin 19 300 daltonia. Interferoni tuotetaan *E. coli* kloonissa, johon on plasmidissa siirretty ihmisen valkosoluista peräisin oleva interferoni alfa-2b -geeni.

IntronA:n teho ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU). 1 mg rekombinantti alfa-2b-interferoniproteiinia vastaa $2,6 \times 10^8$ IU. Kansainväliset yksiköt määritetään vertaamalla interferoni alfa-2b:n tehoa Maailman terveysjärjestön määrittelemään kansainväliseen ihmisen leukosyytti-interferonin referenssivalmisteseen.

Interferonit ovat pieniä proteiinimolekyyliä, joiden molekyylipaino on 15 000–21 000 daltonia. Solut tuottavat ja erittävät niitä virusinfektioissa tai erilaisten synteettisten ja biologisten aineiden vaikutuksesta. Interferoneja on tunnistettu kolme pääryhmää: alfa, beeta ja gamma. Mikään näistä pääryhmistä ei ole homogeeninen ja ne voivat sisältää useita erilaisia molekyylityyppejä. Nykyisin tunnetaan yli 14 geneettisesti erilaista humaanin alfa-interferonia. IntronA on luokituksestaan rekombinantti interferoni alfa-2b.

Interferonien vaikutus perustuu niiden sitoutumiseen erityisiin solukalvon reseptoreihin. Ihmisen lymfoblastoidisolusta (Daudi-solut) eristetyt interferonireseptorit ovat erittäin epäsymmetrisiä proteiineja. Ne ovat selektiivisiä ihmisen interferoneille, mutta eivät hiiren interferoneille, mikä näyttäisi osoittavan, että ne ovat lajispesifisiä. Muilla interferoneilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet lajispesifisyyttä. Kuitenkin ihmisen tyyppi 1 interferonit saavat aikaan farmakodynaamisen vaikutuksen eräissä apinalajeissa esim. reesus-apinoissa.

Useiden tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että sitouduttuaan solukalvoon interferoni käynnistää monimutkaisen solunsisäisten tapahtumien sarjan, johon sisältyy myös tiettyjen entsyymien induktio. Arvelaan, että tämä prosessi ainakin osittain saa aikaan solujen eri vasteet interferonille, jolloin virusten replikaatio estyy virusten infektoimissa soluissa ja solujen proliferaatio hidastuu. Makrofagien fagosyyttisen aktiivisuuden lisääntyminen ja lymfosyyttien kohdesoluille spesifisen sytotoksisuuden kasvu kuvastavat immuunivastetta säätelevien toimintojen tehostumista. Nämä vaikutukset tai jokin niistä voivat olla osallisina interferonin terapeuttisissa vaikutuksissa.

Rekombinantti interferoni alfa-2b:llä on tutkimuksissa todettu antiproliferatiivisia vaikutuksia sekä eläin- että ihmisluviljelmässä ja eläimiin istutetuissa ihmisen kasvainsiirteissä. *In vitro* sillä on havaittu merkittävä immuunivastetta säätelevä vaikutus.

Rekombinantti interferoni alfa-2b estää myös virusten replikaation *in vitro* sekä *in vivo*. Vaikka rekombinantti interferoni alfa-2b:n tarkkaa antiviraalista vaikutusmekanismia ei tunneta, se näyttää muuttavan isäntäsolun metaboliaa. Tämä estää virusten replikaation tai sen jo tapahduttua infektiokykyisten virusten pääsyn solusta.

Krooninen B-hepatiitti

Nykyiset kliiniset kokemukset potilailla, jotka ovat olleet interferoni alfa-2b-hoidossa 4–6 kuukauden ajan, osoittavat, että hoito saattaa aiheuttaa seerumin HBV-DNA:n häviämisen. Maksan solukuvassa on havaittu paranemista. Niillä aikuispotilailla, joilla todettiin HBeAg:n ja HBV-DNA:n häviäminen, havaittiin merkittävää vähentymistä sairastuvuudessa ja kuolleisuudessa.

Interferoni alfa-2b:tä (6 miljoonaa IU/m² kolmesti viikossa kuuden kuukauden ajan) on annettu kroonista aktiivista B-hepatiittia sairastaville lapsille. Metodisista puutteista johtuen tehoa ei voitu osoittaa. Interferoni alfa-2b:tä saaneilla lapsilla havaittiin lisäksi pituuskasvun hidastumista ja muutamalla potilaalla masennustila.

Krooninen C-hepatiitti aikuisilla potilailla

Aikuisilla potilailla, jotka saivat interferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, pitkäkestoinen vaste oli 47 %. Pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla on osoitettu parempi teho (pitkäkestoinen vaste 61 % saavutettiin aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa, jossa ribaviriinin annos oli suurempi kuin 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

IntronA:n käyttöä yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu neljässä satunnaistetussa faasi III:n kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli 2552 kroonista C-hepatiittia sairastavaa potilasta, joita ei ollut aiemmin hoidettu interferonilla. Tutkimuksissa verrattiin yksin käytetyn IntronA:n tehoa sen käyttöön yhdessä ribaviriinin kanssa. Teho määriteltiin pitkäkestoisena virologisena hoitovasteena 6 kuukautta hoidon päättymisestä. Tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli krooninen C-hepatiitti, joka oli varmistettu positiivisella HCV-RNA polymeraasi-ketjureaktiomäärityksellä (PCR) (> 100 kpl/ml), histologisesti krooniseen hepatiittiin sopiva maksabiopsialöydös, kun krooniselle hepatiitille ei ole muita aiheuttajia, sekä poikkeava seerumin ALAT.

IntronA annettiin 3 MIU:n annoksina kolmesti viikossa yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Suurin osa näissä kliinisissä tutkimuksissa olleista potilaista sai hoitoa vuoden ajan. Kaikkien potilaiden tilaa tarkkailtiin hoidon päättymisen jälkeen vielä kuusi kuukautta, jotta voitiin määrittää pitkäkestoinen virologinen vaste. **Taulukossa 3** on esitetty pitkäkestoiset virologiset hoitovasteet eri hoitoryhmissä, joissa potilaita hoidettiin vuoden ajan joko pelkällä IntronA:lla tai yhdessä ribaviriinin kanssa (kaksi tutkimusta).

IntronA:n antaminen yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa nosti aiemmin hoitamattomilla potilailla IntronA:n tehon vähintään kaksinkertaiseksi. HCV:n genotyyppi ja lähtötilanteen virusmäärä ovat ennustavia tekijöitä, joiden tiedetään vaikuttavan hoitovasteeseen. IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoidon parempi vaste verrattuna pelkkään IntronA:an säilyi kaikissa alaryhmissä. IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla saatava suhteellinen hyöty on erityisen merkittävä kaikkien vaikeimmin hoidettavien potilaiden alaryhmässä (genotyyppi 1 ja korkea virusmäärä) (**taulukko 3**).

Näissä tutkimuksissa hoitovaste lisääntyi hoitomyöntyvyyden mukana. Potilailla, jotka saivat IntronA:a yhdessä ribaviriinin kanssa ja vähintään 80 % heille suunnitellusta hoidosta, pitkäkestoinen vaste kuuden kuukauden kuluttua vuoden pituisen hoidon jälkeen oli genotyyppistä riippumatta parempi kuin niillä potilailla, jotka saivat alle 80 % suunnitellusta hoidosta (56 % vs. 32 % tutkimuksessa C/198-580).

Taulukko 3 Pitkäkestoinen virologinen vaste yhdistelmähoidolla IntronA + ribaviriini (hoitoaika yksi vuosi) genotyypin ja virusmäärän mukaan

HCV genotyyppi	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Kaikki genotyypit	16 %	41 %	47 %
Genotyyppi 1	9 %	29 %	33 %
Genotyyppi 1 ≤ 2 miljoonaa kpl/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyyppi 1 > 2 miljoonaa kpl/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyyppi 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MIU kolmesti viikossa)

I/R IntronA (3 MIU kolmesti viikossa) + ribaviriini (1000/1200 mg/vrk)

Potilaat, joilla samanaikainen HCV/HIV-infektio

Kaksi tutkimusta on tehty potilailla, joilla on samanaikaisesti HCV- ja HIV-infektio. Kaiken kaikkiaan molemmissa tutkimuksissa potilaat, jotka saivat IntronA:a sekä ribaviriinia, saivat vähemmän todennäköisesti hoitovasteen kuin potilaat, jotka saivat pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia. Hoitovasteet molemmissa tutkimuksissa on esitetty **taulukossa 4**. Tutkimus 1 (RIBAVIC; P01017) oli satunnaistettu monikeskustutkimus, johon otettiin 412 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (1,5 µg/kg/viikko) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) tai IntronA:a (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) 48 viikon ajan. Tämän jälkeen oli 6 kuukauden seurantavaihe. Tutkimus 2 (P02080) oli satunnaistettu, yhden keskuksen tutkimus, johon otettiin 95 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (100 tai 150 µg/viikko painon mukaan) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan) tai IntronA:a (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan). Hoidon kesto oli 48 viikkoa ja seurantavaihe 6 kuukautta, paitsi genotyypeissä 2 ja 3 sekä virusmäärällä < 800 000 IU/ml (Amplicor), jolloin potilaita hoidettiin 24 viikkoa ja seurantavaihe oli 6 kuukautta.

Taulukko 4 Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste genotyypin mukaan, kun samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavia potilaita on hoidettu IntronA:lla ja ribaviriinilla tai pegyloidulla interferoni alfa-2b:llä ja ribaviriinilla						
	Tutkimus 1¹			Tutkimus 2²		
	pegyloitu interferoni alfa-2b (1,5 µg/kg/viikko) + ribaviriini (800 mg)	IntronA (3 MIU TIW) + ribaviriini (800 mg)	p-arvo ^a	pegyloitu interferoni alfa-2b (100 tai 150 ^c µg/viikko) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	IntronA (3 MIU TIW) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	p-arvo ^b
Kaikki	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyyppi 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyyppi 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miljoona kansainvälistä yksikköä; TIW = kolmesti viikossa.

a: p-arvo määritetty Cochran-Mantel Haenszel khiin neliötestillä.

b: p-arvo määritetty khiin neliötestillä.

c: koehenkilöt < 75 kg saivat 100 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja koehenkilöt ≥ 75 kg saivat 150 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä.

d: ribaviriinin annos oli 800 mg potilaille < 60 kg, 1000 mg potilaille 60–75 kg, ja 1200 mg potilaille > 75 kg.

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

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

Relapsipotilaat

Yhteensä 345 alfainterferoni-relapsipotilasta hoidettiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa pelkällä IntronA:lla tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Näillä potilailla ribaviriinin yhdistäminen IntronA-hoitoon nosti IntronA:n tehon jopa 10-kertaiseksi kroonisen C-hepatiitin hoidossa (48,6 % vs. 4,7 %). Tehon lisääntymiseen liittyi seerumin HCV:n häviäminen (< 100 kpl/ml mitattuna PCR:lla), maksan tulehduksen lieveneminen ja ALAT-arvon normalisoituminen, ja se säilyi vielä 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Tiedot pitkäaikaistehosta

1071 potilasta otettiin mukaan laajaan tutkimukseen heidän saatuaan aiemmassa tutkimuksessa ensin joko pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä tai pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä yhdessä ribaviriinin kanssa. Tutkimuksessa arvioitiin pitkäkestoisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määritettiin jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen. 462 potilasta oli pitkäaikaisseurannassa vähintään 5 vuotta ja vain 12:lla pitkäkestoisen hoitovasteen saaneella potilaalla 492:sta tauti uusiutui tutkimusaikana.

Kaplan-Meier-estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden kaikilla potilailla on 97 % (95 %:n luottamusväli 95–99 %).

Pitkäkestoinen hoitovaste, kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan pegyloimattomalla interferoni alfa-2b:llä (ribaviriinin kanssa tai ilman) johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksatulehduksen häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen paranemisen. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

Krooninen C-hepatiitti lapsilla ja nuorilla

Lapsilla ja nuorilla on tehty kolme kliinistä tutkimusta; kaksi tavanomaisella interferonilla ja ribaviriinilla sekä yksi pegyloidulla interferonilla ja ribaviriinilla. Potilaat, jotka saivat IntronA:a yhdessä ribaviriinin kanssa, saivat vähemmän todennäköisesti vasteen kuin ne potilaat, jotka saivat pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia.

3–16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA on havaittavissa (keskuslaboratorion laskemana tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä käyttäen), tehtiin kaksi kliinistä monikeskustutkimusta. Potilaat saivat IntronA:a 3 MIU/m² kolmesti viikossa ja ribaviriinia 15 mg/kg vuorokaudessa yhden vuoden ajan ja sen jälkeen oli 6 kuukauden seurantajakso. Tutkimuksiin otettiin yhteensä 118 potilasta; 57 % oli miespuolisia, 80 % valkoihoisia ja 78 %:lla oli genotyyppi 1. 64 % oli iältään 12-vuotiaita tai nuorempia. Potilailla oli pääosin lievä tai kohtalaisen vaikea C-hepatiitti. Kahdessa monikeskustutkimuksessa pitkäkestoiset virologiset vasteet lapsilla ja nuorilla olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Koska näissä kahdessa monikeskustutkimuksessa puuttuu tieto lapsista, joilla taudin eteneminen on vakava, sekä johtuen haittavaikutusten mahdollisuudesta, ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 4.8).

Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 5**.

Taulukko 5 Pitkäkestoinen virologinen vaste aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla	
	IntronA 3 MIU/m² kolmesti viikossa + ribaviriini 15 mg/kg/vrk
Kokonaisvaste ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotyyppi 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyyppi 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Potilaiden määrä (%)

^a Määritettynä HCV-RNA-arvo alle havaitsemisrajan, kun käytettiin tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä hoidon lopussa sekä seurantajakson aikana.

Tiedot pitkäaikaistehosta

97 kroonista C-hepatiittia sairastavaa lasta ja nuorta osallistui tavanomaisella interferonilla tehtyjen monikeskustutkimusten jälkeen 5 vuoden pituiseen ei-kokeelliseen pitkäaikaiseurantatutkimukseen. Tutkimuksen kävi loppuun 70 % (68/97) osallistuneista potilaista, joista 75 %:lla (42/56) saatiin pitkäkestoinen hoitovaste. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida vuosittain pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määrittää jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen potilailla, joilla oli pitkäkestoinen hoitovaste 24 viikon kuluttua 48 viikkoa kestäneen interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon jälkeen. Yhtä lukuun ottamatta kaikilla lapsilla ja nuorilla pitkäkestoinen virologinen vaste säilyi pitkäaikaiseurannassa interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon päättymisen jälkeen. Kaplan-Meier -estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden on 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] lapsilla ja nuorilla, jotka saivat interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriiniä. Lisäksi 98 %:lla (51/52) tutkimukseen osallistuneista potilaista, joilla ALAT-arvot olivat normaalit seurantajakson viikolla 24, ALAT-arvot säilyivät normaaleina viimeisellä käynnillä. Pitkäkestoinen hoitovaste (SVR), kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan pegyloimattomalla interferoni alfa-2b:llä yhdessä ribaviriinin kanssa johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksainfektion häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen ”paranemisen”. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

Tulokset pegyloidulla interferoni alfa-2b:llä ja ribaviriinilla tehdystä kliinisestä tutkimuksesta

3–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA oli havaittavissa, tehtiin monikeskustutkimus. Potilaat saivat peginterferoni alfa-2b:tä 60 µg/m² sekä ribaviriinia 15 mg/kg vuorokaudessa kerran viikossa 24 tai 48 viikon ajan riippuen HCV:n genotypistä ja lähtötason virusmäärästä. Kaikkia potilaita seurattiin 24 viikkoa hoidon jälkeen. Hoitoa sai yhteensä 107 potilasta, joista 52 % oli naisia, 89 % valkoihoisia, 67 %:lla oli genotyyppi I ja 63 % oli iältään alle 12-vuotiaita. Lapsipotilailla oli pääosin lievä tai keskivaikea C-hepatiitti. Koska tiedot puuttuvat lapsista, joilla taudin eteneminen on vaikeaa, sekä johtuen haittavaikutusten mahdollisuudesta, peginterferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmähoidon

hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohta 4.4 peginterferoni alfa-2b:n sekä ribaviriinin valmisteyhteenvetoista). Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 6**.

Taulukko 6 Pitkäkestoinen virologinen vaste ($n^{a,b}$ (%)) aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla genotyypin ja hoidon keston mukaan – Kaikki koehenkilöt $n = 107$		
	24 viikkoa	48 viikkoa
Kaikki genotyypit	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyyppi 1	-	38/72 (53 %)
Genotyyppi 2	14/15 (93 %)	-
Genotyyppi 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyyppi 4	-	4/5 (80 %)

a: HCV-RNA ei havaittavissa, kun hoidon vaste määritettiin 24 viikkoa hoidon jälkeen, havaitsemisen alaraja = 125 IU/ml.

b: n = hoitovasteen saavien henkilöiden määrä/koehenkilöiden määrä, joilla on tietty genotyyppi, sekä määrätty hoidon kesto.

c: Potilaat, joilla oli genotyypin 3 virus ja alhainen virusmäärä ($< 600\,000$ IU/ml) saivat 24 viikon hoidon, kun taas potilaat, joilla oli genotyypin 3 virus ja korkea virusmäärä ($\geq 600\,000$ IU/ml) saivat 48 viikon hoidon.

5.2 Farmakokinetiikka

IntronA:n farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla kerta-annoksilla, jotka ovat olleet 5 miljoonaa IU/m² ja 10 miljoonaa IU ihon alle, 5 miljoonaa IU/m² lihakseen tai 30 minuutin laskimonsisäisenä infuusiona. Keskimääräiset seerumin interferonipitoisuudet olivat samaa luokkaa ihonalaisen ja lihaksensisäisen annostelun jälkeen. C_{max} saavutettiin pienemmällä annoksella 3–12 tunnin kuluttua annostelusta ja suuremmalla annoksella 6–8 tunnin kuluttua. Vastaavat eliminaation puoliintumisajat olivat noin 2–3 tuntia ja 6–7 tuntia. Kun annostelusta oli kulunut 16 tuntia pienemmän ja 24 tuntia suuremman annoksen jälkeen, seerumissa ei enää ollut havaittavia määriä interferonia. Biologinen hyötysuus oli yli 100 % molemmilla antotavoilla.

Kun IntronA:a annettiin laskimonsisäisenä infuusiona, interferonipitoisuudet seerumissa olivat huipussa infuusion lopussa (135–273 IU/ml) ja laskivat sitten hiukan nopeammin kuin ihonalaista tai lihaksensisäistä antotapaa käytettäessä. Neljä tuntia infuusion jälkeen pitoisuudet eivät enää olleet havaittavissa. Eliminaation puoliintumisaika oli noin kaksi tuntia.

Interferonia ei voitu havaita virtsasta minkään edellä mainitun kolmen antotavan jälkeen.

Neutraloivien vasta-aineiden muodostumista on tutkittu sellaisten potilaiden seeruminäytteistä, jotka ovat saaneet IntronA:a Schering-Plough'n kliinisissä tutkimuksissa. Neutraloivat vasta-aineet vievät interferonin tehon viruksia vastaan. IntronA:lla neutraloivia vasta-aineita on havaittu 2,9 %:lla systeemisesti hoidetuista syöpäpotilaista ja 6,2 %:lla hepatiittipotilaista. Havaitut titterit olivat alhaiset melkein kaikissa tapauksissa eikä syy-yhteyttä IntronA:n vasta-ainemuodostuksen ja lääkkeen tehon häviämisen tai muun autoimmuuni-ilmiön välillä ole säännöllisesti havaittu. Hepatiittipotilailla ei tehon häviämistä ole havaittu ilmeisesti alhaisista tittereistä johtuen.

Lapset ja nuoret

IntronA injektionesteen ja ribaviriinikapselien toistuvien annosten farmakokineettisistä ominaisuuksista kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla (5–16-vuotiailla) on yhteenveto **taulukossa 7**. IntronA:n ja ribaviriinin (vakioidut annokset) farmakokinetiikat ovat samat aikuisilla ja lapsilla sekä nuorilla.

Taulukko 7 IntronA:n ja ribaviriinikapselien keskimääräiset (% CV) toistuvien annosten farmakokineettiset parametrit kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla		
Parametri	Ribaviriini 15 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen (n = 17)	IntronA 3 MIU/m ² kolmesti viikossa (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Näennäinen puhdistuma l/hr/kg	0,27 (27)	Ei tehty

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) ribaviriinille; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) IntronA:lle.

Kulkeutuminen siemennesteeseen

Ribaviriinin kulkeutumista siemennesteeseen on tutkittu. Ribaviriinin pitoisuus siemennesteessä on noin 2 kertaa suurempi kuin seerumissa. Ribaviriinihoitoa saavan potilaan kanssa sukupuoliyhdyntä olleen naisen systeemistä altistumista ribaviriinille on arvioitu ja se on kuitenkin erittäin vähäinen verrattuna ribaviriinin terapeutiseen pitoisuuteen plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vaikka interferonia pidetään lajispesifisenä, toksisuuskokeita tehtiin eläimillä. Humaani rekombinantti interferoni alfa-2b ei osoittautunut toksiseksi hiirillä, rotilla ja kaniineilla jopa kolme kuukautta kestäneen tutkimuksen aikana. Cynomolgus-apinoille kolmen kuukauden ajan annettu 20×10^6 IU/kg/vrk päivittäinen annos ei aiheuttanut huomattavaa toksisuutta. Toksisuutta havaittiin apinoilla, jotka saivat 100×10^6 IU/kg/vrk kolmen kuukauden ajan.

Interferonitutkimuksissa apinoilla on havaittu kuukautiskierron poikkeavuutta (ks. kohta 4.4).

Lisääntymistutkimukset eläimillä osoittavat, ettei rekombinantti interferoni alfa-2b ole teratogeeninen rotilla eikä kaniineilla. Sillä ei myöskään ole vaikutusta raskauden kulkuun, sikiön kehittymiseen tai lisääntymiskykyyn hoidettujen rottien jälkeläisillä. Interferoni alfa-2b:n on todettu aiheuttavan keskenmenoja *Macaca mulatta* -apinoilla (reesus-apinoita) annoksina, jotka ovat 90- ja 180-kertaisia ihmisellä käytettyyn 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäiseen tai ihonalaiseen annokseen verrattuna. Keskenmenoja sattui kaikissa annosryhmissä (7,5 miljoonaa, 15 miljoonaa ja 30 miljoonaa IU/kg) ja ero oli tilastollisesti merkitsevä vertailuryhmään verrattuna keskisuuren ja suuren annoksen ryhmissä (vastaa 90 ja 180 kertaa ihmisellä käytettyä 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäistä tai ihonalaista annosta). Joidenkin muiden alfa- ja beetainterferonimuotojen tiedetään kuitenkin suurina annoksina aiheuttavan anovulaatiota ja keskenmenoja reesus-apinoilla. Vaikutukset ovat annoksesta riippuvia.

Interferoni alfa-2b:llä ei ole ilmennyt mutageenisia haittatapahtumia.

IntronA ja ribaviriini

Nuorilla eläimillä ei ole tehty tutkimuksia, joissa selvitetäisiin interferoni alfa-2b -hoidon vaikutusta kasvuun, kehitykseen, seksuaaliseen kypsymiseen tai käyttäytymiseen. Prekliiniset toksisuustulokset nuorilla eläimillä ovat osoittaneet pienen, annokseen liittyvän vähenemisen yleisessä kasvukehityksessä vastasyntyneillä rotilla, jotka saivat ribaviriinia (ks. kohta 5.3 Rebetolin valmisteyhteenvedosta, jos IntronA:a annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaatti, vedetön
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumedetaatti
Natriumkloridi
M-kresoli
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Ensimmäisen lävistyksen jälkeen: Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 28 päivää 2°C–8°C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmistetta voi avaamisen jälkeen säilyttää enintään 28 päivää 2°C–8°C:ssa. Muut käytön aikaiset säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Kestoaikanaan injektioeste voidaan säilyttää alle 25°C:ssa enintään seitsemän vuorokauden ajan ennen käyttöä esim. kuljetuksen vuoksi. Tänä aikana IntronA voidaan laittaa avaamattomana takaisin jääkaappiin milloin tahansa. Jos valmistetta ei käytetä näiden seitsemän vuorokauden aikana, jääkaappisäilytystä ei voi jatkaa, vaan valmiste tulee hävittää.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C).

Ei saa jäätyä.

Lääkevalmisteen säilytys, katso kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

3 ml liuosta (vastaten 18 MIU) on moniannosinjektiopullossa (tyypin I piilasia), jossa tulppa (halobutyylimuovi) ja repäisysinetti (alumiinia) sekä kansi (polypropyleeniä).

IntronA on saatavana seuraavina pakkauskokoina:

- Pakkaus, jossa 1 injektiopullo
- Pakkaus, jossa 1 injektiopullo, 6 injektioruiskua (1 ml), 6 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 1 injektiopullo, 6 injektioruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula ja suojausmekanismi, ja 12 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 2 injektiopulloa
- Pakkaus, jossa 2 injektiopulloa, 12 injektioruiskua (1 ml), 12 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 2 injektiopulloa, 12 injektioruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula ja suojausmekanismi, ja 24 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 12 injektiopulloa
- Pakkaus, jossa 12 injektiopulloa, 72 injektioruiskua (1 ml), 72 injektioneulaa ja 144 puhdistuspyyhettä

- Pakkaus, jossa 12 injektiopulloa, 72 injektioruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula ja suojamekanismi, ja 144 puhdistuspyyhettä
- Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kaikki lääke muodot ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääke muodon ja vahvuuden.

IntronA injektio- tai infuusioneste voidaan pistää heti kun tarvittava annos on vedetty steriiliin injektioruiskuun injektiopullost.

Yksityiskohtaiset ohjeet valmisteen subkutaanisesta käytöstä annetaan pakkausselosteessa (katso kohta ”Miten pistät IntronA:n itse”).

IntronA:n valmistaminen laskimonsisäistä infuusiota varten: Infuusioliuos tulee valmistaa välittömästi ennen käyttöä. Tarvittava annos voidaan mitata mistä tahansa injektiopullokoosta, mutta interferonin lopullinen pitoisuus natriumkloridiliuoksessa tulee olla vähintään 0,3 miljoonaa IU/ml. Tarvittava IntronA-annos lisätään 50 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä laskimonsisäiseen annosteluun tarkoitetussa PVC-pussissa tai lasipullossa ja annetaan 20 minuutin infuusiona.

Muita lääkeaineita ei saa infusoida yhtäaikaaisesti IntronA:n kanssa.

Ennen annostelua on syytä tutkia IntronA injektio- tai infuusionesteen ulkonäkö, kuten kaikkien parenteraalisesti annettavien valmisteiden, jotta huomataan mahdolliset partikkelit ja värimuutokset. Liuos on kirkas ja väritön.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. maaliskuuta 2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. maaliskuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IntronA 25 miljoonaa IU/2,5 ml injektio- tai infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo injektio- tai infuusionestettä sisältää 25 miljoonaa IU rekombinanttia interferoni alfa-2b:tä tuotettuna *E. coli*n kloonissa rekombinantti DNA-teknologialla, 2,5 ml:ssa liuosta.

Yksi millilitra liuosta sisältää 10 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- tai infuusioneste, liuos.

Kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Krooninen B-hepatiitti

Aikuisille potilaille, joilla on krooninen B-hepatiitti sekä merkkejä B-hepatiittiviruksen lisääntymisestä (hepatiitti B-viruksen DNA (HBV-DNA) ja hepatiitti B-viruksen antigeeni (HBeAg) havaittavissa), kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -arvo ja histologisesti osoitettu aktiivinen maksatulehdus ja/tai fibroosi.

Krooninen C-hepatiitti

Ennen IntronA-hoidon aloitusta on syytä ottaa huomioon tulokset kliinisistä tutkimuksista, joissa verrattiin IntronA-valmistetta pegyloituun interferoniin (ks. kohta 5.1).

Aikuiset potilaat

IntronA on tarkoitettu aikuispotilaille, joilla on krooninen C-hepatiitti ja joiden transaminaasi-arvot ovat koholla, mutta maksan toiminta ei ole heikentynyt ja joilla hepatiitti C-viruksen RNA on positiivinen (HCV-RNA) (ks. kohta 4.4).

Paras tapa käyttää IntronA:a tässä indikaatiossa on yhdessä ribaviriinin kanssa.

Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret

IntronA on tarkoitettu, yhdessä ribaviriinin kanssa, yli 3-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti, joilla maksa ei ole dekompensoitunut, ja joilla HCV-RNA on positiivinen.

Kun päätetään olla lykkäämättä hoitoa aikuisikään, on tärkeää ottaa huomioon, että yhdistelmähoito aiheutti kasvun hidastumista, mikä joillakin potilailla johti odotuspituutta lyhyempään aikuisiän loppupituuteen. Päätös hoidosta tehdään tapauskohtaisesti (ks. kohta 4.4).

Karvasoluleukemia

Karvasoluleukemiaa sairastavien potilaiden hoito.

Krooninen myeloooinen leukemia

Monoterapia

Kroonista myelooista leukemiaa sairastavien aikuispotilaiden hoito, joilla on Philadelphia-kromosomi tai bcr/abl-translokaatio.

Nykyiset kliiniset kokemukset osoittavat, että hematologinen ja sytogeneettinen merkittävä tai vähäinen vaste saavutetaan suurimmalla osalla hoidetuista potilaista. Huomattava sytogeneettinen vaste määritetään arvona $< 34\%$ Ph-positiivisia leukeemisia soluja luuytimessä ja vähäinen vaste $\geq 34\%$, mutta alle 90% Ph-positiivisia soluja ytimestä.

Yhdistelmähoito

Interferoni alfa-2b:n ja sytarabiinin (Ara-C) yhdistelmä annettuna ensimmäisten 12 hoitokuukauden aikana on osoittautunut lisäävän merkittävästi tärkeintä sytogeneettistä vastetta ja pidentävän merkittävästi elossaoloaika kolmen vuoden jälkeen verrattuna interferoni alfa-2b-monoterapiaan.

Multipple myelooma

Ylläpitohoitona potilailla, joilla on saavutettu objektiivinen hoitovaste (myeloomaproteiinin väheneminen $> 50\%$) induktiohoidossa.

Kliiniset kokemukset osoittavat, että ylläpitohoito interferoni alfa-2b:llä pidentää taudin tasannevaihetta; vaikutuksia elossaoloaikaan ei ole lopullisesti osoitettu.

Folikulaarinen lymfooma

Potilailla, joilla on suuri tuumorimassa, induktiossa sopivan yhdistelmäkemoterapian esim. CHOP-sytostaattiyhdistelmän lisähoitona. Määriteltäessä suurta tuumorimassaa tulee ainakin yhden seuraavista kriteereistä täyttyä: suuri tuumori ($> 7\text{ cm}$), taudin leviäminen kolmeen tai useampaan imusolmukealueeseen (kukin $> 3\text{ cm}$), systeemiset oireet (painon menetys $> 10\%$, kuume $> 38^\circ\text{C}$ kauemmin kuin 8 päivän ajan, yöhikoilua), yli navan ulottuva pernan suurentuminen, merkittävä elimen obstruktio- tai kompressio-oireyhtymä, taudin leviäminen silmäkuoppaan tai epiduraalitalaan, seroosi effuusio tai leukemia.

Karsinoidituumori

Karsinoidikasvaimet, joissa esiintyy metastaaseja imusolmukkeissa tai maksassa ja joihin liittyy karsinoidioireyhtymä.

Maligni melanooma

Adjuvanttihoitona potilailla, jotka ovat kirurgisen hoidon jälkeen taudista vapaita, mutta joilla on korkea uusiutumiskasvaimen riski, esimerkiksi potilaat, joiden tauti on primaaristi tai uusiutuvasti (kliinisesti tai histologisesti) levinnyt imusolmukkeisiin.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan lääkärin tulee olla perehtynyt kyseessä olevan sairauden hoitoon.

Kaikki lääkevalmisteet ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Sopiva lääkevalmiste ja vahvuus pitää valita.

Jos IntronA-hoidon aikana ilmenee haittavaikutuksia hoidettaessa mitä tahansa käyttöaiheista, annosta on muutettava tai keskeytettävä hoito tilapäisesti, kunnes oireet ovat hävinneet. Jos haittavaikutukset annoskorjauksen jälkeen jatkuvat tai toistuvat tai tauti etenee, on IntronA-hoito lopetettava. Lääkärin harkinnan mukaan potilas voi ihonalaista hoitoa käytettäessä itse pistää lääkkeen, kun ylläpitoannos on määritetty.

Krooninen B-hepatiitti

Suosittelun annos on 5–10 miljoonaa IU ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) 4–6 kuukautta.

Annosta tulee pienentää 50 %, jos havaitaan hematologisia poikkeamia (valkosolut $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulositytit $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombosyytit $< 100\,000/\text{mm}^3$). Hoito tulee keskeyttää, jos ilmenee vakava leukopenia ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vakava neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) tai vakava trombosytopenia ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Jos seerumin HBV-DNA-määrittämisessä ei havaita paranemista 3–4 kuukauden hoidon jälkeen (suurimmalla siedetyllä annoksella), IntronA-hoito on syytä lopettaa.

Krooninen C-hepatiitti

Aikuiset

IntronA annetaan ihon alle annoksena 3 miljoonaa IU kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) aikuisille potilaille, annetaanpa sitä yksinään tai yhdessä ribaviriinin kanssa.

Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret

IntronA annetaan ihon alle annoksena 3 MIU/m² kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) yhdessä ribaviriinikapselien tai oraalliliuoksen kanssa, joka otetaan kahtena annoksena (aamun ja illoin) ruoan kanssa.

(Katso ribaviriinikapselien valmisteyhteenvedosta ribaviriinikapselien annos ja ohjeet annoksen muuttamisesta yhdistelmähoidossa. Jos lapsipotilas on alle 47 kg:n painoinen tai ei kykene nielemään kapseleita, tutustu ribaviriinin oraalliliuoksen valmisteyhteenvedoon.)

Relapsipotilaat (aikuiset)

IntronA annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa. Kuuden kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin kliinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan IntronA:n ja ribaviriiniin yhdistelmällä kuuden kuukauden ajan.

Aiemmin hoitamattomat potilaat (aikuiset)

IntronA:n teho lisääntyy, kun sitä annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa. IntronA:a tulisi antaa yksin ainoastaan, jos haittavaikutukset tai kontraindikaatiot estävät ribaviriinin käytön.

- IntronA yhdessä ribaviriinin kanssa

12 kuukauden pituisesta hoidosta saatuihin kliinisiin tutkimustuloksiin perustuen suositellaan, että potilaita hoidetaan IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmällä vähintään kuuden kuukauden ajan.

Hoitoa tulee jatkaa toiset kuusi kuukautta (siis yhteensä 12 kuukautta) niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia kuuden kuukauden hoidon jälkeen ja joiden viruksen genotyyppi on 1 (määritettynä ennen hoitoa otetusta näytteestä) sekä viruskuorma korkea ennen hoitoa.

Muut negatiivista ennustetta lisäävät tekijät (ikä yli 40 vuotta, miessukupuoli, bridging-tyyppinen fibroosi) tulisi ottaa huomioon harkittaessa hoidon jatkamista 12 kuukauteen asti.

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta kuuden kuukauden hoidon jälkeen (HCV-RNA alle havaitsemisrajan), ei saavutettu pitkäkestoista virologista vastetta (HCV-RNA alle havaitsemisrajan kuusi kuukautta hoidon päättymisen jälkeen).

- IntronA yksinään

Annettaessa IntronA:a yksinään optimaalista hoidon kestoa ei ole vielä täysin määritetty. 12–18 kuukauden pituinen hoito on kuitenkin suositeltavaa.

On suositeltavaa, että potilasta hoidetaan pelkällä IntronA:lla vähintään 3–4 kuukautta, jolloin tulisi määrittää HCV-RNA. Hoitoa tulisi jatkaa niillä potilailla, jotka ovat HCV-RNA negatiivisia.

Aiemmin hoitamattomat potilaat (lapset ja nuoret)

IntronA:n tehoa ja turvallisuutta yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu lapsilla ja nuorilla, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

Hoidon kesto lapsilla ja nuorilla

- Genotyyppi 1: Suositeltu hoidon kesto on yksi vuosi. Potilailla, joilla ei todettu virologista vastetta 12 viikon hoidon jälkeen, ei todennäköisesti saavuteta pitkäkestoista virologista vastetta (negatiivinen ennustava arvo 96 %). Tämän vuoksi suositellaan, että lasten ja nuorten, jotka saavat IntronA/ribaviriini -yhdistelmähoitoa, hoito pitää keskeyttää, jos viikolla 12 HCV-RNA laski $< 2 \log_{10}$ verrattuna tilanteeseen ennen hoitoa tai jos HCV-RNA oli havaittavissa hoitoviikolla 24.
- Genotyyppi 2/3: Suositeltu hoidon kesto on 24 viikkoa.

Karvasoluleukemia

Suosittu annos on 2 miljoonaa IU/m² ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) riippumatta siitä, onko potilaalta poistettu perna tai ei. Yhden tai useamman hematologisen laboratorioarvon normalisoituminen tapahtuu useimmilla karvasoluleukemiapotilailla 1–2 kuukauden kuluessa IntronA-hoidon aloituksesta. Kaikkien kolmen veriarvon (granulosyyttien, verihiutaleiden ja hemoglobiinin) paraneminen saattaa vaatia yli kuuden kuukauden hoidon. IntronA:n antamista tulee jatkaa tällä annoksella, ellei tauti ala edetä nopeasti tai kehity vakavia haittavaikutuksia.

Krooninen myeloinen leukemia

Suosittu IntronA-annos on 4–5 miljoonaa IU/m² ihon alle kerran vuorokaudessa. Jotkut potilaat ovat hyötäneet saadessaan IntronA:a 5 miljoonaa IU/m² ihon alle kerran vuorokaudessa ja samanaikaisesti sytarabiinia (Ara-C) 20 mg/m² kerran vuorokaudessa ihon alle 10 päivän ajan kuukaudessa (suurin vuorokausiannos 40 mg). Jos valkosolujen määrä on hallinnassa, hoitoa jatketaan IntronA:n suurimmalla siedetyllä annoksella (4–5 miljoonaa IU/m² kerran vuorokaudessa), jolla hematologinen vaste saadaan säilytettyä.

IntronA-hoito on syytä lopettaa, ellei 8–12 viikon kuluessa ole saavutettu ainakin osittaista hematologista vastetta tai kliinisesti merkittävää leukemiasolujen vähenemistä.

Multipple myelooma

Ylläpitohoito

Induktioidon jälkeisessä tasanneyvaiheessa (myeloomaproteiinin väheneminen $> 50\%$) oleville potilaille interferoni alfa-2b:tä voidaan antaa monoterapiana 3 miljoonaa IU/m² ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä).

Follikulaarinen lymfooma

Interferoni alfa-2b:tä annetaan 5 miljoonaa IU ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) kemoterapian lisähoitona 18 kuukauden ajan. CHOP-tyyppinen yhdistelmähoito on suositeltavaa, mutta kliinistä kokemusta on vain CHVP-hoidosta (syklofosfamidin, doksorubisiinin, teniposidin ja prednisolonin yhdistelmä).

Karsinoidikasvaimet

Tavanomainen annos on 5 miljoonaa IU (3–9 miljoonaa IU) ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä). Jos tauti on edennyt pitkälle, saattaa 5 miljoonan IU:n päivittäinen annos olla tarpeen. Hoito tulee keskeyttää tilapäisesti leikkauksen ajaksi ja joksikin aikaa sen jälkeen. Hoitoa voidaan jatkaa niin kauan, kuin potilaan hoitovaste interferoni alfa-2b:lle säilyy.

Maligni melanooma

Interferoni alfa-2b:tä annetaan induktioidon 20 miljoonaa IU/m² viitenä päivänä viikossa laskimoon neljän viikon ajan. Laskettu annos interferoni alfa-2b:tä lisätään 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteeseen ja annetaan 20 minuutin infuusiona (ks. kohta 6.6). Suositeltu annos ylläpito- ja hoito-annoksena on 10 miljoonaa IU/m² ihon alle kolme kertaa viikossa (joka toinen päivä) 48 viikon ajan.

Jos interferoni alfa-2b-hoidon aikana ilmenee vakavia haittavaikutuksia, hoito tulee keskeyttää tilapäisesti, kunnes oireet ovat hävinneet. Tämä koskee erityisesti tilannetta, jossa granulosyyttien määrä laskee alle $0,5 \times 10^9/l$ tai alaniiniaminotransferaasi/aspartaattiaminotransferaasi (ALAT/ASAT) -arvo nousee suuremmaksi kuin viisi kertaa viitearvon yläraja. Interferoni alfa-2b-hoito aloitetaan uudelleen 50 % pienemmällä annoksella. Jos potilas ei siedä tätäkään annosta, tai granulosyyttien määrä laskee alle $0,25 \times 10^9/l$ tai ALAT/ASAT-arvo nousee suuremmaksi kuin 10 kertaa viitearvon yläraja, interferoni alfa-2b-hoito lopetetaan.

Vaikka suotuisinta (pienintä mahdollista) annosta ei tiedetä, hoidossa tulee käyttää suositeltuja annoksia ja annosmuutokset tulee tehdä edellä mainitun ohjeen mukaisesti, jotta potilas saisi hoidosta täyden kliinisen hyödyn.

IntronA voidaan antaa joko lasisella tai muovisella kertakäyttöisellä injektioruiskulla.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aiempi vakava sydänsairaus, esim. sydämen vajaatoiminta, joka ei ole hallinnassa, äskettäinen sydäninfarkti, vakava rytmihäiriö.
- Vakava munuaisten tai maksan toimintahäiriö; mukaan lukien metastaasin aiheuttama.
- Epilepsia ja/tai vaikea keskushermoston häiriö (ks. kohta 4.4).
- Krooninen hepatiitti, johon liittyy vajaatoimintaa aiheuttava maksakirroosi.
- Krooninen hepatiitti potilailla, jotka saavat tai ovat äskettäin saaneet muuta immunosuppressiivista lääkitystä kuin lyhytaikaista kortikosteroidihoitoa.
- Autoimmuunihepatiitti, aikaisempi autoimmuunisairaus tai immunosuppressiohoito elinsiirtopotilailla.
- Kilpirauhasen sairaus, ellei sitä pystytä tavanomaisella hoidolla pitämään hallinnassa.
- IntronA:n samanaikainen käyttö telbivudiinin kanssa.

Lapset ja nuoret

- Aikaisempi tai nykyinen vakava psyykinen tila, erityisesti vaikea depressio, itsetuhoajatus tai itsemurhayritys.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvetoa, jos IntronA annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset

Vakavia keskushermostovaikutuksia, erityisesti depressiota, itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä, on havaittu joillain potilailla IntronA-hoidon aikana, myös hoidon lopettamisen jälkeen pääasiassa kuuden kuukauden pituisen seurantajakson aikana. Lapsilla ja nuorilla IntronA-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavilla potilailla itsetuhoajatuksia tai itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin kuin aikuisilla potilailla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja hoidon jälkeisen 6 kuukauden seurantavaiheen aikana. Kuten aikuisilla potilailla, lapsilla ja nuorilla ilmeni muitakin psyykkisiä haittavaikutuksia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta). Muitakin keskushermostohäiriöitä kuten aggressiivista käyttäytymistä (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa, kuten murhanhimoisia ajatuksia), kaksisuuntaista mielialahäiriötä, maniaa, sekavuutta ja psyykkisen tilan muutoksia, on havaittu alfainterferoneilla. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jotta havaitaan psyykkisten häiriöiden merkit ja oireet. Mikäli ilmenee edellä mainittuja oireita, lääkärin tulee muistaa näiden ei-toivottujen vaikutusten mahdollinen vakavuus ja sopivan terapeuttisen hoidon tarvetta tulee harkita. Jos psyykkiset oireet jatkuvat tai pahenevat tai havaitaan itsetuhoisia tai murhanhimoisia ajatuksia, on suositeltavaa keskeyttää IntronA-hoito, tarkkailla potilasta ja tarpeen mukaan hoitaa psyykkistä tilaa.

Nykyinen tai aiempi vaikea psyykkinen sairaus:

Jos hoito interferoni alfa-2b:llä katsotaan välttämättömäksi aikuisille potilaille, joilla on tai on ollut vaikea psyykkinen sairaus, hoito tulee aloittaa vasta kun on varmistettu psyykkisen sairauden asianmukainen diagnoosi ja yksilöity hoito.

- Interferoni alfa-2b:n käyttö on kontraindisoitu lapsille ja nuorille, joilla on nykyinen tai aiempi vakava psyykkinen tila (ks. kohta 4.3).

Päihteiden käyttö/väärinkäyttö:

Samanaikainen päihteiden (esim. alkoholin tai kannabiksen) käyttö lisää psyykkisten häiriöiden ilmaantumisen tai pahenemisen riskiä alfainterferonihoitoa saavilla C-hepatiittipotilailla. Jos alfainterferoni katsotaan välttämättömäksi näiden potilaiden hoidossa, psyykkisten sairauksien esiintyminen ja mahdollinen huumaaavien aineiden käyttö on selvitettävä tarkoin ja ne on saatava asianmukaisesti hallintaan ennen hoidon aloittamista. Tarvittaessa potilaan tilan arvioinnissa, hoidossa ja seurannassa on harkittava moniammatillista yhteistyötä mielenterveystyöntekijän tai päihdelääketieteeseen perehtyneen specialistin kanssa. Potilaiden tilaa on seurattava tarkoin hoidon aikana ja myös hoidon päättymisen jälkeen. Jos havaitaan viitteitä psyykkisten häiriöiden tai päihteidenkäytön uusiutumisesta tai ilmaantumisesta, tilanteeseen on puututtava mahdollisimman nopeasti.

Lapset ja nuoret: Pituuskasvu ja kehitys (krooninen C-hepatiitti):

Interferonin (tavallinen ja pegyloitu) ja ribaviriinin jopa 48 viikkoa kestäneen yhdistelmähoidon aikana painon aleneminen ja pituuskasvun hidastuminen olivat yleisiä 3–17-vuotiailla potilailla (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Käytettävissä olevat pitempiaikaiset tiedot lapsista, jotka saivat tavallisen interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa, viittaavat myös huomattavaan kasvun hidastumiseen (> 15 persentiiliin pieneneminen pituuden persentiilissä verrattuna lähtötasoon) 21 %:lla lapsista (n=20), vaikka hoidon lopettamisesta oli kulunut yli 5 vuotta. Näistä lapsista 14:llä oli saatavilla aikuisiän loppupituus ja se osoitti, että 12:lla pituuskasvun vaje oli > 15 persentiiliä lähtötasoon verrattuna, 10–12 vuotta hoidon lopettamisen jälkeen.

Tapauskohtainen hyöty/riskisuhteen arvioiminen lapsilla:

Hoidon oletettua hyötyä pitää punnita huolellisesti suhteessa lapsilla ja nuorilla kliinisissä tutkimuksissa havaittuihin haittoihin (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

- On tärkeää ottaa huomioon, että yhdistelmähoito aiheutti kasvun hidastumista, mikä joillakin potilailla johti odotuspituutta lyhyempään aikuisiän loppupituuteen.
- Riskiä pitää punnita suhteessa lapsen sairauden luonteeseen, kuten sairauden etenemisen merkkeihin (varsinkin fibroosi), samanaikaiseen sairastuvuuteen, joka voi vaikuttaa negatiivisesti sairauden etenemiseen (kuten samanaikainen HIV-infektio) sekä myös vastetta ennustaviin tekijöihin (HCV:n genotyyppi ja virusmäärä).

Jos mahdollista, lasta tulee hoitaa vasta puberteetin kasvupyrähdyksen jälkeen, jotta kasvun hidastumisen riski pienenee. Pitkäaikaisvaikutuksista seksuaaliseen kypsymiseen ei ole tietoa.

Yliherkkäysreaktiot

Akutteja yliherkkäysreaktioita (esim. urtikaria, angioödeema, bronkokonstriktio, anafylaksi) interferoni alfa-2b:lle on havaittu harvoin IntronA:n annon yhteydessä. Sellaisen ilmetessä on lääkkeen anto keskeytettävä ja aloitettava asianmukainen hoito. Ohimenevät ihottumat eivät vaadi hoidon keskeyttämistä.

Haittavaikutukset mukaan lukien veren hyytymisajan pidentyminen ja maksan toimintahäiriöt

Jos kohtalaisia tai vaikeita haittavaikutuksia ilmenee, saattaa olla tarpeen muuttaa potilaan annosta ja joissakin tapauksissa lopettaa IntronA-lääkitys. IntronA lisää maksan toiminnan heikkenemisen sekä kuoleman vaaraa kirroosipotilailla.

IntronA-hoito tulee keskeyttää kroonista hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla ilmenee maksan vajaatoimintaan viittaavaa veren hyytymisajan pidentymistä.

Jos potilaalla ilmenee häiriöitä maksan toiminnassa IntronA-hoidon aikana, häntä tulee seurata huolellisesti ja lopettaa lääkitys, jos oireet tai muutokset pahenevat. Maksaentsyymejä ja maksan toimintaa on tarkkailtava huolellisesti kirroosipotilailla.

Verenpaineen lasku

Hoitoa vaativaa verenpaineen laskua saattaa ilmetä IntronA-hoidon aikana ja kahden vuorokauden kuluessa hoidon lopetuksesta.

Riittävän nesteytyksen tarve

Potilaan nestetasapainosta on huolehdittava IntronA-hoidon aikana, koska joillakin potilailla on havaittu nestevajauksesta johtuvaa verenpaineen laskua. Nesteen anto saattaa olla tarpeen.

Kuume

Vaikka kuume saattaa liittyä interferonihoidon haittavaikutuksena yleisesti esiintyvään flunssankaltaiseen oireyhtymään, on muut mahdolliset jatkuvan kuumeen syyt poissuljettava.

Potilaat, joilla on yleistilaa heikentävä sairaus

IntronA:a tulee antaa varoen sellaisille potilaille, joilla on jokin yleistilaa heikentävä sairaus, kuten aiempi keuhkosairaus (esim. krooninen obstrukttiivinen keuhkosairaus) tai diabetes, johon liittyy ketoositaipumus. Varovaisuutta tulee noudattaa myös hoidettaessa potilaita, joilla on ilmennyt hyytymishäiriöitä (esim. laskimoveritulpat, keuhkoembolia) tai vaikeaa myelosuppressiota.

Keuhko-oireet

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumoniaa, joista osa on toisinaan johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla, IntronA mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useimmin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.5). Jos potilaalle ilmaantuu kuumetta, yskää, hengenahdistusta tai muita hengitystieoireita, on syytä ottaa thorax-kuva. Jos kuvassa näkyy keuhkoinfiltraatteja tai merkkejä keuhkojen toiminnan huononemisesta, potilasta on seurattava tarkoin ja tarvittaessa keskeytettävä alfainterferonihoito. Yllä mainittu ilmiö on useammin ilmennyt hoidettaessa kroonista C-hepatiittia alfainterferonilla, mutta sitä on havaittu myös alfainterferonilla hoidetuilla syöpäpotilailla. Alfainterferonihoidon välitön lopettaminen ja kortikosteroidivalmisteiden käyttö voi johtaa keuhko-oireiden häviämiseen.

Silmiin liittyvät haittavaikutukset

Silmiin liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8) mukaan lukien verkkokalvon verenvuotoja, pumpuliläiskiä, seroosia verkkokalvon irtaumia ja verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeumia on harvinaisina raportoitu alfainterferoneilla hoidetuilla. Kaikkien potilaiden silmät on syytä tutkia ennen hoidon aloitusta. Jos potilas IntronA-hoidon aikana valittaa näöntarkkuuden heikkenemistä, muutoksia näkökentässä tai muita silmäoireita, on hänen silmänsä tutkittava pikaisesti ja perin pohjin. On suositeltavaa ajoittain tutkia erityisesti niiden IntronA-hoitoa saavien potilaiden silmät, joilla on retinopatiaan liittyviä sairauksia, kuten diabetes tai korkea verenpaine. IntronA-hoidon lopettamista tulee harkita, jos potilaalle kehittyy uusi tai paheneva silmäsairaus.

Tajunnan tason aleneminen, kooma ja enkefalopatia

Merkittävää tajunnan tason alenemista ja koomaa, myös enkefalopatiaa, on todettu joillakin potilailla. Nämä ovat yleensä olleet iäkkäitä potilaita, joita oli hoidettu suurilla annoksilla. Vaikka oireet ovat yleensä ohimeneviä, joidenkin potilaiden täydellinen toipuminen kesti jopa kolme viikkoa. Suurten IntronA-annosten yhteydessä on hyvin harvoin ilmennyt kouristuskohotuksia.

Potilaat, joilla on ollut sydämen toimintahäiriöitä

IntronA:a saavia aikuisia potilaita, joilla on ollut sydämen vajaatoimintaa, sydäninfarkti ja/tai rytmihäiriöitä ennen hoitoa tai sen aikana, on syytä seurata huolellisesti. Potilailta, joilla on aiempi sydänvika ja/tai joiden syöpä on pitkälle edennyt, on suositeltavaa ottaa EKG ennen hoitoa ja hoidon aikana. Sydämen rytmihäiriöt (ensisijaisesti supraventrikulaariset) vastaavat yleensä tavanomaiseen

hoitoon, mutta joissakin tapauksissa IntronA-hoidon keskeyttäminen saattaa olla välttämätöntä. Ei ole käytettävissä tietoa lapsista ja nuorista, joilla on todettu sydänsairaus.

Hypertriglyseridemia

Hypertriglyseridemiaa ja hypertriglyseridemian pahenemista, toisinaan vakavaa, on havaittu. Sen vuoksi on suositeltavaa tarkkailla lipidiarvoja.

Potilaat, joilla on psoriaasi ja sarkoidoosi

Alfainterferonin on raportoitu pahentavan jo olemassa olevaa psoriaasia ja sarkoidoosia. Sen vuoksi IntronA:n käyttö psoriaasi- tai sarkoidoosipotilaille on suositeltavaa vain, jos hoidosta saatavan hyödyn uskotaan ylittävän mahdolliset haitat.

Munuais- ja maksasiirrännäisten hylkimisreaktiot

Alustavat tulokset viittaavat siihen, että alfainterferoni-hoitoon saattaa liittyä lisääntynyt munuaissiirrännäisen hylkimisreaktioiden määrä. Maksasiirrännäisen hylkimisreaktio on myös raportoitu.

Autovasta-aineet ja autoimmuunisairaudet

Autovasta-aineiden ja autoimmuunisairauden kehittymistä on raportoitu alfainterferonihoitojen aikana. Riski on kohonnut potilailla, jotka ovat alttiita autoimmuunisairauden kehittymiselle. On arvioitava huolellisesti potilaat, joilla ilmenee autoimmuunisairauteen sopivia merkkejä tai oireita. Interferonihoidon jatkamisen hyödyt ja riskit arvioidaan uudelleen (ks. myös kohta 4.4 Krooninen C-hepatiitti, monoterapia (kilpirauhasen poikkeamat) ja kohta 4.8). Vogt-Koyanagi-Haradan (VKH) oireyhtymää on raportoitu kroonisesta C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joita hoidettiin interferonilla. Tämä oireyhtymä on granulomatoosinen tulehduksellinen sairaus, joka vaikuttaa silmiin, kuulojärjestelmään, selkäydinkalvoon ja ihoon. Jos epäillään VKH-oireyhtymää, viruslääkitys tulee lopettaa ja harkita kortikosteroidilääkitystä (ks. kohta 4.8).

Samanaikainen kemoterapia

IntronA:n antaminen yhdessä muiden kemoterapeuttisten aineiden (esim. Ara-C, syklofosfamidi, doksorubisiini, teniposidi) kanssa saattaa lisätä toksisuusriskiä (haittavaikutuksen vakavuutta ja kestoja) ja aiheuttaa hengenvaarallisen tai kuolemaan johtavan haittavaikutuksen. Tässä yhteydessä yleisimmin ilmoitettuja mahdollisesti hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia haittavaikutuksia ovat mukosiitti, ripuli, neutropenia, munuaisten vajaatoiminta ja elektrolyyttihäiriöt. Sekä IntronA:n että samanaikaisesti annettavan kemoterapia-aineen annokset on toksisuusriskin vuoksi arvioitava huolellisesti (ks. kohta 4.5). Kun IntronA-valmistetta käytetään hydroksiurean kanssa, kutaanisen vaskuliitin esiintymistiheys ja vaikeusaste saattavat lisääntyä.

Krooninen C-hepatiitti

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedo, jos IntronA:a annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Kroonisesta C-hepatiittia selvittävissä tutkimuksissa kaikille potilaille tehtiin maksabiopsia ennen tutkimukseen ottamista, mutta tietyissä tapauksissa (ts. genotyypin 2 ja 3 potilailla) hoito on mahdollista aloittaa ilman histologista varmistusta. On syytä selvittää vallitsevat hoitosuositukset maksabiopsian tarpeesta ennen hoidon aloitusta.

Monoterapia

IntronA-hoitoa saaville aikuisille C-hepatiittipotilaille on harvoin kehittynyt kilpirauhasen toimintahäiriöitä, jotka ovat olleet joko vajaa- tai liikatoimintaa. Kliinisissä tutkimuksissa näitä toimintahäiriöitä oli 2,8 %:lla potilaista. Ne saatiin tasapainotettua tavanomaisella kilpirauhaslääkityksellä. Mekanismia, jolla IntronA saattaa muuttaa kilpirauhasen tilaa, ei tunneta. C-hepatiittipotilaiden seerumin TSH-taso on syytä tutkia ennen IntronA-hoidon aloittamista. Jos tämä arvo poikkeaa normaalista, tilanne on korjattava tavanomaisella lääkityksellä. IntronA-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. Jos potilaalle tulee hoidon aikana

kilpirauhashäiriöön viittaavia oireita, on syytä tutkia TSH. Kilpirauhasen toimintahäiriöissä IntronA-hoitoa voidaan jatkaa, jos TSH-taso saadaan lääkityksellä pidetyksi normaalirajoissa. IntronA-hoidon lopettaminen ei yksin riitä palauttamaan hoidon aikana häiriintynyttä kilpirauhasen toimintaa normaaliksi (ks. myös Kilpirauhasen ylimääräinen seuranta erityisesti lapsilla ja nuorilla).

Kilpirauhasen ylimääräinen seuranta erityisesti lapsilla ja nuorilla

Noin 12 %:lla interferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa saaneista lapsista tyreoidaasta stimuloivan hormonin (TSH) pitoisuus kohosi. Toisella 4 %:n joukolla havaittiin ohimenevä aleneminen alle viitearvon. Ennen IntronA-hoidon aloitusta TSH-arvot tulee määrittää. Jos tällöin havaitaan kilpirauhasen toiminnassa jotain poikkeavaa, se tulee hoitaa asianmukaisin menetelmin. IntronA-hoito voidaan aloittaa, jos TSH-arvot voidaan lääkityksellä pitää viitearvojen rajoissa. Interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon aikana on havaittu kilpirauhasen toimintahäiriöitä. Jos havaitaan kilpirauhasen toiminnassa poikkeavuutta, potilaan kilpirauhasen tila arvioidaan ja se hoidetaan kliinisesti tarkoituksenmukaisella tavalla. Lapsia ja nuoria potilaita pitää seurata kolmen kuukauden välein kilpirauhasen toimintahäiriön havaitsemiseksi (esim. TSH).

Samanaikainen HCV/HIV-infektio

Potilailla, joilla on samanaikainen HIV-infektio ja jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista lääkitystä (HAART-hoitoa), saattaa maitohappoasidoosin vaara lisääntyä. On noudatettava varovaisuutta, kun IntronA ja ribaviriini lisätään HAART-hoitoon (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto). Potilailla, jotka saavat IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian riski saattaa lisääntyä.

Potilailla, joilla on samanaikainen infektio ja edennyt kirroosi ja jotka saavat HAART-hoitoa, saattaa hepatiitin dekompensoitumisen ja kuoleman mahdollisuus lisääntyä. Tässä potilasryhmässä pelkän alfa-interferonin tai alfa-interferonin ja ribaviriinin yhdistelmän lisääminen hoitoon saattaa suurentaa riskiä.

Samanaikainen HCV/HBV-infektio

Interferonihoidon aikana on raportoitu B-hepatiitin reaktivaatiota (osa tapauksista vakavien seurauksien) potilailla, joilla on samanaikainen hepatiitti B- ja hepatiitti C -virusinfektio. Tällaisen reaktivaation esiintymistiheys näyttää olevan alhainen.

Kaikille potilaille on tehtävä hepatiitti B -viruksen seulonta ennen kuin C-hepatiitin hoito interferonilla aloitetaan. Potilaita, joilla on samanaikainen hepatiitti B - ja hepatiitti C -infektio, on tarkkailtava ja hoidettava voimassa olevien kliinisten ohjeiden mukaisesti.

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyvät häiriötilat

Hampaisiin ja hampaiden vieruskudokseen liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu IntronA:ta ja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa pitkäaikaisesti. Potilaiden tulee harjata hampaansa huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaansa. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos oksentelua esiintyy, potilasta tulee neuvoa huuhtomaan suunsa huolellisesti oksennuskontauksen jälkeen.

Laboratoriokokeet

Ennen IntronA-hoidon aloittamista ja ajoittain hoidon aikana on syytä tehdä tavanomaiset verikokeet (täydellinen verenkuva ja valkosolujen erittelylaskenta, trombositit, elektrolyytit, maksaentsyymit, seerumin proteiini, bilirubiini ja kreatiniini).

B- ja C-hepatiittipotilaita hoidettaessa laboratoriokokeet suositellaan tehtäväksi viikoilla 1, 2, 4, 8, 12 ja 16 ja sen jälkeen joka toinen kuukausi koko hoidon ajan. IntronA-hoitoa voidaan jatkaa, vaikka ALAT-arvo nousisi yli kaksinkertaiseksi lähtöarvoon verrattuna, jollei maksan vajaatoiminnan merkkejä tai oireita ole todettavissa. Seuraavat maksan toimintakokeet pitää tehdä kahden viikon välein ALAT-arvon ollessa koholla: ALAT, protrombiiniaika, alkalinen fosfataasi, albumiini ja bilirubiini.

Kun hoidetaan malignia melanoomaa sairastavia potilaita, maksan toimintaa ja verenkuvaa tulee seurata viikoittain hoidon induktiovaiheen aikana ja kerran kuukaudessa ylläpito-hoidon aikana.

Vaikutus hedelmällisyyteen

Interferoni saattaa heikentää hedelmällisyyttä (ks. kohdat 4.6 ja 5.3).

Tärkeää tietoa joistakin IntronA:n sisältämistä aineista

Tämä lääkevalmiste sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) 2,5 ml:ssa liuosta ts. se ei sisällä natriumia olennaisesti.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa samanaikaisesti narkoottisia, hypnoottisia tai sedatiivisia lääkeaineita ja IntronA:a.

IntronA:n ja muiden lääkeaineiden yhteisvaikutuksia ei ole täydellisesti tutkittu. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa IntronA:a samanaikaisesti muiden mahdollisesti myelosuppressiivisten lääkeaineiden kanssa.

Interferonit saattavat vaikuttaa oksidatiiviseen metaboliaan. Tämä tulee ottaa huomioon annettaessa samanaikaisesti näin metaboloituvia lääkkeitä, kuten esimerkiksi ksantiinijohdannaisia teofylliiniä tai aminofylliiniä. Tällöin seerumin teofylliinitasoa tulee seurata ja tarvittaessa muuttaa annosta.

Keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja pneumonaa, joista osa on johtanut kuolemaan, on harvoin havaittu alfainterferoneja saaneilla potilailla IntronA mukaan lukien. Etiologiaa ei tunneta. Näitä oireita on esiintynyt useammin käytettäessä shosaikotoa, kiinalaista rohdosvalmistetta, samanaikaisesti alfainterferonin kanssa (ks. kohta 4.4).

IntronA:n antaminen yhdessä muiden kemoterapeuttisten aineiden (esim. Ara-C, syklofosfamidi, doksorubisiini, teniposidi) kanssa saattaa lisätä toksisuusriskiä (haittavaikutuksen vakavuutta ja kestoja) (ks. kohta 4.4).

Katso myös ribaviriinin valmisteyhteenvedo, jos IntronA:a annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonista C-hepatiittia sairastaville potilaille.

Kliininen tutkimus, jossa annettiin telbivudiinia 600 mg vuorokaudessa ja pegyloitua interferoni alfa-2a:ta 180 mikrogrammaa ihon alle kerran viikossa, osoitti, että tähän yhdistelmähoitoon liittyy suurentunut perifeerisen neuropatian kehittymisen riski. Näiden tapahtumien taustalla olevaa mekanismia ei tunneta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.5 telbivudiinin valmisteyhteenvedosta). Telbivudiinin ja interferonien yhdistelmähoitoon turvallisuutta ja tehoa kroonisen B-hepatiitin hoidossa ei myöskään ole osoitettu. Tämän vuoksi IntronA:n ja telbivudiinin samanaikainen käyttö on kontraindisoitu (ks. kohta 4.3).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana. Seerumin estradioli- ja progesteronipitoisuuksien on todettu alentuneen naisilla, joita on hoidettu ihmisen leukosyytti-interferonilla.

IntronA:a tulee antaa varoen hedelmällisessä iässä oleville miehille.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Ribaviriini aiheuttaa vakavia epämuodostumia, jos sitä käytetään raskauden aikana. Naispotilaiden tai IntronA:a yhdessä ribaviriinin kanssa käyttävien miespotilaiden partnerien tulee äärimmäisen tarkasti huolehtia raskauden ehkäisystä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää lääkityksen aikana ja neljän kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Miespotilaiden tai heidän naispartneriensa on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja seitsemän kuukauden ajan hoidon päätyttyä (ks. ribaviriinin valmisteyhteenveto).

Raskaus

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja interferoni alfa-2b:n käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. IntronA:a tulee antaa raskauden aikana ainoastaan, jos lääkkeen mahdollinen hyöty äidille ylittää mahdollisen haitan sikiölle.

Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Ribaviriinihoito on vasta-aiheinen naisilla, jotka ovat raskaana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö valmisteen aineosat äidinmaitoon. Koska imevälle lapselle saattaa aiheutua haittavaikutuksia, imetys pitäisi lopettaa ennen hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaille tulee kertoa, että heille saattaa ilmaantua väsymystä, uneliaisuutta tai sekavuutta IntronA-hoidon aikana ja siksi on suositeltavaa, että he välttäisivät ajamista tai koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Katso ribaviriinin valmisteyhteenvedosta ribaviriinin käyttöön liittyvät haittavaikutukset, jos IntronA:a annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa.

Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita on raportoitu monissa eri indikaatioissa ja erilaisilla annoksilla (annoksesta 6 MIU/m²/viikko karvasoluleukemiassa annokseen 100 MIU/m²/viikko melanoomassa) tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa olivat kuume, väsymys, päänsärky ja lihaskipu. Kuume ja väsymys hävisivät yleensä 72 tunnin kuluessa hoidon keskeyttämisestä tai päättymisestä.

Aikuiset

C-hepatiittipotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa potilaille annettiin IntronA:a joko yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa vuoden ajan. Kaikki tutkimuksissa olleet potilaat saivat IntronA:a 3 MIU kolmesti viikossa. **Taulukossa 1** on esitetty raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheydet (hoidosta aiheutuneet) kliinisissä tutkimuksissa aiemmin hoitamattomilla potilailla, jotka saivat hoitoa vuoden ajan. Haittavaikutusten vaikeusaste oli yleensä lievä tai kohtalainen. **Taulukossa 1** luetellut haittavaikutukset perustuvat kliinisistä tutkimuksista ja markkinoillaoloaikana saatuihin kokemuksiin. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Raportoidut haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa tai markkinoillaoloaikana käytettäessä IntronA:a yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen: Melko harvinainen: Harvinainen: Tuntematon:	Nielutulehdus*, virusinfektio* Bronkiitti, sinuiitti, herpes simplex (resistenssi), riniitti Bakteeri-infektio Keuhkokuume [§] , sepsis B-hepatiitin reaktivaatio HCV/HBV-koinfektiopotilailla
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Leukopenia Trombosytopenia, lymfadenopatia, lymfopenia Aplastinen anemia Puhdas punasoluaplasia, idiopaattinen trombosytopeeninen purppura, tromboottinen trombosytopeeninen purppura
Immuunijärjestelmä[§] Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Sarkoidoosi, sarkoidoosin paheneminen Systeeminen lupus erythematosus, vaskuliitti, nivelreuma (uusi tai paheneva), Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymä, akuutti yliherkkyyssreaktio mukaan lukien urtikaria, angioedeema, bronkokonstriktio, anafylaksi [§]
Umpieritys Yleinen: Hyvin harvinainen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] , kilpirauhasen liikatoiminta [§] Diabetes, diabeteksen paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Ruokahaluttomuus Hypokalsemia, dehydraatio, hyperurikemia, jano Hyperglykemia, hypertriglyseridemia [§] , ruokahalun lisääntyminen
Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Masennus, unettomuus, ahdistus, mielialan horjuvuus*, agitaatio, hermostuneisuus Sekavuus, unihäiriöt, libidon aleneminen Itsetuhoajatukset Itsemurha, itsemurhayritykset, aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), psykoosi mukaan lukien hallusinaatiot Murhanhimoiset ajatukset, mielentilan muutos [§] , mania, kaksisuuntaiset mielialahäiriöt
Hermosto[§] Hyvin yleinen: Yleinen: Melko harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Heitehuimaus, päänsärky, keskittymiskyvyn heikentyminen, suun kuivuminen Vapina, parestesia, hypoestesia, migreeni, punastuminen, uneliaisuus, makuaistin muutokset Perifeerinen neuropatia Serebrovaskulaarinen verenvuoto, serebrovaskulaarinen iskemia, kouristuskohtaus, tajunnan tason lasku, enkefalopatia Mononeuropatiat, kooma [§]

Silmät Hyvin yleinen: Yleinen: Harvinainen: Tuntematon:	Näön sumentuminen Sidekalvotulehdus, epänormaali näkökyky, kyynelrauhaseen häiriö, kipu silmässä Verkkokalvon verenvuodot [§] , retinopatiat (mukaan lukien makulaarinen edeema), verkkokalvovaltimon tai -laskimon tukkeuma [§] , optinen neuritti, papilloedeema, näöntarkkuuden heikkeneminen tai näkökentän muutokset, pumpuliläiskät [§] Seroosi verkkokalvon irtauma
Kuulo ja tasapainoelin Yleinen: Hyvin harvinainen:	Huimaus, tinnitus Kuulon menetys, kuulohäiriö
Sydän Yleinen: Melko harvinainen: Harvinainen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Sydämentykytys, takykardia Sydänpussitulehdus Kardiomyopatia Sydäninfarkti, sydäniskemia Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, perikardiaalinen effuusio, rytmihäiriö
Verisuonisto Yleinen: Hyvin harvinainen:	Hypertensio Perifeerinen iskemia, hypotensio [§]
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Hengenahdistus*, yskä* Nenäverenvuoto, hengitykseen liittyvä häiriö, nenän tukkoisuus, rinorrea, kuiva yskä Keuhkoinfilaatit [§] , pneumoniitti [§] Keuhkofibroosi, keuhkoverenpainetauti [#]
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen: Tuntematon:	Pahoinvointi/oksentelu, vatsakipu, ripuli, suutulehdus, dyspepsia Haavainen suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, kielitulehdus, ientulehdus, ummetus, löysät ulosteet Pankreatiitti, iskeeminen koliitti, haavainen koliitti, verenvuoto ikenistä Hampaan vieruskudoksen häiriö (ei muuten spesifioitu), hampaan häiriö (ei muuten spesifioitu) [§] , kielen pigmentaatio
Maksa ja sappi Yleinen: Hyvin harvinainen:	Hepatomegalia Hepatotoksisuus (myös fataali)
Iho ja ihonalainen kudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Alopesia, kutina*, ihon kuivuminen*, ihottuma*, lisääntynyt hikoilu Psoriaasi (uusi tai paheneva) [§] , makulopapulaarinen ihottuma, punoittava ihottuma, ekseema, eryteema, ihon häiriö Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme
Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu Niveltulehdus Rabdomyolyyysi, myosiitti, jalkakrampit, selkäkipu

Munuaiset ja virtsatiet Yleinen: Hyvin harvinainen:	Lisääntynyt virtsaamistarve Munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta, nefroottinen oireyhtymä
Sukupuolielimet ja rinnat Yleinen:	Amenorrea, kipu rinnoissa, dysmenorrea, menorragia, kuukautishäiriöt, emättimen häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen: Yleinen: Hyvin harvinainen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio*, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , flunssan kaltaiset oireet [§] , astenia, ärtyisyys, rintakipu, huonovointisuus Pistokohdan kipu Pistokohdan nekroosi, kasvojen turvotus
Tutkimukset Hyvin yleinen:	Painon aleneminen

*Nämä tapahtumat olivat yleisiä vain käytettäessä IntronA:a yksin

[§]Ks. kohta 4.4

[#]Interferonivalmisteita koskeva luokkavaikutus, ks. keuhkoverenpainetauti-kohta jäljempänä

Näitä haittavaikutuksia on raportoitu myös käytettäessä IntronA:a yksin.

C-hepatiitin hoidon yhteydessä havaitut haittavaikutukset ovat samoja, joita on raportoitu käytettäessä IntronA:a muissa indikaatioissa. Niiden esiintymistiheyden havaittiin odotetusti jonkin verran lisääntyvän annosriippuvasti. Esimerkiksi tutkimuksessa, jossa annettiin suuria annoksia IntronA:a adjuvanttihoitona melanoomapotilaille, väsymystä, kuumetta, lihaskipua, neutropeniaa/anemiaa, ruokahaluttomuutta, pahoinvointia ja oksentelua, ripulia, vilunväreitä, vilustumisen kaltaisia oireita, masentuneisuutta, hiustenlähtöä, makuaistin muutoksia ja huimausta havaittiin enemmän kuin C-hepatiittitutkimuksissa. Myös haittavaikutusten vaikeusaste lisääntyi käytettäessä suuria annoksia (WHO:n asteikot 3 ja 4, 66 %:lla ja 14 %:lla potilaista) verrattuna lievään ja kohtalaiseen vaikeusasteeseen, jotka yleensä liittyivät pienempiin annoksiin. Haittavaikutukset saatiin yleensä hallintaan annosta mukauttamalla.

Kardiovaskulaariset haittavaikutukset varsinkin rytmihäiriöt, näyttivät useimmiten liittyvän potilaan aiempaan kardiovaskulaariseen sairauteen ja edeltävään kardiotoksiseen lääkitykseen (ks. kohta 4.4). Kardiomyopatiaa, joka voi olla ohimenevää kun alfainterferonihoito lopetetaan, on harvoin ilmennyt sellaisilla potilailla, joilla ei ole aikaisemmin todettu sydänsairautta (ks. kohta 4.4).

Alfainterferonivalmisteiden yhteydessä on ilmoitettu keuhkoverenpainetautitapauksia etenkin potilailta, joilla on sen riskitekijöitä (kuten porttilaskimon hypertensio, HIV-infektio, kirroosi). Tapauksia ilmoitettiin eri ajankohtina, yleensä useita kuukausia alfainterferonihoidon aloittamisen jälkeen.

Useita erilaisia autoimmuunisairauksia ja immuunivälitteisiä sairauksia on raportoitu alfainterferoneilla, mukaan lukien kilpirauhasen sairaudet, systeeminen lupus erythematosus, nivelreuma (uusi tai paheneva), idiopaattinen ja tromboottinen trombosytopeeninen purpura, vaskuliitti, neuropatiat mukaan lukien mononeuropatiat (ks. myös kohta 4.4).

Useimmiten ilmoitettuja kliinisesti merkittäviä laboratorioarvojen muutoksia, erityisesti yli 10 miljoonan IU:n päiväannoksilla, ovat granulosityttien ja valkosolujen määrän sekä hemoglobiinitason ja verihiutaleiden määrän lasku, alkalisen fosfataasin, laktaattidehydrogenaasin (LDH), seerumin kreatiniinin ja ureatypen nousu. Kohtalaista ja yleensä korjautuvaa pansytopeniaa on raportoitu. Maksaentsyymien (ASAT ja ALAT) nousua on havaittu joillakin potilailla, jotka eivät sairasta hepatiittia, mutta myös joillakin kroonista B-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla viruksen DNA on havaittu.

Lapset ja nuoret

Krooninen C-hepatiitti -Yhdistelmähoito ribaviriinin kanssa

Kaikkiaan 118 lapsella ja nuorella (3–16-vuotiaalla) potilaalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 6 % keskeytti hoidon haittavaikutuksien vuoksi. Yleensä haittavaikutusprofiili oli tässä rajatussa lasten ja nuorten ryhmässä samanlainen kuin aikuisilla, vaikkakin lapsipotilaiden kohdalla on lisäksi huolena kasvun hidastuminen, sillä hoidon aikana havaittiin pituuskasvun persentiilin (keskimääräisen persentiilin pieneneminen 9 persentiiliä) ja painon persentiilin (keskimääräisen persentiilin pieneneminen 13 persentiiliä) pieneneminen. Viisi vuotta kestäneessä hoidon jälkeisessä pitkäaikaisseurannassa 44. persentiili lapsista oli saavuttanut keskipituuden, joka oli alle normaaliväestön mediaanin ja pienempi kuin normaaliväestön lähtötilanteen keskipituus (48. persentiili). Kahdellakymmenellä lapsella 97:stä (21 %) pituuskasvu hidastui yli 15 persentiiliä ja näistä 10 lapsella 20:stä pituuskasvu hidastui yli 30 persentiiliä hoidon aloittamisen ja pitkäaikaisseurannan (jopa 5 vuotta) lopun välillä. Näistä lapsista 14:llä oli saatavilla aikuisiän loppupituus ja se osoitti, että 12:lla pituuskasvun vaje oli > 15 persentiiliä lähtötasoon verrattuna, 10–12 vuotta hoidon lopettamisen jälkeen. IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoon (jopa 48 viikkoa) aikana havaittiin kasvun hidastumista, mikä joillakin potilailla johti odotuspituutta lyhyempään aikuisiän loppupituuteen. Erityisesti keskipituuden persentiilin pieneneminen lähtötilanteesta pitkäaikaisseurannan loppuun oli huomattavinta esipuberteetti-ikäisillä lapsilla (ks. kohta 4.4).

Lisäksi itsetuhoajatuksia ja itsemurhayrityksiä raportoitiin useammin lapsilla kuin aikuisilla (2,4 % vs. 1 %) hoidon aikana ja 6 kuukauden seuranta-aikana hoidon jälkeen. Kuten aikuisillakin potilailla lapsilla ja nuorilla esiintyi muita psyykkisiä haittapahtumia (esim. masennusta, mielialan horjuvuutta ja uneliaisuutta) (ks. kohta 4.4). Myös pistokohdan häiriöt, kuume, ruokahaluttomuus, oksentelu ja tunne-elämän epävakaisuus olivat yleisempiä lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla. Annoksen muuttaminen oli tarpeen 30 %:lla potilaista, useimmin anemian tai neutropenian vuoksi.

Taulukossa 2 on lueteltu lapsilla ja nuorilla kahdessa kliinisessä monikeskustutkimuksessa raportoidut haittavaikutukset. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Hyvin yleiset ja yleiset haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa lapsilla ja nuorilla, jotka saivat IntronA- ja ribaviriiniyhdistelmähoitoa	
Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset
Infektiot Hyvin yleinen: Yleinen:	Virusinfektio, nielutulehdus Sieni-infektio, bakteeri-infektio, keuhkoinfektio, välikorvatulehdus, hampaan absessi, herpes simplex, virtsatieinfektio, emätintulehdus, maha-suolitulehdus
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polypit) Yleinen:	Neoplasma (määrittelemätön)
Veri ja imukudos Hyvin yleinen: Yleinen:	Anemia, neutropenia Trombosytopenia, lymfadenopatia
Umpieritys Hyvin yleinen: Yleinen:	Kilpirauhasen vajaatoiminta [§] Kilpirauhasen liikatoiminta [§] , virilismi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Hyvin yleinen: Yleinen:	Ruokahaluttomuus Hypertriglyseridemia [§] , hyperurikemia, ruokahalun lisääntyminen

Psyykkiset häiriöt[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus Itsetuhoajatukset, aggressiivinen reaktio, sekavuus, käytöshäiriö, agitaatio, unissakävely, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unihäiriöt, epänormaalit unet, apatia
Hermosto[§] Hyvin yleinen: Yleinen:	Päänsärky, heitehuimaus Hyperkinesia, vapina, dysfonia, parestesia, hypoestesia, hyperestesia, keskittymiskyvyn heikentyminen, uneliaisuus
Silmät Yleinen:	Sidekalvotulehdus, kipu silmässä, epänormaali näkökyky, kyynelrauhanen häiriö
Verisuonisto Yleinen:	Punastuminen, kalpeus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Yleinen:	Hengenahdistus, takypnea, nenäverenvuoto, yskä, nenän tukkoisuus, nenän ärsytys, rinorrea, aivastelu
Ruoansulatuselimistö Hyvin yleinen: Yleinen:	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu Suun haavauma, haavainen suutulehdus, suutulehdus, kipu oikealla kyljessä, dyspepsia, kielitulehdus, ruokatorven refluksi, peräsuolen häiriö, maha-suolihäiriö, ummetus, löysät ulosteet, hammassärky, hampaan häiriö
Maksa ja sappi Yleinen:	Epänormaali maksan toiminta
Iho ja ihonalainen kudος Hyvin yleinen: Yleinen:	Alopesia, ihottuma Valoherkkyysreaktio, makulopapulaarinen ihottuma, ekseema, akne, ihon häiriö, kynnen häiriö, ihon värjäytyminen, kutina, ihon kuivuminen, eryteema, mustelmat, lisääntynyt hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos Hyvin yleinen:	Nivelkipu, lihaskipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Munaiset ja virtsatiet Yleinen:	Kastelu, virtsaamishäiriö, virtsankarkailu
Sukupuolielimet ja rinnat Yleinen:	<u>Naispuoliset:</u> amenorrea, menorragia, kuukautishäiriö, emättimen häiriö <u>Miespuoliset:</u> kipu kiveksissä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Hyvin yleinen: Yleinen:	Pistokohdan tulehdus, pistokohdan reaktio, väsymys, vilunväreet, kuume [§] , influenssan kaltaiset oireet [§] , huonovointisuus, ärtyneisyys Rintakipu, astenia, turvotus, kipu pistokohdassa
Tutkimukset Hyvin yleinen:	Kasvun hidastuminen (pituuden ja/tai painon kehityksen hidastuminen ikään nähden) [§]
Vammat ja myrkytykset Yleinen:	Ihon laseraatio

[§]Ks. kohta 4.4

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ei ole raportoitu yliannostustapauksia, jotka olisivat johtaneet akuutteihin kliinisiin manifestaatioihin. Kuten minkä tahansa farmakologisesti aktiivisen aineen ollessa kyseessä, oireenmukainen hoito ja potilaan elintoimintojen huolellinen seuranta on aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: interferoni alfa-2b, ATC-koodi: L03A B05.

IntronA sisältää yhdistelmä-DNA-tekniikalla tuotettua steriiliä, stabiilia, erittäin puhdasta alfa-2b-interferonia. Rekombinantti alfa-2b-interferoni on vesiliukoinen proteiini, jonka molekyylipaino on noin 19 300 daltonia. Interferoni tuotetaan *E. coli* kloonissa, johon on plasmidissa siirretty ihmisen valkosoluista peräisin oleva interferoni alfa-2b -geeni.

IntronA:n teho ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU). 1 mg rekombinantti alfa-2b-interferoniproteiinia vastaa $2,6 \times 10^8$ IU. Kansainväliset yksiköt määritetään vertaamalla interferoni alfa-2b:n tehoa Maailman terveysjärjestön määrittelemään kansainväliseen ihmisen leukosyytti-interferonin referenssivalmisteeseen.

Interferonit ovat pieniä proteiinimolekyyliä, joiden molekyylipaino on 15 000–21 000 daltonia. Solut tuottavat ja erittävät niitä virusinfektioissa tai erilaisten synteettisten ja biologisten aineiden vaikutuksesta. Interferoneja on tunnistettu kolme pääryhmää: alfa, beeta ja gamma. Mikään näistä pääryhmistä ei ole homogeeninen ja ne voivat sisältää useita erilaisia molekyylityyppejä. Nykyisin tunnetaan yli 14 geneettisesti erilaista humaanin alfa-interferonia. IntronA on luokituksestaan rekombinantti interferoni alfa-2b.

Interferonien vaikutus perustuu niiden sitoutumiseen erityisiin solukalvon reseptoreihin. Ihmisen lymfoblastoidisolusta (Daudi-solut) eristetyt interferonireseptorit ovat erittäin epäsymmetrisiä proteiineja. Ne ovat selektiivisiä ihmisen interferoneille, mutta eivät hiiren interferoneille, mikä näyttäisi osoittavan, että ne ovat lajispesifisiä. Muilla interferoneilla tehty tutkimukset ovat osoittaneet lajispesifisyyttä. Kuitenkin ihmisen tyypin 1 interferonit saavat aikaan farmakodynaamisen vaikutuksen eräissä apinalajeissa esim. reesus-apinoissa.

Useiden tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että sitouduttuaan solukalvoon interferoni käynnistää monimutkaisen solunsisäisten tapahtumien sarjan, johon sisältyy myös tiettyjen entsyymien induktio. Arvelaan, että tämä prosessi ainakin osittain saa aikaan solujen eri vasteet interferonille, jolloin virusten replikaatio estyy virusten infektoimissa soluissa ja solujen proliferaatio hidastuu. Makrofagien fagosyyttisen aktiivisuuden lisääntyminen ja lymfosyyttien kohdesoluille spesifisen sytotoksisuuden kasvu kuvastavat immuunivastetta säätelevien toimintojen tehostumista. Nämä vaikutukset tai jokin niistä voivat olla osallisina interferonin terapeuttisissa vaikutuksissa.

Rekombinantti interferoni alfa-2b:llä on tutkimuksissa todettu antiproliferatiivisia vaikutuksia sekä eläin- että ihmisluviljelmässä ja eläimiin istutetuissa ihmisen kasvainsiirteissä. *In vitro* sillä on havaittu merkittävä immuunivastetta säätelevä vaikutus.

Rekombinantti interferoni alfa-2b estää myös virusten replikaation *in vitro* sekä *in vivo*. Vaikka rekombinantti interferoni alfa-2b:n tarkkaa antiviraalista vaikutusmekanismia ei tunneta, se näyttää muuttavan isäntäsolun metaboliaa. Tämä estää virusten replikaation tai sen jo tapahduttua infektiokykyisten virusten pääsyn solusta.

Krooninen B-hepatiitti

Nykyiset kliiniset kokemukset potilailla, jotka ovat olleet interferoni alfa-2b-hoidossa 4–6 kuukauden ajan, osoittavat, että hoito saattaa aiheuttaa seerumin HBV-DNA:n häviämisen. Maksan solukuvassa on havaittu paranemista. Niillä aikuispotilailla, joilla todettiin HBeAg:n ja HBV-DNA:n häviäminen, havaittiin merkittävää vähentymistä sairastuvuudessa ja kuolleisuudessa.

Interferoni alfa-2b:tä (6 miljoonaa IU/m² kolmesti viikossa kuuden kuukauden ajan) on annettu kroonista aktiivista B-hepatiittia sairastaville lapsille. Metodisista puutteista johtuen tehoa ei voitu osoittaa. Interferoni alfa-2b:tä saaneilla lapsilla havaittiin lisäksi pituuskasvun hidastumista ja muutamalla potilaalla masennustila.

Krooninen C-hepatiitti aikuisilla potilailla

Aikuisilla potilailla, jotka saivat interferonia yhdessä ribaviriinin kanssa, pitkäkestoinen vaste oli 47 %. Pegyloidun interferonin ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla on osoitettu parempi teho (pitkäkestoinen vaste 61 % saavutettiin aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa, jossa ribaviriinin annos oli suurempi kuin 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

IntronA:n käyttöä yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa on tutkittu neljässä satunnaistetussa faasi III:n kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli 2552 kroonista C-hepatiittia sairastavaa potilasta, joita ei ollut aiemmin hoidettu interferonilla. Tutkimuksissa verrattiin yksin käytetyn IntronA:n tehoa sen käyttöön yhdessä ribaviriinin kanssa. Teho määriteltiin pitkäkestoisena virologisena hoitovasteena 6 kuukautta hoidon päättymisestä. Tutkimuksiin otettiin potilaita, joilla oli krooninen C-hepatiitti, joka oli varmistettu positiivisella HCV-RNA polymeraasi-ketjureaktiomäärityksellä (PCR) (> 100 kpl/ml), histologisesti krooniseen hepatiittiin sopiva maksabiopsialöydös, kun krooniselle hepatiitille ei ole muita aiheuttajia, sekä poikkeava seerumin ALAT.

IntronA annettiin 3 MIU:n annoksina kolmesti viikossa yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Suurin osa näissä kliinisissä tutkimuksissa olleista potilaista sai hoitoa vuoden ajan. Kaikkien potilaiden tilaa tarkkailtiin hoidon päättymisen jälkeen vielä kuusi kuukautta, jotta voitiin määrittää pitkäkestoinen virologinen vaste. **Taulukossa 3** on esitetty pitkäkestoiset virologiset hoitovasteet eri hoitoryhmissä, joissa potilaita hoidettiin vuoden ajan joko pelkällä IntronA:lla tai yhdessä ribaviriinin kanssa (kaksi tutkimusta).

IntronA:n antaminen yhdessä ribaviriinin kanssa kroonisen C-hepatiitin hoidossa nosti aiemmin hoitamattomilla potilailla IntronA:n tehon vähintään kaksinkertaiseksi. HCV:n genotyyppi ja lähtötilanteen virusmäärä ovat ennustavia tekijöitä, joiden tiedetään vaikuttavan hoitovasteeseen. IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoidon parempi vaste verrattuna pelkkään IntronA:an säilyi kaikissa alaryhmissä. IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoidolla saatava suhteellinen hyöty on erityisen merkittävä kaikkien vaikeimmin hoidettavien potilaiden alaryhmässä (genotyyppi 1 ja korkea virusmäärä) (**taulukko 3**).

Näissä tutkimuksissa hoitovaste lisääntyi hoitomyöntyvyyden mukana. Potilailla, jotka saivat IntronA:a yhdessä ribaviriinin kanssa ja vähintään 80 % heille suunnitellusta hoidosta, pitkäkestoinen vaste kuuden kuukauden kuluttua vuoden pituisen hoidon jälkeen oli genotyyppistä riippumatta parempi kuin niillä potilailla, jotka saivat alle 80 % suunnitellusta hoidosta (56 % vs. 32 % tutkimuksessa C/198-580).

Taulukko 3 Pitkäkestoinen virologinen vaste yhdistelmähoidolla IntronA + ribaviriini (hoitoaika yksi vuosi) genotyypin ja virusmäärän mukaan

HCV genotyyppi	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Kaikki genotyypit	16 %	41 %	47 %
Genotyyppi 1	9 %	29 %	33 %
Genotyyppi 1 ≤ 2 miljoonaa kpl/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyyppi 1 > 2 miljoonaa kpl/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyyppi 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MIU kolmesti viikossa)

I/R IntronA (3 MIU kolmesti viikossa) + ribaviriini (1000/1200 mg/vrk)

Potilaat, joilla samanaikainen HCV/HIV-infektio

Kaksi tutkimusta on tehty potilailla, joilla on samanaikaisesti HCV- ja HIV-infektio. Kaiken kaikkiaan molemmissa tutkimuksissa potilaat, jotka saivat IntronA:a sekä ribaviriinia, saivat vähemmän todennäköisesti hoitovasteen kuin potilaat, jotka saivat pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia. Hoitovasteet molemmissa tutkimuksissa on esitetty **taulukossa 4**. Tutkimus 1 (RIBAVIC; P01017) oli satunnaistettu monikeskustutkimus, johon otettiin 412 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (1,5 µg/kg/viikko) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) tai IntronA:a (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800 mg/vrk) 48 viikon ajan. Tämän jälkeen oli 6 kuukauden seurantavaihe. Tutkimus 2 (P02080) oli satunnaistettu, yhden keskuksen tutkimus, johon otettiin 95 aiemmin hoitamattomaa, kroonista C-hepatiittia sairastavaa aikuista potilasta, joilla oli samanaikaisesti HIV-infektio. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä (100 tai 150 µg/viikko painon mukaan) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan) tai IntronA:a (3 MIU kolmesti viikossa) ja ribaviriinia (800–1200 mg/vrk painon mukaan). Hoidon kesto oli 48 viikkoa ja seurantavaihe 6 kuukautta, paitsi genotyypeissä 2 ja 3 sekä virusmäärällä < 800 000 IU/ml (Amplicor), jolloin potilaita hoidettiin 24 viikkoa ja seurantavaihe oli 6 kuukautta.

Taulukko 4 Pitkäkestoinen virologinen hoitovaste genotyypin mukaan, kun samanaikaista HCV/HIV-infektiota sairastavia potilaita on hoidettu IntronA:lla ja ribaviriinilla tai pegyloidulla interferoni alfa-2b:llä ja ribaviriinilla						
	Tutkimus 1¹			Tutkimus 2²		
	pegyloitu interferoni alfa-2b (1,5 µg/kg/viikko) + ribaviriini (800 mg)	IntronA (3 MIU TIW) + ribaviriini (800 mg)	p-arvo ^a	pegyloitu interferoni alfa-2b (100 tai 150 ^c µg/viikko) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	IntronA (3 MIU TIW) + ribaviriini (800–1200 mg) ^d	p-arvo ^b
Kaikki	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyyppi 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyyppi 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miljoona kansainvälistä yksikköä; TIW = kolmesti viikossa.

a: p-arvo määritetty Cochran-Mantel Haenszel khiin neliötestillä.

b: p-arvo määritetty khiin neliötestillä.

c: koehenkilöt < 75 kg saivat 100 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja koehenkilöt ≥ 75 kg saivat 150 µg/viikko pegyloitua interferoni alfa-2b:tä.

d: ribaviriinin annos oli 800 mg potilaille < 60 kg, 1000 mg potilaille 60–75 kg, ja 1200 mg potilaille > 75 kg.

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

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

Relapsipotilaat

Yhteensä 345 alfainterferoni-relapsipotilasta hoidettiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa pelkällä IntronA:lla tai yhdessä ribaviriinin kanssa. Näillä potilailla ribaviriinin yhdistäminen IntronA-hoitoon nosti IntronA:n tehon jopa 10-kertaiseksi kroonisen C-hepatiitin hoidossa (48,6 % vs. 4,7 %). Tehon lisääntymiseen liittyi seerumin HCV:n häviäminen (< 100 kpl/ml mitattuna PCR:lla), maksan tulehduksen lieveneminen ja ALAT-arvon normalisoituminen, ja se säilyi vielä 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

Tiedot pitkäaikaistehosta

1071 potilasta otettiin mukaan laajaan tutkimukseen heidän saatuaan aiemmassa tutkimuksessa ensin joko pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä tai pegyloimatonta interferoni alfa-2b:tä yhdessä ribaviriinin kanssa. Tutkimuksessa arvioitiin pitkäkestoisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määritettiin jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen. 462 potilasta oli pitkäaikaisseurannassa vähintään 5 vuotta ja vain 12:lla pitkäkestoisen hoitovasteen saaneella potilaalla 492:sta tauti uusiutui tutkimusaikana.

Kaplan-Meier-estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden kaikilla potilailla on 97 % (95 %:n luottamusväli 95–99 %).

Pitkäkestoinen hoitovaste, kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan pegyloimattomalla interferoni alfa-2b:llä (ribaviriinin kanssa tai ilman) johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksatulehduksen häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen paranemisen. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

Krooninen C-hepatiitti lapsilla ja nuorilla

Lapsilla ja nuorilla on tehty kolme kliinistä tutkimusta; kaksi tavanomaisella interferonilla ja ribaviriinilla sekä yksi pegyloidulla interferonilla ja ribaviriinilla. Potilaat, jotka saivat IntronA:a yhdessä ribaviriinin kanssa, saivat vähemmän todennäköisesti vasteen kuin ne potilaat, jotka saivat pegyloitua interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriinia.

3–16-vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA on havaittavissa (keskuslaboratorion laskemana tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä

käyttäen), tehtiin kaksi kliinistä monikeskustutkimusta. Potilaat saivat IntronA:a 3 MIU/m² kolmesti viikossa ja ribaviriinia 15 mg/kg vuorokaudessa yhden vuoden ajan ja sen jälkeen oli 6 kuukauden seurantajakso. Tutkimuksiin otettiin yhteensä 118 potilasta; 57 % oli miespuolisia, 80 % valkoihoisia ja 78 %:lla oli genotyyppi 1. 64 % oli iältään 12-vuotiaita tai nuorempia. Potilailla oli pääosin lievä tai kohtalaisen vaikea C-hepatiitti. Kahdessa monikeskustutkimuksessa pitkäkestoiset virologiset vasteet lapsilla ja nuorilla olivat samanlaiset kuin aikuisilla. Koska näissä kahdessa monikeskustutkimuksessa puuttuu tieto lapsista, joilla taudin eteneminen on vakava, sekä johtuen haittavaikutusten mahdollisuudesta, ribaviriinin ja interferoni alfa-2b:n yhdistelmähoidon hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 4.8).

Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 5**.

Taulukko 5 Pitkäkestoinen virologinen vaste aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla	
	IntronA 3 MIU/m² kolmesti viikossa + ribaviriini 15 mg/kg/vrk
Kokonaisvaste ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotyyppi 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyyppi 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Potilaiden määrä (%)

^a Määritettynä HCV-RNA-arvo alle havaitsemisrajan, kun käytettiin tutkimuspohjaista RT-PCR-testiä hoidon lopussa sekä seurantajakson aikana.

Tiedot pitkäaikaistehosta

97 kroonista C-hepatiittia sairastavaa lasta ja nuorta osallistui tavanomaisella interferonilla tehtyjen monikeskustutkimusten jälkeen 5 vuoden pituiseen ei-kokeelliseen pitkäaikaisseurantatutkimukseen. Tutkimuksen kävi loppuun 70 % (68/97) osallistuneista potilaista, joista 75 %:lla (42/56) saatiin pitkäkestoinen hoitovaste. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida vuosittain pitkäkestoisen virologisen hoitovasteen pysyvyyttä sekä määrittää jatkuvan virusnegatiivisuuden merkitys kliiniseen tulokseen potilailla, joilla oli pitkäkestoinen hoitovaste 24 viikon kuluttua 48 viikkoa kestäneen interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon jälkeen. Yhtä lukuun ottamatta kaikilla lapsilla ja nuorilla pitkäkestoinen virologinen vaste säilyi pitkäaikaisseurannassa interferoni alfa-2b- ja ribaviriinihoidon päättymisen jälkeen. Kaplan-Meier -estimaatti pitkäkestoisen hoitovasteen jatkumiselle yli 5 vuoden on 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] lapsilla ja nuorilla, jotka saivat interferoni alfa-2b:tä ja ribaviriiniä. Lisäksi 98 %:lla (51/52) tutkimukseen osallistuneista potilaista, joilla ALAT-arvot olivat normaalit seurantajakson viikolla 24, ALAT-arvot säilyivät normaaleina viimeisellä käynnillä.

Pitkäkestoinen hoitovaste (SVR), kun kroonista C-hepatiittia hoidetaan pegyloimattomalla interferoni alfa-2b:llä yhdessä ribaviriinin kanssa johtaa viruksen pitkäkestoiseen puhdistumaan ja aikaansaa maksainfektiön häviämisen sekä kroonisen C-hepatiitin kliinisen ”paranemisen”. Tämä ei kuitenkaan poissulje maksatapahtumien ilmaantumista potilailla, joilla on kirroosi (mukaan lukien maksasyöpä).

Tulokset pegyloidulla interferoni alfa-2b:llä ja ribaviriinilla tehdystä kliinisestä tutkimuksesta

3–17-vuotiailla lapsilla ja nuorilla kompensoitunutta kroonista C-hepatiittia sairastavilla potilailla, joilla HCV-RNA oli havaittavissa, tehtiin monikeskustutkimus. Potilaat saivat peginterferoni alfa-2b:tä 60 µg/m² sekä ribaviriinia 15 mg/kg vuorokaudessa kerran viikossa 24 tai 48 viikon ajan riippuen HCV:n genotyypistä ja lähtötason virusmäärästä. Kaikkia potilaita seurattiin 24 viikkoa hoidon jälkeen. Hoitoa sai yhteensä 107 potilasta, joista 52 % oli naisia, 89 % valkoihoisia, 67 %:lla oli genotyyppi I ja 63 % oli iältään alle 12-vuotiaita. Lapsipotilailla oli pääosin lievä tai keskivaikea C-hepatiitti. Koska tiedot puuttuvat lapsista, joilla taudin eteneminen on vaikeaa, sekä johtuen haittavaikutusten mahdollisuudesta, peginterferoni alfa-2b:n ja ribaviriinin yhdistelmähoidon hyöty/haitta-suhdetta on tarkoin punnittava tässä potilasryhmässä (ks. kohta 4.4 peginterferoni alfa-2b:n sekä ribaviriinin valmisteyhteenvedoista). Tutkimustulokset on koottu **taulukossa 6**.

Taulukko 6 Pitkäkestoinen virologinen vaste ($n^{a,b}$ (%)) aiemmin hoitamattomilla lapsilla ja nuorilla genotyypin ja hoidon keston mukaan – Kaikki koehenkilöt $n = 107$		
	24 viikkoa	48 viikkoa
Kaikki genotyypit	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyyppi 1	-	38/72 (53 %)
Genotyyppi 2	14/15 (93 %)	-
Genotyyppi 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyyppi 4	-	4/5 (80 %)

a: HCV-RNA ei havaittavissa, kun hoidon vaste määritettiin 24 viikkoa hoidon jälkeen, havaitsemisen alaraja = 125 IU/ml.

b: n =hoitovasteen saavien henkilöiden määrä/koehenkilöiden määrä, joilla on tietty genotyyppi, sekä määrätty hoidon kesto.

c: Potilaat, joilla oli genotyypin 3 virus ja alhainen virusmäärä (< 600 000 IU/ml) saivat 24 viikon hoidon, kun taas potilaat, joilla oli genotyypin 3 virus ja korkea virusmäärä ($\geq$ 600 000 IU/ml) saivat 48 viikon hoidon.

5.2 Farmakokinetiikka

IntronA:n farmakokinetiikkaa on tutkittu terveillä vapaaehtoisilla kerta-annoksilla, jotka ovat olleet 5 miljoonaa IU/m² ja 10 miljoonaa IU ihon alle, 5 miljoonaa IU/m² lihakseen tai 30 minuutin laskimonsisäisenä infuusiona. Keskimääräiset seerumin interferonipitoisuudet olivat samaa luokkaa ihonalaisen ja lihaksensisäisen annostelun jälkeen. C_{max} saavutettiin pienemmällä annoksella 3–12 tunnin kuluttua annostelusta ja suuremmalla annoksella 6–8 tunnin kuluttua. Vastaavat eliminaation puoliintumisajat olivat noin 2–3 tuntia ja 6–7 tuntia. Kun annostelusta oli kulunut 16 tuntia pienemmän ja 24 tuntia suuremman annoksen jälkeen, seerumissa ei enää ollut havaittavia määriä interferonia. Biologinen hyötyosuus oli yli 100 % molemmilla antotavoilla.

Kun IntronA:a annettiin laskimonsisäisenä infuusiona, interferonipitoisuudet seerumissa olivat huipussa infuusion lopussa (135–273 IU/ml) ja laskivat sitten hiukan nopeammin kuin ihonalaista tai lihaksensisäistä antotapaa käytettäessä. Neljä tuntia infuusion jälkeen pitoisuudet eivät enää olleet havaittavissa. Eliminaation puoliintumisaika oli noin kaksi tuntia.

Interferonia ei voitu havaita virtsasta minkään edellä mainitun kolmen antotavan jälkeen.

Neutraloivien vasta-aineiden muodostumista on tutkittu sellaisten potilaiden seeruminäytteistä, jotka ovat saaneet IntronA:a Schering-Plough'n kliinisissä tutkimuksissa. Neutraloivat vasta-aineet vievät interferonin tehon viruksia vastaan. IntronA:lla neutraloivia vasta-aineita on havaittu 2,9 %:lla systeemisesti hoidetuista syöpäpotilaista ja 6,2 %:lla hepatiittipotilaista. Havaitut titterit olivat alhaiset melkein kaikissa tapauksissa eikä syy-yhteyttä IntronA:n vasta-ainemuodostuksen ja lääkkeen tehon häviämisen tai muun autoimmuuni-ilmiön välillä ole säännöllisesti havaittu. Hepatiittipotilailla ei tehon häviämistä ole havaittu ilmeisesti alhaisista tittereistä johtuen.

Lapset ja nuoret

IntronA injektionesteen ja ribaviriinikapselien toistuvien annosten farmakokineettisistä ominaisuuksista kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla (5–16-vuotiailla) on yhteenveto **taulukossa 7**. IntronA:n ja ribaviriinin (vakioidut annokset) farmakokinetiikat ovat samat aikuisilla ja lapsilla sekä nuorilla.

Taulukko 7 IntronA:n ja ribaviriinikapselien keskimääräiset (% CV) toistuvien annosten farmakokineettiset parametrit kroonista C-hepatiittia sairastavilla lapsilla ja nuorilla		
Parametri	Ribaviriini 15 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen (n = 17)	IntronA 3 MIU/m ² kolmesti viikossa (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29774 (26)	622 (48)
Näennäinen puhdistuma l/hr/kg	0,27 (27)	Ei tehty

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) ribaviriinille; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) IntronA:lle.

Kulkeutuminen siemennesteeseen

Ribaviriinin kulkeutumista siemennesteeseen on tutkittu. Ribaviriinin pitoisuus siemennesteessä on noin 2 kertaa suurempi kuin seerumissa. Ribaviriinihoitoa saavan potilaan kanssa sukupuoliyhdyntänsä olleen naisen systeemistä altistumista ribaviriinille on arvioitu ja se on kuitenkin erittäin vähäinen verrattuna ribaviriinin terapeuttiseen pitoisuuteen plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Vaikka interferonia pidetään lajispesifisenä, toksisuuskokeita tehtiin eläimillä. Humaani rekombinantti interferoni alfa-2b ei osoittautunut toksiseksi hiirillä, rotilla ja kaniineilla jopa kolme kuukautta kestäneen tutkimuksen aikana. Cynomolgus-apinoille kolmen kuukauden ajan annettu 20×10^6 IU/kg/vrk päivittäinen annos ei aiheuttanut huomattavaa toksisuutta. Toksisuutta havaittiin apinoilla, jotka saivat 100×10^6 IU/kg/vrk kolmen kuukauden ajan.

Interferonitutkimuksissa apinoilla on havaittu kuukautiskierron poikkeavuutta (ks. kohta 4.4).

Lisääntymistutkimukset eläimillä osoittavat, ettei rekombinantti interferoni alfa-2b ole teratogeeninen rotilla eikä kaniineilla. Sillä ei myöskään ole vaikutusta raskauden kulkuun, sikiön kehittymiseen tai lisääntymiskykyyn hoidettujen rottien jälkeläisillä. Interferoni alfa-2b:n on todettu aiheuttavan keskenmenoja *Macaca mulatta* -apinoilla (reesus-apinoita) annoksina, jotka ovat 90- ja 180-kertaisia ihmisellä käytettyyn 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäiseen tai ihonalaiseen annokseen verrattuna. Keskenmenoja sattui kaikissa annosryhmissä (7,5 miljoonaa, 15 miljoonaa ja 30 miljoonaa IU/kg) ja ero oli tilastollisesti merkitsevä vertailuryhmään verrattuna keskisuuren ja suuren annoksen ryhmissä (vastaa 90 ja 180 kertaa ihmisellä käytettyä 2 miljoonan IU/m² lihaksensisäistä tai ihonalaista annosta). Joidenkin muiden alfa- ja beetainterferonimuotojen tiedetään kuitenkin suurina annoksina aiheuttavan anovulaatiota ja keskenmenoja reesus-apinoilla. Vaikutukset ovat annoksesta riippuvia.

Interferoni alfa-2b:llä ei ole ilmennyt mutageenisia häiritseviä tapahtumia.

IntronA ja ribaviriini

Nuorilla eläimillä ei ole tehty tutkimuksia, joissa selvittäisiin interferoni alfa-2b -hoidon vaikutusta kasvuun, kehitykseen, seksuaaliseen kypsymiseen tai käyttäytymiseen. Prekliiniset toksisuustulokset nuorilla eläimillä ovat osoittaneet pienen, annokseen liittyvän vähenemisen yleisessä kasvukehityksessä vastasyntyneillä rotilla, jotka saivat ribaviriinia (ks. kohta 5.3 Rebetolin valmisteyhteenvedosta, jos IntronA:a annetaan yhdessä ribaviriinin kanssa).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaatti, vedetön
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumedetaatti
Natriumkloridi
M-kresoli
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Ensimmäisen lävistyksen jälkeen: Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 28 päivää 2°C–8°C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmistetta voi avaamisen jälkeen säilyttää enintään 28 päivää 2°C–8°C:ssa. Muut käytön aikaiset säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Kestoaikanaan injektioeste voidaan säilyttää alle 25°C:ssa enintään seitsemän vuorokauden ajan ennen käyttöä esim. kuljetuksen vuoksi. Tänä aikana IntronA voidaan laittaa avaamattomana takaisin jääkaappiin milloin tahansa. Jos valmistetta ei käytetä näiden seitsemän vuorokauden aikana, jääkaappisäilytystä ei voi jatkaa, vaan valmiste tulee hävittää.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C).

Ei saa jäätyä.

Lääkevalmisteen säilytys, katso kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

2,5 ml liuosta (vastaten 25 MIU) on moniannosinjektiopullossa (tyypin I piilasia), jossa tulppa (halobutyylimuovi) ja repäisyseinä (alumiini) sekä kansi (polypropyleeniä).

Pakkauskoot 1, 2 ja 12.

IntronA on saatavana seuraavina pakkauskokoina:

- Pakkaus, jossa 1 injektiopullo
- Pakkaus, jossa 1 injektiopullo, 6 injektioruiskua (1 ml), 6 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 1 injektiopullo, 6 injektioruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula ja suojausmekanismi, ja 12 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 1 injektiopullo, 6 injektioruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula, ja 12 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 2 injektiopulloa
- Pakkaus, jossa 2 injektiopulloa, 12 injektioruiskua (1 ml), 12 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 2 injektiopulloa, 12 injektioruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula ja suojausmekanismi, ja 24 puhdistuspyyhettä

- Pakkaus, jossa 2 injektiopulloa, 12 injektioruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula, ja 24 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 12 injektiopulloa
- Pakkaus, jossa 12 injektiopulloa, 72 injektioruiskua (1 ml), 72 injektioneulaa ja 144 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 12 injektiopulloa, 72 injektioruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula ja suojamekanismi, ja 144 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 12 injektiopulloa, 72 injektioruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula, ja 144 puhdistuspyyhettä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Kaikki lääke muodot ja vahvuudet eivät sovellu tiettyihin käyttöaiheisiin. Varmistu, että valitset sopivan lääke muodon ja vahvuuden.

IntronA injektio- tai infuusioneste voidaan pistää heti kun tarvittava annos on vedetty steriiliin injektioruiskuun injektiopullost.

Yksityiskohtaiset ohjeet valmisteen subkutaanisesta käytöstä annetaan pakkausselosteessa (katso kohta ”Miten pistät IntronA:n itse”).

IntronA:n valmistaminen laskimonsisäistä infuusiota varten: Infuusioliuos tulee valmistaa välittömästi ennen käyttöä. Tarvittava annos voidaan mitata mistä tahansa injektiopullokoosta, mutta interferonin lopullinen pitoisuus natriumkloridiliuoksessa tulee olla vähintään 0,3 miljoonaa IU/ml. Tarvittava IntronA-annos lisätään 50 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä laskimonsisäiseen annosteluun tarkoitetussa PVC-pussissa tai lasipullossa ja annetaan 20 minuutin infuusiona.

Muita lääkeaineita ei saa infusoida yhtäaikaaisesti IntronA:n kanssa.

Ennen annostelua on syytä tutkia IntronA injektio- tai infuusionesteen ulkonäkö, kuten kaikkien parenteraalisesti annettavien valmisteiden, jotta huomataan mahdolliset partikkelit ja värimuutokset. Liuos on kirkas ja väritön.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. maaliskuuta 2000
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. maaliskuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Brinny)
Brinny
Innishannon
Co. Cork
Irlanti

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:**Kotelo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

IntronA 3 miljoonaa IU/0,5 ml injektio- tai infuusioneste
interferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektioampulli sisältää 3 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä 0,5 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti; dinatriumedetaatti;
natriumkloridi; m-kresoli; polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

3 miljoonaa IU/0,5 ml injektio- tai infuusioneste

1 injektioampulli kerta-annoskäyttöön

1 injektioampulli kerta-annoskäyttöön, 1 injektioampulli (1 ml), 1 injektioneula ja 1 puhdistuspyyhke

6 injektioampullia kerta-annoskäyttöön, 6 injektioampullia (1 ml), 6 injektioneulaa ja 6 puhdistuspyyhettä

12 injektioampullia kerta-annoskäyttöön, 12 injektioampullia (1 ml), 12 injektioneulaa ja

12 puhdistuspyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle tai laskimoon.

Laskimoon vain laimentamisen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Kun tarvittava annos on otettu, käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/127/011 1 injektio pullo kerta-annoskäyttöön
EU/1/99/127/012 1 injektio pullo kerta-annoskäyttöön, 1 injektio ruisku (1 ml), 1 injektio neula ja 1 puhdistuspyyhke
EU/1/99/127/013 6 injektio pulloa kerta-annoskäyttöön, 6 injektio ruiskua (1 ml), 6 injektio neulaa ja 6 puhdistuspyyhettä
EU/1/99/127/014 12 injektio pulloa kerta-annoskäyttöön, 12 injektio ruiskua (1 ml), 12 injektio neulaa ja 12 puhdistuspyyhettä

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

IntronA 3 MIU

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullon nimilippu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

IntronA 3 miljoonaa IU/0,5 ml injektio- tai infuusioneste
interferoni alfa-2b
s.c./i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3 miljoonaa IU/0,5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:**Kotelo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

IntronA 5 miljoonaa IU/0,5 ml injektio- tai infuusioneste
interferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 5 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä 0,5 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumedetaatti;
natriumkloridi; m-kresoli; polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5 miljoonaa IU/0,5 ml injektio- tai infuusioneste

1 injektiopullo kerta-annoskäyttöön

1 injektiopullo kerta-annoskäyttöön, 1 injektioruisku (1 ml), 1 injektioneula ja 1 puhdistuspyyhe

6 injektiopulloa kerta-annoskäyttöön, 6 injektioruiskua (1 ml), 6 injektioneulaa ja 6 puhdistuspyyhettä

12 injektiopulloa kerta-annoskäyttöön, 12 injektioruiskua (1 ml), 12 injektioneulaa ja

12 puhdistuspyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle tai laskimoon.

Laskimoon vain laimentamisen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Kun tarvittava annos on otettu, käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/127/015 1 injektioipullo kerta-annoskäyttöön
EU/1/99/127/016 1 injektioipullo kerta-annoskäyttöön, 1 injektioiruisku (1 ml), 1 injektioneula ja 1 puhdistuspyyhke
EU/1/99/127/017 6 injektioipulloa kerta-annoskäyttöön, 6 injektioiruiskua (1 ml), 6 injektioneulaa ja 6 puhdistuspyyhettä
EU/1/99/127/018 12 injektioipulloa kerta-annoskäyttöön, 12 injektioiruiskua (1 ml), 12 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

IntronA 5 MIU

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullon nimilippu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

IntronA 5 miljoonaa IU/0,5 ml injektio- tai infuusioneste
interferoni alfa-2b
s.c./i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 miljoonaa IU/0,5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:**Kotelo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

IntronA 10 miljoonaa IU/ml injektio- tai infuusioneste
interferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 10 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä 1 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumedetaatti;
natriumkloridi; m-kresoli; polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 miljoonaa IU/ml injektio- tai infuusioneste

1 injektiopullo kerta-annoskäyttöön

1 injektiopullo kerta-annoskäyttöön, 1 injektioruisku (2 ml), 1 injektioneula ja 1 puhdistuspyyhe

6 injektiopulloa kerta-annoskäyttöön, 6 injektioruiskua (2 ml), 6 injektioneulaa ja 6 puhdistuspyyhettä

12 injektiopulloa kerta-annoskäyttöön, 12 injektioruiskua (2 ml), 12 injektioneulaa ja

12 puhdistuspyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle tai laskimoon.

Laskimoon vain laimentamisen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Kun tarvittava annos on otettu, käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/127/019 1 injektio pullo kerta-annoskäyttöön
EU/1/99/127/020 1 injektio pullo kerta-annoskäyttöön, 1 injektio ruisku (2 ml), 1 injektio neula ja 1 puhdistuspyyhke
EU/1/99/127/021 6 injektio pulloa kerta-annoskäyttöön, 6 injektio ruiskua (2 ml), 6 injektio neulaa ja 6 puhdistuspyyhettä
EU/1/99/127/022 12 injektio pulloa kerta-annoskäyttöön, 12 injektio ruiskua (2 ml), 12 injektio neulaa ja 12 puhdistuspyyhettä

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

IntronA 10 MIU

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullon nimilippu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

IntronA 10 miljoonaa IU/ml injektio- tai infuusioneste
interferoni alfa-2b
s.c./i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10 miljoonaa IU/ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:**Kotelo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

IntronA 18 miljoonaa IU/3 ml injektio- tai infuusioneste
interferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 18 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä 3 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumedetaatti;
natriumkloridi; m-kresoli; polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

18 miljoonaa IU/3 ml injektio- tai infuusioneste

1 injektiopullo moniannoskäyttöön

1 injektiopullo moniannoskäyttöön, 6 injektioruiskua (1 ml), 6 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä

1 injektiopullo moniannoskäyttöön, 6 injektioruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula ja suojamekanismi,
ja 12 puhdistuspyyhettä

2 injektiopulloa moniannoskäyttöön

2 injektiopulloa moniannoskäyttöön, 12 injektioruiskua (1 ml), 12 injektioneulaa ja

24 puhdistuspyyhettä

2 injektiopulloa moniannoskäyttöön, 12 injektioruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula ja
suojaimekanismi, ja 24 puhdistuspyyhettä

12 injektiopulloa moniannoskäyttöön

12 injektiopulloa moniannoskäyttöön, 72 injektioruiskua (1 ml), 72 injektioneulaa ja

144 puhdistuspyyhettä

12 injektiopulloa moniannoskäyttöön, 72 injektioruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula ja
suojaimekanismi, ja 144 puhdistuspyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle tai laskimoon.

Laskimoon vain laimentamisen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/127/023 1 injektiopullo moniannoskäyttöön
EU/1/99/127/024 1 injektiopullo moniannoskäyttöön, 6 injektioruiskua (1 ml), 6 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä
EU/1/99/127/045 1 injektiopullo moniannoskäyttöön, 6 injektioruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula ja suojaimekanismi, ja 12 puhdistuspyyhettä
EU/1/99/127/025 2 injektiopulloa moniannoskäyttöön
EU/1/99/127/041 2 injektiopulloa moniannoskäyttöön, 12 injektioruiskua (1 ml), 12 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä
EU/1/99/127/046 2 injektiopulloa moniannoskäyttöön, 12 injektioruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula ja suojaimekanismi, ja 24 puhdistuspyyhettä
EU/1/99/127/026 12 injektiopulloa moniannoskäyttöön
EU/1/99/127/042 12 injektiopulloa moniannoskäyttöön, 72 injektioruiskua (1 ml), 72 injektioneulaa ja 144 puhdistuspyyhettä
EU/1/99/127/047 12 injektiopulloa moniannoskäyttöön, 72 injektioruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula ja suojaimekanismi, ja 144 puhdistuspyyhettä

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

IntronA 18 MIU

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullon nimilippu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

IntronA 18 miljoonaa IU/3 ml injektio- tai infuusioneste
interferoni alfa-2b
s.c./i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

18 miljoonaa IU/3 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

Kotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

IntronA 25 miljoonaa IU/2,5 ml injektio- tai infuusioneste
interferoni alfa-2b

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektio-pullo sisältää 25 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä 2,5 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumedetaatti;
natriumkloridi; m-kresoli; polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

25 miljoonaa IU/2,5 ml injektio- tai infuusioneste

1 injektio-pullo moniannoskäyttöön

1 injektio-pullo moniannoskäyttöön, 6 injektioruiskua (1 ml), 6 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä

1 injektio-pullo moniannoskäyttöön, 6 injektioruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula ja suoja-mekanismi,
ja 12 puhdistuspyyhettä

1 injektio-pullo moniannoskäyttöön, 6 injektioruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula, ja
12 puhdistuspyyhettä

2 injektio-pulloa moniannoskäyttöön

2 injektio-pulloa moniannoskäyttöön, 12 injektioruiskua (1 ml), 12 injektioneulaa ja
24 puhdistuspyyhettä

2 injektio-pulloa moniannoskäyttöön, 12 injektioruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula ja
suoja-mekanismi, ja 24 puhdistuspyyhettä

2 injektio-pulloa moniannoskäyttöön, 12 injektioruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula, ja
24 puhdistuspyyhettä

12 injektio-pulloa moniannoskäyttöön

12 injektio-pulloa moniannoskäyttöön, 72 injektioruiskua (1 ml), 72 injektioneulaa ja
144 puhdistuspyyhettä

12 injektio-pulloa moniannoskäyttöön, 72 injektioruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula ja
suoja-mekanismi, ja 144 puhdistuspyyhettä

12 injektio-pulloa moniannoskäyttöön, 72 injektioruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula, ja
144 puhdistuspyyhettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle tai laskimoon.

Laskimoon vain laimentamisen jälkeen.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/127/027 1 injektio pullo moniannoskäyttöön
EU/1/99/127/028 1 injektio pullo moniannoskäyttöön, 6 injektio ruiskua (1 ml), 6 injektio neulaa ja 12 puhdistuspyyhettä
EU/1/99/127/048 1 injektio pullo moniannoskäyttöön, 6 injektio ruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula ja suoja mekanismi, ja 12 puhdistuspyyhettä
EU/1/99/127/051 1 injektio pullo moniannoskäyttöön, 6 injektio ruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula, ja 12 puhdistuspyyhettä
EU/1/99/127/029 2 injektio pulloa moniannoskäyttöön
EU/1/99/127/043 2 injektio pulloa moniannoskäyttöön, 12 injektio ruiskua (1 ml), 12 injektio neulaa ja 24 puhdistuspyyhettä
EU/1/99/127/049 2 injektio pulloa moniannoskäyttöön, 12 injektio ruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula ja suoja mekanismi, ja 24 puhdistuspyyhettä
EU/1/99/127/052 2 injektio pulloa moniannoskäyttöön, 12 injektio ruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula, ja 24 puhdistuspyyhettä
EU/1/99/127/030 12 injektio pulloa moniannoskäyttöön
EU/1/99/127/044 12 injektio pulloa moniannoskäyttöön, 72 injektio ruiskua (1 ml), 72 injektio neulaa ja 144 puhdistuspyyhettä
EU/1/99/127/050 12 injektio pulloa moniannoskäyttöön, 72 injektio ruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula ja suoja mekanismi, ja 144 puhdistuspyyhettä

EU/1/99/127/053 12 injektiopulloa moniannoskäyttöön, 72 injektioruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula, ja 144 puhdistuspyyhettä

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

IntronA 25 MIU

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullon nimilippu

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

IntronA 25 miljoonaa IU/2,5 ml injektio- tai infuusioneste
interferoni alfa-2b
s.c./i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

25 miljoonaa IU/2,5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

IntronA 3 miljoonaa IU/0,5 ml injektio- tai infuusioneste, liuos interferoni alfa-2b

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä IntronA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät IntronA:a
3. Miten IntronA:a käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. IntronA:n säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä IntronA on ja mihin sitä käytetään

IntronA (interferoni alfa-2b) vaikuttaa ihmisen immuunijärjestelmään ja siten auttaa taistelussa tulehduksia ja vakavia sairauksia vastaan.

IntronA:lla hoidetaan aikuisten potilaiden vaikeita häiriötiloja, jotka vaikuttavat vereen, luuytimeen, imusolmukkeisiin, ihoon tai jopa koko ihmisruumiiseen. Tällaisia ovat karvasoluleukemia, krooninen myeloinen leukemia, multipeli myelooma, follikulaarinen lymfooma, karsinoidikasvaimet ja maligni melanooma.

IntronA:lla hoidetaan myös aikuisten potilaiden kroonista B- ja C-hepatiittia, jotka ovat maksan virusinfektioita.

IntronA:a käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa yli 3-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät IntronA:a

Älä käytä IntronA:a

- jos olet allerginen interferonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on vaikea sydänsairaus
- jos maksasi tai munuaistesi toiminta on heikentynyt
- jos sinulla on vaikea maksasairaus, joka on johtanut maksan vajaatoimintaan eikä ole hallittavissa
- jos sairastat hepatiittia ja sinua on hiljattain hoidettu sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (lukuun ottamatta lyhytaikaista hoitoa kortisonin tyyppisillä lääkkeillä)
- jos sinulla on ollut kouristuskohtauksia
- jos sinulla on autoimmuunisairaus tai sinulle on tehty elinsiirto ja sinua hoidetaan sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (immuunijärjestelmä suojaa sinua tulehduksia vastaan)

- jos sinulla on kilpirauhasen toimintahäiriö, joka ei pysy lääkityksellä hyvin hallinnassa
- jos sinua hoidetaan telbivudiinilla (ks. kohta "Muut lääkevalmisteet ja IntronA").

Lapset ja nuoret:

- jos sinulla on ollut vaikea hermostollinen tai psyykkinen ongelma kuten vaikea masennus tai itsetuhoajatuksia.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät IntronA:a

- jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta (ks. kohta "Raskaus ja imetys")
- jos saat hoitoa psyykkiseen sairauteen tai olet aiemmin saanut hoitoa johonkin muuhun hermostolliseen tai mielenterveyden häiriöön mukaan lukien masennukseen (kuten surullisuuden tai alakuloisuuden tunteeseen) tai itsetuhoiseen tai murhanhimoiseen käyttäytymiseen (ks. kohta 4 "Mahdolliset haittavaikutukset"). Interferoni alfa-2b:tä ei tule käyttää lapsille ja nuorille, joilla on tai on ollut vaikea psyykkinen sairaus (ks. kohta "Älä käytä IntronA:a").
- jos sinulla on kirroosi tai muu maksasairaus (muu kuin B- tai C-hepatiitti)
- jos sinulla on psoriasis; IntronA-hoito saattaa pahentaa psoriasista
- kun saat IntronA-hoitoa, saattaa infektioherkkyytesi lisääntyä. Kerro lääkärille, jos luulet saaneesi infektion.
- jos saat vilustumisen tai muun hengitystietulehduksen kaltaisia oireita kuten kuumetta, yskää tai hengitysvaikeuksia, kerro siitä lääkärille
- jos huomaat epätavallista verenvuotoa tai mustelmia, kerro heti lääkärille
- jos sinulla ilmenee vakavia allergiaoireita (kuten hengitysvaikeuksia, hengityksen vinkumista tai nokkosrokkoa) IntronA-hoidon aikana, hakeudu välittömästi lääkärin tai lähimmän päivystävän sairaalan hoitoon
- jos sinua hoidetaan myös HIV:n vuoksi (ks. kohta "Muut lääkevalmisteet ja IntronA")
- jos sinulla on tai on ollut hepatiitti B –virusinfektio, sillä lääkäri saattaa tällöin haluta seurata vointiasi tarkemmin
- jos sinulle on tehty elinsiirto, joko munuaisen- tai maksansiirto, interferonilääkitys voi lisätä hylkimisreaktion vaaraa. Keskustele tästä lääkärin kanssa.

Hampaisiin ja ikeniin liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu IntronA:a ja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä IntronA:a ja ribaviriinia yhdistelmähoitona pitkäaikaisesti. Sinun tulee harjata hampaasi huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaasi. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos sinulla esiintyy oksentelua, huuhto suusi huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Kerro lääkärille, jos sinulla on joskus ollut sydänkohtaus tai sydänvaivoja, hengityselinten sairauksia tai keuhkokuume, ongelmia veren hyytymisessä, maksasairaus, kilpirauhasongelmia, diabetes tai korkea tai alhainen verenpaine.

Kerro lääkärille, jos olet joskus saanut hoitoa masennukseen tai muuhun psyykkiseen häiriöön, sekavuuteen, tiedottomuuteen, itsetuhoajatuksiin tai itsemurhayritykseen tai olet väärinkäyttänyt päihteitä (esim. alkoholi tai huumeet).

Kerro lääkärille, jos käytät kiinalaista rohdosvalmistetta shosaikotoa.

Muut lääkevalmisteet ja IntronA

IntronA lisää sellaisten aineiden vaikutusta, jotka lamaavat keskushermostoa, aiheuttaen mahdollisesti uneliaisuutta. Siksi on tarpeen kysyä lääkäriltä tai apteekista, voitko käyttää alkoholia, unilääkkeitä, rauhoittavia lääkkeitä tai vahvoja kipulääkkeitä.

Kerro lääkärille, jos käytät teofylliiniä tai aminofylliiniä astmaan sekä kaikista muista käyttämistäsi lääkkeitä tai joita olet äskettäin käyttänyt, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sillä lääkkeiden annoksia saattaa olla tarpeen muuttaa IntronA-hoidon aikana.

Potilaat, joilla on myös HIV-infektio: Maitohappoasidoosia ja maksan toiminnan heikkenemistä esiintyy haittavaikutuksina potilailla, jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista HIV-lääkitystä (HAART-hoitoa). Jos saat HAART-hoitoa, IntronA:n ja ribaviriinin lisääminen saattaa suurentaa maitohappoasidoosin ja maksan vajaatoiminnan mahdollisuutta. Lääkäri tarkkailee sinua näiden sairauksien merkkien ja oireiden varalta (Lue myös ribaviriinin pakkausseloste). Lisäksi potilailla, jotka saavat IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian (punasolujen määrä alhainen) riski saattaa lisääntyä.

Jos otat telbivudiinia samanaikaisesti pegyloidun interferoni alfa-2a:n tai minkä tahansa pistettävän interferonivalmisteen kanssa, perifeerisen neuropatian (käsien ja/tai jalkojen tunnottomuuden, pistelyn ja/tai polttelun tunne) kehittymisen riski on suurempi. Nämä tapahtumat voivat myös olla vakavampia. Sen vuoksi IntronA:a ja telbivudiinia ei saa käyttää samanaikaisesti.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

IntronA ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

Lääkäri saattaa kehottaa sinua nauttimaan hoidon aikana normaalia enemmän nestettä, jotta verenpaineesi pysyy normaalina.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Elämäkokeissa interferonit ovat toisinaan aiheuttaneet keskenmenoja. Sen vaikutusta raskauteen ihmisellä ei tiedetä. Jos sinulle on määrätty IntronA:a yhdessä ribaviriinin kanssa, ribaviriini voi olla erittäin vahingollinen syntymättömälle lapselle. Siksi sekä nais- että miespotilaiden tulee olla erityisen varovaisia sukupuolisessa kanssakäymisessä, mikäli raskauden mahdollisuus on olemassa:

- Jos olet hedelmällisessä iässä oleva **tyttö tai nainen**, raskauden mahdollisuus on suljettava pois negatiivisin raskaustestein ennen hoidon aloittamista, kerran kuussa hoidon aikana sekä 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Sinun on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

- Jos olet ribaviriinia käyttävä **mies**, älä ole sukupuolisuhteessa raskaana olevan naisen kanssa ellet käytä kondomia. Kondomi vähentää mahdollisuutta, että ribaviriinia pääsee naisen elimistöön. Jos naispartnerisi ei ole raskaana, mutta on hedelmällisessä iässä, hänelle tulee tehdä raskaustesti kuukausittain hoidon aikana sekä 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärin kanssa. Jos olet miespotilas, sinun tai partnerisi on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Ei tiedetä, erittyykö tämä lääke äidinmaitoon. Sen vuoksi älä imetä, jos käytät IntronA:a. Jos saat yhdistelmähoitoa ribaviriinin kanssa, huomioi vastaavat tiedot ribaviriinia sisältävän valmisteen pakkausselosteesta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos lääke tekee sinut uniseksi, väsyneeksi tai sekavaksi.

IntronA sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) 0,5 ml:ssa liuosta ts. se ei sisällä natriumia olennaisesti.

3. Miten IntronA:a käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Lääkäri on määrännyt IntronA:n vain nykyisen sairautesi hoitoon; älä anna sitä muiden käyttöön.

Lääkäri on määrittänyt tarvitsemasi IntronA-annoksen henkilökohtaisen tarpeesi mukaan. Annos vaihtelee hoidettavan sairauden mukaan.

Jos pistät IntronA:n itse, varmistu, että saat lääkepakkauksesi mukana selvästi merkityt tiedot sinulle määrätystä annoksesta. Otettaessa annokset kolmesti viikossa, se on parasta tehdä joka toinen päivä.

Seuraavassa on esitetty tavallisimmat aloitusannokset eri käyttöaiheissa; annos voi kuitenkin vaihdella yksilöllisesti ja lääkäri voi muuttaa annostasi tarpeen mukaan.

Krooninen B-hepatiitti: 5–10 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Krooninen C-hepatiitti: *Aikuiset* – 3 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa tai yksin. *Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret* – 3 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa (lue myös ribaviriinin pakkausseloste).

Karvasoluleukemia: 2 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Krooninen myeloinen leukemia: 4–5 miljoonaa IU/m² päivittäin subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Multipple myelooma: 3 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Follikulaarinen lymfooma: Kemoterapian lisähoitona 5 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Karsinoidikasvaimet: 5 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Maligni melanooma: Hoidon aloitus (induktiohoito): 20 miljoonaa IU/m² laskimoon päivittäin viitenä päivänä viikossa neljän viikon ajan.
Ylläpitohoito: 10 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Lääkäri saattaa muuttaa IntronA-annosta tai mahdollista yhdistelmähoidon annosta (esim. sytarabiini, ribaviriini). Jos sinulle määrätään IntronA:a yhdistelmähoitona toisen lääkkeen kanssa, lue myös tämän toisen lääkkeen pakkausseloste. Lääkäri määrää sinulle tarkan annoksen tarpeittesi mukaan. Jos sinusta tuntuu, että IntronA:n vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärille tai apteekkien henkilökunnalle.

Pistos ihon alle:

IntronA on yleensä tarkoitettu annettavaksi ihonalaisena injektiona. Tämä tarkoittaa, että IntronA pistetään lyhyellä injektioneulalla rasvakudokseen aivan ihon alle. Jos pistät lääkkeen itse, sinua neuvotaan, kuinka valmistelut tehdään ja kuinka lääke pistetään ihon alle. Tässä selosteessa annetaan yksityiskohtaiset ohjeet pistämisestä ihon alle (ks. kohta ”MITEN PISTÄT INTRONAN ITSE” tämän selosteen loppuosasta).

Anto tiputuksena laskimoon:

Infuusioliuos tulee valmistaa välittömästi ennen käyttöä. Tarvittava annos voidaan mitata mistä tahansa injektiopullokoosta, mutta interferonin lopullinen pitoisuus natriumkloridiliuoksessa tulee olla vähintään 0,3 miljoonaa IU/ml. Tarvittava IntronA-annos lisätään 50 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä laskimonsisäiseen annosteluun tarkoitettussa PVC-pussissa tai lasipullossa ja annetaan 20 minuutin infuusiona.

Muita lääkaineita ei saa infusoida yhtäaikaaisesti IntronA:n kanssa.

Jokaisena ennalta määrättyinä päivinä annetaan yksi IntronA annos. Se annetaan joko päivittäin (5 tai 7 päivänä viikossa) tai kolmesti viikossa, joka toinen päivä, esim. maanantaina, keskiviikkona ja perjantaina. Interferonit saattavat aiheuttaa epätavallista väsymistä. Jos pistät lääkkeen itse tai annat sitä lapselle, tee se nukkumaanmenoaikaan.

Käytä IntronA:a tarkasti lääkärin ohjeiden mukaisesti. Älä ylitä suositeltua annosta ja käytä IntronA:a niin kauan, kuin sitä on määrätty.

Jos käytät enemmän IntronA:a kuin sinun pitäisi

Ota yhteyttä lääkäriin tai terveydenhuollon ammattilaiseen niin pian kuin mahdollista.

Jos unohdat käyttää IntronA:a

Jos pistät lääkkeen itse tai olet IntronA-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavan lapsen huoltaja, pistä määrätty annos heti muistettuasi ja jatka sitten normaaliin tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos sinun on määrä ottaa tätä lääkettä joka päivä ja vahingossa unohdat yhden päivän annoksen, jatka ottamista seuraavana päivänä normaaliin tapaan. Ota tarvittaessa yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Vaikka kaikkia seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia ei välttämättä ilmene, ne saattavat ilmetessään vaatia lääkärinhoitoa.

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset:

Jotkut potilaat masentuvat käyttäessään IntronA:a yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa ja joissain tapauksissa heillä on ollut toisten henkeä uhkaavia ajatuksia, itsetuhoajatuksia tai he ovat käyttäytyneet aggressiivisesti (toisinaan kohdistunut muihin ihmisiin). Jotkut potilaat ovat jopa tehneet itsemurhan. Hakeudu ensiapuun, jos huomaat masentuvasi tai saavasi itsetuhoajatuksia tai käytöksesi muuttuvan. Harkinnan mukaan pyydä jotain perheenjäsentä tai läheistä ystävää auttamaan, jotta pysyt valppaana huomaamaan masentuneisuuden tai muuttuneen käyttäytymisen merkit.

Lapset ja nuoret ovat erityisen taipuvaisia kokemaan masennusta IntronA- ja ribaviriinihoidon aikana. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun, jos heillä ilmenee jotain epätavallisia käytösoireita, ovat masentuneita tai tuntevat halua vahingoittaa itseään tai toisia.

Pituuskasvu ja kehitys (lapset ja nuoret):

Vuoden pituuden IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa aikana jotkut lapset ja nuoret eivät kasvaaneet pituutta tai saaneet lisää painoa niin paljon kuin odotettiin. Jotkut lapset eivät saavuttaneet kasvuennustettaan hoidon lopettamista seuraavien 10–12 vuoden kuluessa.

Jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee, lopeta IntronA:n käyttö ja kerro asiasta välittömästi lääkärille tai mene lähimmän sairaalan ensiapuasemalle:

- käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä; nokkosrokko; pyörtyily.

Nämä kaikki ovat hyvin vakavia haittavaikutuksia. Jos sinulla ilmenee niitä, sinulla on saattanut olla vaikea yliherkkyyssreaktio IntronA:lle. Saatat tarvita kiireellistä lääkärin- tai sairaalahoitoa. Nämä hyvin vakavat haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisia.

Tarkista välittömästi lääkäriltä, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee:

- rintakipu tai itsepintainen ja vaikea yskä; epäsäännöllinen tai nopea sydämen lyöntirytmi; hengitysvaikeus, sekavuus, vaikeus pysyä valppaana, tunnottomuuden tai pistelyn tunne tai kipu käsissä tai jaloissa; kouristuskohtaus; vaikeuksia nukkua, ajatella tai keskittyä, mielentilan muutos; itsetuhoajatuksia, itsemurhayritys; muuttunut käytös tai aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), hallusinaatiot; vaikea vatsakipu; musta tai tervamainen uloste; verta ulosteessa tai virtsassa, vaikea nenäverenvuoto; vahamainen kalpeus, korkea verensokeritaso, kuume tai vilunväreet muutama viikko hoidon aloittamisen jälkeen, kipu alaselässä tai kyljessä, vaikeuksia virtsaamisessa, ongelmia silmissä tai näkökyvyssä tai kuulossa, kuulon menetys, vaikea tai kivulias punoitus tai hankauma iholla tai limakalvoilla.

Nämä voivat olla merkkejä vakavasta haittavaikutuksesta, joka saattaa vaatia kiireellistä lääkärinhoitoa. Lääkäri määrää verikokeen, jotta varmistutaan, että valkosolujen (tulehduksia vastaan taistelevat solut) ja punasolujen (rautaa ja happea kuljettavat solut) määrät, sekä verihiutaleet (veren hyytymiseen vaikuttavat solut) ja muut laboratorioarvot ovat hyväksyttävällä tasolla. Kohtalaista ja yleensä korjautuvaa vähenemistä kaikkien kolmen veren solutyypin (valkosolut, punasolut ja verihiutaleet) määrässä on raportoitu.

IntronA-hoidon alussa saatat saada vilustumisen kaltaisia oireita kuten kuumetta, väsymystä, päänsärkyä, lihaskipuja, nivelkipuja ja vilunväristyksiä. Lääkäri saattaa suositella ottamaan parasetamolia, jos näitä oireita ilmenee.

Mahdolliset haittavaikutukset, jotka on listattu alla, on ryhmitelty esiintymistiheyden mukaan:

Hyvin yleinen	(esiintyy yleisemmin kuin yhdellä käyttäjällä 10:stä)
Yleinen	(esiintyy 1–10 käyttäjällä 100:sta)
Melko harvinainen	(esiintyy 1–10 käyttäjällä 1000:sta)
Harvinainen	(esiintyy 1–10 käyttäjällä 10 000:sta)
Hyvin harvinainen	(esiintyy harvemmin kuin yhdellä käyttäjällä 10 000:sta)
Tuntematon	(saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu:

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia:

Pistopaikan kipu, turvotus ja punoitus tai ihovaurio, hiustenlähtö, huimaus, ruokahalun muutokset, mahan tai vatsan alueen kivut, ripuli, pahoinvointi, virusinfektio, masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus, ahdistuneisuus, kurkkukipu ja nielemiskipu, väsymys, vilunväreet, kuume, flunssan kaltaiset oireet, yleinen epämiellyttävä olo, päänsärky, painon aleneminen, oksentelu, ärtyneisyys, heikkous, mielialan vaihtelut, yskä (toisinaan vaikea), hengenahdistus, kutina, ihon kuivuminen, ihottuma, äkillinen ja kova lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, veriarvojen muutokset mukaan lukien veren valkosolujen määrän väheneminen. Joillain lapsilla on havaittu kasvun hidastumista (pituuden ja painon).

Yleisiä haittavaikutuksia:

Janon tunne, elimistön kuivuminen, korkea verenpaine, migreeni, rauhasien turvotus, punastuminen, kuukautisvaivat, vähentynyt sukupuoli-ivetti, emätinvaivat, kipu rinnoissa, kipu kiveksissä, kilpirauhasen ongelmat, punoittavat ikenet, suun kuivuminen, suun tai kielen punoitus tai haavaumat, hammassärky tai hammassairaus, herpes simplex (huuliherpes), makumuutokset, vatsavaivat, närästys, ummetus, maksan suurentuminen (maksavaivat, toisinaan vaikeita), löysät ulosteet, vuoteenkastelu lapsilla, poskiontelotulehdus, keuhkoputkitulehdus, kipu silmässä, ongelmia kyynelkanavissa, sidekalvotulehdus (silmän punoitus), levottomuus, unisuus, unissakävely, käytösongelmat, hermostuneisuus, nenän tukkoisuus tai vuotaminen, aivastelu, nopea hengitys, ihon kalpeus tai punohtuminen, mustelmat, ihon tai kynsien ongelmat, psoriaasi (uusi tai paheneva), lisääntynyt hikoilu, lisääntynyt virtsaamistarve, lievä tärisevä liike, alentunut kosketustunto, niveltulehdus.

Melko harvinaisia haittavaikutuksia:

Bakteeri-infektio, pistelyn tunne ja sydänpussitulehdus.

Harvinaisia haittavaikutuksia:

Keuhkokuume.

Hyvin harvinaisia:

Alhainen verenpaine, kasvojen turvotus, diabetes, jalkakrampit, selkäkipu, munuaisongelmat, hermovaurio, vuotavat ikenet, aplastinen anemia. On raportoitu pelkkää punasoluplasiaa, joka on tila, jossa punaisten verisolujen tuotanto elimistössä on loppunut tai vähentynyt. Tästä aiheutuu vakava anemia, jonka oireisiin kuuluvat poikkeuksellinen väsymys ja energian puute.

Hyvin harvoin on raportoitu sarkoidoosia (sairaus, johon liittyy itsepintaista kuumetta, painon alenemista, nivelten kipua ja turvotusta, iholeesioita ja rauhasen turvotusta). Tajunnan menetystä on esiintynyt hyvin harvoin, yleensä iäkkäillä potilailla suurilla annoksilla. Aivohalvauksia on raportoitu. Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla ilmenee jotain näistä oireista.

Esiintymistiheydeltään tuntemattomia haittavaikutuksia:

Hampaan vieruskudokseen (ikeniin vaikuttavia) sekä hampaisiin liittyviä vaivoja, kielen värin muutos, mielentilan muutoksia, tajunnan menetystä, äkillisiä yliherkkyysoireita mukaan lukien urtikaria (nokkosrokko), angioedeema (käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä), keuhkoputkien supistuminen ja anafylaksi (vakava, koko kehon allerginen reaktio) on raportoitu, mutta niiden esiintymistiheys ei ole tiedossa. Lisäksi Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymää (autoimmuuni tulehduksellinen häiriö, joka vaikuttaa silmiin ja ihoon sekä korvien, aivojen ja selkäytimen kalvoihin), toisten henkeä uhkaavia ajatuksia, maniaa (liiallinen tai yletön toimeliaisuus), kaksisuuntaisia mielialahäiriöitä (mielialahäiriöitä, joille on tunnusomaista vuoroittain esiintyvät alakuloisuus- ja kiihtyneisyysvaiheet), kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, perikardiaalista effuusiota (nesteen kertyminen sydänpussin (sydäntä ympäröivä kalvo) ja sydämen välille), keuhkofibroosia (keuhkojen arpeutuminen) ja B-hepatiitin uudelleen aktivoitumista samanaikaista B- ja C-hepatiittia sairastavilla potilailla on raportoitu IntronA:n käytön yhteydessä.

Keuhkoverenpainetauti on sairaus, jossa keuhkojen verisuonet kaventuvat voimakkaasti, jolloin verenpaine sydäimestä keuhkoihin verta kuljettavissa suonissa kohoaa. Tätä voi esiintyä etenkin potilailla, joilla on riskitekijöitä, kuten HIV-infektio tai vakavia maksaongelmia (kirroosi). Haittavaikutus voi kehittyä eri aikoina hoidon kuluessa, yleensä useita kuukausia IntronA-hoidon aloittamisen jälkeen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. IntronA:n säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Injektioneste voidaan säilyttää huoneenlämmössä alle 25 °C:ssa enintään seitsemän vuorokauden ajan ennen käyttöä esim. lyhytaikaisen matkan vuoksi. Tänä aikana IntronA voidaan laittaa avaamattomana

takaisin jääkaappiin milloin tahansa. Jos lääkettä ei käytetä näiden seitsemän vuorokauden aikana, jääkaappisäilytystä ei voi jatkaa, vaan valmiste tulee hävittää.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat muutoksia valmisteen ulkonäössä.

Annoksen ottamisen jälkeen käyttämättä jäänyt lääke tulee hävittää.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä IntronA sisältää

- Vaikuttava aine on rekombinantti interferoni alfa-2b. Yksi injektioampullo sisältää 3 miljoonaa IU 0,5 ml:ssa liuosta.
- Muut aineet ovat dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti; dinatriumedetaatti; natriumkloridi; m-kresoli; polysorbaatti 80 ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

IntronA:n lääkekuoto on injektio- tai infuusioneste, liuos.
Kirkas ja väritön liuos on lasisessa injektioampullossa.

IntronA on saatavana neljänä eri pakkauskokona:

- Pakkaus, jossa 1 injektioampullo
- Pakkaus, jossa 1 injektioampullo, 1 injektioruisku (1 ml), 1 injektioneula ja 1 puhdistuspyyhke
- Pakkaus, jossa 6 injektioampulloa, 6 injektioruiskua (1 ml), 6 injektioneulaa ja 6 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 12 injektioampulloa, 12 injektioruiskua (1 ml), 12 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

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.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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 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

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

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinsinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

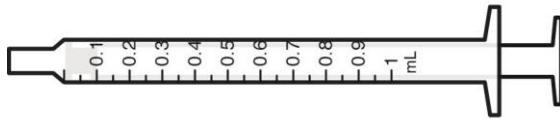
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

MITEN PISTÄT INTRONAN ITSE

Ruisku ja erillinen neula



Seuraavat ohjeet selvittävät, miten voit itse pistää IntronA:n. Lue ohjeet huolella ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkäri tai hoitaja neuvoo sinua IntronA:n pistämisessä. Älä yritä pistää itse, ellet varmasti ymmärrä, miten pistäminen tapahtuu ja mitä se vaatii.

Valmistelut

Ota esiin tarvittavat välineet:

- injektiopullo IntronA injektioestettä
- ruisku (esim. 1 ml)
- neula ihonalaiseen pistoon (esim. 0,4 x 13 mm [27 G, 0,5 tuumaa])
- puhdistuspyyhe.

Pese kätesi huolellisesti.

IntronA-annoksen mittaaminen

Poista pullon suojakorkki. Pyyhi IntronA-injektioestepullon kumitulppa puhdistuspyyhkeellä.

Ota injektioruisku pakkauksesta. Älä koske ruiskun kärkiosaan. Ota neula ja kiinnitä se tiukasti ruiskun kärkeen.

Poista neulan suojus koskettamatta neulaan ja täytä ruisku ilmalla vetämällä mäntää siihen asti, kuin ottaisit sinulle määrätyn annoksen.

Pidä IntronA-injektiopulloa pystysuorassa. Älä koske käsilläsi pullon puhdistettua tulppaa.

Työnnä neula liuosta sisältävään IntronA-pulloon ja tyhjennä ruiskussa oleva ilma pulloon.

Käännä toisessa kädessä olevat pullo ja ruisku ylösalaisin. Varmista, että neulan kärki on IntronA-liuoksessa. Toinen kätesi on vapaa liikuttamaan mäntää. Vedä mäntää hitaasti, jotta saat ruiskuun sinulle määrätyn annoksen.

Ota neula pois pullosta ja tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia. Jos havaitset ilmakuplia, vedä mäntää hieman alaspäin, naputa ruiskua kevyesti neulan osoittaessa ylöspäin, kunnes ilmakuplat ovat hävinneet. Työnnä mäntä varovasti takaisin oikean annoksen kohdalle. Laita neulan suojus takaisin paikalleen ja aseta injektioruisku neuloineen tasaiselle alustalle.

Varmista, että liuos on huoneenlämpöistä, enintään 25°C. Jos liuos on kylmää, lämmitä ruiskua kämmentesi välissä. Tarkastele liuosta ennen pistämistä: sen tulee olla kirkasta ja väritöntä. Älä käytä liuosta, jos havaitset siinä värjäytymistä tai hiukkasia. Liuos on nyt valmis pistettäväksi.

Liuoksen pistäminen

Valitse pistokohta. Parhaita pistokohtia ovat ihoalueet, joissa on ihonalaista rasvakudosta: reisi, olkavarren ulkosyrjä (jos pistät tähän kohtaan, saatat tarvita toisen henkilön apua), vatsa (ei navan alue eikä vyötärö). Jos olet kovin laiha, pistä vain reiteen tai olkavarren ulkosyrjään.

Vaihtele pistokohtaa eri pistokerroilla.

Puhdista ja desinfioi pistokohta. Odota, että se on kuivunut. Poista neulan suojus. Ota toisella kädellä ihopoimu sormiesi väliin. Pidä toisella kädellä ruiskua kuten kynää. Työnnä neula ihoon 45–90 asteen kulmassa. Ruiskuta liuos työntämällä mäntä varovasti pohjaan asti. Vedä neula ulos suoraan. Paina pistokohtaa kevyesti pienellä steriilillä harsotaitoksella tarvittaessa muutaman sekunnin ajan. Älä hiero sitä. Jos ilmaantuu verenvuotoa, peitä pistokohta laastarilla.

Injektiopullo ja kertakäyttöiset pistovälineet tulee hävittää. Laita ruisku ja neulat turvallisesti suljettuun astiaan.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

IntronA 5 miljoonaa IU/0,5 ml injektio- tai infuusioneste, liuos interferoni alfa-2b

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä IntronA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät IntronA:a
3. Miten IntronA:a käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. IntronA:n säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä IntronA on ja mihin sitä käytetään

IntronA (interferoni alfa-2b) vaikuttaa ihmisen immuunijärjestelmään ja siten auttaa taistelussa tulehduksia ja vakavia sairauksia vastaan.

IntronA:lla hoidetaan aikuisten potilaiden vaikeita häiriötiloja, jotka vaikuttavat vereen, luuytimeen, imusolmukkeisiin, ihoon tai jopa koko ihmisruumiiseen. Tällaisia ovat karvasoluleukemia, krooninen myeloinen leukemia, multipeli myelooma, follikulaarinen lymfooma, karsinoidikasvaimet ja maligni melanooma.

IntronA:lla hoidetaan myös aikuisten potilaiden kroonista B- ja C-hepatiittia, jotka ovat maksan virusinfektioita.

IntronA:a käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa yli 3-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät IntronA:a

Älä käytä IntronA:a

- jos olet allerginen interferonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on vaikea sydänsairaus
- jos maksasi tai munuaistesi toiminta on heikentynyt
- jos sinulla on vaikea maksasairaus, joka on johtanut maksan vajaatoimintaan eikä ole hallittavissa
- jos sairastat hepatiittia ja sinua on hiljattain hoidettu sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (lukuun ottamatta lyhytaikaista hoitoa kortisonin tyyppisillä lääkkeillä)
- jos sinulla on ollut kouristuskohauksia
- jos sinulla on autoimmuunisairaus tai sinulle on tehty elinsiirto ja sinua hoidetaan sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (immuunijärjestelmä suojaa sinua tulehduksia vastaan)

- jos sinulla on kilpirauhasen toimintahäiriö, joka ei pysy lääkityksellä hyvin hallinnassa
- jos sinua hoidetaan telbivudiinilla (ks. kohta "Muut lääkevalmisteet ja IntronA").

Lapset ja nuoret:

- jos sinulla on ollut vaikea hermostollinen tai psyykinen ongelma kuten vaikea masennus tai itsetuhoajatuksia.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät IntronA:a

- jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta (ks. kohta "Raskaus ja imetys")
- jos saat hoitoa psyykkiseen sairauteen tai olet aiemmin saanut hoitoa johonkin muuhun hermostolliseen tai mielenterveyden häiriöön mukaan lukien masennukseen (kuten surullisuuden tai alakuloisuuden tunteeseen) tai itsetuhoiseen tai murhanhimoiseen käyttäytymiseen (ks. kohta 4 "Mahdolliset haittavaikutukset"). Interferoni alfa-2b:tä ei tule käyttää lapsille ja nuorille, joilla on tai on ollut vaikea psyykinen sairaus (ks. kohta "Älä käytä IntronA:a").
- jos sinulla on kirroosi tai muu maksasairaus (muu kuin B- tai C-hepatiitti)
- jos sinulla on psoriasis; IntronA-hoito saattaa pahentaa psoriasista
- kun saat IntronA-hoitoa, saattaa infektioherkkyytesi lisääntyä. Kerro lääkärille, jos luulet saaneesi infektion.
- jos saat vilustumisen tai muun hengitystietulehduksen kaltaisia oireita kuten kuumetta, yskää tai hengitysvaikeuksia, kerro siitä lääkärille
- jos huomaat epätavallista verenvuotoa tai mustelmia, kerro heti lääkärille
- jos sinulla ilmenee vakavia allergiaoireita (kuten hengitysvaikeuksia, hengityksen vinkumista tai nokkosrokkoa) IntronA-hoidon aikana, hakeudu välittömästi lääkärin tai lähimmän päivystävän sairaalan hoitoon
- jos sinua hoidetaan myös HIV:n vuoksi (ks. kohta "Muut lääkevalmisteet ja IntronA")
- jos sinulla on tai on ollut hepatiitti B -virusinfektio, sillä lääkäri saattaa tällöin haluta seurata vointiasi tarkemmin
- jos sinulle on tehty elinsiirto, joko munuaisen- tai maksansiirto, interferonilääkitys voi lisätä hylkimisreaktion vaaraa. Keskustele tästä lääkärin kanssa.

Hampaisiin ja ikeniin liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu IntronA:a ja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä IntronA:a ja ribaviriinia yhdistelmähoitona pitkäaikaisesti. Sinun tulee harjata hampaasi huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaasi. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos sinulla esiintyy oksentelua, huuhto suusi huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Kerro lääkärille, jos sinulla on joskus ollut sydänkohtaus tai sydänvaivoja, hengityselinten sairauksia tai keuhkokuume, ongelmia veren hyytymisessä, maksasairaus, kilpirauhasongelmia, diabetes tai korkea tai alhainen verenpaine.

Kerro lääkärille, jos olet joskus saanut hoitoa masennukseen tai muuhun psyykkiseen häiriöön, sekavuuteen, tiedottomuuteen, itsetuhoajatuksiin tai itsemurhayritykseen tai olet väärinkäyttänyt päihteitä (esim. alkoholi tai huumeet).

Kerro lääkärille, jos käytät kiinalaista rohdosvalmistetta shosaikotoa.

Muut lääkevalmisteet ja IntronA

IntronA lisää sellaisten aineiden vaikutusta, jotka lamaavat keskushermostoa, aiheuttaen mahdollisesti uneliaisuutta. Siksi on tarpeen kysyä lääkäriltä tai apteekista, voitko käyttää alkoholia, unilääkkeitä, rauhoittavia lääkkeitä tai vahvoja kipulääkkeitä.

Kerro lääkärille, jos käytät teofylliiniä tai aminofylliiniä astmaan sekä kaikista muista käyttämistäsi lääkkeitä tai joita olet äskettäin käyttänyt, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sillä lääkkeiden annoksia saattaa olla tarpeen muuttaa IntronA-hoidon aikana.

Potilaat, joilla on myös HIV-infektio: Maitohappoasidoosia ja maksan toiminnan heikkenemistä esiintyy haittavaikutuksina potilailla, jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista HIV-lääkitystä (HAART-hoitoa). Jos saat HAART-hoitoa, IntronA:n ja ribaviriinin lisääminen saattaa suurentaa maitohappoasidoosin ja maksan vajaatoiminnan mahdollisuutta. Lääkäri tarkkailee sinua näiden sairauksien merkkien ja oireiden varalta (Lue myös ribaviriinin pakkausseloste). Lisäksi potilailla, jotka saavat IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian (punasolujen määrä alhainen) riski saattaa lisääntyä.

Jos otat telbivudiinia samanaikaisesti pegyloidun interferoni alfa-2a:n tai minkä tahansa pistettävän interferonivalmisteen kanssa, perifeerisen neuropatian (käsien ja/tai jalkojen tunnottomuuden, pistelyn ja/tai polttelun tunne) kehittymisen riski on suurempi. Nämä tapahtumat voivat myös olla vakavampia. Sen vuoksi IntronA:a ja telbivudiinia ei saa käyttää samanaikaisesti.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

IntronA ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

Lääkäri saattaa kehottaa sinua nauttimaan hoidon aikana normaalia enemmän nestettä, jotta verenpaineesi pysyy normaalina.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Elämäkokeissa interferonit ovat toisinaan aiheuttaneet keskenmenoja. Sen vaikutusta raskauteen ihmisellä ei tiedetä. Jos sinulle on määrätty IntronA:a yhdessä ribaviriinin kanssa, ribaviriini voi olla erittäin vahingollinen syntymättömälle lapselle. Siksi sekä nais- että miespotilaiden tulee olla erityisen varovaisia sukupuolisessa kanssakäymisessä, mikäli raskauden mahdollisuus on olemassa:

- Jos olet hedelmällisessä iässä oleva **tyttö tai nainen**, raskauden mahdollisuus on suljettava pois negatiivisin raskaustestein ennen hoidon aloittamista, kerran kuussa hoidon aikana sekä 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Sinun on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

- Jos olet ribaviriinia käyttävä **mies**, älä ole sukupuolisuhteessa raskaana olevan naisen kanssa ellet käytä kondomia. Kondomi vähentää mahdollisuutta, että ribaviriinia pääsee naisen elimistöön. Jos naispartnerisi ei ole raskaana, mutta on hedelmällisessä iässä, hänelle tulee tehdä raskaustesti kuukausittain hoidon aikana sekä 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärin kanssa. Jos olet miespotilas, sinun tai partnerisi on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Ei tiedetä, erittyykö tämä lääke äidinmaitoon. Sen vuoksi älä imetä, jos käytät IntronA:a. Jos saat yhdistelmähoitoa ribaviriinin kanssa, huomioi vastaavat tiedot ribaviriinia sisältävän valmisteen pakkausselosteesta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos lääke tekee sinut uniseksi, väsyneeksi tai sekavaksi.

IntronA sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) 0,5 ml:ssa liuosta ts. se ei sisällä natriumia olennaisesti.

3. Miten IntronA:a käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Lääkäri on määrännyt IntronA:n vain nykyisen sairautesi hoitoon; älä anna sitä muiden käyttöön.

Lääkäri on määrittänyt tarvitsemasi IntronA-annoksen henkilökohtaisen tarpeesi mukaan. Annos vaihtelee hoidettavan sairauden mukaan.

Jos pistät IntronA:n itse, varmistu, että saat lääkepakkauksesi mukana selvästi merkityt tiedot sinulle määrätystä annoksesta. Otettaessa annokset kolmesti viikossa, se on parasta tehdä joka toinen päivä.

Seuraavassa on esitetty tavallisimmat aloitusannokset eri käyttöaiheissa; annos voi kuitenkin vaihdella yksilöllisesti ja lääkäri voi muuttaa annostasi tarpeen mukaan.

Krooninen B-hepatiitti: 5–10 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Krooninen C-hepatiitti: *Aikuiset* – 3 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa tai yksin. *Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret* – 3 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa (lue myös ribaviriinin pakkausseloste).

Karvasoluleukemia: 2 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Krooninen myeloinen leukemia: 4–5 miljoonaa IU/m² päivittäin subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Multipple myelooma: 3 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Follikulaarinen lymfooma: Kemoterapian lisähoitona 5 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Karsinoidikasvaimet: 5 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Maligni melanooma: Hoidon aloitus (induktiohoito): 20 miljoonaa IU/m² laskimoon päivittäin viitenä päivänä viikossa neljän viikon ajan.
Ylläpitohoito: 10 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Lääkäri saattaa muuttaa IntronA-annosta tai mahdollista yhdistelmähoidon annosta (esim. sytarabiini, ribaviriini). Jos sinulle määrätään IntronA:a yhdistelmähoitona toisen lääkkeen kanssa, lue myös tämän toisen lääkkeen pakkausseloste. Lääkäri määrää sinulle tarkan annoksen tarpeittesi mukaan. Jos sinusta tuntuu, että IntronA:n vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärille tai apteekkikilokunnalle.

Pistos ihon alle:

IntronA on yleensä tarkoitettu annettavaksi ihonalaisena injektiona. Tämä tarkoittaa, että IntronA pistetään lyhyellä injektioneulalla rasvakudokseen aivan ihon alle. Jos pistät lääkkeen itse, sinua neuvotaan, kuinka valmistelut tehdään ja kuinka lääke pistetään ihon alle. Tässä selosteessa annetaan yksityiskohtaiset ohjeet pistämisestä ihon alle (ks. kohta ”MITEN PISTÄT INTRONAN ITSE” tämän selosteen loppuosasta).

Anto tiputuksena laskimoon:

Infuusioliuos tulee valmistaa välittömästi ennen käyttöä. Tarvittava annos voidaan mitata mistä tahansa injektiopullokoosta, mutta interferonin lopullinen pitoisuus natriumkloridiliuoksessa tulee olla vähintään 0,3 miljoonaa IU/ml. Tarvittava IntronA-annos lisätään 50 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä laskimonsisäiseen annosteluun tarkoitetussa PVC-pussissa tai lasipullossa ja annetaan 20 minuutin infuusiona.

Muita lääkaineita ei saa infusoida yhtäaikaaisesti IntronA:n kanssa.

Jokaisena ennalta määrättyinä päivinä annetaan yksi IntronA annos. Se annetaan joko päivittäin (5 tai 7 päivänä viikossa) tai kolmesti viikossa, joka toinen päivä, esim. maanantaina, keskiviikkona ja perjantaina. Interferonit saattavat aiheuttaa epätavallista väsymistä. Jos pistät lääkkeen itse tai annat sitä lapselle, tee se nukkumaanmenoaikaan.

Käytä IntronA:a tarkasti lääkärin ohjeiden mukaisesti. Älä ylitä suositeltua annosta ja käytä IntronA:a niin kauan, kuin sitä on määrätty.

Jos käytät enemmän IntronA:a kuin sinun pitäisi

Ota yhteyttä lääkäriin tai terveydenhuollon ammattilaiseen niin pian kuin mahdollista.

Jos unohdat käyttää IntronA:a

Jos pistät lääkkeen itse tai olet IntronA-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavan lapsen huoltaja, pistä määrätty annos heti muistettuasi ja jatka sitten normaaliin tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos sinun on määrä ottaa tätä lääkettä joka päivä ja vahingossa unohdat yhden päivän annoksen, jatka ottamista seuraavana päivänä normaaliin tapaan. Ota tarvittaessa yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Vaikka kaikkia seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia ei välttämättä ilmene, ne saattavat ilmetessään vaatia lääkärinhoitoa.

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset:

Jotkut potilaat masentuvat käyttäessään IntronA:a yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa ja joissain tapauksissa heillä on ollut toisten henkeä uhkaavia ajatuksia, itsetuhoajatuksia tai he ovat käyttäytyneet aggressiivisesti (toisinaan kohdistunut muihin ihmisiin). Jotkut potilaat ovat jopa tehneet itsemurhan. Hakeudu ensiapuun, jos huomaat masentuvasi tai saavasi itsetuhoajatuksia tai käytöksesi muuttuvan. Harkinnan mukaan pyydä jotain perheenjäsentä tai läheistä ystävää auttamaan, jotta pysyt valppaana huomaamaan masentuneisuuden tai muuttuneen käyttäytymisen merkit.

Lapset ja nuoret ovat erityisen taipuvaisia kokemaan masennusta IntronA- ja ribaviriinihoidon aikana. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun, jos heillä ilmenee jotain epätavallisia käytösoireita, ovat masentuneita tai tuntevat halua vahingoittaa itseään tai toisia.

Pituuskasvu ja kehitys (lapset ja nuoret):

Vuoden pituuden IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoidon aikana jotkut lapset ja nuoret eivät kasvaaneet pituutta tai saaneet lisää painoa niin paljon kuin odotettiin. Jotkut lapset eivät saavuttaneet kasvuennustettaan hoidon lopettamista seuraavien 10–12 vuoden kuluessa.

Jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee, lopeta IntronA:n käyttö ja kerro asiasta välittömästi lääkärille tai mene lähimmän sairaalan ensiapuasemalle:

- käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä; nokkosrokko; pyörtyily.

Nämä kaikki ovat hyvin vakavia haittavaikutuksia. Jos sinulla ilmenee niitä, sinulla on saattanut olla vaikea yliherkkyyssreaktio IntronA:lle. Saatat tarvita kiireellistä lääkärin- tai sairaalahoitoa. Nämä hyvin vakavat haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisia.

Tarkista välittömästi lääkäriltä, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee:

- rintakipu tai itsepintainen ja vaikea yskä; epäsäännöllinen tai nopea sydämen lyöntirytmi; hengitysvaikeus, sekavuus, vaikeus pysyä valppaana, tunnottomuuden tai pistelyn tunne tai kipu käsissä tai jaloissa; kouristuskohtaus; vaikeuksia nukkua, ajatella tai keskittyä, mielentilan muutos; itsetuhoajatuksia, itsemurhayritys; muuttunut käytös tai aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), hallusinaatiot; vaikea vatsakipu; musta tai tervamainen uloste; verta ulosteessa tai virtsassa, vaikea nenäverenvuoto; vahamainen kalpeus, korkea verenpaine, kuume tai vilunväreet muutama viikko hoidon aloittamisen jälkeen, kipu alaselässä tai kyljessä, vaikeuksia virtsaamisessa, ongelmia silmissä tai näkökyvyssä tai kuulossa, kuulon menetys, vaikea tai kivulias punoitus tai hankauma iholla tai limakalvoilla.

Nämä voivat olla merkkejä vakavasta haittavaikutuksesta, joka saattaa vaatia kiireellistä lääkärinhoitoa. Lääkäri määrää verikokeen, jotta varmistetaan, että valkosolujen (tulehduksia vastaan taistelevat solut) ja punasolujen (rautaa ja happea kuljettavat solut) määrät, sekä verihiutaleet (veren hyytymiseen vaikuttavat solut) ja muut laboratorioarvot ovat hyväksyttävällä tasolla. Kohtalaista ja yleensä korjautuvaa vähenemistä kaikkien kolmen veren solutyypin (valkosolut, punasolut ja verihiutaleet) määrissä on raportoitu.

IntronA-hoidon alussa saatat saada vilustumisen kaltaisia oireita kuten kuumetta, väsymystä, päänsärkyä, lihaskipuja, nivelkipuja ja vilunväristyksiä. Lääkäri saattaa suositella ottamaan parasetamolia, jos näitä oireita ilmenee.

Mahdolliset haittavaikutukset, jotka on listattu alla, on ryhmitelty esiintymistiheyden mukaan:

Hyvin yleinen	(esiintyy yleisemmin kuin yhdellä käyttäjällä 10:stä)
Yleinen	(esiintyy 1–10 käyttäjällä 100:sta)
Melko harvinainen	(esiintyy 1–10 käyttäjällä 1000:sta)
Harvinainen	(esiintyy 1–10 käyttäjällä 10 000:sta)
Hyvin harvinainen	(esiintyy harvemmin kuin yhdellä käyttäjällä 10 000:sta)
Tuntematon	(saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu:

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia:

Pistopaikan kipu, turvotus ja punoitus tai ihovaurio, hiustenlähtö, huimaus, ruokahalun muutokset, mahan tai vatsan alueen kivut, ripuli, pahoinvointi, virusinfektio, masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus, ahdistuneisuus, kurkkukipu ja nielemiskipu, väsymys, vilunväreet, kuume, flunssan kaltaiset oireet, yleinen epämiellyttävä olo, päänsärky, painon aleneminen, oksentelu, ärtyneisyys, heikkous, mielialan vaihtelut, yskä (toisinaan vaikea), hengenahdistus, kutina, ihon kuivuminen, ihottuma, äkillinen ja kova lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, veriarvojen muutokset mukaan lukien veren valkosolujen määrän väheneminen. Joillain lapsilla on havaittu kasvun hidastumista (pituuden ja painon).

Yleisiä haittavaikutuksia:

Janon tunne, elimistön kuivuminen, korkea verenpaine, migreeni, rauhasien turvotus, punastuminen, kuukautisvaivat, vähentynyt sukupuoli-into, emätinvaivat, kipu rinnoissa, kipu kiveksissä, kilpirauhasen ongelmat, punoittavat ikenet, suun kuivuminen, suun tai kielen punoitus tai haavaumat, hammassärky tai hammassairaus, herpes simplex (huuliherpes), makumuutokset, vatsavaivat, närästys, ummetus, maksan suurentuminen (maksavaivat, toisinaan vaikeita), löysät ulosteet, vuoteenkastelu lapsilla, poskiontelotulehdus, keuhkoputkitulehdus, kipu silmässä, ongelmia kyynelkanavissa, sidekalvotulehdus (silmän punoitus), levottomuus, unisuus, unissakävely, käytösongelmat, hermostuneisuus, nenän tukkoisuus tai vuotaminen, aivastelu, nopea hengitys, ihon kalpeus tai punohtuminen, mustelmat, ihon tai kynsien ongelmat, psoriaasi (uusi tai paheneva), lisääntynyt hikoilu, lisääntynyt virtsaamistarve, lievä tärisevä liike, alentunut kosketustunto, niveltulehdus.

Melko harvinaisia haittavaikutuksia:

Bakteeri-infektio, pistelyn tunne ja sydänpussitulehdus.

Harvinaisia haittavaikutuksia:

Keuhkokuume.

Hyvin harvinaisia:

Alhainen verenpaine, kasvojen turvotus, diabetes, jalkakrampit, selkäkipu, munuaisongelmat, hermovaurio, vuotavat ikenet, aplastinen anemia. On raportoitu pelkkää punasoluplasiaa, joka on tila, jossa punaisten verisolujen tuotanto elimistössä on loppunut tai vähentynyt. Tästä aiheutuu vakava anemia, jonka oireisiin kuuluvat poikkeuksellinen väsymys ja energian puute.

Hyvin harvoin on raportoitu sarkoidoosia (sairaus, johon liittyy itsepintaista kuumetta, painon alenemista, nivelten kipua ja turvotusta, iholeesioita ja rauhasen turvotusta). Tajunnan menetystä on esiintynyt hyvin harvoin, yleensä iäkkäillä potilailla suurilla annoksilla. Aivohalvauksia on raportoitu. Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla ilmenee jotain näistä oireista.

Esiintymistiheydeltään tuntemattomia haittavaikutuksia:

Hampaan vieruskudokseen (ikeniin vaikuttavia) sekä hampaisiin liittyviä vaivoja, kielen värin muutos, mielentilan muutoksia, tajunnan menetystä, äkillisiä yliherkkyysoireita mukaan lukien urtikaria (nokkosrokko), angioedeema (käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä), keuhkoputkien supistuminen ja anafylaksi (vakava, koko kehon allerginen reaktio) on raportoitu, mutta niiden esiintymistiheys ei ole tiedossa. Lisäksi Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymää (autoimmuuni tulehduksellinen häiriö, joka vaikuttaa silmiin ja ihoon sekä korvien, aivojen ja selkäytimen kalvoihin), toisten henkeä uhkaavia ajatuksia, maniaa (liiallinen tai yletön toimeliaisuus), kaksisuuntaisia mielialahäiriöitä (mielialahäiriöitä, joille on tunnusomaista vuoroittain esiintyvät alakuloisuus- ja kiihtyneisyysvaiheet), kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, perikardiaalista effuusiota (nesteen kertyminen sydänpussin (sydäntä ympäröivä kalvo) ja sydämen välille), keuhkofibroosia (keuhkojen arpeutuminen) ja B-hepatiitin uudelleen aktivoitumista samanaikaista C- ja B-hepatiittia sairastavilla potilailla on raportoitu IntronA:n käytön yhteydessä.

Keuhkoverenpainetauti on sairaus, jossa keuhkojen verisuonet kaventuvat voimakkaasti, jolloin verenpaine sydäimestä keuhkoihin verta kuljettavissa suonissa kohoaa. Tätä voi esiintyä etenkin potilailla, joilla on riskitekijöitä, kuten HIV-infektio tai vakavia maksaongelmia (kirroosi). Haittavaikutus voi kehittyä eri aikoina hoidon kuluessa, yleensä useita kuukausia IntronA-hoidon aloittamisen jälkeen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. IntronA:n säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Injektioneste voidaan säilyttää huoneenlämmössä alle 25 °C:ssa enintään seitsemän vuorokauden ajan ennen käyttöä esim. lyhytaikaisen matkan vuoksi. Tänä aikana IntronA voidaan laittaa avaamattomana

takaisin jääkaappiin milloin tahansa. Jos lääkettä ei käytetä näiden seitsemän vuorokauden aikana, jääkaappisäilytystä ei voi jatkaa, vaan valmiste tulee hävittää.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat muutoksia valmisteen ulkonäössä.

Annoksen ottamisen jälkeen käyttämättä jäänyt lääke tulee hävittää.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä IntronA sisältää

- Vaikuttava aine on rekombinantti interferoni alfa-2b. Yksi injektiopullo sisältää 5 miljoonaa IU 0,5 ml:ssa liuosta.
- Muut aineet ovat dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti; dinatriumedetaatti; natriumkloridi; m-kresoli; polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

IntronA:n lääkekuoto on injektio- tai infuusioneste, liuos.
Kirkas ja väritön liuos on lasisessa injektiopullossa.

IntronA on saatavana neljänä eri pakkauskokona:

- Pakkaus, jossa 1 injektiopullo
- Pakkaus, jossa 1 injektiopullo, 1 injektioruisku (1 ml), 1 injektioneula ja 1 puhdistuspyyhke
- Pakkaus, jossa 6 injektiopulloa, 6 injektioruiskua (1 ml), 6 injektioneulaa ja 6 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 12 injektiopulloa, 12 injektioruiskua (1 ml), 12 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 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 22 649 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
medicinsinfo@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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

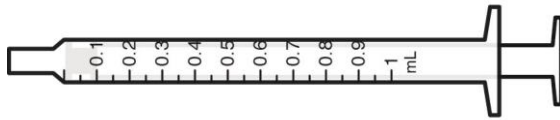
<http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

MITEN PISTÄT INTRONAN ITSE

Ruisku ja erillinen neula



Seuraavat ohjeet selvittävät, miten voit itse pistää IntronA:n. Lue ohjeet huolella ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkäri tai hoitaja neuvoo sinua IntronA:n pistämisessä. Älä yritä pistää itse, ellet varmasti ymmärrä, miten pistäminen tapahtuu ja mitä se vaatii.

Valmistelut

Ota esiin tarvittavat välineet:

- injektiopullo IntronA injektioneestettä
- ruisku (esim. 1 ml)
- neula ihonalaiseen pistoon (esim. 0,4 x 13 mm [27 G, 0,5 tuumaa])
- puhdistuspyyhe.

Pese kätesi huolellisesti.

IntronA-annoksen mittaaminen

Poista pullon suojakorkki. Pyyhi IntronA-injektioneestepullon kumitulppa puhdistuspyyhkeellä.

Ota injektioruisku pakkauksesta. Älä koske ruiskun kärkiosaan. Ota neula ja kiinnitä se tiukasti ruiskun kärkeen.

Poista neulan suojus koskettamatta neulaan ja täytä ruisku ilmalla vetämällä mäntää siihen asti, kuin ottaisit sinulle määrätyn annoksen.

Pidä IntronA-injektiopulloa pystysuorassa. Älä koske käsilläsi pullon puhdistettua tulppaa.

Työnnä neula liuosta sisältävään IntronA-pulloon ja tyhjennä ruiskussa oleva ilma pulloon.

Käännä toisessa kädessä olevat pullo ja ruisku ylösalaisin. Varmista, että neulan kärki on IntronA-liuoksessa. Toinen kätesi on vapaa liikuttamaan mäntää. Vedä mäntää hitaasti, jotta saat ruiskuun sinulle määrätyn annoksen.

Ota neula pois pullosta ja tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia. Jos havaitset ilmakuplia, vedä mäntää hieman alaspäin, naputa ruiskua kevyesti neulan osoittaessa ylöspäin, kunnes ilmakuplat ovat hävinneet. Työnnä mäntä varovasti takaisin oikean annoksen kohdalle. Laita neulan suojus takaisin paikalleen ja aseta injektioruisku neuloineen tasaiselle alustalle.

Varmista, että liuos on huoneenlämpöistä, enintään 25°C. Jos liuos on kylmää, lämmitä ruiskua kämmentesi välissä. Tarkastele liuosta ennen pistämistä: sen tulee olla kirkasta ja väritöntä. Älä käytä liuosta, jos havaitset siinä värjäytymistä tai hiukkasia. Liuos on nyt valmis pistettäväksi.

Liuoksen pistäminen

Valitse pistokohta. Parhaita pistokohtia ovat ihoalueet, joissa on ihonalaista rasvakudosta: reisi, olkavarren ulkosyrjä (jos pistät tähän kohtaan, saatat tarvita toisen henkilön apua), vatsa (ei navan alue eikä vyötärö). Jos olet kovin laiha, pistä vain reiteen tai olkavarren ulkosyrjään.

Vaihtele pistokohtaa eri pistokerroilla.

Puhdista ja desinfioi pistokohta. Odota, että se on kuivunut. Poista neulan suojus. Ota toisella kädellä ihopoimu sormiesi väliin. Pidä toisella kädellä ruiskua kuten kynää. Työnnä neula ihoon 45–90 asteen kulmassa. Ruiskuta liuos työntämällä mäntä varovasti pohjaan asti. Vedä neula ulos suoraan. Paina pistokohtaa kevyesti pienellä steriilillä harsotaitoksella tarvittaessa muutaman sekunnin ajan. Älä hiero sitä. Jos ilmaantuu verenvuotoa, peitä pistokohta laastarilla.

Injektiopullo ja kertakäyttöiset pistovälineet tulee hävittää. Laita ruisku ja neulat turvallisesti suljettuun astiaan.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

IntronA 10 miljoonaa IU/ml injektio- tai infuusioneste, liuos interferoni alfa-2b

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä IntronA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät IntronA:a
3. Miten IntronA:a käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. IntronA:n säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä IntronA on ja mihin sitä käytetään

IntronA (interferoni alfa-2b) vaikuttaa ihmisen immuunijärjestelmään ja siten auttaa taistelussa tulehduksia ja vakavia sairauksia vastaan.

IntronA:lla hoidetaan aikuisten potilaiden vaikeita häiriötiloja, jotka vaikuttavat vereen, luuytimeen, imusolmukkeisiin, ihoon tai jopa koko ihmisruumiiseen. Tällaisia ovat karvasoluleukemia, krooninen myeloinen leukemia, multipeli myelooma, follikulaarinen lymfooma, karsinoidikasvaimet ja maligni melanooma.

IntronA:lla hoidetaan myös aikuisten potilaiden kroonista B- ja C-hepatiittia, jotka ovat maksan virusinfektioita.

IntronA:a käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa yli 3-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät IntronA:a

Älä käytä IntronA:a

- jos olet allerginen interferonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on vaikea sydänsairaus.
- jos maksasi tai munuaistesi toiminta on heikentynyt.
- jos sinulla on vaikea maksasairaus, joka on johtanut maksan vajaatoimintaan eikä ole hallittavissa.
- jos sairastat hepatiittia ja sinua on hiljattain hoidettu sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (lukuun ottamatta lyhytaikaista hoitoa kortisonin tyyppisillä lääkkeillä).
- jos sinulla on ollut kouristuskohauksia.
- jos sinulla on autoimmuunisairaus tai sinulle on tehty elinsiirto ja sinua hoidetaan sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (immuunijärjestelmä suojaa sinua tulehduksia vastaan).

- jos sinulla on kilpirauhasen toimintahäiriö, joka ei pysy lääkityksellä hyvin hallinnassa.
- jos sinua hoidetaan telbivudiinilla (ks. kohta "Muut lääkevalmisteet ja IntronA").

Lapset ja nuoret:

- jos sinulla on ollut vaikea hermostollinen tai psyykinen ongelma kuten vaikea masennus tai itsetuhoajatuksia.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät IntronA:a

- jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta (ks. kohta "Raskaus ja imetys").
- jos saat hoitoa psyykkiseen sairauteen tai olet aiemmin saanut hoitoa johonkin muuhun hermostolliseen tai mielenterveyden häiriöön mukaan lukien masennukseen (kuten surullisuuden tai alakuloisuuden tunteeseen) tai itsetuhoiseen tai murhanhimoiseen käyttäytymiseen (ks. kohta 4 "Mahdolliset haittavaikutukset"). Interferoni alfa-2b:tä ei tule käyttää lapsille ja nuorille, joilla on tai on ollut vaikea psyykinen sairaus (ks. kohta "Älä käytä IntronA:a").
- jos sinulla on kirroosi tai muu maksasairaus (muu kuin B- tai C-hepatiitti)
- jos sinulla on psoriasis; IntronA-hoito saattaa pahentaa psoriasista
- kun saat IntronA-hoitoa, saattaa infektioherkkyytesi lisääntyä. Kerro lääkärille, jos luulet saaneesi infektion.
- jos saat vilustumisen tai muun hengitystietulehduksen kaltaisia oireita kuten kuumetta, yskää tai hengitysvaikeuksia, kerro siitä lääkärille.
- jos huomaat epätavallista verenvuotoa tai mustelmia, kerro heti lääkärille.
- jos sinulla ilmenee vakavia allergiaoireita (kuten hengitysvaikeuksia, hengityksen vinkumista tai nokkosrokkoa) IntronA-hoidon aikana, hakeudu välittömästi lääkärin tai lähimmän päivystävän sairaalan hoitoon.
- jos sinua hoidetaan myös HIV:n vuoksi (ks. kohta "Muut lääkevalmisteet ja IntronA").
- jos sinulla on tai on ollut hepatiitti B -virusinfektio, sillä lääkäri saattaa tällöin haluta seurata vointiasi tarkemmin.
- jos sinulle on tehty elinsiirto, joko munuaisen- tai maksansiirto, interferonilääkitys voi lisätä hylkimisreaktion vaaraa. Keskustele tästä lääkärin kanssa.

Hampaisiin ja ikeniin liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu IntronA:a ja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä IntronA:a ja ribaviriinia yhdistelmähoitona pitkäaikaisesti. Sinun tulee harjata hampaasi huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaasi. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos sinulla esiintyy oksentelua, huuhto suusi huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Kerro lääkärille, jos sinulla on joskus ollut sydänkohtaus tai sydänvaivoja, hengityselinten sairauksia tai keuhkokuume, ongelmia veren hyytymisessä, maksasairaus, kilpirauhasongelmia, diabetes tai korkea tai alhainen verenpaine.

Kerro lääkärille, jos olet joskus saanut hoitoa masennukseen tai muuhun psyykkiseen häiriöön, sekavuuteen, tiedottomuuteen, itsetuhoajatuksiin tai itsemurhayritykseen tai olet väärinkäyttänyt päihteitä (esim. alkoholi tai huumeet).

Kerro lääkärille, jos käytät kiinalaista rohdosvalmistetta shosaikotoa.

Muut lääkevalmisteet ja IntronA

IntronA lisää sellaisten aineiden vaikutusta, jotka lamaavat keskushermostoa, aiheuttaen mahdollisesti uneliaisuutta. Siksi on tarpeen kysyä lääkäriltä tai apteekista, voitko käyttää alkoholia, unilääkkeitä, rauhoittavia lääkkeitä tai vahvoja kipulääkkeitä.

Kerro lääkärille, jos käytät teofylliiniä tai aminofylliiniä astmaan sekä kaikista muista käyttämistäsi lääkkeistä tai joita olet äskettäin käyttänyt, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sillä lääkkeiden annoksia saattaa olla tarpeen muuttaa IntronA-hoidon aikana.

Potilaat, joilla on myös HIV-infektio: Maitohappoasidoosia ja maksan toiminnan heikkenemistä esiintyy haittavaikutuksina potilailla, jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista HIV-lääkitystä (HAART-hoitoa). Jos saat HAART-hoitoa, IntronA:n ja ribaviriinin lisääminen saattaa suurentaa maitohappoasidoosin ja maksan vajaatoiminnan mahdollisuutta. Lääkäri tarkkailee sinua näiden sairauksien merkkien ja oireiden varalta (Lue myös ribaviriinin pakkausseloste). Lisäksi potilailla, jotka saavat IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian (punasolujen määrä alhainen) riski saattaa lisääntyä.

Jos otat telbivudiinia samanaikaisesti pegyloidun interferoni alfa-2a:n tai minkä tahansa pistettävän interferonivalmisteen kanssa, perifeerisen neuropatian (käsien ja/tai jalkojen tunnottomuuden, pistelyn ja/tai polttelun tunne) kehittymisen riski on suurempi. Nämä tapahtumat voivat myös olla vakavampia. Sen vuoksi IntronA:a ja telbivudiinia ei saa käyttää samanaikaisesti.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

IntronA ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

Lääkäri saattaa kehottaa sinua nauttimaan hoidon aikana normaalia enemmän nestettä, jotta verenpaineesi pysyy normaalina.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Elämäkokeissa interferonit ovat toisinaan aiheuttaneet keskenmenoja. Sen vaikutusta raskauteen ihmisellä ei tiedetä. Jos sinulle on määrätty IntronA:a yhdessä ribaviriinin kanssa, ribaviriini voi olla erittäin vahingollinen syntymättömälle lapselle. Siksi sekä nais- että miespotilaiden tulee olla erityisen varovaisia sukupuolisessa kanssakäymisessä, mikäli raskauden mahdollisuus on olemassa:

- Jos olet hedelmällisessä iässä oleva **tyttö tai nainen**, raskauden mahdollisuus on suljettava pois negatiivisin raskaustestein ennen hoidon aloittamista, kerran kuussa hoidon aikana sekä 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Sinun on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

- Jos olet ribaviriinia käyttävä **mies**, älä ole sukupuolisuhteessa raskaana olevan naisen kanssa ellet käytä kondomia. Kondomi vähentää mahdollisuutta, että ribaviriinia pääsee naisen elimistöön. Jos naispartnerisi ei ole raskaana, mutta on hedelmällisessä iässä, hänelle tulee tehdä raskaustesti kuukausittain hoidon aikana sekä 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärin kanssa. Jos olet miespotilas, sinun tai partnerisi on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Ei tiedetä, erittyykö tämä lääke äidinmaitoon. Sen vuoksi älä imetä, jos käytät IntronA:a. Jos saat yhdistelmähoitoa ribaviriinin kanssa, huomioi vastaavat tiedot ribaviriinia sisältävän valmisteen pakkausselosteesta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos lääke tekee sinut uniseksi, väsyneeksi tai sekavaksi.

IntronA sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) 1 ml:ssa liuosta ts. se ei sisällä natriumia olennaisesti.

3. Miten IntronA:a käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Lääkäri on määrännyt IntronA:n vain nykyisen sairautesi hoitoon; älä anna sitä muiden käyttöön.

Lääkäri on määrittänyt tarvitsemasi IntronA-annoksen henkilökohtaisen tarpeesi mukaan. Annos vaihtelee hoidettavan sairauden mukaan.

Jos pistät IntronA:n itse, varmistu, että saat lääkepakkauksesi mukana selvästi merkityt tiedot sinulle määrätystä annoksesta. Otettaessa annokset kolmesti viikossa, se on parasta tehdä joka toinen päivä.

Seuraavassa on esitetty tavallisimmat aloitusannokset eri käyttöaiheissa; annos voi kuitenkin vaihdella yksilöllisesti ja lääkäri voi muuttaa annostasi tarpeen mukaan.

Krooninen B-hepatiitti: 5–10 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Krooninen C-hepatiitti: *Aikuiset* – 3 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa tai yksin. *Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret* – 3 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa (lue myös ribaviriinin pakkausseloste).

Karvasoluleukemia: 2 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Krooninen myeloinen leukemia: 4–5 miljoonaa IU/m² päivittäin subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Multipple myelooma: 3 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Follikulaarinen lymfooma: Kemoterapian lisähoitona 5 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Karsinoidikasvaimet: 5 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Maligni melanooma: Hoidon aloitus (induktiohoito): 20 miljoonaa IU/m² laskimoon päivittäin viitenä päivänä viikossa neljän viikon ajan.
Ylläpitohoito: 10 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Lääkäri saattaa muuttaa IntronA-annosta tai mahdollista yhdistelmähoidon annosta (esim. sytarabiini, ribaviriini). Jos sinulle määrätään IntronA:a yhdistelmähoitona toisen lääkkeen kanssa, lue myös tämän toisen lääkkeen pakkausseloste. Lääkäri määrää sinulle tarkan annoksen tarpeittesi mukaan. Jos sinusta tuntuu, että IntronA:n vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärille tai apteekkien henkilökunnalle.

Pistos ihon alle:

IntronA on yleensä tarkoitettu annettavaksi ihonalaisena injektiona. Tämä tarkoittaa, että IntronA pistetään lyhyellä injektioneulalla rasvakudokseen aivan ihon alle. Jos pistät lääkkeen itse, sinua neuvotaan, kuinka valmistelut tehdään ja kuinka lääke pistetään ihon alle. Tässä selosteessa annetaan yksityiskohtaiset ohjeet pistämisestä ihon alle (ks. kohta ”MITEN PISTÄT INTRONAN ITSE” tämän selosteen loppuosasta).

Anto tiputuksena laskimoon:

Infuusioliuos tulee valmistaa välittömästi ennen käyttöä. Tarvittava annos voidaan mitata mistä tahansa injektiopullokoosta, mutta interferonin lopullinen pitoisuus natriumkloridiliuoksessa tulee olla vähintään 0,3 miljoonaa IU/ml. Tarvittava IntronA-annos lisätään 50 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä laskimonsisäiseen annosteluun tarkoitettussa PVC-pussissa tai lasipullossa ja annetaan 20 minuutin infuusiona.

Muita lääkaineita ei saa infusoida yhtäaikaaisesti IntronA:n kanssa.

Jokaisena ennalta määrättyinä päivinä annetaan yksi IntronA annos. Se annetaan joko päivittäin (5 tai 7 päivänä viikossa) tai kolmesti viikossa, joka toinen päivä, esim. maanantaina, keskiviikkona ja perjantaina. Interferonit saattavat aiheuttaa epätavallista väsymistä. Jos pistät lääkkeen itse tai annat sitä lapselle, tee se nukkumaanmenoaikaan.

Käytä IntronA:a tarkasti lääkärin ohjeiden mukaisesti. Älä ylitä suositeltua annosta ja käytä IntronA:a niin kauan, kuin sitä on määrätty.

Jos käytät enemmän IntronA:a kuin sinun pitäisi

Ota yhteyttä lääkäriin tai terveydenhuollon ammattilaiseen niin pian kuin mahdollista.

Jos unohdat käyttää IntronA:a

Jos pistät lääkkeen itse tai olet IntronA-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavan lapsen huoltaja, pistä määrätty annos heti muistettuasi ja jatka sitten normaaliin tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos sinun on määrä ottaa tätä lääkettä joka päivä ja vahingossa unohdat yhden päivän annoksen, jatka ottamista seuraavana päivänä normaaliin tapaan. Ota tarvittaessa yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Vaikka kaikkia seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia ei välttämättä ilmene, ne saattavat ilmetessään vaatia lääkärinhoitoa.

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset:

Jotkut potilaat masentuvat käyttäessään IntronA:a yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa ja joissain tapauksissa heillä on ollut toisten henkeä uhkaavia ajatuksia, itsetuhoajatuksia tai he ovat käyttäytyneet aggressiivisesti (toisinaan kohdistunut muihin ihmisiin). Jotkut potilaat ovat jopa tehneet itsemurhan. Hakeudu ensiapuun, jos huomaat masentuvasi tai saavasi itsetuhoajatuksia tai käytöksesi muuttuvan. Harkinnan mukaan pyydä jotain perheenjäsentä tai läheistä ystävää auttamaan, jotta pysyt valppaana huomaamaan masentuneisuuden tai muuttuneen käyttäytymisen merkit.

Lapset ja nuoret ovat erityisen taipuvaisia kokemaan masennusta IntronA- ja ribaviriinihoidon aikana. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun, jos heillä ilmenee jotain epätavallisia käytösoireita, ovat masentuneita tai tuntevat halua vahingoittaa itseään tai toisia.

Pituuskasvu ja kehitys (lapset ja nuoret):

Vuoden pituisen IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa aikana jotkut lapset ja nuoret eivät kasvaaneet pituutta tai saaneet lisää painoa niin paljon kuin odotettiin. Jotkut lapset eivät saavuttaneet kasvuennustettaan hoidon lopettamista seuraavien 10–12 vuoden kuluessa.

Jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee, lopeta IntronA:n käyttö ja kerro asiasta välittömästi lääkärille tai mene lähimmän sairaalan ensiapuasemalle:

- käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä; nokkosrokko; pyörtyily.

Nämä kaikki ovat hyvin vakavia haittavaikutuksia. Jos sinulla ilmenee niitä, sinulla on saattanut olla vaikea yliherkkyyssreaktio IntronA:lle. Saatat tarvita kiireellistä lääkärin- tai sairaalahoitoa. Nämä hyvin vakavat haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisia.

Tarkista välittömästi lääkäriltä, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee:

- rintakipu tai itsepintainen ja vaikea yskä; epäsäännöllinen tai nopea sydämen lyöntirytmi; hengitysvaikeus, sekavuus, vaikeus pysyä valppaana, tunnottomuuden tai pistelyn tunne tai kipu käsissä tai jaloissa; kouristuskohtaus; vaikeuksia nukkua, ajatella tai keskittyä, mielentilan muutos; itsetuhoajatuksia, itsemurhayritys; muuttunut käytös tai aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), hallusinaatiot; vaikea vatsakipu; musta tai tervamainen uloste; verta ulosteessa tai virtsassa, vaikea nenäverenvuoto; vahamainen kalpeus, korkea verensokeritaso, kuume tai vilunväreet muutama viikko hoidon aloittamisen jälkeen, kipu alaselässä tai kyljessä, vaikeuksia virtsaamisessa, ongelmia silmissä tai näkökyvyssä tai kuulossa, kuulon menetys, vaikea tai kivulias punoitus tai hankauma iholla tai limakalvoilla.

Nämä voivat olla merkkejä vakavasta haittavaikutuksesta, joka saattaa vaatia kiireellistä lääkärinhoitoa. Lääkäri määrää verikokeen, jotta varmistetaan, että valkosolujen (tulehduksia vastaan taistelevat solut) ja punasolujen (rautaa ja happea kuljettavat solut) määrät, sekä verihiutaleet (veren hyytymiseen vaikuttavat solut) ja muut laboratorioarvot ovat hyväksyttävällä tasolla. Kohtalaista ja yleensä korjautuvaa vähenemistä kaikkien kolmen veren solutyypin (valkosolut, punasolut ja verihiutaleet) määrissä on raportoitu.

IntronA-hoidon alussa saatat saada vilustumisen kaltaisia oireita kuten kuumetta, väsymystä, päänsärkyä, lihaskipuja, nivelkipuja ja vilunväristyksiä. Lääkäri saattaa suositella ottamaan parasetamolia, jos näitä oireita ilmenee.

Mahdolliset haittavaikutukset, jotka on listattu alla, on ryhmitelty esiintymistiheyden mukaan:

Hyvin yleinen	(esiintyy yleisemmin kuin yhdellä käyttäjällä 10:stä)
Yleinen	(esiintyy 1–10 käyttäjällä 100:sta)
Melko harvinainen	(esiintyy 1–10 käyttäjällä 1000:sta)
Harvinainen	(esiintyy 1–10 käyttäjällä 10 000:sta)
Hyvin harvinainen	(esiintyy harvemmin kuin yhdellä käyttäjällä 10 000:sta)
Tuntematon	(saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu:

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia:

Pistopaikan kipu, turvotus ja punoitus tai ihovaurio, hiustenlähtö, huimaus, ruokahalun muutokset, mahan tai vatsan alueen kivut, ripuli, pahoinvointi, virusinfektio, masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus, ahdistuneisuus, kurkkukipu ja nielemiskipu, väsymys, vilunväreet, kuume, flunssan kaltaiset oireet, yleinen epämiellyttävä olo, päänsärky, painon aleneminen, oksentelu, ärtyneisyys, heikkous, mielialan vaihtelut, yskä (toisinaan vaikea), hengenahdistus, kutina, ihon kuivuminen, ihottuma, äkillinen ja kova lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, veriarvojen muutokset mukaan lukien veren valkosolujen määrän väheneminen. Joillain lapsilla on havaittu kasvun hidastumista (pituuden ja painon).

Yleisiä haittavaikutuksia:

Janon tunne, elimistön kuivuminen, korkea verenpaine, migreeni, rauhasten turvotus, punastuminen, kuukautisvaivat, vähentynyt sukupuoli-ivetti, emätinvaivat, kipu rinnoissa, kipu kiveksissä, kilpirauhasen ongelmat, punoittavat ikenet, suun kuivuminen, suun tai kielen punoitus tai haavaumat, hammassärky tai hammassairaus, herpes simplex (huuliherpes), makumuutokset, vatsavaivat, närästys, ummetus, maksan suurentuminen (maksavaivat, toisinaan vaikeita), löysät ulosteet, vuoteenkastelu lapsilla, poskiontelotulehdus, keuhkoputkitulehdus, kipu silmässä, ongelmia kyynelkanavissa, sidekalvotulehdus (silmän punoitus), levottomuus, unisuus, unissakävely, käytösongelmat, hermostuneisuus, nenän tukkoisuus tai vuotaminen, aivastelu, nopea hengitys, ihon kalpeus tai punehtuminen, mustelmat, ihon tai kynsien ongelmat, psoriaasi (uusi tai paheneva), lisääntynyt hikoilu, lisääntynyt virtsaamistarve, lievä tärisevä liike, alentunut kosketustunto, niveltulehdus.

Melko harvinaisia haittavaikutuksia:

Bakteeri-infektio, pistelyn tunne ja sydänpussitulehdus.

Harvinaisia haittavaikutuksia:

Keuhkokuume.

Hyvin harvinaisia:

Alhainen verenpaine, kasvojen turvotus, diabetes, jalkakrampit, selkäkipu, munuaisongelmat, hermovaurio, vuotavat ikenet, aplastinen anemia. On raportoitu pelkkää punasoluplasiaa, joka on tila, jossa punaisten verisolujen tuotanto elimistössä on loppunut tai vähentynyt. Tästä aiheutuu vakava anemia, jonka oireisiin kuuluvat poikkeuksellinen väsymys ja energian puute.

Hyvin harvoin on raportoitu sarkoidoosia (sairaus, johon liittyy itsepintaista kuumetta, painon alenemista, nivelten kipua ja turvotusta, iholeesioita ja rauhasen turvotusta). Tajunnan menetystä on esiintynyt hyvin harvoin, yleensä iäkkäillä potilailla suurilla annoksilla. Aivohalvauksia on raportoitu. Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla ilmenee jotain näistä oireista.

Esiintymistiheydeltään tuntemattomia haittavaikutuksia:

Hampaan vieruskudokseen (ikeniin vaikuttavia) sekä hampaisiin liittyviä vaivoja, kielen värin muutos, mielentilan muutoksia, tajunnan menetystä, äkillisiä yliherkkyysoireita mukaan lukien urtikaria (nokkosrokko), angioedeema (käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä), keuhkoputkien supistuminen ja anafylaksi (vakava, koko kehon allerginen reaktio) on raportoitu, mutta niiden esiintymistiheys ei ole tiedossa. Lisäksi Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymää (autoimmuuni tulehduksellinen häiriö, joka vaikuttaa silmiin ja ihoon sekä korvien, aivojen ja selkäytimen kalvoihin), toisten henkeä uhkaavia ajatuksia, maniaa (liiallinen tai yletön toimeliaisuus), kaksisuuntaisia mielialahäiriöitä (mielialahäiriöitä, joille on tunnusomaista vuoroittain esiintyvät alakuloisuus- ja kiihtyneisyysvaiheet), kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, perikardiaalista effuusiota (nesteen kertyminen sydänpussin (sydäntä ympäröivä kalvo) ja sydämen välille), keuhkofibroosia (keuhkojen arpeutuminen) ja B-hepatiitin uudelleen aktivoitumista samanaikaista C- ja B-hepatiittia sairastavilla potilailla on raportoitu IntronA:n käytön yhteydessä.

Keuhkoverenpainetauti on sairaus, jossa keuhkojen verisuonet kaventuvat voimakkaasti, jolloin verenpaine sydäimestä keuhkoihin verta kuljettavissa suonissa kohoaa. Tätä voi esiintyä etenkin potilailla, joilla on riskitekijöitä, kuten HIV-infektio tai vakavia maksaongelmia (kirroosi). Haittavaikutus voi kehittyä eri aikoina hoidon kuluessa, yleensä useita kuukausia IntronA-hoidon aloittamisen jälkeen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. IntronA:n säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Injektioneste voidaan säilyttää huoneenlämmössä alle 25 °C:ssa enintään seitsemän vuorokauden ajan ennen käyttöä esim. lyhytaikaisen matkan vuoksi. Tänä aikana IntronA voidaan laittaa avaamattomana

takaisin jääkaappiin milloin tahansa. Jos lääkettä ei käytetä näiden seitsemän vuorokauden aikana, jääkaappisäilytystä ei voi jatkaa, vaan valmiste tulee hävittää.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat muutoksia valmisteen ulkonäössä.

Annoksen ottamisen jälkeen käyttämättä jäänyt lääke tulee hävittää.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä IntronA sisältää

- Vaikuttava aine on rekombinantti interferoni alfa-2b. Yksi injektioampullo sisältää 10 miljoonaa IU 1 ml:ssa liuosta.
- Muut aineet ovat dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti; dinatriumedetaatti; natriumkloridi; m-kresoli; polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

IntronA:n lääkekuoto on injektio- tai infuusioneste, liuos.
Kirkas ja väritön liuos on lasisessa injektioampullossa.

IntronA on saatavana neljänä eri pakkauskokona:

- Pakkaus, jossa 1 injektioampullo
- Pakkaus, jossa 1 injektioampullo, 1 injektioruisku (2 ml), 1 injektioneula ja 1 puhdistuspyyhke
- Pakkaus, jossa 6 injektioampulloa, 6 injektioruiskua (2 ml), 6 injektioneulaa ja 6 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 12 injektioampulloa, 12 injektioruiskua (2 ml), 12 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 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 22 649 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
medicinsinfo@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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

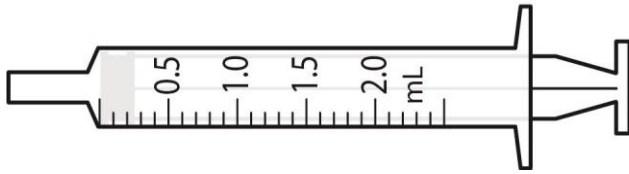
<http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

MITEN PISTÄT INTRONAN ITSE

Ruisku ja erillinen neula



Seuraavat ohjeet selvittävät, miten voit itse pistää IntronA:n. Lue ohjeet huolella ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkäri tai hoitaja neuvoa sinua IntronA:n pistämisessä. Älä yritä pistää itse, ellet varmasti ymmärrä, miten pistäminen tapahtuu ja mitä se vaatii.

Valmistelut

Ota esiin tarvittavat välineet:

- injektiopullo IntronA injektionestettä
- ruisku (esim. 2 ml)
- neula ihonalaiseen pistoon (esim. 0,4 x 13 mm [27 G, 0,5 tuumaa])
- puhdistuspyyhe.

Pese kätesi huolellisesti.

IntronA-annoksen mittaaminen

Poista pullon suojakorkki. Pyyhi IntronA-injektionestepullon kumitulppa puhdistuspyyhkeellä.

Ota injektioruisku pakkauksesta. Älä koske ruiskun kärkiosaan. Ota neula ja kiinnitä se tiukasti ruiskun kärkeen.

Poista neulan suojus koskettamatta neulaan ja täytä ruisku ilmalla vetämällä mäntää siihen asti, kuin ottaisit sinulle määrätyn annoksen.

Pidä IntronA-injektiopulloa pystysuorassa. Älä koske käsilläsi pullon puhdistettua tulppaa.

Työnnä neula liuosta sisältävään IntronA-pulloon ja tyhjennä ruiskussa oleva ilma pulloon.

Käännä toisessa kädessä olevat pullo ja ruisku ylösalaisin. Varmista, että neulan kärki on IntronA-liuoksessa. Toinen kätesi on vapaa liikuttamaan mäntää. Vedä mäntää hitaasti, jotta saat ruiskuun sinulle määrätyn annoksen.

Ota neula pois pullosta ja tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia. Jos havaitset ilmakuplia, vedä mäntää hieman alaspäin, naputa ruiskua kevyesti neulan osoittaessa ylöspäin, kunnes ilmakuplat ovat hävinneet. Työnnä mäntä varovasti takaisin oikean annoksen kohdalle. Laita neulan suojus takaisin paikalleen ja aseta injektioruisku neuloineen tasaiselle alustalle.

Varmista, että liuos on huoneenlämpöistä, enintään 25°C. Jos liuos on kylmää, lämmitä ruiskua kämmennesi välissä. Tarkastele liuosta ennen pistämistä: sen tulee olla kirkasta ja väritöntä. Älä käytä liuosta, jos havaitset siinä värjäytymistä tai hiukkasia. Liuos on nyt valmis pistettäväksi.

Liuoksen pistäminen

Valitse pistokohta. Parhaita pistokohtia ovat ihoalueet, joissa on ihonalaista rasvakudosta: reisi, olkavarren ulkosyrjä (jos pistät tähän kohtaan, saatat tarvita toisen henkilön apua), vatsa (ei navan alue eikä vyötärö). Jos olet kovin laiha, pistä vain reiteen tai olkavarren ulkosyrjään.

Vaihtele pistokohtaa eri pistokerroilla.

Puhdista ja desinfioi pistokohta. Odota, että se on kuivunut. Poista neulan suojus. Ota toisella kädellä ihopoimu sormiesi väliin. Pidä toisella kädellä ruiskua kuten kynää. Työnnä neula ihoon 45–90 asteen kulmassa. Ruiskuta liuos työntämällä mäntä varovasti pohjaan asti. Vedä neula ulos suoraan. Paina pistokohtaa kevyesti pienellä steriilillä harsotaitoksella tarvittaessa muutaman sekunnin ajan. Älä hiero sitä. Jos ilmaantuu verenvuotoa, peitä pistokohta laastarilla.

Injektiopullo ja kertakäyttöiset pistovälineet tulee hävittää. Laita ruisku ja neulat turvallisesti suljettuun astiaan.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

IntronA 18 miljoonaa IU/3 ml injektio- tai infuusioneste, liuos interferoni alfa-2b

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä IntronA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät IntronA:a
3. Miten IntronA:a käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. IntronA:n säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä IntronA on ja mihin sitä käytetään

IntronA (interferoni alfa-2b) vaikuttaa ihmisen immuunijärjestelmään ja siten auttaa taistelussa tulehduksia ja vakavia sairauksia vastaan.

IntronA:lla hoidetaan aikuisten potilaiden vaikeita häiriötiloja, jotka vaikuttavat vereen, luuytimeen, imusolmukkeisiin, ihoon tai jopa koko ihmisruumiiseen. Tällaisia ovat karvasoluleukemia, krooninen myeloinen leukemia, multipeli myelooma, follikulaarinen lymfooma, karsinoidikasvaimet ja maligni melanooma.

IntronA:lla hoidetaan myös aikuisten potilaiden kroonista B- ja C-hepatiittia, jotka ovat maksan virusinfektioita.

IntronA:a käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa yli 3-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät IntronA:a

Älä käytä IntronA:a

- jos olet allerginen interferonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on vaikea sydänsairaus.
- jos maksasi tai munuaistesi toiminta on heikentynyt.
- jos sinulla on vaikea maksasairaus, joka on johtanut maksan vajaatoimintaan eikä ole hallittavissa.
- jos sairastat hepatiittia ja sinua on hiljattain hoidettu sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (lukuun ottamatta lyhytaikaista hoitoa kortisonin tyyppisillä lääkkeillä).
- jos sinulla on ollut kouristuskohdauksia.
- jos sinulla on autoimmuunisairaus tai sinulle on tehty elinsiirto ja sinua hoidetaan sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (immuunijärjestelmä suojaa sinua tulehduksia vastaan).

- jos sinulla on kilpirauhasen toimintahäiriö, joka ei pysy lääkityksellä hyvin hallinnassa.
- jos sinua hoidetaan telbivudiinilla (ks. kohta "Muut lääkevalmisteet ja IntronA").

Lapset ja nuoret:

- jos sinulla on ollut vaikea hermostollinen tai psyykkinen ongelma kuten vaikea masennus tai itsetuhoajatuksia.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät IntronA:a

- jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta (ks. kohta "Raskaus ja imetys")
- jos saat hoitoa psyykkiseen sairauteen tai olet aiemmin saanut hoitoa johonkin muuhun hermostolliseen tai mielenterveyden häiriöön mukaan lukien masennukseen (kuten surullisuuden tai alakuloisuuden tunteeseen) tai itsetuhoiseen tai murhanhimoiseen käyttäytymiseen (ks. kohta 4 "Mahdolliset haittavaikutukset"). Interferoni alfa-2b:tä ei tule käyttää lapsille ja nuorille, joilla on tai on ollut vaikea psyykkinen sairaus (ks. kohta "Älä käytä IntronA:a").
- jos sinulla on kirroosi tai muu maksasairaus (muu kuin B- tai C-hepatiitti)
- jos sinulla on psoriasis; IntronA-hoito saattaa pahentaa psoriasista
- kun saat IntronA-hoitoa, saattaa infektioherkkyytesi lisääntyä. Kerro lääkärille, jos luulet saaneesi infektion.
- jos saat vilustumisen tai muun hengitystietulehduksen kaltaisia oireita kuten kuumetta, yskää tai hengitysvaikeuksia, kerro siitä lääkärille
- jos huomaat epätavallista verenvuotoa tai mustelmia, kerro heti lääkärille
- jos sinulla ilmenee vakavia allergiaoireita (kuten hengitysvaikeuksia, hengityksen vinkumista tai nokkosrokkoa) IntronA-hoidon aikana, hakeudu välittömästi lääkärin tai lähimmän päivystävän sairaalan hoitoon
- jos sinua hoidetaan myös HIV:n vuoksi (ks. kohta "Muut lääkevalmisteet ja IntronA")
- jos sinulla on tai on ollut hepatiitti B -virusinfektio, sillä lääkäri saattaa tällöin haluta seurata vointiasi tarkemmin
- jos sinulle on tehty elinsiirto, joko munuaisen- tai maksansiirto, interferonilääkitys voi lisätä hylkimisreaktion vaaraa. Keskustele tästä lääkärin kanssa.

Hampaisiin ja ikeniin liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu IntronA:a ja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä IntronA:a ja ribaviriinia yhdistelmähoitona pitkäaikaisesti. Sinun tulee harjata hampaasi huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaasi. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos sinulla esiintyy oksentelua, huuhto suusi huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Kerro lääkärille, jos sinulla on joskus ollut sydänkohtaus tai sydänvaivoja, hengityselinten sairauksia tai keuhkokuume, ongelmia veren hyytymisessä, maksasairaus, kilpirauhasongelmia, diabetes tai korkea tai alhainen verenpaine.

Kerro lääkärille, jos olet joskus saanut hoitoa masennukseen tai muuhun psyykkiseen häiriöön, sekavuuteen, tiedottomuuteen, itsetuhoajatuksiin tai itsemurhayritykseen tai olet väärinkäyttänyt päihteitä (esim. alkoholi tai huumeet).

Kerro lääkärille, jos käytät kiinalaista rohdosvalmistetta shosaikotoa.

Muut lääkevalmisteet ja IntronA

IntronA lisää sellaisten aineiden vaikutusta, jotka lamaavat keskushermostoa, aiheuttaen mahdollisesti uneliaisuutta. Siksi on tarpeen kysyä lääkäriltä tai apteekista, voitko käyttää alkoholia, unilääkkeitä, rauhoittavia lääkkeitä tai vahvoja kipulääkkeitä.

Kerro lääkärille, jos käytät teofylliiniä tai aminofylliiniä astmaan sekä kaikista muista käyttämistäsi lääkkeistä tai joita olet äskettäin käyttänyt, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sillä lääkkeiden annoksia saattaa olla tarpeen muuttaa IntronA-hoidon aikana.

Potilaat, joilla on myös HIV-infektio: Maitohappoasidoosia ja maksan toiminnan heikkenemistä esiintyy haittavaikutuksina potilailla, jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista HIV-lääkitystä (HAART-hoitoa). Jos saat HAART-hoitoa, IntronA:n ja ribaviriinin lisääminen saattaa suurentaa maitohappoasidoosin ja maksan vajaatoiminnan mahdollisuutta. Lääkäri tarkkailee sinua näiden sairauksien merkkien ja oireiden varalta (Lue myös ribaviriinin pakkausseloste). Lisäksi potilailla, jotka saavat IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian (punasolujen määrä alhainen) riski saattaa lisääntyä.

Jos otat telbivudiinia samanaikaisesti pegyloidun interferoni alfa-2a:n tai minkä tahansa pistettävän interferonivalmisteen kanssa, perifeerisen neuropatian (käsien ja/tai jalkojen tunnottomuuden, pistelyn ja/tai polttelun tunne) kehittymisen riski on suurempi. Nämä tapahtumat voivat myös olla vakavampia. Sen vuoksi IntronA:a ja telbivudiinia ei saa käyttää samanaikaisesti.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

IntronA ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

Lääkäri saattaa kehottaa sinua nauttimaan hoidon aikana normaalia enemmän nestettä, jotta verenpaineesi pysyy normaalina.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Elämäkokeissa interferonit ovat toisinaan aiheuttaneet keskenmenoja. Sen vaikutusta raskauteen ihmisellä ei tiedetä. Jos sinulle on määrätty IntronA:a yhdessä ribaviriinin kanssa, ribaviriini voi olla erittäin vahingollinen syntymättömälle lapselle. Siksi sekä nais- että miespotilaiden tulee olla erityisen varovaisia sukupuolisessa kanssakäymisessä, mikäli raskauden mahdollisuus on olemassa:

- Jos olet hedelmällisessä iässä oleva **tyttö tai nainen**, raskauden mahdollisuus on suljettava pois negatiivisin raskaustestein ennen hoidon aloittamista, kerran kuussa hoidon aikana sekä 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Sinun on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

- Jos olet ribaviriinia käyttävä **mies**, älä ole sukupuolisuhteessa raskaana olevan naisen kanssa ellet käytä kondomia. Kondomi vähentää mahdollisuutta, että ribaviriinia pääsee naisen elimistöön. Jos naispartnerisi ei ole raskaana, mutta on hedelmällisessä iässä, hänelle tulee tehdä raskaustesti kuukausittain hoidon aikana sekä 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärin kanssa. Jos olet miespotilas, sinun tai partnerisi on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Ei tiedetä, erittyykö tämä lääke äidinmaitoon. Sen vuoksi älä imetä, jos käytät IntronA:a. Jos saat yhdistelmähoitoa ribaviriinin kanssa, huomioi vastaavat tiedot ribaviriinia sisältävän valmisteen pakkausselosteesta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos lääke tekee sinut uniseksi, väsyneeksi tai sekavaksi.

IntronA sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) 3 ml:ssa liuosta ts. se ei sisällä natriumia olennaisesti.

3. Miten IntronA:a käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Lääkäri on määrännyt IntronA:n vain nykyisen sairautesi hoitoon; älä anna sitä muiden käyttöön.

Lääkäri on määrittänyt tarvitsemasi IntronA-annoksen henkilökohtaisen tarpeesi mukaan. Annos vaihtelee hoidettavan sairauden mukaan.

Jos pistät IntronA:n itse, varmistu, että saat lääkepakkauksesi mukana selvästi merkityt tiedot sinulle määrätystä annoksesta. Otettaessa annokset kolmesti viikossa, se on parasta tehdä joka toinen päivä.

Seuraavassa on esitetty tavallisimmat aloitusannokset eri käyttöaiheissa; annos voi kuitenkin vaihdella yksilöllisesti ja lääkäri voi muuttaa annostasi tarpeen mukaan.

Krooninen B-hepatiitti: 5–10 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Krooninen C-hepatiitti: *Aikuiset* – 3 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa tai yksin. *Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret* – 3 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa (lue myös ribaviriinin pakkausseloste).

Karvasoluleukemia: 2 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Krooninen myeloinen leukemia: 4–5 miljoonaa IU/m² päivittäin subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Multipple myelooma: 3 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Follikulaarinen lymfooma: Kemoterapian lisähoitona 5 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Karsinoidikasvaimet: 5 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Maligni melanooma: Hoidon aloitus (induktiohoito): 20 miljoonaa IU/m² laskimoon päivittäin viitenä päivänä viikossa neljän viikon ajan.
Ylläpitohoito: 10 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Lääkäri saattaa muuttaa IntronA-annosta tai mahdollista yhdistelmähoidon annosta (esim. sytarabiini, ribaviriini). Jos sinulle määrätään IntronA:a yhdistelmähoitona toisen lääkkeen kanssa, lue myös tämän toisen lääkkeen pakkausseloste. Lääkäri määrää sinulle tarkan annoksen tarpeittesi mukaan. Jos sinusta tuntuu, että IntronA:n vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärille tai apteekkikilokunnalle.

Pistos ihon alle:

IntronA on yleensä tarkoitettu annettavaksi ihonalaisena injektiona. Tämä tarkoittaa, että IntronA pistetään lyhyellä injektioneulalla rasvakudokseen aivan ihon alle. Jos pistät lääkkeen itse, sinua neuvotaan, kuinka valmistelut tehdään ja kuinka lääke pistetään ihon alle. Tässä selosteessa annetaan yksityiskohtaiset ohjeet pistämisestä ihon alle (ks. kohta ”MITEN PISTÄT INTRONAN ITSE” tämän selosteen loppuosasta).

Anto tiputuksena laskimoon:

Infuusioliuos tulee valmistaa välittömästi ennen käyttöä. Tarvittava annos voidaan mitata mistä tahansa injektiopullokoosta, mutta interferonin lopullinen pitoisuus natriumkloridiliuoksessa tulee olla vähintään 0,3 miljoonaa IU/ml. Tarvittava IntronA-annos lisätään 50 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä laskimonsisäiseen annosteluun tarkoitettussa PVC-pussissa tai lasipullossa ja annetaan 20 minuutin infuusiona.

Muita lääkaineita ei saa infusoida yhtäaikaaisesti IntronA:n kanssa.

Jokaisena ennalta määrättyinä päivinä annetaan yksi IntronA annos. Se annetaan joko päivittäin (5 tai 7 päivänä viikossa) tai kolmesti viikossa, joka toinen päivä, esim. maanantaina, keskiviikkona ja perjantaina. Interferonit saattavat aiheuttaa epätavallista väsymistä. Jos pistät lääkkeen itse tai annat sitä lapselle, tee se nukkumaanmenoaikaan.

Käytä IntronA:a tarkasti lääkärin ohjeiden mukaisesti. Älä ylitä suositeltua annosta ja käytä IntronA:a niin kauan, kuin sitä on määrätty.

Jos käytät enemmän IntronA:a kuin sinun pitäisi

Ota yhteyttä lääkäriin tai terveydenhuollon ammattilaiseen niin pian kuin mahdollista.

Jos unohdat käyttää IntronA:a

Jos pistät lääkkeen itse tai olet IntronA-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavan lapsen huoltaja, pistä määrätty annos heti muistettuasi ja jatka sitten normaaliin tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos sinun on määrä ottaa tätä lääkettä joka päivä ja vahingossa unohdat yhden päivän annoksen, jatka ottamista seuraavana päivänä normaaliin tapaan. Ota tarvittaessa yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Vaikka kaikkia seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia ei välttämättä ilmene, ne saattavat ilmetessään vaatia lääkärinhoitoa.

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset:

Jotkut potilaat masentuvat käyttäessään IntronA:a yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa ja joissain tapauksissa heillä on ollut toisten henkeä uhkaavia ajatuksia, itsetuhoajatuksia tai he ovat käyttäytyneet aggressiivisesti (toisinaan kohdistunut muihin ihmisiin). Jotkut potilaat ovat jopa tehneet itsemurhan. Hakeudu ensiapuun, jos huomaat masentuvasi tai saavasi itsetuhoajatuksia tai käytöksesi muuttuvan. Harkinnan mukaan pyydä jotain perheenjäsentä tai läheistä ystävää auttamaan, jotta pysyt valppaana huomaamaan masentuneisuuden tai muuttuneen käyttäytymisen merkit.

Lapset ja nuoret ovat erityisen taipuvaisia kokemaan masennusta IntronA- ja ribaviriinihoidon aikana. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun, jos heillä ilmenee jotain epätavallisia käytösoireita, ovat masentuneita tai tuntevat halua vahingoittaa itseään tai toisia.

Pituuskasvu ja kehitys (lapset ja nuoret):

Vuoden pituuden IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa aikana jotkut lapset ja nuoret eivät kasvaaneet pituutta tai saaneet lisää painoa niin paljon kuin odotettiin. Jotkut lapset eivät saavuttaneet kasvuennustettaan hoidon lopettamista seuraavien 10–12 vuoden kuluessa.

Jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee, lopeta IntronA:n käyttö ja kerro asiasta välittömästi lääkärille tai mene lähimmän sairaalan ensiapuasemalle:

- käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä; nokkosrokko; pyörtyily.

Nämä kaikki ovat hyvin vakavia haittavaikutuksia. Jos sinulla ilmenee niitä, sinulla on saattanut olla vaikea yliherkkyysoire IntronA:lle. Saatat tarvita kiireellistä lääkärin- tai sairaalahoitoa. Nämä hyvin vakavat haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisia.

Tarkista välittömästi lääkäriltä, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee:

- rintakipu tai itsepintainen ja vaikea yskä; epäsäännöllinen tai nopea sydämen lyöntirytmi; hengitysvaikeus, sekavuus, vaikeus pysyä valppaana, tunnottomuuden tai pistelyn tunne tai kipu käsissä tai jaloissa; kouristuskohtaus; vaikeuksia nukkua, ajatella tai keskittyä, mielentilan muutos; itsetuhoajatuksia, itsemurhayritys; muuttunut käytös tai aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), hallusinaatiot; vaikea vatsakipu; musta tai tervamainen uloste; verta ulosteessa tai virtsassa, vaikea nenäverenvuoto; vahamainen kalpeus, korkea verensokeritaso, kuume tai vilunväreet muutama viikko hoidon aloittamisen jälkeen, kipu alaselässä tai kyljessä, vaikeuksia virtsaamisessa, ongelmia silmissä tai näkökyvyssä tai kuulossa, kuulon menetys, vaikea tai kivulias punoitus tai hankauma iholla tai limakalvoilla.

Nämä voivat olla merkkejä vakavasta haittavaikutuksesta, joka saattaa vaatia kiireellistä lääkärinhoitoa. Lääkäri määrää verikokeen, jotta varmistutaan, että valkosolujen (tulehduksia vastaan taistelevat solut) ja punasolujen (rautaa ja happea kuljettavat solut) määrät, sekä verihiutaleet (veren hyytymiseen vaikuttavat solut) ja muut laboratorioarvot ovat hyväksyttävällä tasolla. Kohtalaista ja yleensä korjautuvaa vähenemistä kaikkien kolmen veren solutyypin (valkosolut, punasolut ja verihiutaleet) määrissä on raportoitu.

IntronA-hoidon alussa saatat saada vilustumisen kaltaisia oireita kuten kuumetta, väsymystä, päänsärkyä, lihaskipuja, nivelkipuja ja vilunväristyksiä. Lääkäri saattaa suositella ottamaan parasetamolia, jos näitä oireita ilmenee.

Mahdolliset haittavaikutukset, jotka on listattu alla, on ryhmitelty esiintymistiheyden mukaan:

Hyvin yleinen	(esiintyy yleisemmin kuin yhdellä käyttäjällä 10:stä)
Yleinen	(esiintyy 1–10 käyttäjällä 100:sta)
Melko harvinainen	(esiintyy 1–10 käyttäjällä 1000:sta)
Harvinainen	(esiintyy 1–10 käyttäjällä 10 000:sta)
Hyvin harvinainen	(esiintyy harvemmin kuin yhdellä käyttäjällä 10 000:sta)
Tuntematon	(saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu:

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia:

Pistopaikan kipu, turvotus ja punoitus tai ihovaurio, hiustenlähtö, huimaus, ruokahalun muutokset, mahan tai vatsan alueen kivut, ripuli, pahoinvointi, virusinfektio, masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus, ahdistuneisuus, kurkkukipu ja nielemiskipu, väsymys, vilunväreet, kuume, flunssan kaltaiset oireet, yleinen epämiellyttävä olo, päänsärky, painon aleneminen, oksentelu, ärtyneisyys, heikkous, mielialan vaihtelut, yskä (toisinaan vaikea), hengenahdistus, kutina, ihon kuivuminen, ihottuma, äkillinen ja kova lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, veriarvojen muutokset mukaan lukien veren valkosolujen määrän väheneminen. Joillain lapsilla on havaittu kasvun hidastumista (pituuden ja painon).

Yleisiä haittavaikutuksia:

Janon tunne, elimistön kuivuminen, korkea verenpaine, migreeni, rauhasten turvotus, punastuminen, kuukautisvaivat, vähentynyt sukupuoli-ivetti, emätinvaivat, kipu rinnoissa, kipu kiveksissä, kilpirauhasen ongelmat, punoittavat ikenet, suun kuivuminen, suun tai kielen punoitus tai haavaumat, hammassärky tai hammassairaus, herpes simplex (huuliherpes), makumuutokset, vatsavaivat, närästys, ummetus, maksan suurentuminen (maksavaivat, toisinaan vaikeita), löysät ulosteet, vuoteenkastelu lapsilla, poskiontelotulehdus, keuhkoputkitulehdus, kipu silmässä, ongelmia kyynelkanavissa, sidekalvotulehdus (silmän punoitus), levottomuus, unisuus, unissakävely, käytösongelmat, hermostuneisuus, nenän tukkoisuus tai vuotaminen, aivastelu, nopea hengitys, ihon kalpeus tai punohtuminen, mustelmat, ihon tai kynsien ongelmat, psoriaasi (uusi tai paheneva), lisääntynyt hikoilu, lisääntynyt virtsaamistarve, lievä tärisevä liike, alentunut kosketustunto, niveltulehdus.

Melko harvinaisia haittavaikutuksia:

Bakteeri-infektio, pistelyn tunne ja sydänpussitulehdus.

Harvinaisia haittavaikutuksia:

Keuhkokuume.

Hyvin harvinaisia:

Alhainen verenpaine, kasvojen turvotus, diabetes, jalkakrampit, selkäkipu, munuaisongelmat, hermovaurio, vuotavat ikenet, aplastinen anemia. On raportoitu pelkkää punasoluaplasiaa, joka on tila, jossa punaisten verisolujen tuotanto elimistössä on loppunut tai vähentynyt. Tästä aiheutuu vakava anemia, jonka oireisiin kuuluvat poikkeuksellinen väsymys ja energian puute.

Hyvin harvoin on raportoitu sarkoidoosia (sairaus, johon liittyy itsepintaista kuumetta, painon alenemista, nivelten kipua ja turvotusta, iholeesioita ja rauhasien turvotusta). Tajunnan menetystä on esiintynyt hyvin harvoin, yleensä iäkkäillä potilailla suurilla annoksilla. Aivohalvauksia on raportoitu. Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla ilmenee jotain näistä oireista.

Esiintymistiheydeltään tuntemattomia haittavaikutuksia:

Hampaan vieruskudokseen (ikeniin vaikuttavia) sekä hampaisiin liittyviä vaivoja, kielen värin muutos, mielentilan muutoksia, tajunnan menetystä, äkillisiä yliherkkyysoireita mukaan lukien urtikaria (nokkosrokko), angioedeema (käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä), keuhkoputkien supistuminen ja anafylaksi (vakava, koko kehon allerginen reaktio) on raportoitu, mutta niiden esiintymistiheys ei ole tiedossa. Lisäksi Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymää (autoimmuuni tulehduksellinen häiriö, joka vaikuttaa silmiin ja ihoon sekä korvien, aivojen ja selkäytimen kalvoihin), toisten henkeä uhkaavia ajatuksia, maniaa (liiallinen tai yletön toimeliaisuus), kaksisuuntaisia mielialahäiriöitä (mielialahäiriöitä, joille on tunnusomaista vuoroittain esiintyvät alakuloisuus- ja kiihtyneisyysvaiheet), kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, perikardiaalista effuusiota (nesteen kertyminen sydänpussin (sydäntä ympäröivä kalvo) ja sydämen välille), keuhkofibroosia (keuhkojen arpeutuminen) ja B-hepatiitin uudelleen aktivoitumista samanaikaista C- ja B-hepatiittia sairastavilla potilailla on raportoitu IntronA:n käytön yhteydessä.

Keuhkoverenpainetauti on sairaus, jossa keuhkojen verisuonet kaventuvat voimakkaasti, jolloin verenpaine sydäimestä keuhkoihin verta kuljettavissa suonissa kohoaa. Tätä voi esiintyä etenkin potilailla, joilla on riskitekijöitä, kuten HIV-infektio tai vakavia maksaongelmia (kirroosi). Haittavaikutus voi kehittyä eri aikoina hoidon kuluessa, yleensä useita kuukausia IntronA-hoidon aloittamisen jälkeen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. IntronA:n säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Injektioneste voidaan säilyttää huoneenlämmössä alle 25 °C:ssa enintään seitsemän vuorokauden ajan ennen käyttöä esim. lyhytaikaisen matkan vuoksi. Tänä aikana IntronA voidaan laittaa avaamattomana

takaisin jääkaappiin milloin tahansa. Jos lääkettä ei käytetä näiden seitsemän vuorokauden aikana, jääkaappisäilytystä ei voi jatkaa, vaan valmiste tulee hävittää.

Läkettä voi avaamisen jälkeen säilyttää enintään 28 päivää 2 °C–8 °C:ssa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat muutoksia valmisteen ulkonäössä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä IntronA sisältää

- Vaikuttava aine on rekombinantti interferoni alfa-2b. Yksi injektio­pullo sisältää 18 miljoonaa IU 3 ml:ssa liuosta.
- Muut aineet ovat dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti; dinatriumedetaatti; natriumkloridi; m-kresoli; polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
- Yksi millilitra liuosta sisältää 6 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

IntronA:n lääkemuo­to on injektio- tai infuusioneste, liuos.
Kirkas ja väritön liuos on lasisessa injektio­pullossa.

IntronA on saatavana yhdeksänä eri pakkauskokona:

- Pakkaus, jossa 1 injektio­pullo
- Pakkaus, jossa 1 injektio­pullo, 6 injektio­ruiskua (1 ml), 6 injektio­neulaa ja 12 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 1 injektio­pullo, 6 injektio­ruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula ja suo­jamekanismi, ja 12 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 2 injektio­pul­loa
- Pakkaus, jossa 2 injektio­pul­loa, 12 injektio­ruiskua (1 ml), 12 injektio­neulaa ja 24 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 2 injektio­pul­loa, 12 injektio­ruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula ja suo­jamekanismi, ja 24 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 12 injektio­pul­loa
- Pakkaus, jossa 12 injektio­pul­loa, 72 injektio­ruiskua (1 ml), 72 injektio­neulaa ja 144 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 12 injektio­pul­loa, 72 injektio­ruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula ja suo­jamekanismi, ja 144 puhdistuspyyhettä

Kaikkia pakkausko­joja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Тел.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Тлф: +45 44824000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Тел: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Тел.: +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.
Тел: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Тél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Тел: +385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Тел: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Тél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Тел.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Тел: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Тел: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Тлф: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Тел: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Тел: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.
Тел: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Тел: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Тел: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Тел.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

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

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
medicinsinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

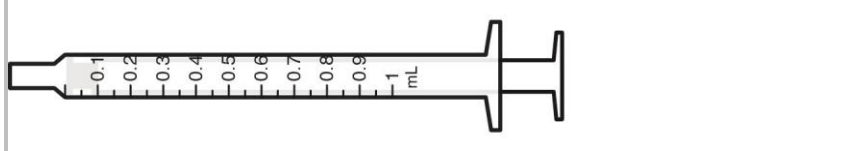
Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.



Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

MITEN PISTÄT INTRONAN ITSE

Ruisku ja erillinen neula



Seuraavat ohjeet selvittävät, miten voit itse pistää IntronA:n. Lue ohjeet huolella ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkäri tai hoitaja neuvoo sinua IntronA:n pistämisessä. Älä yritä pistää itse, ellet varmasti ymmärrä, miten pistäminen tapahtuu ja mitä se vaatii.

Valmistelut

Ota esiin tarvittavat välineet:

- injektiopullo IntronA injektionestettä
- ruisku (esim. 1 ml)
- neula ihonalaiseen pistoon (esim. 0,4 x 13 mm [27 G, 0,5 tuumaa])
- puhdistuspyyhe.

Pese kätesi huolellisesti.

IntronA-annoksen mittaaminen

Poista pullon suojakorkki. Jos käyttämäsi pullo on moniannoskäyttöön tarkoitettu, tämä vaihe tehdään vain ensimmäistä annosta otettaessa. Pyyhi IntronA-injektionestepullon kumitulppa puhdistuspyyhkeellä. Ota injektioruisku pakkauksesta. Älä koske ruiskun kärkiosaan. Ota neula ja kiinnitä se tiukasti ruiskun kärkeen.

Poista neulan suojus koskettamatta neulaan ja täytä ruisku ilmalla vetämällä mäntää siihen asti, kuin ottaisit sinulle määrätyn annoksen.

Pidä IntronA-injektiopulloa pystysuorassa. Älä koske käsilläsi pullon puhdistettua tulppaa.

Työnnä neula liuosta sisältävään IntronA-pulloon ja tyhjennä ruiskussa oleva ilma pulloon.

Käännä toisessa kädessä olevat pullo ja ruisku ylösalaisin. Varmista, että neulan kärki on IntronA-liuoksessa. Toinen kätesi on vapaa liikuttamaan mäntää. Vedä mäntää hitaasti, jotta saat ruiskuun sinulle määrätyn annoksen.

Ota neula pois pullosta ja tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia. Jos havaitset ilmakuplia, vedä mäntää hieman alaspäin, naputa ruiskua kevyesti neulan osoittaessa ylöspäin, kunnes ilmakuplat ovat hävinneet. Työnnä mäntä varovasti takaisin oikean annoksen kohdalle.

Käytettävän liuoksen määrä annoksen mukaan:

Liuoksen määrä (ml)	Vastaava annos (miljoona IU), kun käytetään IntronA 18 miljoonaa IU/3 ml injektio- tai infuusionestettä
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Laita neulansuojus takaisin paikalleen ja aseta injektioruisku neuloineen tasaiselle alustalle.

Varmista, että liuos on huoneenlämpöistä, enintään 25°C. Jos liuos on kylmää, lämmitä ruiskua kämmentesi välissä. Tarkastele liuosta ennen pistämistä: sen tulee olla kirkasta ja väritöntä. Älä käytä liuosta, jos havaitset siinä värjäytymistä tai hiukkasia. Liuos on nyt valmis pistettäväksi.

Liuoksen pistäminen

Valitse pistokohta. Parhaita pistokohtia ovat ihoalueet, joissa on ihonalaista rasvakudosta: reisi, olkavarren ulkosyrjä (jos pistät tähän kohtaan, saatat tarvita toisen henkilön apua), vatsa (ei navan alue eikä vyötärö). Jos olet kovin laiha, pistä vain reiteen tai olkavarren ulkosyrjään.

Vaihtele pistokohtaa eri pistokerroilla.

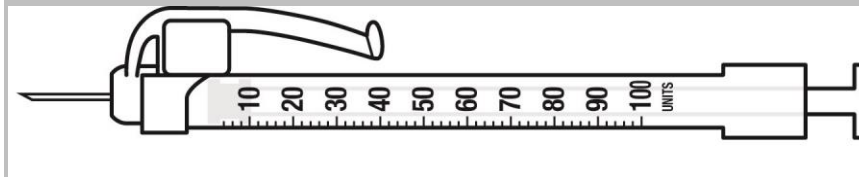
Puhdista ja desinfioi pistokohta. Odota, että se on kuivunut. Poista neulan suojus. Ota toisella kädellä ihopoimu sormiesi väliin. Pidä toisella kädellä ruiskua kuten kynää. Työnnä neula ihoon 45–90 asteen kulmassa. Ruiskuta liuos työntämällä mäntä varovasti pohjaan asti. Vedä neula ulos suoraan. Paina pistokohtaa kevyesti pienellä steriilillä harsotaitoksella tarvittaessa muutaman sekunnin ajan. Älä hiero sitä. Jos ilmaantuu verenvuotoa, peitä pistokohta laastarilla.

Injektiopullo ja kertakäyttöiset pistovälineet tulee hävittää. Laita ruisku ja neulat turvallisesti suljettuun astiaan. Laita moniannoskäyttöön tarkoitettu injektiopullo takaisin jääkaappiin.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

MITEN PISTÄT INTRONAN ITSE

Ruisku, jossa kiinteä neula ja suojamekanismi



Seuraavat ohjeet selvittävät, miten voit itse pistää IntronA:n. Lue ohjeet huolella ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkäri tai hoitaja neuvoa sinua IntronA:n pistämisessä. Älä yritä pistää itse, ellet varmasti ymmärrä, miten pistäminen tapahtuu ja mitä se vaatii.

Valmistelut

Ota esiin tarvittavat välineet:

- injektiopullo IntronA injektioliuosta
- 1 ml:n ruisku, jossa on kiinteä neula ja suojamekanismi (BD SafetyGlide –turvaruisku)
- puhdistuspyyhe.

Pese kätesi huolellisesti.

IntronA-annoksen mittaaminen

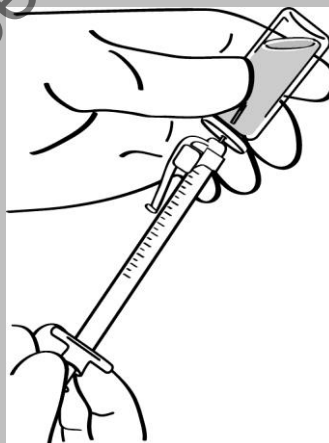
Poista injektiopullon suojakorkki. Jos käyttämäsi pullo on moniannoskäyttöön tarkoitettu, tämä vaihe tehdään vain ensimmäistä annosta otettaessa. Pyyhi IntronA-injektionestettä sisältävän pullon kumitulppa puhdistuspyyhkeellä.

Ota injektioruisku pakkauksesta. Käännä turvamekanismi viistoon asentoon tai niin, että asteikko näkyy. Poista neulansuojus koskettamatta neulaan ja täytä ruisku ilmalla vetämällä mäntää siihen asti, kuin ottaisit sinulle määrätyn annoksen.

Pidä IntronA-injektiopulloa pystysuorassa. Älä koske käsilläsi pullon puhdistettua tulppaa.

Työnnä neula liuosta sisältävään IntronA-pulloon ja tyhjennä ruiskussa oleva ilma pulloon.

Käännä toisessa kädessä olevat pullo ja ruisku ylösalaisin. Varmista, että neulan kärki on IntronA-liuoksessa. Toinen kätesi on vapaa liikuttamaan mäntää. Vedä mäntää hitaasti, jotta saat ruiskuun sinulle määrätyn annoksen (kuva A).



Kuva A

Ota neula pois pullosta ja tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia. Jos havaitset ilmakuplia, vedä mäntää hieman alaspäin, naputa ruiskua kevyesti neulan osoittaessa ylöspäin, kunnes ilmakuplat ovat hävinneet. Työnnä mäntä varovasti takaisin oikean annoksen kohdalle.

Käytettävän liuoksen määrä annoksen mukaan:

Liuoksen määrä (ml)	Vastaava annos (miljoona IU), kun käytetään IntronA 18 miljoonaa IU/3 ml injektio- tai infuusionestettä
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Laita neulansuojus takaisin paikalleen ja aseta injektioruisku neuloineen tasaiselle alustalle.

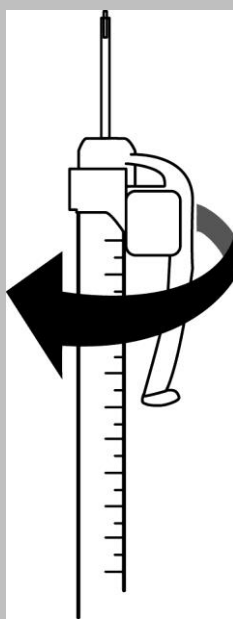
Varmista, että liuos on huoneenlämpöistä, enintään 25°C. Jos liuos on kylmää, lämmitä ruiskua kämmentesi välissä. Tarkastele liuosta ennen pistämistä: sen tulee olla kirkasta ja väritöntä. Älä käytä liuosta, jos havaitset siinä värjäytymistä tai hiukkasia. Liuos on nyt valmis pistettäväksi.

Liuoksen pistäminen

Valitse pistokohta. Parhaita pistokohtia ovat ihoalueet, joissa on ihonalaista rasvakudosta: reisi, olkavarren ulkosyrjä (jos pistät tähän kohtaan, saatat tarvita toisen henkilön apua), vatsa (ei navan alue eikä vyötärö). Jos olet kovin laiha, pistä vain reiteen tai olkavarren ulkosyrjään.

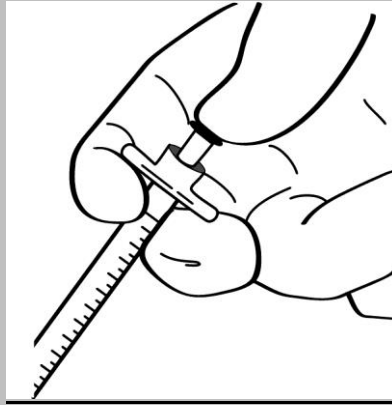
Vaihtelee pistokohtaa eri pistokerroilla.

Puhdista ja desinfioi pistokohta. Odota, että se on kuivunut. Poista neulan suojus. Pistämisen helpottamiseksi turvamekanismia voidaan kiittää akselinsa ympäri (kuva B).



Kuva B

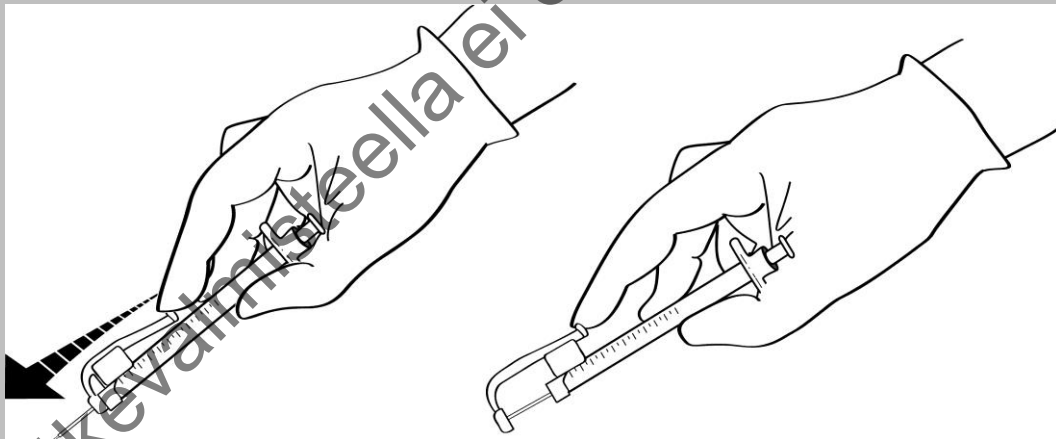
Ota toisella kädellä ihopoimu sormiesi väliin. Pidä toisella kädellä ruiskua kuten kynää. Työnnä neula ihoon 45–90 asteen kulmassa. Ruiskuta liuos työntämällä mäntä varovasti pohjaan asti (kuva C).



Kuva C

Vedä neula ulos ihosta suoraan. Paina pistokohtaa kevyesti pienellä steriilillä harsotaitoksella tarvittaessa muutaman sekunnin ajan. Älä hiero sitä. Jos ilmaantuu verenvuotoa, peitä pistokohta laastarilla.

Injektiopullo ja kertakäyttöiset pistosvälineet on hävitettävä. Kun olet vetänyt ruiskun ulos pistokohdasta, aktivoi ruiskun turvamekanismi siirtämällä mekanismin työntövipua eteenpäin niin pitkälle kuin se liikkuu ja kunnes neulanpää on suojassa (kuva D). Varmista vielä katsomalla, että turvamekanismin työntövipu on mahdollisimman edessä ja neulanpää suojattuna. Jos aktivointi ei onnistu, laita ruisku heti asianmukaiseen teräville esineille tarkoitettuun keräysastiaan. Hävitä ruisku ja siinä kiinni oleva neula turvallisesti suljetussa astiassa. Laita moniannoskäyttöön tarkoitettu injektiopullo takaisin jääkaappiin.



Kuva D

Valtuutettu edustaja:
BD, Laagstraat 57, B-9140
Temse, Belgia

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

IntronA 25 miljoonaa IU/2,5 ml injektio- tai infuusioneste, liuos interferoni alfa-2b

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä IntronA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät IntronA:a
3. Miten IntronA:a käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. IntronA:n säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä IntronA on ja mihin sitä käytetään

IntronA (interferoni alfa-2b) vaikuttaa ihmisen immuunijärjestelmään ja siten auttaa taistelussa tulehduksia ja vakavia sairauksia vastaan.

IntronA:lla hoidetaan aikuisten potilaiden vaikeita häiriötiloja, jotka vaikuttavat vereen, luuytimeen, imusolmukkeisiin, ihoon tai jopa koko ihmisruumiiseen. Tällaisia ovat karvasoluleukemia, krooninen myeloinen leukemia, multipeli myelooma, follikulaarinen lymfooma, karsinoidikasvaimet ja maligni melanooma.

IntronA:lla hoidetaan myös aikuisten potilaiden kroonista B- ja C-hepatiittia, jotka ovat maksan virusinfektioita.

IntronA:a käytetään yhdessä ribaviriinin kanssa yli 3-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on aiemmin hoitamaton krooninen C-hepatiitti.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät IntronA:a

Älä käytä IntronA:a

- jos olet allerginen interferonille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on vaikea sydänsairaus
- jos maksasi tai munuaistesi toiminta on heikentynyt
- jos sinulla on vaikea maksasairaus, joka on johtanut maksan vajaatoimintaan eikä ole hallittavissa
- jos sairastat hepatiittia ja sinua on hiljattain hoidettu sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (lukuun ottamatta lyhytaikaista hoitoa kortisonin tyyppisillä lääkkeillä)
- jos sinulla on ollut kouristuskohauksia
- jos sinulla on autoimmuunisairaus tai sinulle on tehty elinsiirto ja sinua hoidetaan sellaisilla lääkkeillä, jotka heikentävät immuunijärjestelmää (immuunijärjestelmä suojaa sinua tulehduksia vastaan)

- jos sinulla on kilpirauhasen toimintahäiriö, joka ei pysy lääkityksellä hyvin hallinnassa
- jos sinua hoidetaan telbivudiinilla (ks. kohta "Muut lääkevalmisteet ja IntronA").

Lapset ja nuoret:

- jos sinulla on ollut vaikea hermostollinen tai psyykkinen ongelma kuten vaikea masennus tai itsetuhoajatuksia.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät IntronA:a

- jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta (ks. kohta "Raskaus ja imetys")
- jos saat hoitoa psyykkiseen sairauteen tai olet aiemmin saanut hoitoa johonkin muuhun hermostolliseen tai mielenterveyden häiriöön mukaan lukien masennukseen (kuten surullisuuden tai alakuloisuuden tunteeseen) tai itsetuhoiseen tai murhanhimoiseen käyttäytymiseen (ks. kohta 4 "Mahdolliset haittavaikutukset"). Interferoni alfa-2b:tä ei tule käyttää lapsille ja nuorille, joilla on tai on ollut vaikea psyykkinen sairaus (ks. kohta "Älä käytä IntronA:a").
- jos sinulla on kirroosi tai muu maksasairaus (muu kuin B- tai C-hepatiitti)
- jos sinulla on psoriasis; IntronA-hoito saattaa pahentaa psoriasista
- kun saat IntronA-hoitoa, saattaa infektioherkkyytesi lisääntyä. Kerro lääkärille, jos luulet saaneesi infektion.
- jos saat vilustumisen tai muun hengitystietulehduksen kaltaisia oireita kuten kuumetta, yskää tai hengitysvaikeuksia, kerro siitä lääkärille
- jos huomaat epätavallista verenvuotoa tai mustelmia, kerro heti lääkärille
- jos sinulla ilmenee vakavia allergiaoireita (kuten hengitysvaikeuksia, hengityksen vinkumista tai nokkosrokkia) IntronA-hoidon aikana, hakeudu välittömästi lääkärin tai lähimmän päivystävän sairaalan hoitoon
- jos sinua hoidetaan myös HIV:n vuoksi (ks. kohta "Muut lääkevalmisteet ja IntronA")
- jos sinulla on tai on ollut hepatiitti B -virusinfektio, sillä lääkäri saattaa tällöin haluta seurata vointiasi tarkemmin
- jos sinulle on tehty elinsiirto, joko munuaisen- tai maksansiirto, interferonilääkitys voi lisätä hylkimisreaktion vaaraa. Keskustele tästä lääkärin kanssa.

Hampaisiin ja ikeniin liittyviä häiriötiloja, jotka saattavat johtaa hampaiden lähtemiseen, on raportoitu IntronA:a ja ribaviriinia yhdistelmähoitona saavilla potilailla. Lisäksi suun kuivuminen saattaa vahingoittaa hampaita ja suun limakalvoja käytettäessä IntronA:a ja ribaviriinia yhdistelmähoitona pitkäaikaisesti. Sinun tulee harjata hampaasi huolellisesti kaksi kertaa päivässä ja käydä säännöllisesti tarkastuttamassa hampaasi. Jotkut potilaat saattavat myös oksennella. Jos sinulla esiintyy oksentelua, huuhto suusi huolellisesti oksennuskohtauksen jälkeen.

Kerro lääkärille, jos sinulla on joskus ollut sydänkohtaus tai sydänvaivoja, hengityselinten sairauksia tai keuhkokuume, ongelmia veren hyytymisessä, maksasairaus, kilpirauhasongelmia, diabetes tai korkea tai alhainen verenpaine.

Kerro lääkärille, jos olet joskus saanut hoitoa masennukseen tai muuhun psyykkiseen häiriöön, sekavuuteen, tiedottomuuteen, itsetuhoajatuksiin tai itsemurhayritykseen tai olet väärinkäyttänyt päihteitä (esim. alkoholi tai huumeet).

Kerro lääkärille, jos käytät kiinalaista rohdosvalmistetta shosaikotoa.

Muut lääkevalmisteet ja IntronA

IntronA lisää sellaisten aineiden vaikutusta, jotka lamaavat keskushermostoa, aiheuttaen mahdollisesti uneliaisuutta. Siksi on tarpeen kysyä lääkäriltä tai apteekista, voitko käyttää alkoholia, unilääkkeitä, rauhoittavia lääkkeitä tai vahvoja kipulääkkeitä.

Kerro lääkärille, jos käytät teofylliiniä tai aminofylliiniä astmaan sekä kaikista muista käyttämistäsi lääkkeistä tai joita olet äskettäin käyttänyt, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, sillä lääkkeiden annoksia saattaa olla tarpeen muuttaa IntronA-hoidon aikana.

Potilaat, joilla on myös HIV-infektio: Maitohappoasidoosia ja maksan toiminnan heikkenemistä esiintyy haittavaikutuksina potilailla, jotka saavat erittäin tehokasta antiretroviraalista HIV-lääkitystä (HAART-hoitoa). Jos saat HAART-hoitoa, IntronA:n ja ribaviriinin lisääminen saattaa suurentaa maitohappoasidoosin ja maksan vajaatoiminnan mahdollisuutta. Lääkäri tarkkailee sinua näiden sairauksien merkkien ja oireiden varalta (Lue myös ribaviriinin pakkausseloste). Lisäksi potilailla, jotka saavat IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa sekä tsidovudiinia, anemian (punasolujen määrä alhainen) riski saattaa lisääntyä.

Jos otat telbivudiinia samanaikaisesti pegyloidun interferoni alfa-2a:n tai minkä tahansa pistettävän interferonivalmisteen kanssa, perifeerisen neuropatian (käsien ja/tai jalkojen tunnottomuuden, pistelyn ja/tai polttelun tunne) kehittymisen riski on suurempi. Nämä tapahtumat voivat myös olla vakavampia. Sen vuoksi IntronA:a ja telbivudiinia ei saa käyttää samanaikaisesti.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

IntronA ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

Lääkäri saattaa kehottaa sinua nauttimaan hoidon aikana normaalia enemmän nestettä, jotta verenpaineesi pysyy normaalina.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Eläinkokeissa interferonit ovat toisinaan aiheuttaneet keskenmenoja. Sen vaikutusta raskauteen ihmisellä ei tiedetä. Jos sinulle on määrätty IntronA:a yhdessä ribaviriinin kanssa, ribaviriini voi olla erittäin vahingollinen syntymättömälle lapselle. Siksi sekä nais- että miespotilaiden tulee olla erityisen varovaisia sukupuolisessa kanssakäymisessä, mikäli raskauden mahdollisuus on olemassa:

- Jos olet hedelmällisessä iässä oleva **tyttö tai nainen**, raskauden mahdollisuus on suljettava pois negatiivisin raskaustestein ennen hoidon aloittamista, kerran kuussa hoidon aikana sekä 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Sinun on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 4 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

- Jos olet ribaviriinia käyttävä **mies**, älä ole sukupuolisuhteessa raskaana olevan naisen kanssa ellet käytä kondomia. Kondomi vähentää mahdollisuutta, että ribaviriinia pääsee naisen elimistöön. Jos naispartnerisi ei ole raskaana, mutta on hedelmällisessä iässä, hänelle tulee tehdä raskaustesti kuukausittain hoidon aikana sekä 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärin kanssa. Jos olet miespotilas, sinun tai partnerisi on käytettävä luotettavaa ehkäisymenetelmää koko sen ajan kun käytät ribaviriinia ja 7 kuukauden ajan hoidon päätyttyä. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Ei tiedetä, erittyykö tämä lääke äidinmaitoon. Sen vuoksi älä imetä, jos käytät IntronA:a. Jos saat yhdistelmähoitoa ribaviriinin kanssa, huomioi vastaavat tiedot ribaviriinia sisältävän valmisteen pakkausselosteesta.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos lääke tekee sinut uniseksi, väsyneeksi tai sekavaksi.

IntronA sisältää vähemmän kuin 1 mmol natriumia (23 mg) 2,5 ml:ssa liuosta ts. se ei sisällä natriumia olennaisesti.

3. Miten IntronA:a käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Lääkäri on määrännyt IntronA:n vain nykyisen sairautesi hoitoon; älä anna sitä muiden käyttöön.

Lääkäri on määrittänyt tarvitsemasi IntronA-annoksen henkilökohtaisen tarpeesi mukaan. Annos vaihtelee hoidettavan sairauden mukaan.

Jos pistät IntronA:n itse, varmistu, että saat lääkepakkauksesi mukana selvästi merkityt tiedot sinulle määrätystä annoksesta. Otettaessa annokset kolmesti viikossa, se on parasta tehdä joka toinen päivä.

Seuraavassa on esitetty tavallisimmat aloitusannokset eri käyttöaiheissa; annos voi kuitenkin vaihdella yksilöllisesti ja lääkäri voi muuttaa annostasi tarpeen mukaan.

Krooninen B-hepatiitti: 5–10 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Krooninen C-hepatiitti: *Aikuiset* – 3 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa tai yksin. *Yli 3-vuotiaat lapset ja nuoret* – 3 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle) yhdessä ribaviriinin kanssa (lue myös ribaviriinin pakkausseloste).

Karvasoluleukemia: 2 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Krooninen myeloinen leukemia: 4–5 miljoonaa IU/m² päivittäin subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Multipple myelooma: 3 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Follikulaarinen lymfooma: Kemoterapian lisähoitona 5 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Karsinoidikasvaimet: 5 miljoonaa IU 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Maligni melanooma: Hoidon aloitus (induktiohoito): 20 miljoonaa IU/m² laskimoon päivittäin viitenä päivänä viikossa neljän viikon ajan.
Ylläpitohoito: 10 miljoonaa IU/m² 3 kertaa viikossa (joka toinen päivä) subkutaanisena pistoksena (ihon alle).

Lääkäri saattaa muuttaa IntronA-annosta tai mahdollista yhdistelmähoidon annosta (esim. sytarabiini, ribaviriini). Jos sinulle määrätään IntronA:a yhdistelmähoitona toisen lääkkeen kanssa, lue myös tämän toisen lääkkeen pakkausseloste. Lääkäri määrää sinulle tarkan annoksen tarpeittesi mukaan. Jos sinusta tuntuu, että IntronA:n vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärille tai apteekkikilokunnalle.

Pistos ihon alle:

IntronA on yleensä tarkoitettu annettavaksi ihonalaisena injektiona. Tämä tarkoittaa, että IntronA pistetään lyhyellä injektioneulalla rasvakudokseen aivan ihon alle. Jos pistät lääkkeen itse, sinua neuvotaan, kuinka valmistelut tehdään ja kuinka lääke pistetään ihon alle. Tässä selosteessa annetaan yksityiskohtaiset ohjeet pistämisestä ihon alle (ks. kohta ”MITEN PISTÄT INTRONAN ITSE” tämän selosteen loppuosasta).

Anto tiputuksena laskimoon:

Infuusioliuos tulee valmistaa välittömästi ennen käyttöä. Tarvittava annos voidaan mitata mistä tahansa injektiopullokoosta, mutta interferonin lopullinen pitoisuus natriumkloridiliuoksessa tulee olla vähintään 0,3 miljoonaa IU/ml. Tarvittava IntronA-annos lisätään 50 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä laskimonsisäiseen annosteluun tarkoitettussa PVC-pussissa tai lasipullossa ja annetaan 20 minuutin infuusiona.

Muita lääkaineita ei saa infusoida yhtäaikaaisesti IntronA:n kanssa.

Jokaisena ennalta määrättyinä päivinä annetaan yksi IntronA annos. Se annetaan joko päivittäin (5 tai 7 päivänä viikossa) tai kolmesti viikossa, joka toinen päivä, esim. maanantaina, keskiviikkona ja perjantaina. Interferonit saattavat aiheuttaa epätavallista väsymistä. Jos pistät lääkkeen itse tai annat sitä lapselle, tee se nukkumaanmenoajaksi.

Käytä IntronA:a tarkasti lääkärin ohjeiden mukaisesti. Älä ylitä suositeltua annosta ja käytä IntronA:a niin kauan, kuin sitä on määrätty.

Jos käytät enemmän IntronA:a kuin sinun pitäisi

Ota yhteyttä lääkäriin tai terveydenhuollon ammattilaiseen niin pian kuin mahdollista.

Jos unohdat käyttää IntronA:a

Jos pistät lääkkeen itse tai olet IntronA-hoitoa yhdessä ribaviriinin kanssa saavan lapsen huoltaja, pistä määrätty annos heti muistettuasi ja jatka sitten normaaliin tapaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos sinun on määrä ottaa tätä lääkettä joka päivä ja vahingossa unohdat yhden päivän annoksen, jatka ottamista seuraavana päivänä normaaliin tapaan. Ota tarvittaessa yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Vaikka kaikkia seuraavassa lueteltuja haittavaikutuksia ei välttämättä ilmene, ne saattavat ilmetessään vaatia lääkärinhoitoa.

Psyykkiset ja keskushermostovaikutukset:

Jotkut potilaat masentuvat käyttäessään IntronA:a yksin tai yhdessä ribaviriinin kanssa ja joissain tapauksissa heillä on ollut toisten henkeä uhkaavia ajatuksia, itsetuhoajatuksia tai he ovat käyttäytyneet aggressiivisesti (toisinaan kohdistunut muihin ihmisiin). Jotkut potilaat ovat jopa tehneet itsemurhan. Hakeudu ensiapuun, jos huomaat masentuviasi tai saavasi itsetuhoajatuksia tai käytöksesi muuttuvan. Harkinnan mukaan pyydä jotain perheenjäsentä tai läheistä ystävää auttamaan, jotta pysyt valppaana huomaamaan masentuneisuuden tai muuttuneen käyttäytymisen merkit.

Lapset ja nuoret ovat erityisen taipuvaisia kokemaan masennusta IntronA- ja ribaviriinihoidon aikana. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai ensiapuun, jos heillä ilmenee jotain epätavallisia käytösoireita, ovat masentuneita tai tuntevat halua vahingoittaa itseään tai toisia.

Pituuskasvu ja kehitys (lapset ja nuoret):

Vuoden pituisen IntronA:n ja ribaviriinin yhdistelmähoitoa aikana jotkut lapset ja nuoret eivät kasvaaneet pituutta tai saaneet lisää painoa niin paljon kuin odotettiin. Jotkut lapset eivät saavuttaneet kasvuennustettaan hoidon lopettamista seuraavien 10–12 vuoden kuluessa.

Jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee, lopeta IntronA:n käyttö ja kerro asiasta välittömästi lääkärille tai mene lähimmän sairaalan ensiapuasemalle:

- käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä; nokkosrokko; pyörtyily.

Nämä kaikki ovat hyvin vakavia haittavaikutuksia. Jos sinulla ilmenee niitä, sinulla on saattanut olla vaikea yliherkkyysoire IntronA:lle. Saatat tarvita kiireellistä lääkärin- tai sairaalahoitoa. Nämä hyvin vakavat haittavaikutukset ovat erittäin harvinaisia.

Tarkista välittömästi lääkäriltä, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista ilmenee:

- rintakipu tai itsepintainen ja vaikea yskä; epäsäännöllinen tai nopea sydämen lyöntirytmi; hengitysvaikeus, sekavuus, vaikeus pysyä valppaana, tunnottomuuden tai pistelyn tunne tai kipu käsissä tai jaloissa; kouristuskohtaus; vaikeuksia nukkua, ajatella tai keskittyä, mielentilan muutos; itsetuhoajatuksia, itsemurhayritys; muuttunut käytös tai aggressiivinen käytös (toisinaan muihin ihmisiin kohdistuvaa), hallusinaatiot; vaikea vatsakipu; musta tai tervamainen uloste; verta ulosteessa tai virtsassa, vaikea nenäverenvuoto; vahamainen kalpeus, korkea verensokeritaso, kuume tai vilunväreet muutama viikko hoidon aloittamisen jälkeen, kipu alaselässä tai kyljessä, vaikeuksia virtsaamisessa, ongelmia silmissä tai näkökyvyssä tai kuulossa, kuulon menetys, vaikea tai kivulias punoitus tai hankauma iholla tai limakalvoilla.

Nämä voivat olla merkkejä vakavasta haittavaikutuksesta, joka saattaa vaatia kiireellistä lääkärinhoitoa. Lääkäri määrää verikokeen, jotta varmistutaan, että valkosolujen (tulehduksia vastaan taistelevat solut) ja punasolujen (rautaa ja happea kuljettavat solut) määrät, sekä verihiutaleet (veren hyytymiseen vaikuttavat solut) ja muut laboratorioarvot ovat hyväksyttävällä tasolla. Kohtalaista ja yleensä korjautuvaa vähenemistä kaikkien kolmen veren solutyypin (valkosolut, punasolut ja verihiutaleet) määrässä on raportoitu.

IntronA-hoidon alussa saatat saada vilustumisen kaltaisia oireita kuten kuumetta, väsymystä, päänsärkyä, lihaskipuja, nivelkipuja ja vilunväristyksiä. Lääkäri saattaa suositella ottamaan parasetamolia, jos näitä oireita ilmenee.

Mahdolliset haittavaikutukset, jotka on listattu alla, on ryhmitelty esiintymistiheyden mukaan:

Hyvin yleinen	(esiintyy yleisemmin kuin yhdellä käyttäjällä 10:stä)
Yleinen	(esiintyy 1–10 käyttäjällä 100:sta)
Melko harvinainen	(esiintyy 1–10 käyttäjällä 1000:sta)
Harvinainen	(esiintyy 1–10 käyttäjällä 10 000:sta)
Hyvin harvinainen	(esiintyy harvemmin kuin yhdellä käyttäjällä 10 000:sta)
Tuntematon	(saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu:

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia:

Pistopaikan kipu, turvotus ja punoitus tai ihovaurio, hiustenlähtö, huimaus, ruokahalun muutokset, mahan tai vatsan alueen kivut, ripuli, pahoinvointi, virusinfektio, masennus, mielialan horjuvuus, unettomuus, ahdistuneisuus, kurkkukipu ja nielemiskipu, väsymys, vilunväreet, kuume, flunssan kaltaiset oireet, yleinen epämiellyttävä olo, päänsärky, painon aleneminen, oksentelu, ärtyneisyys, heikkous, mielialan vaihtelut, yskä (toisinaan vaikea), hengenahdistus, kutina, ihon kuivuminen, ihottuma, äkillinen ja kova lihaskipu, nivelkipu, lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu, veriarvojen muutokset mukaan lukien veren valkosolujen määrän väheneminen. Joillain lapsilla on havaittu kasvun hidastumista (pituuden ja painon).

Yleisiä haittavaikutuksia:

Janon tunne, elimistön kuivuminen, korkea verenpaine, migreeni, rauhasten turvotus, punastuminen, kuukautisvaivat, vähentynyt sukupuoli-ivetti, emätinvaivat, kipu rinnoissa, kipu kiveksissä, kilpirauhasen ongelmat, punoittavat ikenet, suun kuivuminen, suun tai kielen punoitus tai haavaumat, hammassärky tai hammassairaus, herpes simplex (huuliherpes), makumuutokset, vatsavaivat, närästys, ummetus, maksan suurentuminen (maksavaivat, toisinaan vaikeita), löysät ulosteet, vuoteenkastelu lapsilla, poskiontelotulehdus, keuhkoputkitulehdus, kipu silmässä, ongelmia kyynelkanavissa, sidekalvotulehdus (silmän punoitus), levottomuus, unisuus, unissakävely, käytösongelmat, hermostuneisuus, nenän tukkoisuus tai vuotaminen, aivastelu, nopea hengitys, ihon kalpeus tai punohtuminen, mustelmat, ihon tai kynsien ongelmat, psoriaasi (uusi tai paheneva), lisääntynyt hikoilu, lisääntynyt virtsaamistarve, lievä tärisevä liike, alentunut kosketustunto, niveltulehdus.

Melko harvinaisia haittavaikutuksia:

Bakteeri-infektio, pistelyn tunne ja sydänpussitulehdus.

Harvinaisia haittavaikutuksia:

Keuhkokuume.

Hyvin harvinaisia:

Alhainen verenpaine, kasvojen turvotus, diabetes, jalkakrampit, selkäkipu, munuaisongelmat, hermovaurio, vuotavat ikenet, aplastinen anemia. On raportoitu pelkkää punasoluplasiaa, joka on tila, jossa punaisten verisolujen tuotanto elimistössä on loppunut tai vähentynyt. Tästä aiheutuu vakava anemia, jonka oireisiin kuuluvat poikkeuksellinen väsymys ja energian puute.

Hyvin harvoin on raportoitu sarkoidoosia (sairaus, johon liittyy itsepintaista kuumetta, painon alenemista, nivelten kipua ja turvotusta, iholeesioita ja rauhasen turvotusta). Tajunnan menetystä on esiintynyt hyvin harvoin, yleensä iäkkäillä potilailla suurilla annoksilla. Aivohalvauksia on raportoitu. Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla ilmenee jotain näistä oireista.

Esiintymistiheydeltään tuntemattomia haittavaikutuksia:

Hampaan vieruskudokseen (ikeniin vaikuttavia) sekä hampaisiin liittyviä vaivoja, kielen värin muutos, mielentilan muutoksia, tajunnan menetystä, äkillisiä yliherkkyysoireita mukaan lukien urtikaria (nokkosrokko), angioedeema (käsien, jalkojen, nilkkojen, kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, joka saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä), keuhkoputkien supistuminen ja anafylaksi (vakava, koko kehon allerginen reaktio) on raportoitu, mutta niiden esiintymistiheys ei ole tiedossa. Lisäksi Vogt-Koyanagi-Haradan oireyhtymää (autoimmuuni tulehduksellinen häiriö, joka vaikuttaa silmiin ja ihoon sekä korvien, aivojen ja selkäytimen kalvoihin), toisten henkeä uhkaavia ajatuksia, maniaa (liiallinen tai yletön toimeliaisuus), kaksisuuntaisia mielialahäiriöitä (mielialahäiriöitä, joille on tunnusomaista vuoroittain esiintyvät alakuloisuus- ja kiihtyneisyysvaiheet), kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, perikardiaalista effuusiota (nesteen kertyminen sydänpussin (sydäntä ympäröivä kalvo) ja sydämen välille), keuhkofibroosia (keuhkojen arpeutuminen) ja B-hepatiitin uudelleen aktivoitumista samanaikaista C- ja B-hepatiittia sairastavilla potilailla on raportoitu IntronA:n käytön yhteydessä.

Keuhkoverenpainetauti on sairaus, jossa keuhkojen verisuonet kaventuvat voimakkaasti, jolloin verenpaine sydäimestä keuhkoihin verta kuljettavissa suonissa kohoaa. Tätä voi esiintyä etenkin potilailla, joilla on riskitekijöitä, kuten HIV-infektio tai vakavia maksaongelmia (kirroosi). Haittavaikutus voi kehittyä eri aikoina hoidon kuluessa, yleensä useita kuukausia IntronA-hoidon aloittamisen jälkeen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. IntronA:n säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Injektioneste voidaan säilyttää huoneenlämmössä alle 25 °C:ssa enintään seitsemän vuorokauden ajan ennen käyttöä esim. lyhytaikaisen matkan vuoksi. Tänä aikana IntronA voidaan laittaa avaamattomana

takaisin jääkaappiin milloin tahansa. Jos lääkettä ei käytetä näiden seitsemän vuorokauden aikana, jääkaappisäilytystä ei voi jatkaa, vaan valmiste tulee hävittää.

Lääkettä voi avaamisen jälkeen säilyttää enintään 28 päivää 2 °C–8 °C:ssa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat muutoksia valmisteen ulkonäössä.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä IntronA sisältää

- Vaikuttava aine on rekombinantti interferoni alfa-2b. Yksi injektiopullo sisältää 25 miljoonaa IU 2,5 ml:ssa liuosta.
- Muut aineet ovat dinatriumfosfaatti, vedetön; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti; dinatriumedetaatti; natriumkloridi; m-kresoli; polysorbaatti 80 ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.
- Yksi millilitra liuosta sisältää 10 miljoonaa IU interferoni alfa-2b:tä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

IntronA:n lääkemuohto on injektio- tai infuusioneste, liuos.

Kirkas ja väritön liuos on lasisessa injektiopullossa.

IntronA on saatavana kahtenatoista eri pakkauskokona:

- Pakkaus, jossa 1 injektiopullo
- Pakkaus, jossa 1 injektiopullo, 6 injektioruiskua (1 ml), 6 injektioneulaa ja 12 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 1 injektiopullo, 6 injektioruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula ja suojausmekanismi, ja 12 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 1 injektiopullo, 6 injektioruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula, ja 12 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 2 injektiopulloa
- Pakkaus, jossa 2 injektiopulloa, 12 injektioruiskua (1 ml), 12 injektioneulaa ja 24 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 2 injektiopulloa, 12 injektioruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula ja suojausmekanismi, ja 24 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 2 injektiopulloa, 12 injektioruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula, ja 24 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 12 injektiopulloa
- Pakkaus, jossa 12 injektiopulloa, 72 injektioruiskua (1 ml), 72 injektioneulaa ja 144 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 12 injektiopulloa, 72 injektioruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula ja suojausmekanismi, ja 144 puhdistuspyyhettä
- Pakkaus, jossa 12 injektiopulloa, 72 injektioruiskua (1 ml), joissa kiinteä neula, ja 144 puhdistuspyyhettä

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 233 010 111

dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf: +45 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.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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 53 00

hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 4021 529 29 00

msdromania@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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

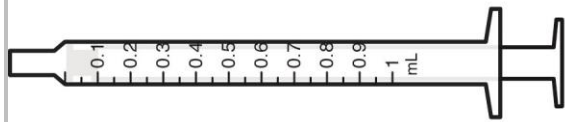
Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

MITEN PISTÄT INTRONAN ITSE

Ruisku ja erillinen neula



Seuraavat ohjeet selvittävät, miten voit itse pistää IntronA:n. Lue ohjeet huolella ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkäri tai hoitaja neuvoo sinua IntronA:n pistämisessä. Älä yritä pistää itse, ellet varmasti ymmärrä, miten pistäminen tapahtuu ja mitä se vaatii.

Valmistelut

Ota esiin tarvittavat välineet:

- injektiopullo IntronA injektionestettä
- ruisku (esim. 1 ml)
- neula ihonalaiseen pistoon (esim. 0,4 x 13 mm [27 G, 0,5 tuumaa])
- puhdistuspyyhe.

Pese kätesi huolellisesti.

IntronA-annoksen mittaaminen

Poista pullon suojakorkki. Jos käyttämäsi pullo on moniannoskäyttöön tarkoitettu, tämä vaihe tehdään vain ensimmäistä annosta otettaessa. Pyyhi IntronA-injektionestepullon kumitulppa puhdistuspyyhkeellä. Ota injektoruisku pakkauksesta. Älä koske ruiskun kärkeen. Ota neula ja kiinnitä se tiukasti ruiskun kärkeen.

Poista neulan suojus koskettamatta neulaan ja täytä ruisku ilmalla vetämällä mäntää siihen asti, kuin ottaisit sinulle määrätyn annoksen.

Pidä IntronA-injektiopulloa pystysuorassa. Älä koske käsilläsi pullon puhdistettua tulppaa.

Työnnä neula liuosta sisältävään IntronA-pulloon ja tyhjennä ruiskussa oleva ilma pulloon.

Käännä toisessa kädessä olevat pullo ja ruisku ylösalaisin. Varmista, että neulan kärki on IntronA-liuoksessa. Toinen kätesi on vapaa liikuttamaan mäntää. Vedä mäntää hitaasti, jotta saat ruiskuun sinulle määrätyn annoksen.

Ota neula pois pullosta ja tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia. Jos havaitset ilmakuplia, vedä mäntää hieman alaspäin, naputa ruiskua kevyesti neulan osoittaessa ylöspäin, kunnes ilmakuplat ovat hävinneet. Työnnä mäntä varovasti takaisin oikean annoksen kohdalle.

Käytettävän liuoksen määrä annoksen mukaan:

Liuoksen määrä (ml)	Vastaava annos (miljoona IU), kun käytetään IntronA 25 miljoonaa IU/2,5 ml injektio- tai infuusionestettä
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Laita neulansuojus takaisin paikalleen ja aseta injektoruisku neuloineen tasaiselle alustalle.

Varmista, että liuos on huoneenlämpöistä, enintään 25°C. Jos liuos on kylmää, lämmitä ruiskua kämmentesi välissä. Tarkastele liuosta ennen pistämistä: sen tulee olla kirkasta ja väritöntä. Älä käytä liuosta, jos havaitset siinä värjäytymistä tai hiukkasia. Liuos on nyt valmis pistettäväksi.

Liuoksen pistäminen

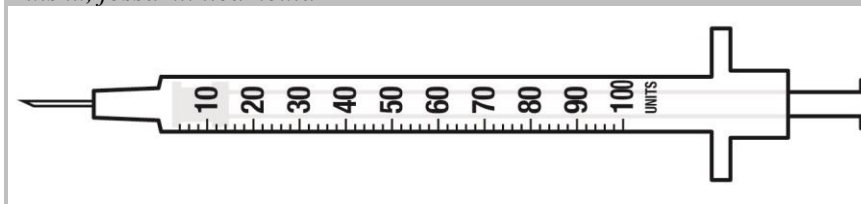
Valitse pistokohta. Parhaita pistokohtia ovat ihoalueet, joissa on ihonalaista rasvakudosta: reisi, olkavarren ulkosyrjä (jos pistät tähän kohtaan, saatat tarvita toisen henkilön apua), vatsa (ei navan alue eikä vyötärö). Jos olet kovin laiha, pistä vain reiteen tai olkavarren ulkosyrjään. Vaihtelee pistokohtaa eri pistokerroilla.

Puhdista ja desinfioi pistokohta. Odota, että se on kuivunut. Poista neulan suojus. Ota toisella kädellä ihopoimu sormiesi väliin. Pidä toisella kädellä ruiskua kuten kynää. Työnnä neula ihoon 45–90 asteen kulmassa. Ruiskuta liuos työntämällä mäntä varovasti pohjaan asti. Vedä neula ulos suoraan. Paina pistokohtaa kevyesti pienellä steriilillä harsotaitoksella tarvittaessa muutaman sekunnin ajan. Älä hiero sitä. Jos ilmaantuu verenvuotoa, peitä pistokohta laastarilla. Injektiopullo ja kertakäyttöiset pistovälineet tulee hävittää. Laita ruisku ja neulat turvallisesti suljettuun astiaan. Laita moniannoskäyttöön tarkoitettu injektiopullo takaisin jääkaappiin.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

MITEN PISTÄT INTRONAN ITSE

Ruisku, jossa kiinteä neula



Seuraavat ohjeet selvittävät, miten voit itse pistää IntronA:n. Lue ohjeet huolella ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkäri tai hoitaja neuvoo sinua IntronA:n pistämisessä. Älä yritä pistää itse, ellet varmasti ymmärrä, miten pistäminen tapahtuu ja mitä se vaatii.

Valmistelut

Ota esiin tarvittavat välineet:

- injektiopullo IntronA injektioliuosta
- ruisku, jossa on kiinteä neula ihonalaiseen pistämiseen
- puhdistuspyyhe.

Pese kätesi huolellisesti.

IntronA-annoksen mittaaminen

Poista injektiopullon suojakorkki. Jos käyttämäsi pullo on moniannoskäyttöön tarkoitettu, tämä vaihe tehdään vain ensimmäistä annosta otettaessa. Pyyhi IntronA-injektionestettä sisältävän pullon kumitulppa puhdistuspyyhkeellä.

Ota injektioruisku pakkauksesta. Varmista, että neula ja neulansuojus ovat lujasti kiinni ruiskussa työntämällä ja samalla kääntämällä neulan suojusta.

Poista neulansuojus koskettamatta neulaan ja täytä ruisku ilmalla vetämällä mäntää siihen asti, kuin ottaisit sinulle määrätyn annoksen.

Pidä IntronA-injektiopulloa pystysuorassa. Älä koske käsilläsi pullon puhdistettua tulppaa.

Työnnä neula liuosta sisältävään IntronA-pulloon ja tyhjennä ruiskussa oleva ilma pulloon.

Käännä toisessa kädessä olevat pullo ja ruisku ylösalaisin. Varmista, että neulan kärki on IntronA-liuoksessa. Toinen kätesi on vapaa liikuttamaan mäntää. Vedä mäntää hitaasti, jotta saat ruiskuun sinulle määrätyn annoksen

Ota neula pois pullosta ja tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia. Jos havaitset ilmakuplia, vedä mäntää hieman alaspäin, naputa ruiskua kevyesti neulan osoittaessa ylöspäin, kunnes ilmakuplat ovat hävinneet. Työnnä mäntä varovasti takaisin oikean annoksen kohdalle.

Käytettävän liuoksen määrä annoksen mukaan:

Liuoksen määrä (ml)	Vastaava annos (miljoona IU), kun käytetään IntronA 25 miljoonaa IU/2,5 ml injektio- tai infuusionestettä
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Laita neulansuojus takaisin paikalleen ja aseta injektioruisku neuloineen tasaiselle alustalle.

Varmista, että liuos on huoneenlämpöistä, enintään 25°C. Jos liuos on kylmää, lämmitä ruiskua kämmentesi välissä. Tarkastele liuosta ennen pistämistä: sen tulee olla kirkasta ja väritöntä. Älä käytä liuosta, jos havaitset siinä värjäytymistä tai hiukkasia. Liuos on nyt valmis pistettäväksi.

Liuoksen pistäminen

Valitse pistokohta. Parhaita pistokohtia ovat ihoalueet, joissa on ihonalaista rasvakudosta: reisi, olkavarren ulkosyrjä (jos pistät tähän kohtaan, saatat tarvita toisen henkilön apua), vatsa (ei navan alue eikä vyötärö). Jos olet kovin laiha, pistä vain reiteen tai olkavarren ulkosyrjään.

Vaihtelee pistokohtaa eri pistokerroilla.

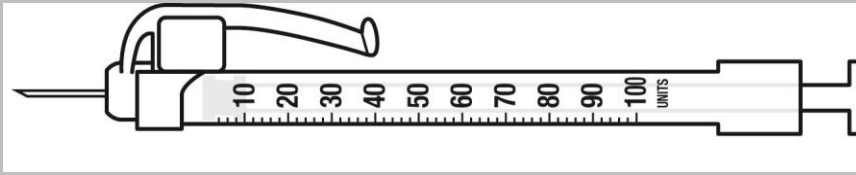
Puhdista ja desinfioi pistokohta. Odota, että se on kuivunut. Poista neulansuojus. Ota toisella kädellä ihopoimu sormiesi väliin. Pidä toisella kädellä ruiskua kuten kynää. Työnnä neula ihoon 45–90 asteen kulmassa. Ruiskuta liuos työntämällä mäntä varovasti pohjaan asti. Vedä neula ulos ihosta suoraan. Paina pistokohtaa kevyesti pienellä steriilillä harsotaitoksella tarvittaessa muutaman sekunnin ajan. Älä hiero sitä. Jos ilmaantuu verenvuotoa, peitä pistokohta laastarilla.

Injektionpullo ja kertakäyttöiset pistosvälineet on hävitettävä. Laita ruisku neuloineen turvallisesti suljettuun astiaan. Laita moniannoskäyttöön tarkoitettu injektionpullo takaisin jääkaappiin.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

MITEN PISTÄT INTRONAN ITSE

Ruisku, jossa kiinteä neula ja suojamekanismi



Seuraavat ohjeet selvittävät, miten voit itse pistää IntronA:n. Lue ohjeet huolella ja noudata niitä vaihe vaiheelta. Lääkäri tai hoitaja neuvo sinua IntronA:n pistämisessä. Älä yritä pistää itse, ellet varmasti ymmärrä, miten pistäminen tapahtuu ja mitä se vaatii.

Valmistelut

Ota esiin tarvittavat välineet:

- injektiopullo IntronA injektioliuosta
- 1 ml:n ruisku, jossa on kiinteä neula ja suojamekanismi (BD SafetyGlide –turvaruisku)
- puhdistuspyyhe.

Pese kätesi huolellisesti.

IntronA-annoksen mittaaminen

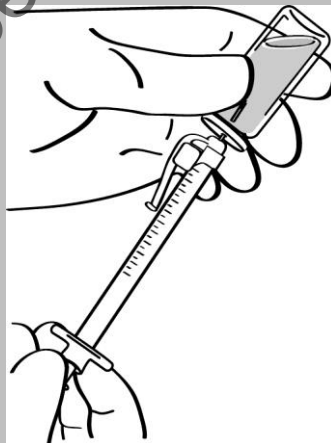
Poista injektiopullon suojakorkki. Jos käyttämäsi pullo on moniannoskäyttöön tarkoitettu, tämä vaihe tehdään vain ensimmäistä annosta otettaessa. Pyyhi IntronA-injektionestettä sisältävän pullon kumitulppa puhdistuspyyhkeellä.

Ota injektioruisku pakkauksesta. Käännä turvamekanismi viistoon asentoon tai niin, että asteikko näkyy. Poista neulansuojus koskettamatta neulaan ja täytä ruisku ilmalla vetämällä mäntää siihen asti, kuin ottaisit sinulle määrätyn annoksen.

Pidä IntronA-injektiopulloa pystysuorassa. Älä koske käsilläsi pullon puhdistettua tulppaa.

Työnnä neula liuosta sisältävään IntronA-pulloon ja tyhjennä ruiskussa oleva ilma pulloon.

Käännä toisessa kädessä olevat pullo ja ruisku ylösalaisin. Varmista, että neulan kärki on IntronA-liuoksessa. Toinen kätesi on vapaa liikuttamaan mäntää. Vedä mäntää hitaasti, jotta saat ruiskuun sinulle määrätyn annoksen (kuva A).



Kuva A

Ota neula pois pullosta ja tarkista, onko ruiskussa ilmakuplia. Jos havaitset ilmakuplia, vedä mäntää hieman alaspäin, naputa ruiskua kevyesti neulan osoittaessa ylöspäin, kunnes ilmakuplat ovat hävinneet. Työnnä mäntä varovasti takaisin oikean annoksen kohdalle.

Käytettävän liuoksen määrä annoksen mukaan:

Liuksen määrä (ml)	Vastaava annos (miljoona IU), kun käytetään IntronA 25 miljoonaa IU/2,5 ml injektio- tai infuusionestettä
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Laita neulansuojus takaisin paikalleen ja aseta injektioruisku neuloineen tasaiselle alustalle.

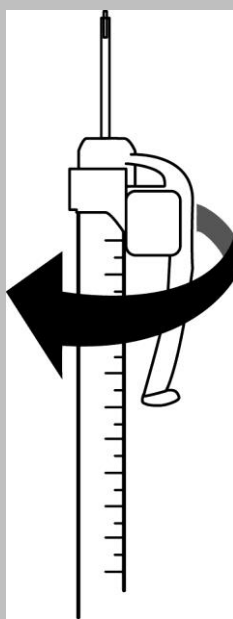
Varmista, että liuos on huoneenlämpöistä, enintään 25°C. Jos liuos on kylmää, lämmitä ruiskua kämmentesi välissä. Tarkastele liuosta ennen pistämistä: sen tulee olla kirkasta ja väritöntä. Älä käytä liuosta, jos havaitset siinä värjäytymistä tai hiukkasia. Liuos on nyt valmis pistettäväksi.

Liuksen pistäminen

Valitse pistokohta. Parhaita pistokohtia ovat ihoalueet, joissa on ihonalaista rasvakudosta: reisi, olkavarren ulkosyrjä (jos pistät tähän kohtaan, saatat tarvita toisen henkilön apua), vatsa (ei navan alue eikä vyötärö). Jos olet kovin laiha, pistä vain reiteen tai olkavarren ulkosyrjään.

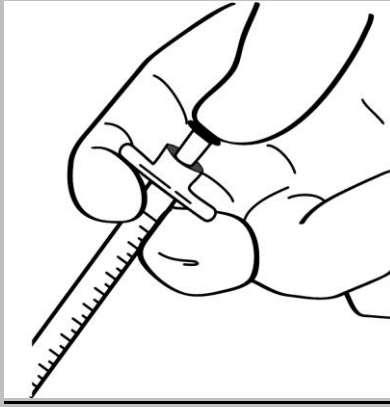
Vaihtele pistokohtaa eri pistokerroilla.

Puhdista ja desinfioi pistokohta. Odota, että se on kuivunut. Poista neulansuojus. Pistämisen helpottamiseksi turvamekanismia voidaan kiertää akselinsa ympäri (kuva B).



Kuva B

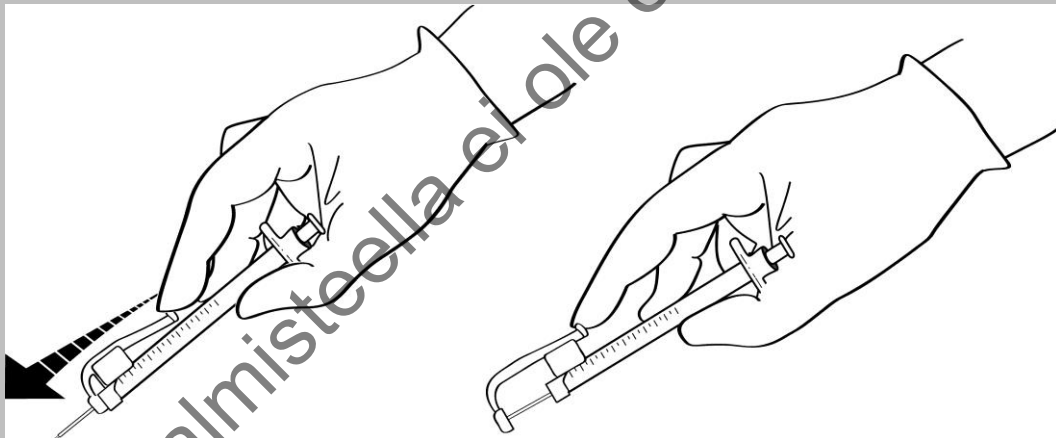
Ota toisella kädellä ihopoimu sormiesi väliin. Pidä toisella kädellä ruiskua kuten kynää. Työnnä neula ihoon 45–90 asteen kulmassa. Ruiskuta liuos työntämällä mäntä varovasti pohjaan asti (kuva C).



Kuva C

Vedä neula ulos ihosta suoraan. Paina pistokohtaa kevyesti pienellä steriilillä harsotaitoksella tarvittaessa muutaman sekunnin ajan. Älä hiero sitä. Jos ilmaantuu verenvuotoa, peitä pistokohta laastarilla.

Injektiopullo ja kertakäyttöiset pistosvälineet on hävitettävä. Kun olet vetänyt ruiskun ulos pistokohdasta, aktivoi ruiskun turvamekanismi siirtämällä mekanismin työntövipua eteenpäin niin pitkälle kuin se liikkuu ja kunnes neulanpää on suojassa (kuva D). Varmista vielä katsomalla, että turvamekanismin työntövipu on mahdollisimman edessä ja neulanpää suojattuna. Jos aktivointi ei onnistu, laita ruisku heti asianmukaiseen teräville esineille tarkoitettuun keräysastiaan. Hävitä ruisku ja siinä kiinni oleva neula turvallisesti suljetussa astiassa. Laita moniannoskäyttöön tarkoitettu injektiopullo takaisin jääkaappiin.



Kuva D

Valtuutettu edustaja:
BD, Laagstraat 57, B-9140
Temse, Belgia