

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

IntronA 3 milljónir a.e./0,5 ml stungu- eða innrennslislyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas af stungu- eða innrennslislyfi, lausn, inniheldur 3 milljónir a.e. af raðbrigða interferon alfa-2b, framleitt með rDNA-erfðatækni í *E.coli* með samrunaerfðatækni í 0,5 ml af lausn.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungu- eða innrennslislyf, lausn.

Tær og litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Langvinn lifrabólga B

Meðhöndlun fullorðinna sjúklinga sem eru með langvinna lifrabólgu B, sem hafa merki um lifrabólgu B veirufjölgun (jákvæðir fyrir DNA lifrabólgu B veiru (HBV-DNA) og mótefnisvaka lifrabólgu B (HBeAg)), hækkaðan alanínamínótransferasa (ALT) og vefjafræðilega staðfesta virka lifrabólgu og/eða skorpulífur.

Langvinn lifrabólga C

Áður en meðferð með IntronA hefst skal huga að niðurstöðum úr klínískum rannsóknum þar sem IntronA er borið saman við pegýlerað interferon (sjá kafla 5.1).

Fullorðnir sjúklingar

IntronA er ætlað til meðhöndlunar á fullorðnum sjúklingum sem eru með langvinna lifrabólgu C með hækkaða transamínasa án lifrabólgu og eru jákvæðir með tilliti til RNA lifrabólgu C veiru (HCV-RNA) (sjá kafla 4.4).

Best er að nota IntronA við þessari ábendingu í samsettri meðferð með ríbavírini.

Börn 3 ára og eldri og unglingar

IntronA er ætlað til notkunar í samsettri meðferðaráætlun með ríbavírini til meðferðar á börnum 3 ára og eldri og unglingum með langvinna lifrabólgu C sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður, án lifrabólgu og eru HCV-RNA-jákvæðir.

Mikilvægt er að hafa í huga þegar ákveðið er að fresta ekki meðferð til fullorðinsára að samsett meðferð olli vaxtarskerðingu sem, hjá sumum sjúklingum, leiddi til minni endanlegrar fullorðinshæðar.

Ákvörðun um að hefja meðferð skal metin í hverju tilfelli fyrir sig (sjá kafla 4.4).

Hárfrumuhvítblæði

Meðhöndlun sjúklinga með hárfurumhvítblæði.

Langvinnt kyrningahvítblæði

Einlyfjameðferð

Meðhöndlun fullorðinna sjúklinga með Fíladelífultnings eða bcr/abl-tilfærslu jákvætt langvinnt kyrningahvítblæði.

Klínísk reynsla sýnir að meirihluti meðhöndlaðra sjúklinga nær meiri/minni blóð- og frumusvörun. Meiri háttar frumusvörun er skilgreind sem $< 34\%$ Ph+kyrningafrumur í beinmerg, en minni háttar svörun er $\geq 34\%$, en $< 90\%$ Ph+frumur í beinmerg.

Samsett meðferð

Sýnt hefur verið fram á að samsett meðferð með interferon alfa-2b og cýtarabíni (Ara-C) fyrstu 12 mánuði meðhöndlunarinnar, hækkar marktækt hlutfall meiri háttar frumusvarana og lengir marktækt heildarlífun eftir 3 ár miðað við meðferð með interferon alfa-2b eingöngu.

Mergæxli

Sem viðhaldsmeðferð sjúklinga sem hafa náð einhverjum bata (meira en 50% lækun mergæxlispróteína) eftir fyrstu lyfjameðferð.

Klínísk reynsla í dag gefur til kynna að viðhaldsmeðferð með interferon alfa-2b lengir tímann sem sjúklingur er í jafnvægi (plateau phase); en ekki hefur verið fullkomlega sýnt fram á áhrif á heildarlífun.

Hnúttótt eitilfrumukrabbamein (Follicular lymphoma)

Meðhöndlun á hnúttóttu eitilfrumukrabbameini með mikilli æxlisbyrði (high tumour-burden follicular lymphoma) ásamt viðeigandi lyfjameðferð, svo sem CHOP- meðferð. Æxlisbyrði er skilgreind sem mikil ef fram kemur eitt af eftirfarandi einkennum: Stórt æxli (> 7 cm), a.m.k. 3 eitlasvæði (hvert > 3 cm), almenn einkenni (þyngdartap $> 10\%$, hiti $> 38^\circ\text{C}$ í meira en 8 daga, eða nætursviti), mikil stækkun miltans, meiriháttar þrengingar- og þrýstingseinkenni á líffæri, æxlisvöxtur í augntótt eða í epidural svæði, vessakennd vökvasöfnun eða hvítblæði.

Silfurfrumuæxli (carcinoid tumour)

Meðhöndlun á silfurfrumuæxlum með meinvörpum í eitlum eða lifur og heilkenni silfurfrumuæxlis.

Illkynja sortuæxli

Viðbótar meðhöndlun sjúklinga, sem eru einkennalausir eftir skurðaðgerð en eru í mikilli hættu á endurvexti æxlis, t.d. sjúklingar með eitlameinvörp sem eru að koma fram í fyrsta skipti eða endurtekin (klínísk eða meinafræðileg) eitlameinvörp.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir sem er sérfræðingur í meðhöndlun sjúkdómsins skal hefja meðferðina.

Ekki eiga öll lyfjaform og styrkleikar við fyrir sumar ábendingar. Velja á viðeigandi lyfjaform og styrkleika.

Ef aukaverkanir koma fram meðan á meðferð með IntronA stendur verður að breyta skammtinum eða gera tímabundið hlé á meðferð þar til aukaverkanir eru gengnar yfir. Ef aukaverkanir verða viðvarandi eða endurtekið óþol kemur fram þrátt fyrir að skammti hafi verið breytt, eða ef sjúkdómurinn versnar, skal hætta meðferð með IntronA. Þegar lyfið er gefið til viðhaldsmeðferðar undir húð getur læknirinn ákveðið hvort sjúklingurinn sprauti sig sjálfur.

Langvinn lifrabólga B

Ráðlagður skammtur er frá 5 milljónum a.e. til 10 milljóna a.e., gefinn þrisvar í viku undir húð (annan hvern dag), í 4-6 mánuði.

Skammturinn skal minnkaður um 50% ef einhver truflun verður á blóðhag (hvít blóðkorn $< 1.500/\text{mm}^3$, kyrningar $< 1.000/\text{mm}^3$, blóðflögur $< 100.000/\text{mm}^3$). Stöðva verður meðferðina ef um er að ræða alvarlega hvítfrumnaþæði ($< 1.200/\text{mm}^3$), alvarlega hlutleysiskyrningaþæði ($< 750/\text{mm}^3$) eða alvarlega blóðflagnaþæði ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Fyrir alla sjúklinga gildir að ef ekki sjást nein batamerki með tilliti til HBV-DNA í blóði eftir þriggja til fjögurra mánaða meðferð (með hámarksskammti sem þolist), skal hætta meðferð með IntronA.

Langvinn lifrabólga C

Fullorðnir

Hjá fullorðnum er gefinn 3 milljónir a.e.skammtur af IntronA þrisvar í viku undir húð (annan hvern dag), hvort sem lyfið er gefið eitt sér eða með ribavírini.

Börn 3 ára og eldri og unglingar

3 milljónir a.e./m² af IntronA er gefið undir húð 3 sinnum í viku (annan hvern dag) í samsettri meðferð með ribavírinn-hylkjum eða -mixtúru, lausn í tveimur aðskildum skömmtum á dag með mat (að morgni og að kvöldi).

(Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ribavírinn-hylki varðandi skammta þess og leiðbeiningar um breytingar skammta þegar það er gefið í samsettri meðferð. Fyrir börn sem vega < 47 kg eða geta ekki gleypst hylki, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ribavírinn-mixtúru, lausn).

Sjúklingar (fullorðnir) sem fengið hafa bakslag

IntronA er gefið með ribavírini. Mælt er með að sjúklingar séu meðhöndlaðir með IntronA og ribavírini í 6 mánuði og byggist það á niðurstöðum klínískra rannsókna, en upplýsingar um þeim liggja fyrir eftir 6 mánaða meðferð.

Sjúklingar (fullorðnir) sem hafa ekki áður fengið lyfið

Verkun IntronA eykst ef það er gefið með ribavírini. IntronA skal gefa eitt sér einkum í þeim tilfellum þegar sjúklingar sýna óþol eða einhverja aðra frábendingu gegn ribavírini.

- IntronA gefið með ribavírini

Mælt er með að sjúklingar séu meðhöndlaðir í að minnsta kosti 6 mánuði með IntronA og ribavírini, og byggir það á klínískum rannsóknum þar sem upplýsingar liggja fyrir eftir 12 mánaða meðferð.

Halda ætti meðferð áfram í aðra 6 mánuði (þ.e. alls í 12 mánuði) hjá sjúklingum sem eru með neikvætt HCV-RNA eftir 6 mánaða meðferð og með veirufurumugerð 1 (eins og kom fram í sýni fyrir meðferð) og mikið veirumagn fyrir meðferð.

Íhuga skal aðra neikvæða þætti (aldur > 40 ára, karlmaður, bandvefsaukning) þegar lengja á meðferðina í 12 mánuði.

Sjúklingar, sem mynduðu enga veirusvörun eftir 6 mánaða meðferð í klínískum rannsóknum (HCV-RNA ómælanlegt), fengu ekki viðvarandi veirusvörun (HCV-RNA ómælanlegt 6 mánuðum eftir að meðferð lauk).

- IntronA gefið eitt sér

Ákjósanleg lengd meðferðar með IntronA einu sér hefur ekki ennþá verið ákveðin en mælt er með 12-18 mánaða meðferð.

Mælt er með að meðhöndla sjúklinga með IntronA einu sér í 3-4 mánuði en þá er ástand HCV-RNA athugað. Meðferð skal haldið áfram hjá sjúklingum með neikvætt HCV-RNA.

Sjúklingar (börn og unglingar) sem hafa ekki áður fengið lyfið

Öryggi og verkun IntronA í samsettri meðferð með ribavírini hefur verið rannsökuð hjá börnum og unglingum sem ekki hafa áður verið í meðferð við langvinnri lifrabólgu C.

Meðferðarlengd hjá börnum og unglingum

- Arfgerð 1: Ráðlögð meðferðarlengd er eitt ár. Mjög ólíklegt er að sjúklingar án veirusvörunar eftir 12 vikur nái viðvarandi veirusvörun (neikvætt forspárgildi 96%). Því er ráðlagt að börn og unglingar sem fá samsetta meðferð með IntronA/ribavírini hætti á meðferð ef HCV-RNA-gildi í viku 12 hafa lækkað um < 2 log₁₀ miðað við gildi fyrir meðferð eða ef HCV-RNA er mælanlegt í 24. meðferðarviku.
- Arfgerð 2/3: Ráðlögð meðferðarlengd er 24 vikur.

Hárfrumuhvítblæði

Ráðlagður skammtur er 2 milljónir a.e./m² gefinn undir húð þrisvar í viku (annan hvern dag) bæði fyrir sjúklinga sem eru án milta og þeirra sem eru með það. Flestir sjúklingar, sem eru með hárfrumuhvítblæði, geta sýnt batamerki í einu eða fleiri blóðfrumugildum innan 1-2 mánaða meðferðar með IntronA. Það getur tekið 6 mánuði eða lengur að einhver bati sjáist í öllum blóðfrumugildum (blóðrauða, kyningafjölda, blóðflagnafjölda). Þessum skammti er haldið óbreyttum, nema ef sjúkdómurinn versnar, eða ef upp kemur alvarlegt óþol.

Langvinnt kyningahvítblæði

Ráðlagður skammtur af IntronA er 4-5 milljónir a.e./m² gefinn daglega undir húð. Nokkrir sjúklingar hafa sýnt batamerki eftir daglega gjöf IntronA 5 milljóna a.e./m² undir húð ásamt cýtarabíni (Ara-C) 20 mg/m² sem var gefið daglega undir húð í 10 daga á mánuði (upp í hámarksdagskammt 40 mg/dag). Þegar fjöldi hvítkorna er í lagi ætti að gefa hámarks þolanlegan skammt IntronA (4-5 milljónir a.e./m² daglega) til að halda sjúkdómnum niðri.

Hætta skal meðferð eftir 8-12 vikur ef ekki hafa komið fram að minnsta kosti einhver batamerki með tilliti til blóðs eða klínískt mikilvæg frumufækkun.

Mergæxli

Viðhaldsmeðferð

Sjúklingi, sem er í jafnvægi (meira en 50% lækkun á mergæxlispróteinum) og hefur fengið byrjunarlyfjameðferð, má gefa interferon alfa-2b eitt sér undir húð í skammtinum 3 milljónir/m² þrisvar í viku (annan hvern dag).

Hnúttótt eitilfrumukrabbamein (Follicular lymphoma)

Sem viðbótarlyfjameðferð má gefa interferon alfa-2b undir húð í skammti sem nemur 5 milljónum a.e. þrisvar í viku (annan hvern dag) í 18 mánuði. Mælt er með CHOP-líkri lyfjameðferð, en klínísk reynsla hefur einungis fengist með CHVP (blanda af cýklófosfamíði, doxórúbisíni, tenipósíði og prednisoloni).

Silfurfrumuæxli (carcinoid tumour)

Venjulegur skammtur er 5 milljónir a.e. (3-9 milljónir a.e.) gefinn undir húð þrisvar í viku (annan hvern dag). Sjúklingar með sjúkdóminn á háu stigi geta þurft 5 milljónir a.e. á dag. Gera skal hlé á meðferð meðan á uppskurði stendur og á eftir. Halda má meðferð áfram, eins lengi og sjúklingur svarar meðferð með interferon alfa-2b.

Illkynja sortuæxli

Sem upphafsmeðferð er interferon alfa-2b gefið í æð í skammtinum 20 milljónir a.e./m² daglega 5 daga vikunnar í 4 vikur; skammtinum af interferoni alfa-2b er blandað saman við natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stingulyf, lausn, og gefinn með innrennsli í 20 mínútur (sjá kafla 6.6). Ráðlagður viðhaldsskammtur er 10 milljónir a.e./m² gefinn þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð, í 48 vikur.

Ef alvarlegar aukaverkanir koma fram meðan á meðferð með interferon alfa-2b stendur, sérstaklega ef kyningar falla niður fyrir 500/mm³ eða alanínamínótransferasi/aspartatamínótransferasi (ALT/AST) fer fimmfalt yfir efri mörk eðlilegra gilda, verður að gera tímabundið hlé á meðferðinni þar til aukaverkanir eru afstaðnar. Meðferðina með interferon alfa-2b skal hefja aftur með 50% af áður gefnum skammti. Ef óþolið helst áfram eftir að skammtur hefur verið aðlagður, eða ef kyningahlutfall fellur niður fyrir 250/mm³ eða ALT/AST fer tífalt yfir efri mörk eðlilegra gilda, skal hætta meðferð með interferon alfa-2b.

Þrátt fyrir að kjörskammtur (lágmarksskammtur) til að ná fullum klínískum ávinningi séu óþekktur, verður að gefa sjúklingum ráðlagðan skammt til að ná sem bestum árangri en minnka skammt eins og lýst er ef til eiturvekana kemur.

IntronA má gefa hvort sem er í gler- eða einnota plastsprautu.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Saga um alvarlegan hjartasjúkdóm, t.d. ómeðhöndluð hjartabilun, nýlegt hjartaáfall, alvarlegar hjartsláttartruflanir.
- Alvarleg nýrna- eða lifrabilun, þar með talin bilun sem meinvörp orsaka.
- Flogaveiki og/eða skert starfsemi miðtaugakerfisins (sjá kafla 4.4).
- Langvinn lifrabólga með skorpulífur.
- Langvinn lifrabólga hjá sjúklingum sem verið er að meðhöndla eða hafa nýlega verið meðhöndlaðir með ónæmisbælandi lyfjum, þó ekki skammtímameðferð með barksterum.
- Sjálfsnæmislifrabólga eða saga um annan sjálfsnæmissjúkdóm. Sjúklingur með ígrætt líffæri sem er á ónæmisbælandi meðferð.
- Skjaldkirtilssjúkdómur sem fyrir er, nema að honum sé haldið niðri með hefðbundinni meðferð.
- Samsett meðferð með IntronA og telbivúdíni.

Börn og unglingar

- Alvarlegur geðsjúkdómur eða saga um slíkt, einkum alvarlegt þunglyndi, sjálfsvígshugleiðingar eða sjálfsvígstilraunir.

Samsett meðferð með ríbavírini

Athuga skal einnig samantekt á eiginleikum ríbavírins ef gefa á sjúklingum með langvinna lifrabólgu C IntronA með ríbavírini.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Geðræn vandamál og truflanir í miðtaugakerfi

Alvarleg áhrif á miðtaugakerfið, einkum þunglyndi, sjálfsvígshugleiðingar og sjálfsvígstilraunir hafa sést hjá nokkrum sjúklingum meðan á samsettri meðferð með IntronA stendur og jafnvel eftir að meðferð hefur verið hætt, aðallega fyrstu 6 mánuði eftirfylgnitímabilsins. Hjá börnum og unglingum sem voru í meðferð með IntronA ásamt ríbavírini var tilkynnt oftast um sjálfsvígshugleiðingar eða sjálfsvígstilraunir en hjá fullorðnum sjúklingum (2,4% á móti 1%) meðan á meðferð stóð og í 6 mánaða eftirfylgni meðferðar. Eins og fullorðnir sjúklingar fundu börn og unglingar fyrir öðrum geðrænum aukaverkunum (t.d. þunglyndi, tilfinningasveiflum og svefnhöfða). Önnur einkenni frá miðtaugakerfi þ.m.t. árásgirni (sem beinist stundum gegn öðrum eins og manndrápshugleiðingar), geðhvörf, oflæti, ringlun og breytingar á geðslagi, hafa sést eftir gjöf alfa interferons. Fylgjast skal vandlega með merkjum um geðtruflanir hjá sjúklingum. Ef slík einkenni koma fram verður meðferðarlæknir að hafa í huga hversu alvarlegar þessar aukaverkanir geta verið og íhuga þörf á viðeigandi meðferð. Ef geðræn einkenni verða viðvarandi eða versna, eða ef vart verður við sjálfsvígs- eða manndrápshugleiðingar, er mælt með að meðferð með IntronA verði stöðvuð, fylgst verði með sjúklingi og geðlæknir gripi inn í ef þess gerist þörf.

Sjúklingar með alvarleg geðræn vandamál eða sögu um slíkt:

Ef meðferð með interferon alfa-2b er talin nauðsynleg fyrir fullorðna sjúklinga með alvarleg geðræn vandamál eða sögu um slíkt, skal einungis hefja meðferð eftir að hafa gert viðeigandi sjúkdómsgreiningu og meðferðaráætlun á geðræna vandamálinu.

Ekki er mælt með notkun interferon alfa-2b hjá börnum og unglingum með alvarleg geðræn vandamál, eða sögu um slíkt (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar sem nota/misnota vímuefni:

HCV-sýktir sjúklingar, sem eru háðir vímuefnum (áfengi, kannabis o.s.frv.), eru í aukinni hættu á að fá geðraskanir eða að geðræn vandamál sem fyrir eru versni við meðferð með alfa interferoni. Ef meðferð með alfa interferoni er talin nauðsynleg hjá þessum sjúklingum þarf að meta vandlega hvort þeir séu með geðraskanir og hvort hugsanlegt sé að þeir noti önnur vímuefni og meðhöndla þá á fullnægjandi hátt áður en meðferð er hafin. Ef nauðsyn krefur skal íhuga þverfaglega meðferð, m.a. með liðsinni geðheilbrigðisstarfsmanns eða sérfræðings í meðferð sjúklinga sem eru háðir vímuefnum, til að meta ástand sjúklings, meðhöndla hann og veita eftirfylgni. Hafa skal náið eftirlit með

sjúklingnum á meðferðartímanum og jafnvel eftir að meðferð lýkur. Mælt er með því að grípa snemma til aðgerða ef geðraskanir koma fram eða ágerast eða ef vímuefnaneysla hefst á ný.

Börn og unglingar: Vöxtur og þroski (langvinn lifrabólga C)

Við samsetta meðferð með interferoni (hefðbundnu eða pegýleruðu)/ríbavírini í allt að 48 vikur var þyngdartap og vaxtarskerðing algeng hjá sjúklingum frá 3 til 17 ára aldurs (sjá kafla 4.8 og 5.1). Langtímaniðurstöður sem fyrirbyggjandi eru varðandi samsetta hefðbundna meðferð með interferoni/ríbavírini hjá börnum benda einnig til verulegrar vaxtarskerðingar (> 15 hundraðshlutamarkslækkun á hundraðshlutamarki hæðar miðað við upphafsgildi) hjá 21% barna (n=20) þrátt fyrir að meðferð hafi lokið fyrir meira en 5 árum. Endanleg fullorðinshæð var þekkt hjá 14 þessara barna og hjá 12 þeirra vantaði enn > 15 hundraðshlutamörk upp á að þau hefðu náð fullri hæð, 10 til 12 árum eftir að meðferð lauk.

Mat í hverju tilfelli fyrir sig á ávinningi og áhættu hjá börnum:

Væntanlegan ávinning af meðferð á að meta vandlega með tilliti til upplýsinga varðandi öryggi hjá börnum og unglingum, sem komið hafa í ljós í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8 og 5.1).

- Mikilvægt er að hafa í huga að samsett meðferð olli vaxtarskerðingu sem leiðdi til þess að endanleg fullorðinshæð var lægri hjá sumum sjúklingum.
- Áhættan skal metin með tilliti til einkenna sjúkdómsins hjá barninu svo sem vísbendinga um framsækni sjúkdómsins (greinileg bandvefsmyndun), annarra sjúkdóma sem geta haft neikvæð áhrif á framsækni sjúkdómsins (svo sem samhliða HIV-sýking), og jafnframt þátta sem hafa forspárgildi varðandi svörun, (HCV-arfgerð og veirumagn).

Þegar þess er kostur skal meðhöndla barn eftir vaxtarkipp kynþroskaskiðsins, til að draga úr hættunni á vaxtarskerðingu. Engar upplýsingar liggja fyrir um langtímaáhrif á kynþroska.

Ofnæmisviðbrögð

Bráðafnæmisviðbrögð (þ.e.a.s. ofsakláði, ofnæmisbjúgur, berkjuþrenging, lost) við interferon alfa-2b hafa sjaldan komið fyrir í meðferð með IntronA. Ef slík viðbrögð koma fram skal hætta meðferð og byrja nauðsynlega lyfjameðferð strax. Ekki er nauðsynlegt að stöðva meðferð þó komi fram húðroði sem varir í skamman tíma.

Aukaverkanir m.a. lenging á storknunararmælikvörðum og lifrarkvillar

Breyta verður skammtaáætlun sjúklinga eða í sumum tilfellum hætta meðferð með IntronA ef upp koma í meðallagi alvarlegar eða alvarlegar aukaverkanir. IntronA eykur áhættuna á lifrabilun og dauða hjá sjúklingum með skorpulifur.

IntronA meðferð verður að stöðva hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu, sem fá lengingu á storknunararmælikvörðum en það gæti bent til lifrabilunar.

Ef lifrarstarfsemi verður óeðlileg meðan á meðferð með IntronA stendur þarf að fylgjast náið með sjúklingi og stöðva meðferð ef einkenni versna.

Fylgjast þarf vel með lifrarensímum og lifrarstarfsemi hjá sjúklingum með skorpulifur.

Blóðþrýstingslækkun

Til blóðþrýstingslækkunar getur komið allt að 2 dögum eftir meðferð og getur sjúklingur þurft stuðningsmeðferð.

Þörf fyrir nægan vökva

Nauðsynlegt er að vökvabúskapur sé í lagi hjá þeim sem fá meðferð með IntronA þar sem blóðþrýstingslækkun vegna vökvataps hefur komið fram hjá sumum sjúklingum. Það getur því verið nauðsynlegt að gefa vökva.

Hiti

Þrátt fyrir að hiti geti fylgt þeim flensulíku einkennum sem eru algeng aukaverkun af meðferð með interferoni verður að útiloka aðrar orsakir ef um þrálátan hita er að ræða.

Heilsutæpir sjúklingar

Gæta skal varúðar við gjöf lyfsins hjá heilsutæpum sjúklingum, t. d. hjá þeim sem þjást af lungnasjúkdómum (þ.e.a.s. langvinnum teppusjúkdómi) eða sykursýki með tilhneigingu til sýringar. Einnig skal gæta varúðar hjá sjúklingum með blóðstorkutruflanir (þ.e.a.s. segablæðabólgu og lungnablóðrek) eða alvarlega beinmergsbælingu.

Lungnasjúkdómar

Íferð í lungum, millivefsbjúgbólga í lungum og lungnabólga sem geta leitt sjúklinga til dauða hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum sést hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með interferon alfa, einnig þeim sem eru meðhöndlaðir með IntronA. Ástæðan er ekki þekkt. Þessi sjúkdómseinkenni hafa sést oftast þegar shosaikoto, sem er kínverskt jurtalyf, er tekið samtímis interferon alfa (sjá kafla 4.5). Þeir sjúklingar, sem fá hita, hósta, andnað eða aðra öndunarerfiðleika, verða að gangast undir röntgenmyndatöku á lungum. Ef röntgenmyndataka sýnir íferð í lungum eða einhver merki um minnkaða starfsgetu lungna verður að fylgjast mjög vel með sjúklingnum, og ef það er talið henta skal hætta meðferð með interferon alfa. Þó að oftast hafi verið greint frá þessu hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C á meðferð með interferon alfa hefur einnig verið greint frá þessu hjá sjúklingum með krabbameinssjúkdóma sem voru á meðferð með interferon alfa. Tafarlaust stöðvun gjafar interferon alfa og meðferð með barksterum virðist tengjast afturkræfni aukaverkana á lungu.

Aukaverkanir á augu

Aukaverkanir á augu (sjá kafla 4.8) þ.m.t. blæðingar í sjónhimnu, fífublettir í augum (cotton wool spots), vessandi sjónulos og slagæða eða bláæðateppa í sjónhimnu koma í mjög sjaldgæfum tilfellum fyrir eftir meðferð með alfa interferoni. Allir sjúklingar ættu að gangast undir almenna augnskoðun við upphaf meðferðar. Sjúklingar, sem kvarta yfir breytingu á sjónskerpu eða sjónsviði eða öðrum einkennum frá augum meðan á meðferð með IntronA stendur, verða tafarlaust að gangast undir nákvæma augnskoðun. Mælt er með að sjúklingar, einkum með sjúkdóma sem geta haft í för með sér augnsjúkdóma, eins og sykursýki eða háþrýstingur, fari reglulega í augnskoðun meðan á IntronA-meðferð stendur. Nauðsynlegt getur verið að stöðva meðferð með IntronA hjá sjúklingum sem fá augnsjúkdóma eða ef augnsjúkdómar versna.

Skert meðvitund, dá og heilakvilli

Skert meðvitund og dá, þar með talin tilvik heilakvilla, hafa komið fyrir, einkum hjá eldri sjúklingum sem voru á meðferð með stórum skömmtum. Þrátt fyrir að þessar aukaverkanir gangi almennt til baka, tók það allt að 3 vikur fyrir suma sjúklinga að ná fullum bata. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa sjúklingar fengið flog þegar IntronA var gefið í stórum skömmtum.

Sjúklingar með afbrigðilega hjartastarfsemi

Fylgjast þarf vel með fullorðnum sjúklingum sem þurfa á meðferð með IntronA að halda, sem eru með sögu um hjartabilun, hjartadrep og/eða hjartsláttaróreglu eða yfirstandandi hjartsláttaróreglu. Ráðlagt er að taka hjartalínurit hjá sjúklingum með afbrigðilega hjartastarfsemi og/eða langt gengið krabbamein, áður en meðferð hefst og reglulega meðan á henni stendur. Sjúklingar með hjartsláttaróreglu (sérstaklega ofanslegilshraðslátt) svara yfirleitt hefðbundinni meðferð, en það getur verið nauðsynlegt að gera hlé á meðferð með IntronA. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um börn eða unglíngja með sögu um hjartasjúkdóm.

Þríglýseríðhækkun

Komið hefur í ljós þríglýseríðhækkun eða aukin þríglýseríðhækkun, stundum alvarleg. Því er mælt með að fylgjast með blóðfitugildum hjá sjúklingum.

Sjúklingar með psoriasis og sarklíki

Þar sem greint hefur verið frá að interferon alfa auki sjúkdómseinkenni psoriasis og sarklíkis, er eingöngu mælt með IntronA-meðferð fyrir sjúklinga með psoriasis eða sarklíki ef huganlegur hagur vegur meira en hugsanleg hætta.

Höfnun á nýra- eða lifrarígræðslu

Bráðabirgðarannsóknarniðurstöður benda til þess að meðferð með interferon alfa gæti tengst aukinni tíðni höfnunar á nýraígræðslu. Einnig hefur verið tilkynnt um höfnun lifrarígræðslu.

Sjálfsmótefni og sjálfsnæmissjúkdómar

Skýrt hefur verið frá sjálfsmótefnamyndun og þróun sjálfsnæmissjúkdóma meðan á meðferð með alfa interferonum stóð. Sjúklingar með tilhneigingu til þróunar sjálfsnæmissjúkdóma geta verið í aukinni áhættu. Sjúklingar með merki um eða einkenni sem líkjast sjálfsnæmissjúkdómum skulu skoðaðir vandlega og gagnsemi-áhætta af áframhaldandi meðferð með interferoni skal endurmetin (sjá einnig kafla 4.4 Langvinn lifrabólga C, Einlyfjameðferð (óeðlileg starfsemi skjaldkirtils) og kafla 4.8). Greint hefur verið frá tilvikum um Vogt-Koyangi-Harada (VKH) heilkenni hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem meðhöndlaðir voru með interferoni. Heilkennið er bólgunúðasjúkdómur (granulomatous inflammatory disorder) sem hefur áhrif á augu, heyrn, heilahimnur og húð. Leiki grunur á VKH heilkenni á að hætta veiruhamlandi meðferð og hugleiða meðferð með barksterum (sjá kafla 4.8).

Samhliða krabbameinslyfjameðferð

Gjöf IntronA samhliða öðrum krabbameinslyfjum (t.d. cýklófosfamíði, doxórúbisíni, tenipósíði) getur leitt til aukinnar hættu á eiturvekunum (alvarleikstig og varanleiki) sem geta verið lífshættulegar eða banvænar, vegna lyfjanna sem gefin eru samhliða. Algengustu mögulega lífshættulegu eða banvænu aukaverkanirnar, sem tilkynnt hefur verið um, eru slímubólga, niðurgangur, dauðkyrningafæð (neutropenia), skert nýrnastarfsemi og röskun á saltbúskap. Vegna hættunnar á auknum eiturvekunum, verður að aðlaga gætilega skammta IntronA og þeirra krabbameinslyfja sem gefin eru samhliða (sjá kafla 4.5). Þegar IntronA er notað ásamt hýdroxyúrea, getur tíðni og alvarleiki æðabólgu í húð aukist.

Langvinn lifrabólga C

Samsett meðferð með ribavírini

Sjá einnig samantekt á eiginleikum ribavírins ef IntronA er gefið sjúklingum með langvinna lifrabólgu C samhliða ribavírini.

Allir sjúklingar, sem þátt tóku í rannsókninni á langvinnri lifrabólgu C, fóru í lifrarvefjasýnistöku fyrir meðferð, en í sérstökum tilfellum (þ.e.a.s. sjúklingar með arfgerð 2 og 3) getur meðferð farið fram án vefjafræðilegrar staðfestingar. Áður en meðferð hefst þarf að meta með hliðsjón af gildandi meðferðarleiðbeiningum, hvort þörf er á vefjasýnistöku.

Einlyfjameðferð

Í sjaldgæfum tilvikum hefur starfsemi skjaldkirtils raskast, annaðhvort of- eða vanstarfsemi, hjá fullorðnum sjúklingum í IntronA-meðferð við langvinnri lifrabólgu C. Í klínískum rannsóknum, þar sem IntronA var gefið, kom í ljós óeðlileg starfsemi skjaldkirtils hjá 2,8% sjúklinga. Hægt var að leiðrétta starfsemi skjaldkirtils með hefðbundinni meðferð. Ástæðan fyrir þessari breyttu starfsemi skjaldkirtilsins af völdum IntronA er óþekkt. Áður en IntronA-meðferð gegn lifrabólgu C hefst verður að mæla styrk skjaldvakakveikju (TSH). Meðhöndla skal alla óeðlilega starfsemi skjaldkirtils, sem kemur í ljós, með hefðbundinni meðferð. Hefja má IntronA-meðferð ef TSH-styrk er haldið innan eðlilegra marka með lyfjameðferð. Ef sjúklingur sýnir einkenni um vanstarfsemi skjaldkirtils verður að mæla TSH-styrkinn. Í þeim tilfellum þegar um vanstarfsemi skjaldkirtils er að ræða má halda meðferð áfram, ef hægt er að halda TSH-styrknum innan eðlilegra marka með lyfjameðferð. Truflun á starfsemi skjaldkirtils, sem komið hefur fram meðan á meðferð með IntronA stóð, gekk ekki til baka eftir stöðvun meðferðar með IntronA (sjá einnig Sérstakt viðbótareftirlit með skjaldkirtli hjá börnum og unglingum).

Sérstakt viðbótareftirlit með skjaldkirtli hjá börnum og unglingum

Hjá u.þ.b. 12% barna sem fengu samsetta meðferð með interferon alfa-2b og ribavírini jókst myndun skjaldvakakveikju (TSH). Hjá öðrum 4% kom fram tímabundin lækkun niður fyrir neðri mörk eðlilegs gildis. Áður en meðferð með IntronA hefst verður að mæla TSH og ef vart verður við óeðlilega starfsemi skjaldkirtils skal veita hefðbundna meðferð. Hefja má meðferð með IntronA ef hægt er að halda TSH-styrk innan eðlilegra marka með lyfjagjöf. Truflun á starfsemi skjaldkirtils hefur komið í

ljós meðan á meðferð með interferon alfa-2b og ríbavírini stóð. Við óeðlilega starfsemi skjaldkirtils skal meta ástand hans og hefja viðeigandi klínískra meðferð. Fylgjast skal með börnum og unglingum á þriggja mánaða fresti með tilliti til visbendinga um truflun á starfsemi skjaldkirtils (t.d. TSH).

Samhliða sýking af HCV/HIV

Hætta á blóðsýringu getur aukist hjá sjúklingum sem einnig eru HIV-sýktir og eru í hávirkri and-retróveirumeðferð (HARM). Gæta skal varúðar þegar IntronA og ríbavírini er bætt við HARM-meðferð (sjá samantekt á eiginleikum ríbavírins). Sjúklingar á samsettri meðferð með IntronA og ríbavírini og zidóvúdíni gætu verið í aukinni hættu á blóðleysi.

Sjúklingar með langt gengna skorpulífur, sem eru með samhliða sýkingu og eru í HARM-meðferð, geta verið í aukinni hættu á lifrabílu og dauða. Viðbótarmeðferð með alfa interferoni einu og sér eða í samsetningu með ríbavírini getur aukið áhættuna hjá þessum sjúklingahópi.

Samhliða sýking af HCV/HBV

Greint hefur verið frá tilvikum endurvirkjunar lifrabólgu B (í sumum tilvikum með alvarlegum afleiðingum) hjá sjúklingum með samhliða sýkingar af lifrabólgu B og C veirum sem eru á meðferð með interferoni. Tíðni slíkrar endurvirkjunar virðist vera lág.

Skima skal alla sjúklinga fyrir lifrabólgu B áður en interferon meðferð gegn lifrabólgu C hefst. Fylgjast skal með sjúklingum með samhliða sýkingar af lifrabólgu B og C og þeir meðhöndlaðir samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum.

Tann- og tannholdssjúkdómar

Tilkynnt hefur verið um tann- og tannholdssjúkdóma, sem geta valdið tannlosi, hjá sjúklingum sem fá samsetta meðferð með IntronA og ríbavírini. Að auki getur munnþurrkur haft skemmandi áhrif á tennur og slímhimnur í munni við langvarandi samsetta meðferð með IntronA og ríbavírini. Sjúklingar ættu að bursta tennurnar vandlega tvisvar á dag og fara reglulega í tannskoðun. Auk þess geta uppköst komið fram hjá sumum sjúklingum. Ef þetta kemur fram skal ráðleggja þeim að hreinsa munninn vandlega á eftir.

Blóðrannsóknir

Hefðbundnar blóðrannsóknir (heildartalning blóðfrumna, deilitalning hvítkorna, fjöldi blóðflagna, blóðsölt, lifrarendím, prótein í sermi, bílíníum í sermi og kreatínín í sermi) verður að framkvæma hjá öllum sjúklingum sem eru á altækri meðferð með IntronA, fyrir meðferðina og síðan með jöfnu millibili.

Meðan á meðferð við lifrabólgu B eða C stendur er ráðlögð áætlun fyrir rannsóknir eftir 1, 2, 4, 8, 12 og 16 vikur og eftir það annan hvern mánuð út meðferðartímann. Ef ALT hækkar snögg við IntronA-meðferð upp í ≥ 2 falt magn við upphaf meðferðar er hægt að halda meðferð áfram með IntronA, nema einkenni lifrabílu komi fram. Meðan hækkun ALT er til staðar verður að gera eftirfarandi lifrarpróf með tveggja vikna millibili og mæla: ALT, próþrombíníma, basískan fosfatasa, albúmín og blóðrauða.

Fylgjast verður vikulega með lifrarstarfsemi og hvítum blóðkornum ásamt deilitalningu á meðan sjúklingar eru í meðferð við illkynja sortuæxli, en mánaðarlega þegar sjúklingar eru í viðhaldsmeðferð.

Áhrif á frjósemi

Interferon getur haft áhrif á frjósemi (sjá kafla 4.6 og kafla 5.3).

Mikilvægar upplýsingar um innihaldsefni IntronA

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í 0,5 ml, þ.e.a.s. er nær natríumfrítt.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa einungis verið gerðar hjá fullorðnum.

Deyfilyf, svefnlyf eða róandi lyf verður að gefa með gætni samtímis IntronA.

Milliverkanir milli IntronA og annarra lyfja hafa ekki verið metnar til fulls. Aðgát skal höfð þegar IntronA er gefið ásamt lyfjum sem geta valdið beinmergsbælingu.

Interferon kann að hafa áhrif á oxunarefnaskiptaferlið. Þetta verður að hafa í huga þegar um er að ræða samtímis meðhöndlun með lyfjum, sem umbrotna á þann hátt, eins og afleiður xantíns, teófyllín eða amínóteófyllín. Við meðferð samhliða xantín-lyfjum verður að fylgjast með þéttni teófyllíns í sermi og aðlaga skammt ef nauðsyn krefur.

Íferð í lungum, millivefsbjúgbólga í lungum og lungnabólga, sem einstöku sinnum hefur reynst banvæn, hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fyrir hjá sjúklingum á meðferð með interferon alfa, þ.m.t. sjúklingum á meðferð með IntronA. Ástæðan er ekki þekkt. Oftar hefur verið greint frá þessum einkennum þegar shosaikoto, sem er kínverskt jurtalyf, var notað samtímis interferon alfa (sjá kafla 4.4).

Gjöf IntronA ásamt öðrum krabbameinslyfjum (t.d. Ara-C, cýklófosfamíði, doxórúbísíni, tenipósíði) getur valdið aukinni hættu á eiturvefnum (alvarleikastig og varanleikt) (sjá kafla 4.4).

(Sjá einnig samantekt á eiginleikum ribavírins þegar IntronA er gefið sjúklingum með langvinna lifrabólgu C samtímis ribavírini).

Í klínískri rannsókn, sem gerð var á samsettri meðferð með telbivúdíni, 600 mg á sólarhring, og pegýleruðu interferóni alfa-2a, 180 míkrog einu sinni í viku með gjöf undir húð, kemur fram að þessi lyfjasamsetning eykur hættu á myndun úttaugakvilla. Verkunarhátturinn, sem liggur að baki þessu ferli, er ekki þekktur (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.5 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir telbivúdín). Enn fremur hefur ekki verið sýnt fram á öryggi og verkun telbivúdíns þegar það er notað í samsettri meðferð með interferonum til meðferðar við langvinnri lifrabólgu B. Því má ekki nota IntronA í samsettri meðferð með telbivúdíni (sjá kafla 4.3).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur. Minnkaður styrkur estradíóls og prógesterons í sermihefur komið fram hjá konum á meðferð með interferoni sem framleitt er úr hvítörum úr mönnum.

Gæta verður varúðar við notkun IntronA hjá frjóum karlmönnum.

Samsett meðferð með ribavírini

Ribavírinn yeldur alvarlegum fæðingargöllum ef það er gefið á meðgöngu. Kvenkyns sjúklingar eða konur karlkyns sjúklinga, sem eru á samsettri meðferð með IntronA og ribavírini, verða að gæta þess mjög vel að verða ekki þungaðar. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að henni lýkur. Karlkyns sjúklingar eða kvenkyns makar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 7 mánuði eftir að henni lýkur (sjá samantekt á eiginleikum ribavírins).

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun interferon alfa-2b á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. IntronA ætti einungis að gefa á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur móðurinnar réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Samsett meðferð með ríbavírini
Ekki má nota ríbavírinn á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort innihaldsefnin skiljast út í brjóstamjólk. Vegna hugsanlegra aukaverkana lyfsins á börn, sem eru á brjósti, ætti að stöðva brjóstagjöf áður en meðferð hefst.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vara ætti sjúklinga á IntronA-meðferð við að aka bíl eða stjórna vélum, þar sem þeir geta fundið fyrir þreytu, svefnhöfða eða ringlun vegna notkunar lyfsins.

4.8 Aukaverkanir

Sjá samantekt á eiginleikum ríbavírins varðandi aukaverkanir sem tengjast ríbavírini ef gefa á sjúklingum með langvinna lifrabólgu C IntronA ásamt ríbavírini.

Í klínískum rannsóknum, sem gerðar voru á breiðu sviði ábendinga og yfir stórt skammtabil (frá 6 milljónum a.e./m²/viku við hárfurmuhvítblæði í allt að 100 milljónir a.e./m²/viku við mergæxli), voru algengustu aukaverkanirnar, sem skýrt var frá, hiti, þreyta, höfuðverkur og vöðvaverkir. Hiti og þreyta gengu oft til baka innan 72 klukkustunda eftir að gert var hlé á meðferðinni eða hún stöðvuð alveg.

Fullorðnir

Í klínískum rannsóknum, sem voru gerðar á lifrabólgu C þýði, voru sjúklingarnir meðhöndlaðir með IntronA einu sér eða ásamt ríbavírini í eitt ár. Allir sjúklingarnir í þessum rannsóknum fengu 3 milljónir a.e. af IntronA þrisvar í viku. Í **töflu 1** er tilgreind tíðni aukaverkana (meðferðartengdra) sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum sem stóðu í eitt ár hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið interferon áður. Aukaverkanir voru yfirleitt vægar til miðlungs alvarlegar. Aukaverkanirnar, sem taldar eru upp í **töflu 1**, byggjast á klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu. Innan líffærakerfa eru aukaverkanirnar taldar upp samkvæmt tíðni og notuð eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1. Aukaverkanir eftir notkun IntronA eins og sér eða í samsettri meðferð með ríbavírini sem greint var frá í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu	
Líffærakerfi	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra Mjög algengar: Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: Tíðni ekki þekkt:	Kokbólga*, veirusýking* Berkjubólga, skútabólga, <i>herpes simplex</i> (ónæmi), nefslímubólga Bakteríusýking Lungnabólga [§] , blóðsýking Endurvirkjun lifrabólgu B hjá sjúklingum með samhliða sýkingu af HCV/HBV
Blóð og eitlar Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Hvítfrumnafæð Blóðflagnafæð, eitlakvilli, eitilfrumnafæð Vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia) Rauðkornskímfrumnafæð (pure red cell aplasia), sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri, blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun

Önæmiskerfi[§] Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Sarklíki, versnun sarklíkis Rauðir úlfar, æðabólga, iktsýki (nýtilkomin eða versnandi), Vogt-Koyanagi-Harada-heilkenni, bráð ofnæmisviðbrögð m.a. ofsakláði, ofnæmisbjúgur, berkjuþrengingar, alvarlegt bráðafnæmi [§] (anaphylaxis)
Innkirtlar Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Vanstarfsemi skjaldkirtils [§] , ofvirkni skjaldkirtils [§] Sykursýki, versnun sykursýki
Efnaskipti og næring Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Lystarleysi Blóðkalsíumlækkun, vessaþurrð, þvagsýrudreyri, þorsti Blóðsykurshækkun, hækkaðir þriglýseríðar í blóði [§] , aukin matarlyst
Geðræn vandamál[§] Mjög algengar: Algengar: Mjög sjaldgæfar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Þunglyndi, svefnleysi, kvíði, tilfinningalegur óstöðugleiki*, uppnám, taugaóstyrkur Ringlun, svefntruflanir, minnkuð kynhvöt Sjálfsvígshugmyndir Sjálfsvíg, sjálfsvígstilraunir, árásgjörð hegðun (stundum beint að öðrum), geðrof, þ.m.t. ofskynjarir Mannráðshugsanir, breyting á andlegu ástandi (mental status) [§] , oflæti, geðhvörf
Taugakerfi[§] Mjög algengar: Algengar: Sjaldgæfar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Sundl, höfuðverkur, skert einbeiting, munnþurrkur Skjálfti, náladofi, skert snertiskyn, mígreni, húðroði, svefnhöfði, breytt bragðskyn Úttaugakvilli Heilablóðfall, blóðþurrð í heilaaðum, flog, skert meðvitund, heilakvilli Eintaugakvillar, dá [§]
Augu Mjög algengar: Algengar: Mjög sjaldgæfar: Tíðni ekki þekkt:	Þokusýn Tárubólga, óeðlileg sjón, truflun í tarakirtlum, augnverkur Blæðing í sjónu [§] , sjónukvilli (m.a. sjóndepilsbjúgur) þrengingar í sjónhimnuslagæð eða æðaprengsli í sjónu [§] , sjóntaugarþroti, doppelbjúgur, skert sjónskerpa eða sjónsvið, fífublettir [§] (cotton-wool spots) Vessandi sjónulos
Eyru og vöfundarhús Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Svimi, eyrnasuð Heyrnarleysi, truflanir á heyrn
Hjarta Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Hjartsláttarónot, hraðsláttur Gollurshússbólga Hjartavöðvakvilli Hjartadrep, blóðþurrð í hjarta Hjartabilun, vökvi í gollurshúsi, hjartsláttartruflanir

Æðar Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Háþrýstingur Útlæg blóðþurrð, lágþrýstingur [§]
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Andnauð*, hósti* Blóðnasir, öndunarfæratruflanir, nefstífla, nefrennsli, hósti án uppgangs Lungnaíferð [§] , bólga í lungum (pneumonitis) [§] Bandvefsmýndun í lungum, lungnaháþrýstingur [#]
Meltingarfæri Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Ógleði/uppköst, kviðverkur, niðurgangur, munnbólga, meltingartruflanir Munnbólga með sárum, verkur hægra megin í efri hluta kviðarhols (RUQ pain), tungubólga, tannholdsbólga, hægðatregða, lausar hægðir Brisbólga, blóðþurrðarristilbólga, sáraristilbólga, blæðing úr góm Tannholdskvillar (ekki frekar tilgreindir), tannkvillar (ekki frekar tilgreindir), litabreytingar á tungu [§]
Lifur og gall Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Lifrarstækkun Eituráhrif á lifur (m.a. banvæn)
Húð og undirhúð Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Hárlos, kláði*, þurr húð*, útbrot*, aukin svitamyndun Psoriasis (nýtilkominn eða versnandi) [§] , dröfnuörðuútbrot, roðakennd útbrot, exem, roðapot, húðkvilli Stevens Johnson-heilkenni, drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis), regnbogaróðasótt (erythema multiforme)
Stoðkerfi og stoðvefur Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Vöðvaþrautir, liðverkir, verkur í stoðkerfi Liðbólga Rákvöðvalýsa, vöðvaþroti, sinadráttur, bakverkur
Nýru og þvaggfæri Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Tíð þvaglát Nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi, nýrungaheilkenni (nephrotic syndrome)
Æxlunarfæri og brjóst Algengar:	Tíðaleysi, verkur í brjóstum, tíðaverkir, miklar tíðablæðingar, tíðatruflanir, leggangakvilli
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkómustað Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Bólga á stungustað, viðbrögð á stungustað*, þreyta, kuldaþrollur, hiti [§] , flensulík einkenni [§] , þróttleysi, erting, brjóstverkur, slen Verkur á stungustað Drep á stungustað, bjúgur í andliti
Rannsóknaniðurstöður Mjög algengar:	Þyngdartap

*Þessi tilvik voru eingöngu algeng eftir IntronA eitt og sér

[§] Sjá kafla 4.4

[#] Áhrif tengd lyfjaflokki interferón lyfja, sjá lungnaháþrýsting hér neðar

Einnig hefur verið skýrt frá þessum aukaverkunum með IntronA einu sér.

Aukaverkanirnar, sem koma fyrir hjá sjúklingum með lifrabólgu C, eru dæmigerðar fyrir þær aukaverkanir sem skýrt hefur verið frá þegar IntronA er gefið við öðrum ábendingum, með einstaka fyrirsjáanlegum skammtaháðum hækkunum á tíðni. Til dæmis, í rannsókn á háskammta-viðbótarmeðferð með IntronA hjá sjúklingum með mergæxli var tíðni þreytu, hita, vöðvaverkja, daufkyrningafæðar/blóðleysis, lystarleysis, flökurleika og uppkasta, niðurgangs, kuldahrolls, influensulíkra einkenna, þunglyndis, hárloss, breytinga á bragðskyni og sundls meiri en í rannsóknum á lifrabólgu C. Alvarleiki aukaverkana jókst einnig í háskammtameðferð (WHO-flokkur 3 og 4, hjá 66% og 14% sjúklinga), miðað við vægar til miðlungs vægar aukaverkanir sem tengjast yfirleitt lægri skömmtum. Yfirleitt er hægt að ráða við aukaverkanir með því að aðlaga skammtinn.

Aukaverkanir á hjarta og æðar, einkum hjartsláttaróregla, virðast aðallega tengjast fyrirbyggjandi hjarta- og æðasjúkdómi og fyrri meðferð með lyfjum sem hafa eiturvekanir á hjartað (sjá kafla 4.4). Hjá sjúklingum án fyrri visbendinga um hjartasjúkdóm hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá hjartavöðvakvilla sem getur gengið til baka þegar meðferð með interferon alfa er hætt (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá tilvikum lungnaháþrýstings við notkun lyfja sem innihalda interferón alfa, einkum hjá sjúklingum með áhættuþátt fyrir lungnaháþrýstingi (svo sem portæðarháþrýsting, HIV sýkingu, skorpulífur). Greint var frá þessum tilvikum á ýmsum tímum en gjarnan nokkrum mánuðum eftir að meðferð með interferón alfa hófst.

Skýrt hefur verið frá margs konar sjálfsnæmissjúkdómum og ónæmismöluðum sjúkdómum vegna alfa interferons þar á meðal skjalkirtilskvillum, dreifðum helluroða, iktsýki (nýtilkominni eða versnandi), blóðflagnafæð af ónæmistoga (idiopathic and thrombotic thrombocytopenic purpura), æðabólgu, taugakvilla þar með talinn eintaugakvilli (sjá einnig kafla 4.4).

Klínískt marktækar breytingar á niðurstöðum blóðrannsóknna, sem komu oftast fyrir við dagsskammta sem voru hærri en 10 milljónir a.e., voru m.a. fækkun kyrninga og hvítra blóðkorna, lækkun blóðrauða og fækkun blóðflagna, aukning á basískum fosfatasa, LDH, kreatíníni og köfnunarefni úr þvagefni í sermi. Greint hefur verið frá meðalalvarlegri og yfirleitt tímabundinni blóðfrumnafæð. Sést hefur hækkun á ALT/AST (SGPT/SGOT)-styrk í blóði hjá nokkrum sjúklingum sem voru ekki með lifrabólgu og einnig hjá nokkrum sjúklingum sem voru með langvinna lifrabólgu B samtímis brotthvarfi DNAp-veiru.

Börn og unglingar

Langvinn lifrabólga C - samsett meðferð með ribavírini

Í klínískum rannsóknum á 118 börnum og unglingum (3 til 16 ára) hættu 6% í meðferð vegna aukaverkana. Almenn þóttu aukaverkanir hjá takmörkuðum fjölda barna og unglinga svipaðar og þær sem komu fram hjá fullorðnum þó svo að sérstakt áhyggjuefni sé vaxtarskerðing hjá börnum, sem lækkun á hundraðshlutamarki hæðar (meðalhundraðshlutamarkslækkun var 9 hundraðshlutamörk) og þyngdar (meðalhundraðshlutamarkslækkun var 13 hundraðshlutamörk) meðan á meðferð stóð. Innan 5 ára eftir meðferð var hundraðshlutamark meðalhæðar barnanna 44 hundraðshlutamörk sem er lægra en miðgildi almenns þýðis og lægra en meðalupphafsgildi þeirra (48 hundraðshlutamörk). Það dró úr vaxtarhraða hjá tuttugu (21%) af 97 börnum um > 15 hundraðshlutamörk, þar af dró úr vaxtarhraða hjá 10 af börnunum 20, um > 30 hundraðshlutamörk frá upphafi meðferðar til loka langtíma-efstirfyllgnirannsóknar (allt að 5 ár). Endanleg fullorðinshæð var þekkt hjá 14 þessara barna og hjá 12 þeirra vantaði enn > 15 hundraðshlutamörk upp á að þau hefðu náð fullri hæð, 10 til 12 árum eftir að meðferð lauk. Við samsetta meðferð í allt að 48 vikur með IntronA og ribavírini sást vaxtarskerðing sem leiddi til þess að endanleg fullorðinshæð var lægri hjá sumum sjúklingunum. Lækkun á meðalhundraðshlutamarki hæðar miðað við upphafsgildi við lok langtímaefstirfyllgni var einkum áberandi hjá börnum fyrir kynþroska (sjá kafla 4.4).

Einnig var oftast greint frá sjálfsvígshugleiðingum eða sjálfsvígstilraunum samanborið við hjá fullorðnum (2,4% á móti 1%) meðan á meðferð stóð og í 6 mánaða eftirfyllgni eftir meðferð. Eins og fullorðnir sjúklingar fundu börn og unglingar einnig fyrir öðrum geðrænum aukaverkunum (t.d. þunglyndi, tilfinningalegu ójafnvægi og svefnhöfða) (sjá kafla 4.4). Að auki komu kvillar á

stungustað, hiti, lystarleysi, uppköst og tilfinningalegt ójafnvægi oftast fyrir hjá börnum og unglingum samanborið við fullorðna sjúklinga. Breyta þurfti skömmtum hjá 30% sjúklinga oftast vegna blóðleysis og dauðfyrningafæðar.

Aukaverkanirnar, sem taldar eru upp í **töflu 2**, byggjast á tveimur fjölsetra klínískum rannsóknum á börnum og unglingum. Innan líffærakerfa eru aukaverkanirnar taldar upp samkvæmt tíðni og notuð eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2 Mjög algengar og algengar aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum á börnum og unglingum í meðferð með IntronA ásamt ríbavírini	
Líffærakerfi	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra Mjög algengar: Algengar:	Veirusýking, kokbólga Sveppasýking, bakteríusýking, lungnasýking, miðeyrnabólga, tannígerð, <i>herpes simplex</i> , þvagfærasýking, leggangaproti, maga- og garnabólga
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blóðrur og separ) Algengar:	Æxli (óskilgreint)
Blóð og eitlar Mjög algengar: Algengar:	Blóðleysi, hlutleysiskyrningafæð Blóðflagnafæð, eitlakvilli
Innkirtlar Mjög algengar Algengar:	Vanstarfsemi skjaldkirtils [§] Ofvirkni skjaldkirtils [§] , karllegt útlit konu
Efnaskipti og næring Mjög algengar: Algengar:	Lystarleysi Hækkaðir þriggyseríðar í blóði [§] , þvagsýrudreyri, aukin matarlyst
Geðræn vandamál[§] Mjög algengar: Algengar:	Þunglyndi, tilfinningalegur óstöðugleiki, svefnleysi Sjálfsvígshugmyndir, árásgjörn viðbrögð, ringlun, hegðunartruflanir, uppnám, svefnganga, kvíði, taugaóstyrkur, svefntruflanir, óeðlilegar draumfarir, sinnuleysi
Taugakerfi[§] Mjög algengar: Algengar:	Höfuðverkur, sundl Ofhreyfni, skjálfti, raddtruflun, náladofi, skert snertiskyn, ofskynnæmi, skert einbeiting, svefnhöfgi
Augu Algengar:	Tárubólga, augnverkur, óeðlileg sjón, tárakirtilskvilli
Æðar Algengar:	Húðroði, fólvi
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Algengar:	Andnauð, hröð öndun, blóðnasir, hósti, nefstífla, erting í nefi, nefrennsli, hnerri
Meltingarfæri Mjög algengar: Algengar:	Niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkur Sár í munni, munnbólga með sárum, munnbólga, verkur hægra megin í efri hluta kviðarhols (RUQ pain), meltingartruflanir, tungubólga, vélindisbakflæði, endaparmskvilli, maga- og garnakvilli, hægðatregða, lausar hægðir, tannverkur, tannkvilli

Lifur og gall Algengar:	Óeðlileg lifrarstarfsemi
Húð og undirhúð Mjög algengar: Algengar:	Hárlos, útbrot Aukið ljósnæmi, dröfnuörðuútbrot, exem, þrymlabólur, húðkvilli, naglakvilli, mislitun húðar, kláði, þurr húð, roðapöt, mar, aukin svitamyndun
Stoðkerfi og stoðvefur Mjög algengar:	Liðverkir, vöðvaþrautir, verkur í stoðkerfi
Nýru og þvagfæri Algengar:	Ósjálfráð þvaglát, þvaglátskvilli, þvagleki
Æxlunarfæri og brjóst Algengar:	<u>Konur</u> : tíðaleysi, miklar tíðablæðingar, tíðatruflanir, leggangakvilli <u>Karlar</u> : verkur í eistum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Mjög algengar: Algengar	Bólga á stungustað, viðbrögð á stungustað, þreyta, kuldaþrollur, hiti [§] , inflúensulík einkenni [§] , lasleiki, erting Brjóstverkur, slen, bjúgur, verkur á stungustað
Rannsóknaniðurstöður Mjög algengar:	Minnkaður vaxtarhraði (hæð og/eða þyngd minni en aldur segir til um) [§]
Áverkar og eitranir Algengar:	Sundurtætt húð

[§]Sjá kafla 4.4

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekki hafa komið fram tilfelli ofskömmtnunar sem leitt hafa til bráðra klínískra einkenna. Hins vegar, eins og á við um öll virk efni, er mælt með einkennabundinni meðferð með tíðum mælingum lífsmarka og nánu eftirliti með sjúklingi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyflit

Flökkun eftir verkun: interferon alfa-2b, ATC flokkur: L03A B05.

IntronA er sæft, stöðugt efnasamband úr vel hreinsuðu interferon alfa-2b sem framleitt er með DNA-samrunaerfðatekni. Interferon alfa-2b framleitt með samrunaerfðatekni er vatnsleysanlegt prótein með mólþunga u.þ.b. 19.300 dalton. Það fæst með klónun á *E.coli*, sem hefur erfðafræðilega framleitt plasmíð, blandað með interferon alfa-2b-geini sem fengið er úr hvítum blóðkornum manna.

Virgni IntronA er skilgreind með alþjóðlegum einingum (a.e.), þar sem 1 mg af interferon alfa 2b-próteini framleitt með samrunaerfðatekni samsvarar $2,6 \times 10^8$ a.e. Alþjóðlegar einingar eru ákvarðaðar með því að bera saman virgni interferon alfa-2b sem framleitt er með samrunaerfðatekni og virgni interferons úr hvítum blóðkornum manna, samkvæmt alþjóðlegu viðmiði sem ákvarðað er af Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO).

Interferon er fjölskylda af litlum próteinsameindum með mólþunga u.þ.b. 15.000-21.000 dalton. Þau eru framleidd og skilin frá frumum sem svar við veirusýkingum eða hinum ýmsu samtengdu og líffræðilegu efnum. Þrír mikilvægir flokkar af interferoni eru þekktir: alfa, beta og gamma. Þessir þrír aðalflokkar eru ekki einsleitir og geta innihaldið mismunandi tegundir sameinda af interferoni. Skilgreind hafa verið meira en 14 erfðafræðilega mismunandi alfa interferon úr mönnum. IntronA er flokkað sem interferon alfa-2b framleitt með samrunaerfðatækni.

Frumuvirkni interferons er þannig að það binst sértækum himnuviðtökum á frumuyfirborðinu. Interferon-viðtakar, sem einangraðir eru frá eítílfrumulínum (Daudi) úr mönnum, virðast vera mjög ósamhverf prótein. Þau sýna valhæfni hjá manna- en ekki músainterferoni, sem bendir til tegundarsértækni. Rannsóknir á öðrum interferonum hafa sýnt tegundarsértækni. Hins vegar eru vissar apategundir, þ.e.a.s. Rhesus-apor, móttækilegar fyrir örvun vegna lyfhrifa við útsetningu fyrir mannainterferonum af gerð I.

Niðurstöður úr ýmsum rannsóknum benda til þess að þegar interferon hefur bundist frumuhimnunni byrji flókið ferli innanfrumuvíðbragða, sem feli í sér virkjun vissra ensíma. Búast má við að þetta ferli sé að minnsta kosti að einhverju leyti ábyrgt fyrir margvíslegum viðbrögðum frumna við interferoni, þar á meðal hömlun á eftirmyndun veira í veirusmituðum frumum, bælingu á frumuskiptingu og þannig ónæmisbreytandi virkni eins og aukningar átvirkni áttfrumna og aukningar á sértækri eiturverkun eítílfrumna á markfrumum. Einhver hluti þessarar virkni eða virkinn í heild gæti átt þátt í meðferðaráhrifum interferons.

Í rannsóknum hefur komið fram að interferon alfa-2b sem framleitt er með samrunaerfðatækni hafði hamlandi áhrif á frumufjölgun, bæði í ræktunarkerfum þar sem notaðar voru frumur úr dýrum og mönnum og jafnframt í æxlum úr mönnum sem ígrædd voru í dýr. Það hefur sýnt verulega ónæmistemprandi virkni *in vitro*.

Interferon alfa-2b, framleitt með samrunaerfðatækni, hamlar einnig eftirmyndun veira *in vitro* og *in vivo*. Þrátt fyrir að þessi verkunarháttur raðbrigða interferon alfa-2b sé óþekktur virðist hann breyta efnaskiptum hýsilfrumunnar. Þessi verkun hamlar eftirmyndun veira eða, ef eftirmyndun á sér stað, kemur í veg fyrir að nýmyndaðar veirur komist út úr frumunni.

Langvinn lifrabólga B

Klínísk reynsla í dag gefur til kynna að sjúklingar sem eru áfram á interferon alfa-2b meðferð í 4-6 mánuði geta losnað við HBV-DNA í blóðvatni. Sést hafa batamerki á lifrarvef. Hjá fullorðnum sjúklingum, sem losna við HbeAg og HBV-DNA, sést greinileg lækkun á sjúkdóms- og dánartíðni.

Interferon alfa-2b (6 milljónir a.e./m² þrisvar í viku í 6 mánuði) hefur verið gefið börnum með langvinna virka lifrabólgu B. Ekki var hægt að sýna fram á verkun lyfsins vegna aðferðafræðilegra galla. Enn fremur minnkaði vaxtarhraði barna sem fengu interferon alfa-2b og nokkur tilfelli þunglyndis sást.

Langvinn lifrabólga C hjá fullorðnum

Viðvarandi svörun næst hjá 47% fullorðinna sjúklinga sem fá samsetta meðferð með interferoni og ribavírini. Sýnt hefur verið fram á yfirburðaverkun með samsettri meðferð með pegýleruðu interferoni ásamt ribavírini (61% viðvarandi svörun fékkst í rannsókn sem gerð var með > 10,6 mg/kg skammti af ribavírini hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður, $p < 0,01$).

IntronA eitt og sér eða í samsettri meðferð með ribavírini hefur verið rannsakað í 4 slembuðum III. stigs klínískum rannsóknum á 2.552 sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem ekki höfðu fengið interferon áður. Í rannsóknunum var borin saman verkun með notkun IntronA eingöngu eða í samsettri meðferð með ribavírini. Verkun var skilgreind sem viðvarandi veirusvörun, 6 mánuðum eftir meðferðarlok. Hæfir sjúklingar til inntöku í þessar rannsóknir voru með langvinna lifrabólgu C sem staðfest var með jákvæðu HCV-RNA-pólýmerasakeðjuverkunarprófi (PCR) (> 100 eintök/ml), lifrarvefjasýni í samræmi við vefjafræðilega greiningu langvinnrar lifrabólgu án nokkurrar annarrar orsakar langvinnrar lifrabólgu og afbrigðilegu ALT-gildi í sermi.

IntronA var gefið í skammtinum 3 milljónir a.e. þrisvar í viku sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með ríbavírini. Meirihluti sjúklinganna í þessum klínísku rannsóknum var meðhöndlaður í eitt ár. Öllum sjúklingunum var fylgt eftir í 6 mánuði til viðbótar eftir lok meðferðarinnar til að meta viðvarandi veirusvörun. **Tafla 3** sýnir hlutfall viðvarandi veirusvörunar eftir meðferðarhópum sem meðhöndlaðir voru í eitt ár með IntronA einu sér eða ásamt ríbavírini (úr tveimur rannsóknum).

Samhliða gjöf IntronA og ríbavírins jók verkun IntronA að minnsta kosti tvöfalt í meðferð við langvinnri lifrabólgu C hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð með IntronA áður. HCV-arfgerð og veirumagn við upphaf meðferðar eru þeir þættir sem vitað er að hafa áhrif á hlutfall svörunarinnar. Hækkad hlutfall svörunar í samsettri meðferð með IntronA og ríbavírini, í samanburði við IntronA eitt sér, helst í gegnum alla undirflokkana. Hlutfallslegur ávinningur af samsettri meðferð með IntronA og ríbavírini er einkum mikilvægur fyrir þá undirhópa sem erfiðast er að meðhöndla (arfgerð 1 og mikið veirumagn) (**tafla 3**).

Hlutfall meðferðarsvörunar jókst eftir því sem meðferðarhaldni var betri. Án tillits til arfgerðar var hlutfall viðvarandi svörunar hærra, 6 mánuðum eftir eins árs meðferð, hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með IntronA og ríbavírini og höfðu fengið $\geq 80\%$ af tilætlaðri meðferð en hjá þeim sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með IntronA og ríbavírini og höfðu fengið $< 80\%$ af tilætlaðri meðferð (56% á móti 32% í rannsókn C/I98-580).

Tafla 3 Hlutfall varanlegrar veirusvörunar með IntronA og ríbavírini (eins ár meðhöndlun) eftir arfgerð og veirumagni			
HCV-arfgerð	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Allar arfgerðir	16%	41%	47%
Arfgerð 1	9%	29%	33%
Arfgerð 1 ≤ 2 milljónir eintaka/ml	25%	33%	45%
Arfgerð 1 > 2 milljónir eintaka/ml	3%	27%	29%
Arfgerð 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 milljónir alþjóðlegra eininga 3 sinnum í viku)

I/R IntronA (3 milljónir alþjóðlegra eininga 3 sinnum í viku) + ríbavírinn (1.000/1.200 mg/dag)

Sjúklingar sem samtímis eru HCV/HIV-sýktir:

Tvær rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum sem voru bæði sýktir af HIV og HCV. Á heildina litið kom í ljós í báðum rannsóknunum að minni líkur voru á svörun hjá sjúklingum sem fengu IntronA ásamt ríbavírini en hjá sjúklingum sem fengu pegýlerað interferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Svörun við meðferðinni í báðum þessum rannsóknum er kynnt í **töflu 4**. Rannsókn 1 (RIBAVIC; P01017) var slembuð, fjölsetra rannsókn með 412 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem ekki höfðu fengið meðferð áður og voru einnig með HIV-sýkingu. Sjúklingum var skipt með slembivali og fengu annaðhvort pegýlerað interferon alfa-2b (1,5 $\mu\text{g/kg/viku}$) ásamt ríbavírini (800 mg/dag) eða IntronA (3 milljónir a.e. þrisvar í viku) ásamt ríbavírini (800 mg/dag) í 48 vikur með 6 mánaða eftirfylgni. Rannsókn 2 (P02080) var slembuð, einsetra rannsókn með 95 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður og voru einnig með HIV-sýkingu. Sjúklingum var skipt með slembivali og fengu annaðhvort pegýlerað interferon alfa-2b (100 eða 150 $\mu\text{g/viku}$, byggt á líkamspýngd) ásamt ríbavírini (800-1.200 mg/dag, byggt á líkamspýngd) eða IntronA (3 milljónir a.e. þrisvar í viku) ásamt ríbavírini (800-1.200 mg/dag, byggt á

líkamsþyngd). Lengd meðferðarinnar var 48 vikur með 6 mánaða eftirfylgni, nema hjá sjúklingum sem sýktir voru af arfgerðum 2 eða 3 og með veirumagn < 800.000 a.e./ml (Amplicor) sem voru meðhöndlaðir í 24 vikur með 6 mánaða eftirfylgni.

Tafla 4 Viðvarandi veirusvörun flokkuð eftir arfgerð eftir samsetta meðferð með IntronA og ríbavírini og samsetta meðferð með pegýleruðu interferon alfa-2b og ríbavírini hjá sjúklingum með samhliða HCV- og HIV-sýkingu						
	Rannsókn 1¹			Rannsókn 2²		
	pegýlerað interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/viku) + ríbavírinn (800 mg)	IntronA (3 milljónir a.e. þrisvar í viku) + ríbavírinn (800 mg)	p-gildi ^a	pegýlerað interferon alfa-2b (100 eða 150 ^c µg/viku) + ríbavírinn (800-1.200 mg) ^d	IntronA (3 milljónir a.e. þrisvar í viku) + ríbavírinn (800-1.200 mg) ^d	p-gildi ^b
Allar	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Arfgerð 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Arfgerð 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

a: p-gildi byggt á Cochran-Mantel Haenszel kí-kvaðratprófi.

b: p-gildi byggt á kí-kvaðratprófi.

c: einstaklingar < 75 kg fengu 100 µg/viku pegýlerað interferon alfa-2b og einstaklingar ≥ 75 kg fengu 150 µg/viku pegýlerað interferon alfa-2b.

d: skammtur ríbavírins var 800 mg hjá sjúklingum < 60 kg, 1.000 mg hjá sjúklingum 60-75 kg, og 1.200 mg hjá sjúklingum > 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.

Sjúklingar sem fengu bakslag

Samtals 345 sjúklingar, sem höfðu fengið bakslag eftir interferon alfa-meðferð, voru meðhöndlaðir í tveimur klínískum rannsóknum með IntronA-einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með ríbavírini. Með því að gefa ríbavírinn með IntronA allt að tífaldaðist verkun IntronA gegn langvinnri lifrabólgu C hjá þessum sjúklingum miðað við IntronA einlyfjameðferð (48,6% á móti 4,7%). Þessi aukning á verkun hafði í för með sér minnkun á HCV í sermi (< 100 eintök/ml mælt með PCR), minnkun á lifrabólgu og kom ALT í eðlilegt horf. Þessar framfarir voru viðvarandi 6 mánuðum eftir meðferðarlök.

Upplýsingar um verkun til lengri tíma

Í stóra rannsókn voru skráðir 1.071 sjúklingar eftir meðferð í undanfarandi rannsókn með ópegýleruðu interferon alfa-2b eða ópegýleruðu interferon alfa-2b/ríbavírini til að meta endingu varanlegrar veirusvörunar og áhrif áframhaldandi neikvæðrar veirusvörunar á klíniska útkomu. 462 sjúklingum var fylgt eftir í a.m.k. 5 ár og aðeins 12 fengu bakslag af þeim 492, sem voru með viðvarandi svörun. Kaplan-Meier-mat á áframhaldandi viðvarandi svörun í 5 ár hjá öllum sjúklingum er 97% með 95% bil á milli villumarka [95%, 99%].

Viðvarandi veirusvörun eftir meðferð við langvinnri lifrabólgu C-veiru með ópegýleruðu interferon alfa-2b (með eða án ríbavírins) leiðir til langvarandi úthreinsunar veirunnar sem leiðir til upprætingar sýkingar í lifur og klíníks „bata“ langvinnrar lifrabólgu C-veirusýkingar. Þetta kemur þó ekki í veg fyrir lifrarkvilla hjá sjúklingum með skorpulifur (að meðtöldu lifrarkrabbameini).

Langvinn lifrabólga C hjá börnum og unglingum

Þrjár klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum og unglingum. Tvær með hefðbundnu interferoni og ríbavírini og ein með pegýleruðu interferoni og ríbavírini. Minni líkur voru á svörun hjá

sjúklingum sem fengu IntronA ásamt ríbavírini heldur en hjá sjúklingum sem fengu pegýlerað interferon alfa-2b og ríbavírinn.

Börn og unglingar 3-16 ára með langvinna lifrabólgu C án lifrabilunar og greinanlegt HCV-RNA (metið á rannsóknarstofu með því að nota RT-PCR-próf) tóku þátt í tveimur fjölsetra rannsóknum og fengu 3 milljónir a.e./m² af IntronA þrisvar í viku auk 15 mg/kg af ríbavírini á dag í 1 ár og síðan 6 mánaða eftirfylgni eftir meðferð. Alls tóku 118 sjúklingar þátt: 57% drengir, 80% hvítir og 78% með arfgerð 1,64% ≤ 12 ára aldri. Þýðið sem tók þátt samanstóð aðallega af börnum með væga til miðlungsalvarlega lifrabólgu C. Í þessum tveimur fjölsetra rannsóknunum voru tölur um viðvarandi veirusvörun hjá börnum og unglingum svipaðar því sem gerist hjá fullorðnum. Vegna skorts á upplýsingum í þessum tveimur fjölsetra rannsóknum hjá börnum með alvarlega framrás sjúkdómsins, og vegna hugsanlegra aukaverkana, verður að íhuga gaumgæfilega ávinning/áhættu af samsettri meðferð með ríbavírini og interferon alfa-2b hjá þessum hópi (sjá kafla 4.1, 4.4 og 4.8).

Rannsóknarniðurstöður eru teknar saman í **töflu 5**.

Tafla 5 Varanleg veirusvörun hjá börnum og unglingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður	
	IntronA 3 milljónir a.e./m², 3 sinnum í viku + ríbavírinn 15 mg/kg/dag
Heildarsvörun ^a (n=118)	54 (46%)*
Arfgerð 1 (n=92)	33 (36%)*
Arfgerð 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

*Fjöldi (%) sjúklinga

a. Skilgreint sem HCV-RNA undir greiningarmörkum með því að nota RT-PCR próf byggt á rannsókn við lok meðferðar og á eftirfylgnitíma

Upplýsingar um verkun til lengri tíma

Eftir meðferð með interferoni í hefðbundnum fjölsetra rannsóknum tóku 97 börn með langvinna lifrabólgu C þátt í fimm ára langtíma-, áhorfs-, eftirfylgnirannsókn. Sjötíu prósent (68/97) af öllum þátttakendum luku rannsókninni og af þeim voru 75% (42/56) með viðvarandi veirusvörun. Tilgangur rannsóknarinnar var að meta árlega varanleika veirusvörunar og áhrif áframhaldandi neikvæðrar veirusvörunar á klínískar niðurstöður hjá sjúklingum sem voru með viðvarandi veirusvörun 24 vikum eftir lok 48 vikna meðferðar með interferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Öll börnin, að einu undanskildu, viðhéldu varanlegri veirusvörun út langtímaeftirfylgnitímabilið, eftir lok meðferðar með interferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Kaplan-Meier mat á áframhaldandi varanlegri veirusvörun í 5 ár er 98% með [95% öryggisbili, 95%-100%] hjá börnum sem fengu interferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Auk þess voru 98% (51/52) þeirra sem voru með eðlileg ALT-gildi eftir 24 vikna eftirfylgni enn með eðlileg ALT-gildi í síðustu heimsókn.

Viðvarandi veirusvörun eftir meðferð með ópegýleruðu interferon alfa-2b ásamt ríbavírini við langvinna lifrabólgu C leiðir til langvarandi úthreinsunar veirunnar sem leiðir til upprætningar sýkingar í lifur og klíníks „bata“ langvinnrar lifrabólgu C. Þetta kemur þó ekki í veg fyrir lifrarkvilla hjá sjúklingum með skorpulifur (m.a. lifrarkrabbamein).

Niðurstöður úr klínískum rannsóknum með pegýleruðu interferon alfa-2b og ríbavírini

Börn og unglingar 3 til 17 ára með langvinna lifrabólgu C, án lifrabilunar og greinanlegt HCV-RNA, tóku þátt í fjölsetra rannsókn og fengu peginterferon alfa-2b 60 µg/m² og ríbavírinn 15 mg/kg á dag einu sinni í viku í 24 eða 48 vikur miðað við HCV-arfgerð og veirumagn við upphaf meðferðar. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í 24 vikur eftir lok meðferðar. Alls voru 107 sjúklingar meðhöndlaðir, þar af voru 52% kvenkyns, 89% af hvítum kynstofni, 67% með HCV-arfgerð 1 og 63% < 12 ára. Meirihluti rannsóknarþýðis var börn með væga eða miðlungsalvarlega lifrabólgu C. Vegna skorts á upplýsingum varðandi börn með alvarlega framrás sjúkdómsins og hugsanlegra aukaverkana, verður að íhuga

gaumgæfilega ávinning/áhættu af samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b ásamt ríbavírini hjá þessum hópi (sjá samantekt á eiginleikum peginterferon alfa-2b og ríbavírins, kafla 4.4).
Rannsóknarniðurstöður eru teknar saman í **töflu 6**.

Tafla 6 Viðvarandi veirusvörun ($n^{a,b}$ (%)) hjá börnum og unglingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður, eftir arfgerð og meðferðarlengd – Allir þátttakendur $n = 107$		
	24 vikur	48 vikur
Allar arfgerðir	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Arfgerð 1	-	38/72 (53%)
Arfgerð 2	14/15 (93%)	-
Arfgerð 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Arfgerð 4	-	4/5 (80%)

a: Svörun við meðferð var skilgreind sem ógreinanlegt HCV-RNA 24 vikum eftir meðferð, lægri greiningarmörk = 125 a.e./ml.

b: n = fjöldi sjúklinga sem svarar meðferð/fjöldi sjúklinga með ákveðna arfgerð og áætluð meðferðarlengd.

c: sjúklingar með arfgerð 3 og lítið veirumagn (< 600.000 a.e./ml) fengu 24 vikna meðferð en þeir sem voru með arfgerð 3 og mikið veirumagn (≥ 600.000 a.e./ml) fengu 48 vikna meðferð.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf IntronA voru rannsökuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir gjöf 5 milljóna a.e./m² og 10 milljóna a.e. undir húð í einum skammti, og 5 milljóna a.e./m² í vöðva og sem 30 mínútna innrennsli í æð. Meðalsermispéttni interferons eftir inndælingu undir húð og í vöðva var sambærilegur. Hámarkspéttni í sermi (C_{max}) varð 3-12 klst. eftir lægri skammtinn og 6-8 klst. eftir hærri skammtinn. Helmingunartími brotthvarfs interferons-inndælingar var annars vegar 2-3 klst. og hins vegar 6-7 klst. Sermispéttnivar undir greinanlegum mörkum eftir annars vegar 16 klst. og hins vegar 24 klst. Bæði þegar lyfið var gefið undir húð og í vöðva var aðgengi meira en 100%.

Eftir að lyfið var gefið í bláæð varð hámarkspéttni interferons í sermi (135-273 a.e./ml) í lok innrennslis en síðan lækkaði hún aðeins hraðar en þegar lyfið var gefið undir húð eða í vöðva og lyfið var ógreinanlegt 4 klst. eftir innrennslid. Helmingunartími brotthvarfs var u.þ.b. 2 klst.

Interferon var ekki merkjanlegt í þyagi eftir gjöf þess undir húð, í vöðva eða í æð.

Rannsóknir á hlutleysandi þætti gegn interferoni hafa verið gerðar á sermissýnum frá sjúklingum sem fengu IntronA í klínískum rannsóknum sem Schering-Plough hafði eftirlit með. Hlutleysandi þáttur gegn interferoni er mótefni sem gerir interferon óvirkt gegn veirum. Tíðni hlutleysandi þátta, sem koma fram hjá krabbameinssjúklingum sem voru meðhöndlaðir, var 2,9% og hjá lifrabólgujúklingum 6,2%. Títer sem greindist var lágur í næstum öllum tilfellum og hefur almennt ekki tengst minnkun svörunar eða sjálfsnæmiskvillum. Hjá sjúklingum með lifrabólgu kom ekki fram minnkun svörunar sem augljóslega mætti rekja til lágs títers.

Börn og unglingar

Yfirlit yfir lyfjahvörf fyrir IntronA stungulyf og ríbavírín-hylki hjá börnum og unglingum með langvinna lifrabólgu C, eftir endurtekna skammta hjá börnum milli 5 og 16 ára aldurs má sjá í **töflu 7**. Lyfjahvörf IntronA og ríbavírins (staðalskammtur) eru svipuð hjá fullorðnum og börnum og unglingum.

Tafla 7 Meðaltal (% CV) lyfjahvarfaviðmiðana við endurtekna skammta IntronA og ríbavírín hylkja fyrir börn og unglinga með langvinna lifrabólgu C		
Breyta	Ríbavírín 15 mg/kg/dag í 2 aðskildum skömmtum ($n = 17$)	IntronA 3 millj. a.e./m ² 3 sinnum í viku ($n = 54$)
T_{max} (klst.)	1,9 (83)	5,9 (36)

$C_{\max}$ (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Greinileg úthreinsun l/klst./kg	0,27 (27)	Ekki gerð

*AUC₁₂ (ng/klst./ml) fyrir ribavírinn; AUC₀₋₂₄ (a.e./klst./ml) fyrir IntronA

Flutningur yfir í sæðisvökva:

Rannsað hefur verið hvort ribavírinn berist með sæði. Þéttni ribavírins í sæðisvökva er u.þ.b. tvöfalt hærri en þéttni þess í sermi. Hins vegar hefur altæk útsetning fyrir ribavírinni hjá kvenkyns maka eftir samfarir við sjúkling á meðferð verið metin og er ákaflega takmörkuð samanborið við meðferðarþéttni ribavírins í plasma.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gerðar hafa verið rannsóknir á eiturverkun á dýr þrátt fyrir að almennt sé viðurkennt að interferon sé tegundarsértækt. Engar vísbendingar um eiturverkanir komu fram hjá músunum, rottum og kaninum eftir inndælingar í þrjá mánuði með manna- interferon alfa-2b, sem framleitt er með samrunaerfðatekni. Engar markverðar eiturverkanir komu fram hjá cynomolgus-öpum eftir að þeim var gefið 20×10^6 a.e./kg/dag í þrjá mánuði. Sýnt var fram á eiturverkanir hjá öpum eftir gjöf 100×10^6 a.e./kg/dag í 3 mánuði.

Í rannsóknum á notkun interferons hjá primötum, sem ekki voru menn, kom fram afbrigðilegur tíðahringur (sjá kafla 4.4).

Niðurstöður æxlunarrannsókna á dýrum sýna að interferon alfa-2b, sem framleitt er með samrunaerfðatekni, veldur ekki vansköpun hjá rottum eða kaninum, og hafði ekki skaðleg áhrif á meðgöngu, fósturþroska eða æxlunargetu afkomenda rotta sem voru meðhöndlaðar. Komið hefur fram að interferon alfa-2b veldur fósturláti hjá *Macaca mulatta* (rhesus-öpum) eftir gjöf á 90 og 180 földum ráðlögðum skammti í vöðva, eða eftir 2 milljónir a.e./m² undir húð. Fósturlát varð í öllum skammtahópnum (7,5 milljónir, 15 milljónir og 30 milljónir a.e./kg), og var tölfræðilega marktækt samanborið við niðurstöður úr meðal- og háskammtahópnum (samsvarandi 90 og 180 földum ráðlögðum skammti í vöðva eða skammtinum 2 milljónum a.e./m² undir húð). Stórir skammtar af öðrum gerðum alfa og beta interferons eru þekktir fyrir að valda, skammtaháð, áhrifum sem koma í veg fyrir egglos og valda fósturláti hjá Rhesus- öpum.

Í rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum interferon alfa-2b komu engar aukaverkanir í ljós.

IntronA og ribavírinn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á ungum dýrum til að kanna áhrif meðferðar með interferon alfa-2b á vöxt, þroska, kynþroska og atferli. Forklínískar rannsóknir á eitrunarverkunum hjá ungviði hafa sýnt minni háttar, skammtaháða heildarvaxtarskerðingu hjá nýfæddum rottuungum sem fengu ribavírinn (sjá kafla 5.3 í samantekt á eiginleikum Rebetol ef gefa á IntronA í samsettri meðferð með ribavírinni).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tvínatríumfosfat vatnsfrítt
Natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat
Edetattvínatríum
Natríumklóríð
M-kresól
Pólýsorbit 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

18 mánuðir.

Innan geymslupólstímans má geyma lausnina við 25°C eða lægri hita í allt að sjö daga fyrir notkun ef þess þarf vegna flutninga. IntronA má setja aftur í kæli hvenær sem er innan þessa sjö daga tímabils. Ef lyfið er ekki notað innan þessa sjö daga tímabils má ekki setja það aftur í kæli til geymslu, farga verður lyfinu.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

0,5 ml af lausn (samsvarandi 3 milljónum a.e.) er í stakskammtahettuglasi (glér, tegund 1) með tappa (halóbútýlgúmmi) í smelluinnisgli (ál) með hettu (pólýprópýlen).

IntronA er fáanlegt sem:

- Pakkning með 1 hettuglasi
- Pakkning með 1 hettuglasi, 1x1 ml sprautu, 1 sprautunál og 1 hreinsipurrku
- Pakkning með 6 hettuglösum, 6x1 ml sprautum, 6 sprautunálum og 6 hreinsipurrkum
- Pakkning með 12 hettuglösum, 12x1 ml sprautum, 12 sprautunálum og 12 hreinsipurrkum

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðsettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ekki eiga öll lyfjaform og styrkleikar við fyrir sumar ábendingar. Vinsamlega gætið þess að velja viðeigandi lyfjaform og styrkleika.

Gefa má IntronA stungu- eða innrennslislyf, lausn strax eftir að viðeigandi magn hefur verið dregið með sæfðri sprautu upp úr hettuglasinu.

Ítarlegar leiðbeiningar um hvernig á að gefa lyfið undir húð fylgja fylgiseðli (sjá „Hvernig á að gefa sjálfum sér IntronA“).

Blöndun IntronA til innrennslis: Lyfið til innrennslis verður að blanda rétt fyrir notkun. Nota má hvaða stærð sem er af hettuglasi til að mæla réttan skammt; samt sem áður má endanlegur styrkur interferons í natríumklóríðlausninni ekki vera minni en 0,3 milljónir a.e./ml. Viðeigandi skammtur af IntronA er dreginn úr hettuglasinu/(-glösunum) og bætt út í 50 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar í PVC-poka eða glérflösku fyrir inngjöf í bláæð, og lyfið gefið á 20 mínútum.

Ekki má gefa annað lyf með IntronA í innrennslis.

Eins og við á um öll lyf til inndælingar á að skoða IntronA, stungu- eða innrennslislyf, lausn, með tilliti til agna og mislitunar, áður en lyfið er gefið. Lausnin á að vera tær og litlaus.

Farga skal öllum lyfjaleifum eftir að skammtur hefur verið dreginn upp, í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 9. mars 2000
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 9. mars 2010

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

IntronA 5 milljónir a.e./0,5 ml stungu- eða innrennslislyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas af stungu- eða innrennslislyfi, lausn, inniheldur 5 milljónir a.e. af raðbrigða interferon alfa-2b, framleitt með rDNA-erfðatækni í *E.coli* með samrunaerfðatækni í 0,5 ml af lausn.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungu- eða innrennslislyf, lausn.

Tær og litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Langvinn lifrabólga B

Meðhöndlun fullorðinna sjúklinga sem eru með langvinna lifrabólgu B, sem hafa merki um lifrabólgu B veirufjölgun (jákvæðir fyrir DNA lifrabólgu B veiru (HBV-DNA) og mótefnisvaka lifrabólgu B (HBeAg)), hækkaðan alanínamínótransferasa (ALT) og vefjafræðilega staðfesta virka lifrabólgu og/eða skorpulífur.

Langvinn lifrabólga C

Áður en meðferð með IntronA hefst skal huga að niðurstöðum úr klínískum rannsóknum þar sem IntronA er borið saman við pegýlrað interferon (sjá kafla 5.1).

Fullorðnir sjúklingar

IntronA er ætlað til meðhöndlunar á fullorðnum sjúklingum sem eru með langvinna lifrabólgu C með hækkaða transamínasa án lifrabólgu og eru jákvæðir með tilliti til RNA lifrabólgu C veiru (HCV-RNA) (sjá kafla 4.4).

Best er að nota IntronA við þessari ábendingu í samsettri meðferð með ríbavírini.

Börn 3 ára og eldri og unglingar

IntronA er ætlað til notkunar í samsettri meðferðaráætlun með ríbavírini til meðferðar á börnum 3 ára og eldri og unglingum með langvinna lifrabólgu C sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður, án lifrabólgu og eru HCV-RNA-jákvæðir.

Mikilvægt er að hafa í huga þegar ákveðið er að fresta ekki meðferð til fullorðinsára að samsett meðferð olli vaxtarskerðingu sem, hjá sumum sjúklingum, leiddi til minni endanlegrar fullorðinshæðar.

Ákvörðun um að hefja meðferð skal metin í hverju tilfelli fyrir sig (sjá kafla 4.4).

Hárfrumuhvítblæði

Meðhöndlun sjúklinga með hárfurumhvítblæði.

Langvinnt kyrningahvítblæði

Einlyfjameðferð

Meðhöndlun fullorðinna sjúklinga með Fíladelífultnings eða bcr/abl-tilfærslu jákvætt langvinnt kyrningahvítblæði.

Klínísk reynsla sýnir að meirihluti meðhöndlaðra sjúklinga nær meiri/minni blóð- og frumusvörun. Meiri háttar frumusvörun er skilgreind sem $< 34\%$ Ph+kyrningafrumur í beinmerg, en minni háttar svörun er $\geq 34\%$, en $< 90\%$ Ph+frumur í beinmerg.

Samsett meðferð

Sýnt hefur verið fram á að samsett meðferð með interferon alfa-2b og cýtarabíni (Ara-C) fyrstu 12 mánuði meðhöndlunarinnar, hækkar marktækt hlutfall meiri háttar frumusvarana og lengir marktækt heildarlífun eftir 3 ár miðað við meðferð með interferon alfa-2b eingöngu.

Mergæxli

Sem viðhaldsmeðferð sjúklinga sem hafa náð einhverjum bata (meira en 50% lækun mergæxlispróteína) eftir fyrstu lyfjameðferð.

Klínísk reynsla í dag gefur til kynna að viðhaldsmeðferð með interferon alfa-2b lengir tímann sem sjúklingur er í jafnvægi (plateau phase); en ekki hefur verið fullkomlega sýnt fram á áhrif á heildarlífun.

Hnúttótt eitilfrumukrabbamein (Follicular lymphoma)

Meðhöndlun á hnúttóttu eitilfrumukrabbameini með mikilli æxlisbyrði (high tumour-burden follicular lymphoma) ásamt viðeigandi lyfjameðferð, svo sem CHOP- meðferð. Æxlisbyrði er skilgreind sem mikil ef fram kemur eitt af eftirfarandi einkennum: Stórt æxli (> 7 cm), a.m.k. 3 eitlasvæði (hvert > 3 cm), almenn einkenni (þyngdartap $> 10\%$, hiti $> 38^\circ\text{C}$ í meira en 8 daga, eða nætursviti), mikil stækkun miltans, meiri háttar þrengingar- og þrýstingseinkenni á líffæri, æxlisvöxtur í augntótt eða í epidural svæði, vessakennd vökvasöfnun eða hvítblæði.

Silfurfrumuæxli (carcinoid tumour)

Meðhöndlun á silfurfrumuæxlum með meinvörpum í eitlum eða lifur og heilkenni silfurfrumuæxlis.

Illkynja sortuæxli

Viðbótar meðhöndlun sjúklinga, sem eru einkennalausir eftir skurðaðgerð en eru í mikilli hættu á endurvexti æxlis, t.d. sjúklingar með eitlameinvörp sem eru að koma fram í fyrsta skipti eða endurtekin (klínísk eða meinafræðileg) eitlameinvörp.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir sem er sérfræðingur í meðhöndlun sjúkdómsins skal hefja meðferðina.

Ekki eiga öll lyfjaform og styrkleikar við fyrir sumar ábendingar. Velja á viðeigandi lyfjaform og styrkleika.

Ef aukaverkanir koma fram meðan á meðferð með IntronA stendur verður að breyta skammtinum eða gera tímabundið hlé á meðferð þar til aukaverkanir eru gengnar yfir. Ef aukaverkanir verða viðvarandi eða endurtekið óþol kemur fram þrátt fyrir að skammti hafi verið breytt, eða ef sjúkdómurinn versnar, skal hætta meðferð með IntronA. Þegar lyfið er gefið til viðhaldsmeðferðar undir húð getur læknirinn ákveðið hvort sjúklingurinn sprauti sig sjálfur.

Langvinn lifrabólga B

Ráðlagður skammtur er frá 5 milljónum a.e. til 10 milljóna a.e., gefinn þrisvar í viku undir húð (annan hvern dag), í 4-6 mánuði.

Skammturinn skal minnkaður um 50% ef einhver truflun verður á blóðhag (hvít blóðkorn $< 1.500/\text{mm}^3$, kyrningar $< 1.000/\text{mm}^3$, blóðflögur $< 100.000/\text{mm}^3$). Stöðva verður meðferðina ef um er að ræða alvarlega hvítfrumnaþæði ($< 1.200/\text{mm}^3$), alvarlega hlutleysiskyrningaþæði ($< 750/\text{mm}^3$) eða alvarlega blóðflagnaþæði ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Fyrir alla sjúklinga gildir að ef ekki sjást nein batamerki með tilliti til HBV-DNA í blóði eftir þriggja til fjögurra mánaða meðferð (með hámarksskammti sem þolist), skal hætta meðferð með IntronA.

Langvinn lifrabólga C

Fullorðnir

Hjá fullorðnum er gefinn 3 milljónir a.e.skammtur af IntronA þrisvar í viku undir húð (annan hvern dag), hvort sem lyfið er gefið eitt sér eða með ribavírini.

Börn 3 ára og eldri og unglingar

3 milljónir a.e./m² af IntronA er gefið undir húð 3 sinnum í viku (annan hvern dag) í samsettri meðferð með ribavírinn-hylkjum eða -mixtúru, lausn í tveimur aðskildum skömmtum á dag með mat (að morgni og að kvöldi).

(Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ribavírinn-hylki varðandi skammta þess og leiðbeiningar um breytingar skammta þegar það er gefið í samsettri meðferð. Fyrir börn sem vega < 47 kg eða geta ekki gleypt hylki, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ribavírinn-mixtúru, lausn).

Sjúklingar (fullorðnir) sem fengið hafa bakslag

IntronA er gefið með ribavírini. Mælt er með að sjúklingar séu meðhöndlaðir með IntronA og ribavírini í 6 mánuði og byggist það á niðurstöðum klínískra rannsókna, en upplýsingar um þeim liggja fyrir eftir 6 mánaða meðferð.

Sjúklingar (fullorðnir) sem hafa ekki áður fengið lyfið

Verkun IntronA eykst ef það er gefið með ribavírini. IntronA skal gefa eitt sér einkum í þeim tilfellum þegar sjúklingar sýna óþol eða einhverja aðra frábendingu gegn ribavírini.

- IntronA gefið með ribavírini

Mælt er með að sjúklingar séu meðhöndlaðir í að minnsta kosti 6 mánuði með IntronA og ribavírini, og byggir það á klínískum rannsóknum þar sem upplýsingar liggja fyrir eftir 12 mánaða meðferð.

Halda ætti meðferð áfram í aðra 6 mánuði (þ.e. alls í 12 mánuði) hjá sjúklingum sem eru með neikvætt HCV-RNA eftir 6 mánaða meðferð og með veirufurumugerð 1 (eins og kom fram í sýni fyrir meðferð) og mikið veirumagn fyrir meðferð.

Íhuga skal aðra neikvæða þætti (aldur > 40 ára, karlmaður, bandvefsaukning) þegar lengja á meðferðina í 12 mánuði.

Sjúklingar, sem mynduðu enga veirusvörun eftir 6 mánaða meðferð í klínískum rannsóknum (HCV-RNA ómælanlegt), fengu ekki viðvarandi veirusvörun (HCV-RNA ómælanlegt 6 mánuðum eftir að meðferð lauk).

- IntronA gefið eitt sér

Ákjósanleg lengd meðferðar með IntronA einu sér hefur ekki ennþá verið ákveðin en mælt er með 12-18 mánaða meðferð.

Mælt er með að meðhöndla sjúklinga með IntronA einu sér í 3-4 mánuði en þá er ástand HCV-RNA athugað. Meðferð skal haldið áfram hjá sjúklingum með neikvætt HCV-RNA.

Sjúklingar (börn og unglingar) sem hafa ekki áður fengið lyfið

Öryggi og verkun IntronA í samsettri meðferð með ribavírini hefur verið rannsökuð hjá börnum og unglingum sem ekki hafa áður verið í meðferð við langvinnri lifrabólgu C.

Meðferðarlengd hjá börnum og unglingum

- Arfgerð 1: Ráðlögð meðferðarlengd er eitt ár. Mjög ólíklegt er að sjúklingar án veirusvörunar eftir 12 vikur nái viðvarandi veirusvörun (neikvætt forspárgildi 96%). Því er ráðlagt að börn og unglingar sem fá samsetta meðferð með IntronA/ribavírini hætti á meðferð ef HCV-RNA-gildi í viku 12 hafa lækkað um < 2 log₁₀ miðað við gildi fyrir meðferð eða ef HCV-RNA er mælanlegt í 24. meðferðarviku.
- Arfgerð 2/3: Ráðlögð meðferðarlengd er 24 vikur.

Hárfrumuhvítblæði

Ráðlagður skammtur er 2 milljónir a.e./m² gefinn undir húð þrisvar í viku (annan hvern dag) bæði fyrir sjúklinga sem eru án milta og þeirra sem eru með það. Flestir sjúklingar, sem eru með hárfrumuhvítblæði, geta sýnt batamerki í einu eða fleiri blóðfrumugildum innan 1-2 mánaða meðferðar með IntronA. Það getur tekið 6 mánuði eða lengur að einhver bati sjáist í öllum blóðfrumugildum (blóðrauða, kyningafjölda, blóðflagnafjölda). Þessum skammti er haldið óbreyttum, nema ef sjúkdómurinn versnar, eða ef upp kemur alvarlegt óþol.

Langvinnt kyningahvítblæði

Ráðlagður skammtur af IntronA er 4-5 milljónir a.e./m² gefinn daglega undir húð. Nokkrir sjúklingar hafa sýnt batamerki eftir daglega gjöf IntronA 5 milljóna a.e./m² undir húð ásamt cýtarabíni (Ara-C) 20 mg/m² sem var gefið daglega undir húð í 10 daga á mánuði (upp í hámarksdagsskammt 40 mg/dag). Þegar fjöldi hvítkorna er í lagi ætti að gefa hámarks þolanlegan skammt IntronA (4-5 milljónir a.e./m² daglega) til að halda sjúkdómnum niðri.

Hætta skal meðferð eftir 8-12 vikur ef ekki hafa komið fram að minnsta kosti einhver batamerki með tilliti til blóðs eða klínískt mikilvæg frumufækkun.

Mergæxli

Viðhaldsmeðferð

Sjúklingi, sem er í jafnvægi (meira en 50% lækkun á mergæxlispróteinum) og hefur fengið byrjunarlyfjameðferð, má gefa interferon alfa-2b eitt sér undir húð í skammtinum 3 milljónir/m² þrisvar í viku (annan hvern dag).

Hnúttótt eitilfrumukrabbamein (Follicular lymphoma)

Sem viðbótarlyfjameðferð má gefa interferon alfa-2b undir húð í skammti sem nemur 5 milljónum a.e. þrisvar í viku (annan hvern dag) í 18 mánuði. Mælt er með CHOP-líkri lyfjameðferð, en klínísk reynsla hefur einungis fengist með CHVP (blanda af cýklófosfamíði, doxórúbisíni, tenipósíði og prednisoloni).

Silfurfrumuæxli (carcinoid tumour)

Venjulegur skammtur er 5 milljónir a.e. (3-9 milljónir a.e.) gefinn undir húð þrisvar í viku (annan hvern dag). Sjúklingar með sjúkdóminn á háu stigi geta þurft 5 milljónir a.e. á dag. Gera skal hlé á meðferð meðan á uppskurði stendur og á eftir. Halda má meðferð áfram, eins lengi og sjúklingur svarar meðferð með interferon alfa-2b.

Illkynja sortuæxli

Sem upphafsmeðferð er interferon alfa-2b gefið í æð í skammtinum 20 milljónir a.e./m² daglega 5 daga vikunnar í 4 vikur; skammtinum af interferoni alfa-2b er blandað saman við natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stingulyf, lausn, og gefinn með innrennsli í 20 mínútur (sjá kafla 6.6). Ráðlagður viðhaldsskammtur er 10 milljónir a.e./m² gefinn þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð, í 48 vikur.

Ef alvarlegar aukaverkanir koma fram meðan á meðferð með interferon alfa-2b stendur, sérstaklega ef kyningar falla niður fyrir 500/mm³ eða alanínamínótransferasi/aspartatamínótransferasi (ALT/AST) fer fimmfalt yfir efri mörk eðlilegra gilda, verður að gera tímabundið hlé á meðferðinni þar til aukaverkanir eru afstaðnar. Meðferðina með interferon alfa-2b skal hefja aftur með 50% af áður gefnum skammti. Ef óþolið helst áfram eftir að skammtur hefur verið aðlagður, eða ef kyningahlutfall fellur niður fyrir 250/mm³ eða ALT/AST fer tífalt yfir efri mörk eðlilegra gilda, skal hætta meðferð með interferon alfa-2b.

Þrátt fyrir að kjörskammtur (lágmarksskammtur) til að ná fullum klínískum ávinningi séu óþekktur, verður að gefa sjúklingum ráðlagðan skammt til að ná sem bestum árangri en minnka skammt eins og lýst er ef til eiturvekana kemur.

IntronA má gefa hvort sem er í gler- eða einnota plastsprautu.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Saga um alvarlegan hjartasjúkdóm, t.d. ómeðhöndluð hjartabilun, nýlegt hjartaáfall, alvarlegar hjartsláttartruflanir.
- Alvarleg nýrna- eða lifrabilun, þar með talin bilun sem meinvörp orsaka.
- Flogaveiki og/eða skert starfsemi miðtaugakerfisins (sjá kafla 4.4).
- Langvinn lifrabólga með skorpulífur.
- Langvinn lifrabólga hjá sjúklingum sem verið er að meðhöndla eða hafa nýlega verið meðhöndlaðir með ónæmisbælandi lyfjum, þó ekki skammtímameðferð með barksterum.
- Sjálfsnæmislifrabólga eða saga um annan sjálfsnæmissjúkdóm. Sjúklingur með ígrætt líffæri sem er á ónæmisbælandi meðferð.
- Skjaldkirtilssjúkdómur sem fyrir er, nema að honum sé haldið niðri með hefðbundinni meðferð.
- Samsett meðferð með IntronA og telbivúdíní.

Börn og unglingar

- Alvarlegur geðsjúkdómur eða saga um slíkt, einkum alvarlegt þunglyndi, sjálfsvígshugleiðingar eða sjálfsvígstilraunir.

Samsett meðferð með ríbavírini

Athuga skal einnig samantekt á eiginleikum ríbavírins ef gefa á sjúklingum með langvinna lifrabólgu C IntronA með ríbavírini.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Geðræn vandamál og truflanir í miðtaugakerfi

Alvarleg áhrif á miðtaugakerfið, einkum þunglyndi, sjálfsvígshugleiðingar og sjálfsvígstilraunir hafa sést hjá nokkrum sjúklingum meðan á samsettri meðferð með IntronA stendur og jafnvel eftir að meðferð hefur verið hætt, aðallega fyrstu 6 mánuði eftirfylgnitímabilsins. Hjá börnum og unglingum sem voru í meðferð með IntronA ásamt ríbavírini var tilkynnt oftast um sjálfsvígshugleiðingar eða sjálfsvígstilraunir en hjá fullorðnum sjúklingum (2,4% á móti 1%) meðan á meðferð stóð og í 6 mánaða eftirfylgni meðferðar. Eins og fullorðnir sjúklingar fundu börn og unglingar fyrir öðrum geðrænum aukaverkunum (t.d. þunglyndi, tilfinningasveiflum og svefnhöfða). Önnur einkenni frá miðtaugakerfi þ.m.t. árásgirni (sem beinist stundum gegn öðrum eins og manndrápshugleiðingar), geðhvörf, oflæti, ringlun og breytingar á geðslagi, hafa sést eftir gjöf alfa interferons. Fylgjast skal vandlega með merkjum um geðtruflanir hjá sjúklingum. Ef slík einkenni koma fram verður meðferðarlæknir að hafa í huga hversu alvarlegar þessar aukaverkanir geta verið og íhuga þörf á viðeigandi meðferð. Ef geðræn einkenni verða viðvarandi eða versna, eða ef vart verður við sjálfsvígs- eða manndrápshugleiðingar, er mælt með að meðferð með IntronA verði stöðvuð, fylgst verði með sjúklingi og geðlæknir grípi inn í ef þess gerist þörf.

Sjúklingar með alvarleg geðræn vandamál eða sögu um slíkt:

Ef meðferð með interferon alfa-2b er talin nauðsynleg fyrir fullorðna sjúklinga með alvarleg geðræn vandamál eða sögu um slíkt, skal einungis hefja meðferð eftir að hafa gert viðeigandi sjúkdómsgreiningu og meðferðaráætlun á geðræna vandamálinu.

Ekki er mælt með notkun interferon alfa-2b hjá börnum og unglingum með alvarleg geðræn vandamál, eða sögu um slíkt (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar sem nota/misnota vímuefni:

HCV-sýktir sjúklingar, sem eru háðir vímuefnum (áfengi, kannabis o.s.frv.), eru í aukinni hættu á að fá geðraskanir eða að geðræn vandamál sem fyrir eru versni við meðferð með alfa interferoni. Ef meðferð með alfa interferoni er talin nauðsynleg hjá þessum sjúklingum þarf að meta vandlega hvort þeir séu með geðraskanir og hvort hugsanlegt sé að þeir noti önnur vímuefni og meðhöndla þá á fullnægjandi hátt áður en meðferð er hafin. Ef nauðsyn krefur skal íhuga þverfaglega meðferð, m.a. með liðsinni geðheilbrigðisstarfsmanns eða sérfræðings í meðferð sjúklinga sem eru háðir vímuefnum, til að meta ástand sjúklings, meðhöndla hann og veita eftirfylgni. Hafa skal náið eftirlit með

sjúklingnum á meðferðartímanum og jafnvel eftir að meðferð lýkur. Mælt er með því að grípa snemma til aðgerða ef geðraskanir koma fram eða ágerast eða ef vímuefnaneysla hefst á ný.

Börn og unglingar: Vöxtur og þroski (langvinn lifrabólga C)

Við samsetta meðferð með interferoni (hefðbundnu eða pegýleruðu)/ríbavírini í allt að 48 vikur var þyngdartap og vaxtarskerðing algeng hjá sjúklingum frá 3 til 17 ára aldurs (sjá kafla 4.8 og 5.1). Langtímaniðurstöður sem fyrirbyggjandi eru varðandi samsetta hefðbundna meðferð með interferoni/ríbavírini hjá börnum benda einnig til verulegrar vaxtarskerðingar (> 15 hundraðshlutamarkslækkun á hundraðshlutamarki hæðar miðað við upphafsgildi) hjá 21% barna (n=20) þrátt fyrir að meðferð hafi lokið fyrir meira en 5 árum. Endanleg fullorðinshæð var þekkt hjá 14 þessara barna og hjá 12 þeirra vantaði enn > 15 hundraðshlutamörk upp á að þau hefðu náð fullri hæð, 10 til 12 árum eftir að meðferð lauk.

Mat í hverju tilfelli fyrir sig á ávinningi og áhættu hjá börnum:

Væntanlegan ávinning af meðferð á að meta vandlega með tilliti til upplýsinga varðandi öryggi hjá börnum og unglingum, sem komið hafa í ljós í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8 og 5.1).

- Mikilvægt er að hafa í huga að samsett meðferð olli vaxtarskerðingu sem leiðdi til þess að endanleg fullorðinshæð var lægri hjá sumum sjúklingum.
- Áhættan skal metin með tilliti til einkenna sjúkdómsins hjá barninu svo sem vísbendinga um framsækni sjúkdómsins (greinileg bandvefsmyndun), annarra sjúkdóma sem geta haft neikvæð áhrif á framsækni sjúkdómsins (svo sem samhliða HIV-sýking), og jafnframt þátta sem hafa forspárgildi varðandi svörun, (HCV-arfgerð og veirumagn).

Þegar þess er kostur skal meðhöndla barn eftir vaxtarkipp kynþroskaskiðsins, til að draga úr hættunni á vaxtarskerðingu. Engar upplýsingar liggja fyrir um langtímaáhrif á kynþroska.

Ofnæmisviðbrögð

Bráðaofnæmisviðbrögð (þ.e.a.s. ofsakláði, ofnæmisbjúgur, berkjuþrenging, lost) við interferon alfa-2b hafa sjaldan komið fyrir í meðferð með IntronA. Ef slík viðbrögð koma fram skal hætta meðferð og byrja nauðsynlega lyfjameðferð strax. Ekki er nauðsynlegt að stöðva meðferð þó komi fram húðroði sem varir í skamman tíma.

Aukaverkanir m.a. lenging á storknunar mælikvörðum og lifrarkvillar

Breyta verður skammtaáætlun sjúklinga eða í sumum tilfellum hætta meðferð með IntronA ef upp koma í meðallagi alvarlegar eða alvarlegar aukaverkanir. IntronA eykur áhættuna á lifrabilun og dauða hjá sjúklingum með skorpulífur.

IntronA meðferð verður að stöðva hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu, sem fá lengingu á storknunar mælikvörðum en það gæti bent til lifrabilunar.

Ef lifrarstarfsemi verður óeðlileg meðan á meðferð með IntronA stendur þarf að fylgjast náið með sjúklingi og stöðva meðferð ef einkenni versna.

Fylgjast þarf vel með lifrarensímum og lifrarstarfsemi hjá sjúklingum með skorpulífur.

Blóðþrýstingslækkun

Til blóðþrýstingslækkunar getur komið allt að 2 dögum eftir meðferð og getur sjúklingur þurft stuðningsmeðferð.

Þörf fyrir nægan vökva

Nauðsynlegt er að vökvabúskapur sé í lagi hjá þeim sem fá meðferð með IntronA þar sem blóðþrýstingslækkun vegna vökvataps hefur komið fram hjá sumum sjúklingum. Það getur því verið nauðsynlegt að gefa vökva.

Hiti

Þrátt fyrir að hiti geti fylgt þeim flensulíku einkennum sem eru algeng aukaverkun af meðferð með interferoni verður að útiloka aðrar orsakir ef um þrálátan hita er að ræða.

Heilsutæpir sjúklingar

Gæta skal varúðar við gjöf lyfsins hjá heilsutæpum sjúklingum, t. d. hjá þeim sem þjást af lungnasjúkdómum (þ.e.a.s. langvinnum teppusjúkdómi) eða sykursýki með tilhneigingu til sýringar. Einnig skal gæta varúðar hjá sjúklingum með blóðstorkutruflanir (þ.e.a.s. segabláæðabólgu og lungnablóðrek) eða alvarlega beinmergsbælingu.

Lungnasjúkdómar

Íferð í lungum, millivefsbjúgbólga í lungum og lungnabólga sem geta leitt sjúklinga til dauða hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum sést hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með interferon alfa, einnig þeim sem eru meðhöndlaðir með IntronA. Ástæðan er ekki þekkt. Þessi sjúkdómseinkenni hafa sést oftast þegar shosaikoto, sem er kínverskt jurtalyf, er tekið samtímis interferon alfa (sjá kafla 4.5). Þeir sjúklingar, sem fá hita, hósta, andnað eða aðra öndunarerfiðleika, verða að gangast undir röntgenmyndatöku á lungum. Ef röntgenmyndataka sýnir íferð í lungum eða einhver merki um minnkaða starfsgetu lungna verður að fylgjast mjög vel með sjúklingnum, og ef það er talið henta skal hætta meðferð með interferon alfa. Þó að oftast hafi verið greint frá þessu hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C á meðferð með interferon alfa hefur einnig verið greint frá þessu hjá sjúklingum með krabbameinssjúkdóma sem voru á meðferð með interferon alfa. Töfralaus stöðvun gjafar interferon alfa og meðferð með barksterum virðist tengjast afturkræfni aukaverkana á lungu.

Aukaverkanir á augu

Aukaverkanir á augu (sjá kafla 4.8) þ.m.t. blæðingar í sjónhimnu, fífublettir í augum (cotton-wool spots), vessandi sjónulos og slagæða eða bláæðateppa í sjónhimnu koma í mjög sjaldgæfum tilfellum fyrir eftir meðferð með alfa interferoni. Allir sjúklingar ættu að gangast undir almenna augnskoðun við upphaf meðferðar. Sjúklingar, sem kvarta yfir breytingu á sjónskerpu eða sjónsviði eða öðrum einkennum frá augum meðan á meðferð með IntronA stendur, verða tafarlaust að gangast undir nákvæma augnskoðun. Mælt er með að sjúklingar, einkum með sjúkdóma sem geta haft í för með sér augnsjúkdóma, eins og sykursýki eða háþrýstingur, fari reglulega í augnskoðun meðan á IntronA-meðferð stendur. Nauðsynlegt getur verið að stöðva meðferð með IntronA hjá sjúklingum sem fá augnsjúkdóma eða ef augnsjúkdómar versna.

Skert meðvitund, dá og heilakvilli

Skert meðvitund og dá, þar með talin tilvik heilakvilla, hafa komið fyrir, einkum hjá eldri sjúklingum sem voru á meðferð með stórum skömmtum. Þrátt fyrir að þessar aukaverkanir gangi almennt til baka, tók það allt að 3 vikur fyrir suma sjúklinga að ná fullum bata. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa sjúklingar fengið flog þegar IntronA var gefið í stórum skömmtum.

Sjúklingar með afbrigðilega hjartastarfsemi

Fylgjast þarf vel með fullorðnum sjúklingum sem þurfa á meðferð með IntronA að halda, sem eru með sögu um hjartabilun, hjartadrep og/eða hjartsláttaróreglu eða yfirstandandi hjartsláttaróreglu. Ráðlagt er að taka hjartalínurit hjá sjúklingum með afbrigðilega hjartastarfsemi og/eða langt gengið krabbamein, áður en meðferð hefst og reglulega meðan á henni stendur. Sjúklingar með hjartsláttaróreglu (sérstaklega ofanslegilshraðslátt) svara yfirleitt hefðbundinni meðferð, en það getur verið nauðsynlegt að gera hlé á meðferð með IntronA. Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um börn eða unglínga með sögu um hjartasjúkdóm.

Þríglýseríðhækkun

Komið hefur í ljós þríglýseríðhækkun eða aukin þríglýseríðhækkun, stundum alvarleg. Því er mælt með að fylgjast með blóðfitugildum hjá sjúklingum.

Sjúklingar með psoriasis og sarklíki

Þar sem greint hefur verið frá að interferon alfa auki sjúkdómseinkenni psoriasis og sarklíkis, er eingöngu mælt með IntronA-meðferð fyrir sjúklinga með psoriasis eða sarklíki ef huganlegur hagur vegur meira en hugsanleg hætta.

Höfnun á nýra- eða lifrarígræðslu

Bráðabirgðarannsóknarniðurstöður benda til þess að meðferð með interferon alfa gæti tengst aukinni tíðni höfnunar á nýraígræðslu. Einnig hefur verið tilkynnt um höfnun lifrarígræðslu.

Sjálfsmótefni og sjálfsnæmissjúkdómar

Skýrt hefur verið frá sjálfsmótefnamyndun og þróun sjálfsnæmissjúkdóma meðan á meðferð með alfa interferonum stóð. Sjúklingar með tilhneigingu til þróunar sjálfsnæmissjúkdóma geta verið í aukinni áhættu. Sjúklingar með merki um eða einkenni sem líkjast sjálfsnæmissjúkdómum skulu skoðaðir vandlega og gagnsemi-áhætta af áframhaldandi meðferð með interferoni skal endurmetin (sjá einnig kafla 4.4 Langvinn lifrabólga C, Einlyfjameðferð (óeðlileg starfsemi skjaldkirtils) og kafla 4.8). Greint hefur verið frá tilvikum um Vogt-Koyangi-Harada (VKH) heilkenni hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem meðhöndlaðir voru með interferoni. Heilkennið er bólguhnúðasjúkdómur (granulomatous inflammatory disorder) sem hefur áhrif á augu, heyrn, heilahimnur og húð. Leiki grunur á VKH heilkenni á að hætta veiruhamlandi meðferð og hugleiða meðferð með barksterum (sjá kafla 4.8).

Samhliða krabbameinslyfjameðferð

Gjöf IntronA samhliða öðrum krabbameinslyfjum (t.d. cýklófosfamíði, doxórúbisíni, tenipósíði) getur leitt til aukinnar hættu á eiturverkunum (alvarleikstíg og varanleiki) sem geta verið lífshættulegar eða banvænar, vegna lyfjanna sem gefin eru samhliða. Algengustu mögulega lífshættulegu eða banvænu aukaverkanirnar, sem tilkynnt hefur verið um, eru slímubólga, niðurgangur, dauftyngingafæði (neutropenia), skert nýrnastarfsemi og röskun á saltbúskap. Vegna hættunnar á auknum eiturverkunum, verður að aðlaga gætilega skammta IntronA og þeirra krabbameinslyfja sem gefin eru samhliða (sjá kafla 4.5). Þegar IntronA er notað ásamt hýdroxýúrea, getur tíðni og alvarleiki æðabólgu í húð aukist.

Langvinn lifrabólga C

Samsett meðferð með ríbavírini

Sjá einnig samantekt á eiginleikum ríbavírins ef IntronA er gefið sjúklingum með langvinna lifrabólgu C samhliða ríbavírini.

Allir sjúklingar, sem þátt tóku í rannsókninni á langvinnri lifrabólgu C, fóru í lifrarvefjasýnistöku fyrir meðferð, en í sérstökum tilfellum (þ.e.a.s. sjúklingar með arfgerð 2 og 3) getur meðferð farið fram án vefjafræðilegrar staðfestingar. Aður en meðferð hefst þarf að meta með hliðsjón af gildandi meðferðarleiðbeiningum, hvort þörf er á vefjasýnistöku.

Einlyfjameðferð

Í sjaldgæfum tilvikum hefur starfsemi skjaldkirtils raskast, annaðhvort of- eða vanstarfsemi, hjá fullorðnum sjúklingum í IntronA-meðferð við langvinnri lifrabólgu C. Í klínískum rannsóknum, þar sem IntronA var gefið, kom í ljós óeðlileg starfsemi skjaldkirtils hjá 2,8% sjúklinga. Hægt var að leiðrétta starfsemi skjaldkirtils með hefðbundinni meðferð. Ástæðan fyrir þessari breyttu starfsemi skjaldkirtilsins af völdum IntronA er óþekkt. Áður en IntronA-meðferð gegn lifrabólgu C hefst verður að mæla styrk skjaldvakkaveikju (TSH). Meðhöndla skal alla óeðlilega starfsemi skjaldkirtils, sem kemur í ljós, með hefðbundinni meðferð. Hefja má IntronA-meðferð ef TSH-styrk er haldið innan eðlilegra marka með lyfjameðferð. Ef sjúklingur sýnir einkenni um vanstarfsemi skjaldkirtils verður að mæla TSH-styrkinn. Í þeim tilfellum þegar um vanstarfsemi skjaldkirtils er að ræða má halda meðferð áfram, ef hægt er að halda TSH-styrknum innan eðlilegra marka með lyfjameðferð. Truflun á starfsemi skjaldkirtils, sem komið hefur fram meðan á meðferð með IntronA stóð, gekk ekki til baka eftir stöðvun meðferðar með IntronA (sjá einnig Sérstakt viðbótareftirlit með skjaldkirtli hjá börnum og unglingum).

Sérstakt viðbótareftirlit með skjaldkirtli hjá börnum og unglingum

Hjá u.þ.b. 12% barna sem fengu samsetta meðferð með interferon alfa-2b og ríbavírini jókst myndun skjaldvakkaveikju (TSH). Hjá öðrum 4% kom fram tímabundin lækkun niður fyrir neðri mörk eðlilegs gildis. Áður en meðferð með IntronA hefst verður að mæla TSH og ef vart verður við óeðlilega starfsemi skjaldkirtils skal veita hefðbundna meðferð. Hefja má meðferð með IntronA ef hægt er að halda TSH-styrk innan eðlilegra marka með lyfjagjöf. Truflun á starfsemi skjaldkirtils hefur komið í ljós meðan á meðferð með interferon alfa-2b og ríbavírini stóð. Við óeðlilega starfsemi skjaldkirtils skal meta ástand hans og hefja viðeigandi klíníska meðferð. Fylgjast skal með börnum og unglingum á þriggja mánaða fresti með tilliti til vísbendinga um truflun á starfsemi skjaldkirtils (t.d. TSH).

Samhliða sýking af HCV/HIV

Hætta á blóðsýringu getur aukist hjá sjúklingum sem einnig eru HIV-sýktir og eru í hávirkri and-retróveirumeðferð (HARM). Gæta skal varúðar þegar IntronA og ríbavírini er bætt við HARM-meðferð (sjá samantekt á eiginleikum ríbavírins). Sjúklingar á samsettri meðferð með IntronA og ríbavírini og zídóvíðíni gætu verið í aukinni hættu á blóðleysi.

Sjúklingar með langt gengna skorpulífur, sem eru með samhliða sýkingu og eru í HARM-meðferð, geta verið í aukinni hættu á lifrabílun og dauða. Viðbótar meðferð með alfa interferoni einu og sér eða í samsetningu með ríbavírini getur aukið áhættuna hjá þessum sjúklingahópi.

Samhliða sýking af HCV/HBV

Greint hefur verið frá tilvikum endurvirkjunar lifrabólgu B (í sumum tilvikum með alvarlegum afleiðingum) hjá sjúklingum með samhliða sýkingar af lifrabólgu B og C veirum sem eru á meðferð með interferoni. Tíðni slíkrar endurvirkjunar virðist vera lág.

Skima skal alla sjúklinga fyrir lifrabólgu B áður en interferon meðferð gegn lifrabólgu C hefst. Fylgjast skal með sjúklingum með samhliða sýkingar af lifrabólgu B og C og þeir meðhöndlaðir samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum.

Tann- og tannholdssjúkdómar

Tilkynnt hefur verið um tann- og tannholdssjúkoma, sem geta valdið tannlosi, hjá sjúklingum sem fá samsetta meðferð með IntronA og ríbavírini. Að auki getur munnþurrkur haft skemmandi áhrif á tennur og slímhimnur í munni við langvarandi samsetta meðferð með IntronA og ríbavírini. Sjúklingar ættu að bursta tennurnar vandlega tvisvar á dag og fara reglulega í tannskoðun. Auk þess geta uppköst komið fram hjá sumum sjúklingum. Ef þetta kemur fram skal ráðleggja þeim að hreinsa munninn vandlega á eftir.

Blóðrannsóknir

Hefðbundnar blóðrannsóknir (heildartalning blóðfrumna, deilitalning hvítkorna, fjöldi blóðflagna, blóðsölt, lifrarentím, prótein í sermi, bílirúbín í sermi og kreatínín í sermi) verður að framkvæma hjá öllum sjúklingum sem eru á altækri meðferð með IntronA, fyrir meðferðina og síðan með jöfnu millibili.

Meðan á meðferð við lifrabólgu B eða C stendur er ráðlögð áætlun fyrir rannsóknir eftir 1, 2, 4, 8, 12 og 16 vikur og eftir það annan hvern mánuð út meðferðartímann. Ef ALT hækkar snögg við IntronA-meðferð upp í ≥ 2 falt magn við upphaf meðferðar er hægt að halda meðferð áfram með IntronA, nema einkenni lifrabílnar komi fram. Meðan hækkun ALT er til staðar verður að gera eftirfarandi lifrarpróf með tveggja vikna millibili og mæla: ALT, próþrombín tíma, basískan fosfatasa, albúmín og blóðrauða.

Fylgjast verður vikulega með lifrarstarfsemi og hvítum blóðkornum ásamt deilitalningu á meðan sjúklingar eru í meðferð við illkynja sortuæxli, en mánaðarlega þegar sjúklingar eru í viðhaldsmeðferð.

Áhrif á frjósemi

Interferon getur haft áhrif á frjósemi (sjá kafla 4.6 og kafla 5.3).

Mikilvægar upplýsingar um innihaldsefni IntronA

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í 0,5 ml, þ.e.a.s. er nær natríumfrítt.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa einungis verið gerðar hjá fullorðnum.

Deyfilyf, svefnlyf eða róandi lyf verður að gefa með gætni samtímis IntronA.

Milliverkanir milli IntronA og annarra lyfja hafa ekki verið metnar til fulls. Aðgát skal höfð þegar IntronA er gefið ásamt lyfjum sem geta valdið beinmergsbælingu.

Interferon kann að hafa áhrif á oxunarefnaskiptaferlið. Þetta verður að hafa í huga þegar um er að ræða samtímis meðhöndlun með lyfjum, sem umbrotna á þann hátt, eins og afleiður xantíns, teófyllín eða amínófyllín. Við meðferð samhliða xantín-lyfjum verður að fylgjast með þétni teófyllíns í sermi og aðlaga skammt ef nauðsyn krefur.

Íferð í lungum, millivefsbjúgbólga í lungum og lungnabólga, sem einstöku sinnum hefur reynst banvæn, hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fyrir hjá sjúklingum á meðferð með interferon alfa, þ.m.t. sjúklingum á meðferð með IntronA. Ástæðan er ekki þekkt. Oftar hefur verið greint frá þessum einkennum þegar shosaikoto, sem er kínverskt jurtalyf, var notað samtímis interferon alfa (sjá kafla 4.4).

Gjöf IntronA ásamt öðrum krabbameinslyfjum (t.d. Ara-C, cýklófosfamíði, doxórúbísíni, tenipósíði) getur valdið aukinni hættu á eiturveikunum (alvarleikastig og varanleiki) (sjá kafla 4.4).

(Sjá einnig samantekt á eiginleikum ríbavírins þegar IntronA er gefið sjúklingum með langvinna lifrabólgu C samtímis ríbavírini).

Í klínískri rannsókn, sem gerð var á samsettri meðferð með telbivúdíni, 600 mg á sólarhring, og pegýleruðu interferóni alfa-2a, 180 mikrógram einu sinni í viku með gjöf undir húð, kemur fram að þessi lyfjasamsetning eykur hættu á myndun úttaugakvilla. Verkunarhátturinn, sem liggur að baki þessu ferli, er ekki þekktur (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.5 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir telbivúdín). Enn fremur hefur ekki verið sýnt fram á öryggi og verkun telbivúdíns þegar það er notað í samsettri meðferð með interferonum til meðferðar við langvinnri lifrabólgu B. Því má ekki nota IntronA í samsettri meðferð með telbivúdíni (sjá kafla 4.3).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur. Minnkaður styrkur estradíóls og prógesterons í sermi hefur komið fram hjá konum á meðferð með interferóni sem framleitt er úr hvítornum úr mönnum.

Gæta verður varúðar við notkun IntronA hjá frjóum karlmönnum.

Samsett meðferð með ríbavírini

Ríbavírinn veldur alvarlegum fæðingargöllum ef það er gefið á meðgöngu. Kvenkyns sjúklingar eða konur karlkyns sjúklinga, sem eru á samsettri meðferð með IntronA og ríbavírini, verða að gæta þess mjög vel að verða ekki þungaðar. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að henni lýkur. Karlkyns sjúklingar eða kvenkyns makar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 7 mánuði eftir að henni lýkur (sjá samantekt á eiginleikum ríbavírins).

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun interferon alfa-2b á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. IntronA ætti einungis að gefa á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur móðurinnar réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Samsett meðferð með ríbavírini

Ekki má nota ríbavírinn á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort innihaldsefnin skiljist út í brjóstamjólk. Vegna hugsanlegra aukaverkana lyfsins á börn, sem eru á brjósti, ætti að stöðva brjóstagjöf áður en meðferð hefst.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vara ætti sjúklinga á IntronA-meðferð við að aka bíl eða stjórna vélum, þar sem þeir geta fundið fyrir þreytu, svefnhöfða eða ringlun vegna notkunar lyfsins.

4.8 Aukaverkanir

Sjá samantekt á eiginleikum ríbavírins varðandi aukaverkanir sem tengjast ríbavírini ef gefa á sjúklingum með langvinna lifrabólgu C IntronA ásamt ríbavírini.

Í klínískum rannsóknum, sem gerðar voru á breiðu sviði ábendinga og yfir stórt skammtabil (frá 6 milljónum a.e./m²/viku við háfrumuhvítblæði í allt að 100 milljónir a.e./m²/viku við mergæxli), voru algengustu aukaverkanirnar, sem skýrt var frá, hiti, þreyta, höfuðverkur og vöðvaverkir. Hitir og þreyta gengu oft til baka innan 72 klukkustunda eftir að gert var hlé á meðferðinni eða hún stöðvuð alveg.

Fullorðnir

Í klínískum rannsóknum, sem voru gerðar á lifrabólgu C þýði, voru sjúklingarnir meðhöndlaðir með IntronA einu sér eða ásamt ríbavírini í eitt ár. Allir sjúklingarnir í þessum rannsóknum fengu 3 milljónir a.e. af IntronA þrisvar í viku. Í **töflu 1** er tilgreind tíðni aukaverkana (meðferðartengdra) sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum sem stóðu í eitt ár hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið interferon áður. Aukaverkanir voru yfirleitt vægar til miðlungs alvarlegar. Aukaverkanirnar, sem taldar eru upp í **töflu 1**, byggjast á klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu. Innan líffærakerfa eru aukaverkanirnar taldar upp samkvæmt tíðni og notuð eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1. Aukaverkanir eftir notkun IntronA eins og sér eða í samsettri meðferð með ríbavírini sem greint var frá í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu	
Líffærakerfi	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra Mjög algengar: Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: Tíðni ekki þekkt:	Kokbólga*, veirusýking* Berkjubólga, skútábólga, <i>herpes simplex</i> (ónæmi), nefslímubólga Bakteríusýking Lungnabólga [§] , blóðsýking Endurvirkjun lifrabólgu B hjá sjúklingum með samhliða sýkingu af HCV/HBV
Blóð og eitlar Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Hvítfrumnafæð Blóðflagnafæð, eitlakvilli, eitilfrumnafæð Vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia) Rauðkornskímfrumnafæð (pure red cell aplasia), sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri, blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun
Ónæmiskerfi[§] Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Sarklíki, versnun sarklíkis Rauðir úlfar, æðabólga, iktsýki (nýtilkomin eða versnandi), Vogt-Koyanagi-Harada-heilkenni, bráð ofnæmisviðbrögð m.a. ofsakláði, ofnæmisbjúgur, berkjuþrengingar, alvarlegt bráðafnæmi [§] (anaphylaxis)

Innkirtlar Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Vanstarfsemi skjaldkirtils [§] , ofvirkni skjaldkirtils [§] Sykursýki, versnun sykursýki
Efnaskipti og næring Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Lystarleysi Blóðkalsíumlækkun, vessaþurrð, þvagsýrudreyri, þorsti Blóðsykurshækkun, hækkaðir þríglýseríðar í blóði [§] , aukin matarlyst
Geðræn vandamál[§] Mjög algengar: Algengar: Mjög sjaldgæfar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Þunglyndi, svefnleysi, kvíði, tilfinningalegur óstöðugleiki*, uppnám, taugaóstyrkur Ringlun, svefntruflanir, minnkuð kynhvöt Sjálfsvígshugmyndir Sjálfsvíg, sjálfsvígstilraunir, árásargjörn hegðun (stundum beint að öðrum), geðrof, þ.m.t. ofskynjanir Manndrápshugsanir, breyting á andlegu ástandi (mental status) [§] , oflæti, geðhvörf
Taugakerfi[§] Mjög algengar: Algengar: Sjaldgæfar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Sundl, höfuðverkur, skert einbeiting, munnþurrkur Skjálfti, náladöfi, skert snertiskyn, mígreni, húðroði, svefnhöfði, breytt bragðskyn Úttaugakvilli Heilablóðfall, blóðþurrð í heilaeðum, flog, skert meðvitund, heilakvilli Eintaugakvillar, dá [§]
Augu Mjög algengar: Algengar: Mjög sjaldgæfar: Tíðni ekki þekkt:	Þokusýn Tárubólga, óeðlileg sjón, truflun í tarakirtlum, augnverkur Blæðing í sjónu [§] , sjónukvilli (m.a. sjóndepilsbjúgur) þrengingar í sjónhimnuslagæð eða æðaþrengsli í sjónu [§] , sjóntaugarþroti, doppelþjúgur, skert sjónskerpa eða sjónsvið, fífublettir [§] (cotton-wool spots) Vessandi sjónulos
Eyru og vöndurhús Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Svimi, eyrnasuð Heyrnarleysi, truflanir á heyrn
Hjarta Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Hjartsláttarónot, hraðsláttur Gollurshússbólga Hjartavöðvakvilli Hjartadrep, blóðþurrð í hjarta Hjartabilun, vökvi í gollurshúsi, hjartsláttartruflanir
Æðar Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Háþrýstingur Útlæg blóðþurrð, lágþrýstingur [§]
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Andnauð*, hósti* Blóðnasir, öndunarfæratruflanir, nefstífla, nefrennsli, hósti án uppgangs Lungnaíferð [§] , bólga í lungum (pneumonitis) [§] Bandvefsmyndun í lungum, lungnaháþrýstingur [#]

Meltingarfæri Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Ógleði/uppköst, kviðverkur, niðurgangur, munnbólga, meltingartruflanir Munnbólga með sárum, verkur hægra megin í efri hluta kviðarhols (RUQ pain), tungubólga, tannholdsbólga, hægðatregða, lausar hægðir Brisbólga, blóðþurrðarristilbólga, sáraristilbólga, blæðing úr góm Tannholdskvillar (ekki frekar tilgreindir), tannkvillar (ekki frekar tilgreindir), litabreytingar á tungu §
Lifur og gall Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Lifrarstækkun Eituráhrif á lifur (m.a. banvæn)
Húð og undirhúð Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Hárlos, kláði*, þurr húð*, útbrot*, aukin svitamyndun Psoriasis (nýtilkominn eða versnandi)§, dröfnuörðuútbrot, roðakennd útbrot, exem, roðapöt, húðkvilli Stevens Johnson-heilkenni, drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis), regnbogaroðasótt (erythema multiforme)
Stoðkerfi og stoðvefur Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Vöðvaþrættir, liðverkir, verkur í stoðkerfi Liðbólga Rákvöðvalýsa, vöðvaþroti, sinadráttur, bakverkur
Nýru og þvaggfæri Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Tíð þvaglát Nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi, nýrungaheilkenni (nephrotic syndrome)
Æxlunarfæri og brjóst Algengar:	Tíðaleysi, verkur í brjóstum, tíðaverkir, miklar tíðablæðingar, tíðatruflanir, leggangakvilli
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Bólga á stungustað, viðbrögð á stungustað*, þreyta, kuldahrollur, hiti§, flensulík einkenni§, þróttleysi, erting, brjóstverkur, slen Verkur á stungustað Drep á stungustað, bjúgur í andliti
Rannsóknandiðurstöður Mjög algengar:	Þyngdartap

*Þessi tilvik voru eingöngu algeng eftir IntronA eitt og sér

§ Sjá kafla 4.4

#Áhrif tengd lyfjaflokki interferón lyfja, sjá lungnaháþrýsting hér neðar

Einnig hefur verið skýrt frá þessum aukaverkunum með IntronA einu sér.

Aukaverkanirnar, sem koma fyrir hjá sjúklingum með lifrabólgu C, eru dæmigerðar fyrir þær aukaverkanir sem skýrt hefur verið frá þegar IntronA er gefið við öðrum ábendingum, með einstaka fyrirsjáanlegum skammtaháðum hækkunum á tíðni. Til dæmis, í rannsókn á háskammta-viðbótarmeðferð með IntronA hjá sjúklingum með mergæxli var tíðni þreytu, hita, vöðvaverkja, daufkýrningafæðar/blóðleysis, lystarleysis, flökurleika og uppkasta, niðurgangs, kuldahrolls, influensulíkra einkenna, þunglyndis, hárloss, breytinga á bragðskyni og sundls meiri en í rannsóknnum á lifrabólgu C. Alvarleiki aukaverkana jókst einnig í háskammtameðferð (WHO-flokkur 3 og 4, hjá

66% og 14% sjúklinga), miðað við vægar til miðlungs vægar aukaverkanir sem tengjast yfirleitt lægri skömmtum. Yfirleitt er hægt að ráða við aukaverkanir með því að aðlaga skammtinn.

Aukaverkanir á hjarta og æðar, einkum hjartsláttaróregla, virðast aðallega tengjast fyrirbyggjandi hjarta- og æðasjúkdómi og fyrri meðferð með lyfjum sem hafa eiturverkanir á hjartað (sjá kafla 4.4). Hjá sjúklingum án fyrri vísbendinga um hjartasjúkdóm hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá hjartavöðvakvilla sem getur gengið til baka þegar meðferð með interferon alfa er hætt (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá tilvikum lungnaháþrýstings við notkun lyfja sem innihalda interferón alfa, einkum hjá sjúklingum með áhættuþátt fyrir lungnaháþrýstingi (svo sem portæðarháþrýsting, HIV sýkingu, skorpulífur). Greint var frá þessum tilvikum á ýmsum tímum en gjarnan nokkrum mánuðum eftir að meðferð með interferón alfa hófst.

Skýrt hefur verið frá margs konar sjálfsnæmissjúkdómum og ónæmismiðluðum sjúkdómum vegna alfa interferons þar á meðal skjalkirtilskvillum, dreifðum helluroða, iktsýki (nýtilkominni eða versnandi), blóðflagnafæð af ónæmistoga (idiopathic and thrombotic thrombocytopenic purpura), æðabólgu, taugakvilla þar með talinn eintaugakvilli (sjá einnig kafla 4.4).

Klínískt marktækar breytingar á niðurstöðum blóðrannsóknna, sem komu oftast fyrir við dagsskammta sem voru hærri en 10 milljónir a.e., voru m.a. fækkun kyrninga og hvítra blóðkorna, lækkun blóðrauða og fækkun blóðflagna, aukning á basískum fosfatasa, LDH, kreatíníni og köfnunarefni úr þvagefni í sermi. Greint hefur verið frá meðalalvarlegri og yfirleitt tímabundinni blóðfrumnafæð. Sést hefur hækkun á ALT/AST (SGPT/SGOT)-styrk í blóði hjá nokkrum sjúklingum sem voru ekki með lifrabólgu og einnig hjá nokkrum sjúklingum sem voru með langvinna lifrabólgu B samtímis brotthvarfi DNAP-veiru.

Börn og unglingar

Langvinn lifrabólga C - samsett meðferð með ribavírini

Í klínískum rannsóknum á 118 börnum og unglingum (3 til 16 ára) hættu 6% í meðferð vegna aukaverkana. Almennu voru aukaverkanir hjá takmörkuðum fjölda barna og unglinga svipaðar og þær sem komu fram hjá fullorðnum þó svo að sérstakt áhyggjuefni sé vaxtarskerðing hjá börnum, sem lækkun á hundraðshlutamarki hæðar (meðalhundraðshlutamarkslækkun var 9 hundraðshlutamörk) og þyngdar (meðalhundraðshlutamarkslækkun var 13 hundraðshlutamörk) meðan á meðferð stóð. Innan 5 ára eftir meðferð var hundraðshlutamark meðalhæðar barnanna 44 hundraðshlutamörk sem er lægra en miðgildi almenns þýðis og lægra en meðalupphafsgildi þeirra (48 hundraðshlutamörk). Það dró úr vaxtarhraða hjá tuttugu (21%) af 97 börnum um > 15 hundraðshlutamörk, þar af dró úr vaxtarhraða hjá 10 af börnunum 20, um > 30 hundraðshlutamörk frá upphafi meðferðar til loka langtíma-efstirfylgnirannsóknar (allt að 5 ár). Endanleg fullorðinshæð var þekkt hjá 14 þessara barna og hjá 12 þeirra vantaði enn > 15 hundraðshlutamörk upp á að þau hefðu náð fullri hæð, 10 til 12 árum eftir að meðferð lauk. Við samsetta meðferð í allt að 48 vikur með IntronA og ribavírini sást vaxtarskerðing sem leiddi til þess að endanleg fullorðinshæð var lægri hjá sumum sjúklingunum. Lækkun á meðalhundraðshlutamarki hæðar miðað við upphafsgildi við lok langtímaeftirfylgni var einkum áberandi hjá börnum fyrir kynþroska (sjá kafla 4.4).

Einnig var oftast greint frá sjálfsvígshugleiðingum eða sjálfsvígstilraunum samanborið við hjá fullorðnum (2,4% á móti 1%) meðan á meðferð stóð og í 6 mánaða eftirfylgni eftir meðferð. Eins og fullorðnir sjúklingar fundu börn og unglingar einnig fyrir öðrum geðrænum aukaverkunum (t.d. þunglyndi, tilfinningalegu ójafnvægi og svefnhöfga) (sjá kafla 4.4). Að auki komu kvillar á stungustað, hiti, lystarleysi, uppköst og tilfinningalegt ójafnvægi oftast fyrir hjá börnum og unglingum samanborið við fullorðna sjúklinga. Breyta þurfti skömmtum hjá 30% sjúklinga oftast vegna blóðleysis og daufkýrningafæðar.

Aukaverkanirnar sem taldar eru upp í **töflu 2**, byggjast á tveimur fjölsetra klínískum rannsóknum á börnum og unglingum.

Innan líffærakerfa eru aukaverkanirnar taldar upp samkvæmt tíðni og notuð eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2 Mjög algengar og algengar aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum á börnum og unglingum í meðferð með IntronA ásamt ribavírini	
Líffærakerfi	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra Mjög algengar: Algengar:	Veirusýking, kokbólga Sveppasýking, bakteríusýking, lungnasýking, miðeyrnabólga, tannígerð, <i>herpes simplex</i> , þvagfærasýking, leggangabroti, maga- og garnabólga
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ) Algengar:	Æxli (óskilgreint)
Blóð og eitlar Mjög algengar: Algengar:	Blóðleysi, hlutleysiskyrningafæð Blóðflagnafæð, eitlakvilli
Innkirtlar Mjög algengar Algengar:	Vanstarfsemi skjaldkirtils [§] Ofvirkni skjaldkirtils [§] , karllegt útlit konu
Efnaskipti og næring Mjög algengar: Algengar:	Lystarleysi Hækkaðir þríglýseríðar í blóði [§] , þvagsýrudreyri, aukin matarlyst
Geðræn vandamál[§] Mjög algengar: Algengar:	Þunglyndi, tilfinningalegur óstöðugleiki, svefnleysi Sjálfsvígshugmyndir, árásgjörn viðbrögð, ringlun, hegðunartruflanir, uppnám, svefnganga, kvíði, taugaóstyrkur, svefntruflanir, óeðlilegar draumfarir, sinnuleysi
Taugakerfi[§] Mjög algengar: Algengar:	Höfuðverkur, sundl Ofhreyfni, skjálfti, raddtruflun, náladofi, skert snertiskyn, ofskynnæmi, skert einbeiting, svefnhöfði
Augu Algengar:	Tárubólga, augnverkur, óeðlileg sjón, tárakirtilskvilli
Æðar Algengar:	Húðroði, fölvi
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Algengar:	Andnað, hröð öndun, blóðnasir, hósti, nefstífla, erting í nefi, nefrennsli, hnerri
Meltingarfæri Mjög algengar: Algengar:	Niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkur Sár í munni, munnbólga með sárum, munnbólga, verkur hægra megin í efri hluta kviðarhols (RUQ pain), meltingartruflanir, tungubólga, vélindisbakflæði, endaparmskvilli, maga- og garnakvilli, hægðatregða, lausar hægðir, tannverkur, tannkvilli
Lifur og gall Algengar:	Óeðlileg lifrarstarfsemi
Húð og undirhúð Mjög algengar: Algengar:	Hárlos, útbrot Aukið ljósnæmi, dröfnuörðuútbrot, exem, þrymlabólur, húðkvilli, naglakvilli, mislitun húðar, kláði, þurr húð, roðapöt, mar, aukin svitamyndun
Stoðkerfi og stoðvefur Mjög algengar:	Liðverkir, vöðvaþrautir, verkur í stoðkerfi

Nýru og þvagfæri Algengar:	Ósjálfráð þvaglát, þvaglátskvilli, þvagleki
Æxlunarfæri og brjóst Algengar:	<u>Konur</u> : tíðaleysi, miklar tíðablæðingar, tíðatruflanir, leggangakvilli <u>Karlar</u> : verkur í eistum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Mjög algengar: Algengar	Bólga á stungustað, viðbrögð á stungustað, þreyta, kuldahrollur, hiti [§] , inflúensulík einkenni [§] , lasleiki, erting Brjóstverkur, slen, bjúgur, verkur á stungustað
Rannsóknaniðurstöður Mjög algengar:	Minnkaður vaxtarhraði (hæð og/eða þyngd minni en aldur segir til um) [§]
Áverkar og eitranir Algengar:	Sundurtætt húð

[§]Sjá kafla 4.4

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekki hafa komið fram tilfelli ofskömmtnunar sem leitt hafa til bráðra klínískra einkenna. Hins vegar, eins og á við um öll virk efni, er mælt með einkennabundinni meðferð með tíðum mælingum lífsmarka og nánú eftirliti með sjúklingi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: interferon alfa-2b, ATC flokkur: L03A B05.

IntronA er sæft, stöðugt efnasamband úr vel hreinsuðu interferon alfa-2b sem framleitt er með DNA-samrunaerfðatækni. Interferon alfa-2b framleitt með samrunaerfðatækni er vatnsleysanlegt prótein með mólþunga u.þ.b. 19.300 dalton. Það fæst með klónun á *E.coli*, sem hefur erfðafræðilega framleitt plasmíð, blandað með interferon alfa-2b-geini sem fengið er úr hvítum blóðkornum manna.

Virgni IntronA er skilgreind með alþjóðlegum einingum (a.e.), þar sem 1 mg af interferon alfa 2b-próteini framleitt með samrunaerfðatækni samsvarar $2,6 \times 10^8$ a.e. Alþjóðlegar einingar eru ákvarðaðar með því að bera saman virgni interferon alfa-2b sem framleitt er með samrunaerfðatækni og virgni interferons úr hvítum blóðkornum manna, samkvæmt alþjóðlegu viðmiði sem ákvarðað er af Alþjóðahellbrigðismálastofnuninni (WHO).

Interferon er fjölskylda af litlum próteinsameindum með mólþunga u.þ.b. 15.000-21.000 dalton. Þau eru framleidd og skilin frá frumum sem svar við veirusýkingum eða hinum ýmsu samtengdu og líffræðilegu efnum. Þrír mikilvægir flokkar af interferoni eru þekktir: alfa, beta og gamma. Þessir þrír aðalflokkar eru ekki einsleitir og geta innihaldið mismunandi tegundir sameinda af interferoni. Skilgreind hafa verið meira en 14 erfðafræðilega mismunandi alfa interferon úr mönnum. IntronA er flokkað sem interferon alfa-2b framleitt með samrunaerfðatækni.

Frumuvirgni interferons er þannig að það binst sértækum himnuviðtökum á frumuyfirborðinu. Interferon-viðtakar, sem einangraðir eru frá eitilfrumulínum (Daudi) úr mönnum, virðast vera mjög ósamhverf prótein. Þau sýna valhæfni hjá manna- en ekki músainterferoni, sem bendir til tegundarsértækni. Rannsóknir á öðrum interferonum hafa sýnt tegundarsértækni. Hins vegar eru vissar

apategundir, þ.e.a.s. Rhesus-apar, móttækilegar fyrir örvun vegna lyfhrifa við útsetningu fyrir mannainterferonum af gerð I.

Niðurstöður úr ýmsum rannsóknum benda til þess að þegar interferon hefur bundist frumuhimninni byrji flókið ferli innanfumuviðbragða, sem feli í sér virkjun vissra ensíma. Búast má við að þetta ferli sé að minnsta kosti að einhverju leyti ábyrgt fyrir margvíslegum viðbrögðum frumna við interferoni, þar á meðal hömlun á eftirmyndun veira í veirusmituðum frumum, bælingu á frumuskiptingu og þannig ónæmisbreytandi virkni eins og aukningar átvirkni áttfrumna og aukningar á sértækri eiturverkun eittfrumna á markfrumur. Einhver hluti þessarar virkni eða virknin í heild gæti átt þátt í meðferðaráhrifum interferons.

Í rannsóknum hefur komið fram að interferon alfa-2b sem framleitt er með samrunaerfðatækni hafði hamlandi áhrif á frumufjölgun, bæði í ræktunarkerfum þar sem notaðar voru frumur úr dýrum og mönnum og jafnframt í æxlum úr mönnum sem ígrædd voru í dýr. Það hefur sýnt verulega ónæmistemprandi virkni *in vitro*.

Interferon alfa-2b, framleitt með samrunaerfðatækni, hamlar einnig eftirmyndun veira *in vitro* og *in vivo*. Þrátt fyrir að þessi verkunarháttur raðbrigða interferon alfa-2b sé óþekktur virðist hann breyta efnaskiptum hýsilfrumunnar. Þessi verkun hamlar eftirmyndun veira eða, ef eftirmyndun á sér stað, kemur í veg fyrir að nýmyndaðar veirur komist út úr frumunni.

Langvinn lifrabólga B

Klínísk reynsla í dag gefur til kynna að sjúklingar sem eru áfram á interferon alfa-2b meðferð í 4-6 mánuði geta losnað við HBV-DNA í blóðvatni. Sést hafa batamerki á lifrarvef. Hjá fullorðnum sjúklingum, sem losna við HbeAg og HBV-DNA, sést greinileg lækkun á sjúkdóms- og dánartíðni.

Interferon alfa-2b (6 milljónir a.e./m² þrisvar í viku í 6 mánuði) hefur verið gefið börnum með langvinna virka lifrabólgu B. Ekki var hægt að sýna fram á verkun lyfsins vegna aðferðafræðilegra galla. Enn fremur minnkaði vaxtarhraði barna sem fengu interferon alfa-2b og nokkur tilfelli þunglyndis sáust.

Langvinn lifrabólga C hjá fullorðnum

Viðvarandi svörun næst hjá 47% fullorðinna sjúklinga sem fá samsetta meðferð með interferoni og ribavírini. Sýnt hefur verið fram á yfirburðaverkun með samsettri meðferð með pegýleruðu interferoni ásamt ribavírini (61% viðvarandi svörun fékkst í rannsókn sem gerð var með > 10,6 mg/kg skammti af ribavírini hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður, $p < 0,01$).

IntronA eitt og sér eða í samsettri meðferð með ribavírini hefur verið rannsakað í 4 slembuðum III. stigs klínískum rannsóknum á 2.552 sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem ekki höfðu fengið interferon áður. Í rannsóknunum var borin saman verkun með notkun IntronA eingöngu eða í samsettri meðferð með ribavírini. Verkun var skilgreind sem viðvarandi veirusvörun, 6 mánuðum eftir meðferðarlok. Hæfir sjúklingar til inntöku í þessar rannsóknir voru með langvinna lifrabólgu C sem staðfest var með jákvæðu HCV-RNA-pólýmerasakeðjuverkunarprófi (PCR) (> 100 eintök/ml), lifrarvefjasýni í samræmi við vefjafræðilega greiningu langvinnrar lifrabólgu án nokkurrar annarrar orsakar langvinnrar lifrabólgu og afbrigðilegu ALT-gildi í sermi.

IntronA var gefið í skammtinum 3 milljónir a.e. þrisvar í viku sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með ribavírini. Meirihluti sjúklinganna í þessum klínísku rannsóknum var meðhöndlaður í eitt ár. Öllum sjúklingunum var fylgt eftir í 6 mánuði til viðbótar eftir lok meðferðarinnar til að meta viðvarandi veirusvörun. **Tafla 3** sýnir hlutfall viðvarandi veirusvörunar eftir meðferðarhópum sem meðhöndlaðir voru í eitt ár með IntronA einu sér eða ásamt ribavírini (úr tveimur rannsóknum).

Samhliða gjöf IntronA og ribavírins jók verkun IntronA að minnsta kosti tvöfalt í meðferð við langvinnri lifrabólgu C hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð með IntronA áður. HCV-arfgerð og veirumagn við upphaf meðferðar eru þeir þættir sem vitað er að hafa áhrif á hlutfall svörunarinnar. Hækkad hlutfall svörunar í samsettri meðferð með IntronA og ribavírini, í samanburði við IntronA eitt sér, helst í gegnum alla undirflokkana. Hlutfallslegur ávinningur af samsettri meðferð

með IntronA og ríbavírini er einkum mikilvægur fyrir þá undirhópa sem erfiðast er að meðhöndla (arfgerð 1 og mikið veirumagn) (**tafla 3**).

Hlutfall meðferðarsvörunar jókst eftir því sem meðferðarhaldni var betri. Án tillits til arfgerðar var hlutfall viðvarandi svörunar hærra, 6 mánuðum eftir eins árs meðferð, hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með IntronA og ríbavírini og höfðu fengið $\geq 80\%$ af tilætlaðri meðferð en hjá þeim sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með IntronA og ríbavírini og höfðu fengið $< 80\%$ af tilætlaðri meðferð (56% á móti 32% í rannsókn C/I98-580).

Tafla 3 Hlutfall varanlegrar veirusvörunar með IntronA og ríbavírini (eins ár meðhöndlun) eftir arfgerð og veirumagni			
HCV-arfgerð	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Allar arfgerðir	16%	41%	47%
Arfgerð 1	9%	29%	33%
Arfgerð 1 ≤ 2 milljónir eintaka/ml	25%	33%	45%
Arfgerð 1 > 2 milljónir eintaka/ml	3%	27%	29%
Arfgerð 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 milljónir alþjóðlegra eininga 3 sinnum í viku)

I/R IntronA (3 milljónir alþjóðlegra eininga 3 sinnum í viku) + ríbavírin (1.000/1.200 mg/dag)

Sjúklingar sem samtímis eru HCV/HIV-sýktir:

Tvær rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum sem voru bæði sýktir af HIV og HCV. Á heildina litið kom í ljós í báðum rannsóknum að minni líkur voru á svörun hjá sjúklingum sem fengu IntronA ásamt ríbavírini en hjá sjúklingum sem fengu pegýlerað interferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Svörun við meðferðinni í báðum þessum rannsóknum er kynnt í **töflu 4**. Rannsókn 1 (RIBAVIC; P01017) var slembuð, fjölsetra rannsókn með 412 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem ekki höfðu fengið meðferð áður og voru einnig með HIV-sýkingu. Sjúklingum var skipt með slembivali og fengu annaðhvort pegýlerað interferon alfa-2b (1,5 $\mu\text{g/kg/viku}$) ásamt ríbavírini (800 mg/dag) eða IntronA (3 milljónir a.e. þrisvar í viku) ásamt ríbavírini (800 mg/dag) í 48 vikur með 6 mánaða eftirfylgni. Rannsókn 2 (P02080) var slembuð, einsetra rannsókn með 95 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður og voru einnig með HIV-sýkingu. Sjúklingum var skipt með slembivali og fengu annaðhvort pegýlerað interferon alfa-2b (100 eða 150 $\mu\text{g/viku}$, byggt á líkamspýngd) ásamt ríbavírini (800-1.200 mg/dag, byggt á líkamspýngd) eða IntronA (3 milljónir a.e. þrisvar í viku) ásamt ríbavírini (800 -1.200 mg/dag, byggt á líkamspýngd). Lengd meðferðarinnar var 48 vikur með 6 mánaða eftirfylgni, nema hjá sjúklingum sem sýktir voru af arfgerðum 2 eða 3 og með veirumagn < 800.000 a.e./ml (Amplicor) sem voru meðhöndlaðir í 24 vikur með 6 mánaða eftirfylgni.

Tafla 4 Viðvarandi veirusvörun flokkuð eftir arfgerð eftir samsetta meðferð með IntronA og ríbavírini og samsetta meðferð með pegýleruðu interferon alfa-2b og ríbavírini hjá sjúklingum með samhliða HCV- og HIV-sýkingu						
	Rannsókn 1¹			Rannsókn 2²		
	pegýlerað interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/viku) + ríbavírinn (800 mg)	IntronA (3 milljónir a.e. þrisvar í viku) + ríbavírinn (800 mg)	p-gildi ^a	pegýlerað interferon alfa-2b (100 eða 150 ^c µg/viku) + ríbavírinn (800-1.200 mg) ^d	IntronA (3 milljónir a.e. þrisvar í viku) + ríbavírinn (800-1.200 mg) ^d	p-gildi ^b
Allar	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Arfgerð 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Arfgerð 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

a: p-gildi byggt á Cochran-Mantel Haenszel kí-kvaðratprófi.

b: p-gildi byggt á kí-kvaðratprófi.

c: einstaklingar < 75 kg fengu 100 µg/viku pegýlerað interferon alfa-2b og einstaklingar > 75 kg fengu 150 µg/viku pegýlerað interferon alfa-2b.

d: skammtur ríbavírins var 800 mg hjá sjúklingum < 60 kg, 1.000 mg hjá sjúklingum 60-75 kg, og 1.200 mg hjá sjúklingum > 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.

Sjúklingar sem fengu bakslag

Samtals 345 sjúklingar, sem höfðu fengið bakslag eftir interferon alfa-meðferð, voru meðhöndlaðir í tveimur klínískum rannsóknum með IntronA-einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með ríbavírini. Með því að gefa ríbavírinn með IntronA allt að tífaldaðist verkun IntronA gegn langvinnri lifrabólgu C hjá þessum sjúklingum miðað við IntronA-einlyfjameðferð (48,6% á móti 4,7%). Þessi aukning á verkun hafði í för með sér minnkun á HCV í sermi (< 100 eintök/ml mælt með PCR), minnkun á lifrabólgu og kom ALT í eðlilegt horf. Þessar framfarir voru viðvarandi 6 mánuðum eftir meðferðarlok.

Upplýsingar um verkun til lengri tíma

Í stóra rannsókn voru skráðir 1.071 sjúklingar eftir meðferð í undanfarandi rannsókn með ópegýleruðu interferon alfa-2b eða ópegýleruðu interferon alfa-2b/ríbavírini til að meta endingu varanlegrar veirusvörunar og áhrif áframhaldandi neikvæðrar veirusvörunar á klíniska útkomu. 462 sjúklingum var fylgt eftir í a.m.k. 5 ár og aðeins 12 fengu bakslag af þeim 492, sem voru með viðvarandi svörun. Kaplan-Meier-mat á áframhaldandi viðvarandi svörun í 5 ár hjá öllum sjúklingum er 97% með 95% bil á milli villumarka [95%, 99%].

Viðvarandi veirusvörun eftir meðferð við langvinnri lifrabólgu C-veiru með ópegýleruðu interferon alfa-2b (með eða án ríbavírins) leiðir til langvarandi úthreinsunar veirunnar sem leiðir til upprætingar sýkingar í lifur og klíníks „bata“ langvinnrar lifrabólgu C-veirusýkingar. Þetta kemur þó ekki í veg fyrir lifrarkvilla hjá sjúklingum með skorpulífur (að meðtöldu lifrarkrabbameini).

Langvinn lifrabólga C hjá börnum og unglingum

Þrjár klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum og unglingum. Tvær með hefðbundnu interferoni og ríbavírini og ein með pegýleruðu interferoni og ríbavírini. Minni líkur voru á svörun hjá sjúklingum sem fengu IntronA ásamt ríbavírini heldur en hjá sjúklingum sem fengu pegýlerað interferon alfa-2b og ríbavírinn.

Börn og unglingar 3-16 ára með langvinna lifrabólgu C án lifrabilunar og greinanlegt HCV-RNA (metið á rannsóknarstofu með því að nota RT-PCR-próf) tóku þátt í tveimur fjölsetra rannsóknum og

fengu 3 milljónir a.e./m² af IntronA þrisvar í viku auk 15 mg/kg af ríbavírini á dag í 1 ár og síðan 6 mánaða eftirfylgni eftir meðferð. Alls tóku 118 sjúklingar þátt: 57% drengir, 80% hvítir og 78% með arfgerð 1,64% ≤ 12 ára aldri. Þýðið sem tók þátt samanstóð aðallega af börnum með væga til miðlungsalvarlega lifrabólgu C. Í þessum tveimur fjölsetra rannsóknunum voru tölur um viðvarandi veirusvörun hjá börnum og unglingum svipaðar því sem gerist hjá fullorðnum. Vegna skorts á upplýsingum í þessum tveimur fjölsetra rannsóknum hjá börnum með alvarlega framrás sjúkdómsins, og vegna hugsanlegra aukaverkana, verður að íhuga gaumgæfilega ávinning/áhættu af samsettri meðferð með ríbavírini og interferon alfa-2b hjá þessum hópi (sjá kafla 4.1, 4.4 og 4.8).

Rannsóknarniðurstöður eru teknar saman í **töflu 5**.

Tafla 5 Varanleg veirusvörun hjá börnum og unglingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður	
	IntronA 3 milljónir a.e./m², 3 sinnum í viku + ríbavírinn 15 mg/kg/dag
Heildarsvörun ^a (n=118)	54 (46%)*
Arfgerð 1 (n=92)	33 (36%)*
Arfgerð 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

*Fjöldi (%) sjúklinga

a. Skilgreint sem HCV-RNA undir greiningarmörkum með því að nota RT-PCR próf byggt á rannsókn við lok meðferðar og á eftirfylgnitíma

Upplýsingar um verkun til lengri tíma

Eftir meðferð með interferoni í hefðbundnum fjölsetra rannsóknum tóku 97 börn með langvinna lifrabólgu C þátt í fimm ára langtíma-, áhorfs-, eftirfylgnirannsókn. Sjötíu prósent (68/97) af öllum þátttakendum luku rannsókninni og af þeim voru 75% (42/56) með viðvarandi veirusvörun. Tilgangur rannsóknarinnar var að meta árlega varanleika veirusvörunar og áhrif áframhaldandi neikvæðrar veirusvörunar á klínískar niðurstöður hjá sjúklingum sem voru með viðvarandi veirusvörun 24 vikum eftir lok 48 vikna meðferðar með interferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Öll börnin, að einu undanskildu, viðhéldu varanlegri veirusvörun út langtímaeftirfylgnitímabilið, eftir lok meðferðar með interferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Kaplan-Meier mat á áframhaldandi varanlegri veirusvörun í 5 ár er 98% með [95% öryggisbili, 95%-100%] hjá börnum sem fengu interferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Auk þess voru 98% (51/52) þeirra sem voru með eðlileg ALT-gildi eftir 24 vikna eftirfylgni enn með eðlileg ALT-gildi í síðustu heimsókn.

Viðvarandi veirusvörun eftir meðferð með ópegýleruðu interferon alfa-2b ásamt ríbavírini við langvinnri lifrabólgu C leiðir til langvarandi úthreinsunar veirunnar sem leiðir til upprætingar sýkingar í lifur og klíníks „bata“ langvinnrar lifrabólgu C. Þetta kemur þó ekki í veg fyrir lifrarkvilla hjá sjúklingum með skorpulifur (m.a. lifrarkrabbamein).

Niðurstöður úr klínískum rannsóknum með pegýleruðu interferon alfa-2b og ríbavírini

Börn og unglingar 3 til 17 ára með langvinna lifrabólgu C, án lifrabilunar og greinanlegt HCV-RNA, tóku þátt í fjölsetra rannsókn og fengu peginterferon alfa-2b 60 µg/m² og ríbavírinn 15 mg/kg á dag einu sinni í viku í 24 eða 48 vikur miðað við HCV-arfgerð og veirumagn við upphaf meðferðar. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í 24 vikur eftir lok meðferðar. Alls voru 107 sjúklingar meðhöndlaðir, þar af voru 52% kvenkyns, 89% af hvítum kynstofni, 67% með HCV-arfgerð 1 og 63% < 12 ára. Meirihluti rannsóknarþýðis var börn með væga eða miðlungsalvarlega lifrabólgu C. Vegna skorts á upplýsingum varðandi börn með alvarlega framrás sjúkdómsins og hugsanlegra aukaverkana, verður að íhuga gaumgæfilega ávinning/áhættu af samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b ásamt ríbavírini hjá þessum hópi (sjá samantekt á eiginleikum peginterferon alfa-2b og ríbavírins, kafla 4.4).

Rannsóknarniðurstöður eru teknar saman í **töflu 6**.

Tafla 6 Viðvarandi veirusvörun ($n^{a,b}$ (%)) hjá börnum og unglingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður, eftir arfgerð og meðferðarlengd – Allir þátttakendur $n = 107$		
	24 vikur	48 vikur
Allar arfgerðir	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Arfgerð 1	-	38/72 (53%)
Arfgerð 2	14/15 (93%)	-
Arfgerð 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Arfgerð 4	-	4/5 (80%)

a: Svörun við meðferð var skilgreind sem ógreinanlegt HCV-RNA 24 vikum eftir meðferð, lægri greiningarmörk = 125 a.e./ml.

b: n = fjöldi sjúklinga sem svara meðferð/fjöldi sjúklinga með ákveðna arfgerð og áætluð meðferðarlengd.

c: sjúklingar með arfgerð 3 og lítið veirumagn (< 600.000 a.e./ml) fengu 24 vikna meðferð en þeir sem voru með arfgerð 3 og mikið veirumagn (≥ 600.000 a.e./ml) fengu 48 vikna meðferð.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf IntronA voru rannsökuð hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum eftir gjöf 5 milljóna a.e./m² og 10 milljóna a.e. undir húð í einum skammti, og 5 milljóna a.e./m² í vöðva og sem 30 mínútna innrennsli í æð. Meðalsermisþéttni interferons eftir inndælingu undir húð og í vöðva var sambærilegur. Hámarksþéttni í sermi (C_{max}) varð 3-12 klst. eftir lægri skammtinn og 6-8 klst. eftir hærri skammtinn. Helmingunartími brotthvarfs interferons-inndælingar var annars vegar 2-3 klst. og hins vegar 6-7 klst. Sermisþéttningar undir greinanlegum mörkum eftir annars vegar 16 klst. og hins vegar 24 klst. Bæði þegar lyfið var gefið undir húð og í vöðva var aðgengi meira en 100%.

Eftir að lyfið var gefið í bláæð varð hámarksþéttni interferons í sermi (135-273 a.e./ml) í lok innrennslis en síðan lækkaði hún aðeins hraðar en þegar lyfið var gefið undir húð eða í vöðva og lyfið var ógreinanlegt 4 klst. eftir innrennslið. Helmingunartími brotthvarfs var u.þ.b. 2 klst.

Interferon var ekki merkjanlegt í þvagi eftir gjöf þess undir húð, í vöðva eða í æð.

Rannsóknir á hlutleysandi þætti gegn interferoni hafa verið gerðar á sermissýnum frá sjúklingum sem fengu IntronA í klínískum rannsóknum sem Schering-Plough hafði eftirlit með. Hlutleysandi þáttur gegn interferoni er mótefni sem gerir interferon óvirkt gegn veirum. Tíðni hlutleysandi þátta, sem koma fram hjá krabbameinssjúklingum sem voru meðhöndlaðir, var 2,9% og hjá lifrabólgujúklingum 6,2%. Títer sem greindist var lágur í næstum öllum tilfellum og hefur almennt ekki tengst minnkun svörunar eða sjálfsnæmiskvillum. Hjá sjúklingum með lifrabólgu kom ekki fram minnkun svörunar sem augljóslega mætti rekja til lágs títers.

Börn og unglingar

Yfirlit yfir lyfjahvörf fyrir IntronA stungulyf og ríbavírín-hylki hjá börnum og unglingum með langvinna lifrabólgu C, eftir endurtekna skammta hjá börnum milli 5 og 16 ára aldurs má sjá í **töflu 7**. Lyfjahvörf IntronA og ríbavíríns (staðalskammtur) eru svipuð hjá fullorðnum og börnum og unglingum.

Tafla 7 Meðaltal (% CV) lyfjahvarfaviðmiðana við endurtekna skammta IntronA og ríbavírín-hylkja fyrir börn og unglinga með langvinna lifrabólgu C		
Breyta	Ríbavírín 15 mg/kg/dag í 2 aðskildum skömmtum ($n = 17$)	IntronA 3 millj. a.e./m ² 3 sinnum í viku ($n = 54$)
T_{max} (klst.)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Greinileg úthreinsun l/klst./kg	0,27 (27)	Ekki gerð

*AUC₁₂ (ng/klst./ml) fyrir ríbavírín; AUC₀₋₂₄ (a.e./klst./ml) fyrir IntronA

Flutningur yfir í sæðisvökva:

Rannsað hefur verið hvort ríbavírinn berist með sæði. Þéttni ríbavírins í sæðisvökva er u.þ.b. tvöfalt hærri en þéttni þess í sermi. Hins vegar hefur altæk útsetning fyrir ríbavírini hjá kvenkyns maka eftir samfarir við sjúkling á meðferð verið metin og er ákaflega takmörkuð samanborið við meðferðarþéttni ríbavírins í plasma.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gerðar hafa verið rannsóknir á eiturverkun á dýr þrátt fyrir að almennt sé viðurkennt að interferon sé tegundarsértækt. Engar vísbendingar um eiturverkanir komu fram hjá músum, rottum og kaninum eftir inndælingar í þrjá mánuði með manna- interferon alfa-2b, sem framleitt er með samrunaerfðatækni. Engar markverðar eiturverkanir komu fram hjá cynomolgus-öpum eftir að þeim var gefið 20×10^6 a.e./kg/dag í þrjá mánuði. Sýnt var fram á eiturverkanir hjá öpum eftir gjöf 100×10^6 a.e./kg/dag í 3 mánuði.

Í rannsóknum á notkun interferons hjá primötum, sem ekki voru menn, kom fram afbrigðilegur tíðahringur (sjá kafla 4.4).

Niðurstöður æxlunarrannsókna á dýrum sýna að interferon alfa-2b, sem framleitt er með samrunaerfðatækni, veldur ekki vansköpun hjá rottum eða kaninum, og hafði ekki skaðleg áhrif á meðgöngu, fósturþroska eða æxlunargetu afkomenda rotta sem voru meðhöndlaðar. Komist hefur fram að interferon alfa-2b veldur fósturláti hjá *Macaca* múlöttum (rhesus-öpum) eftir gjöf á 90 og 180 földum ráðlögðum skammti í vöðva, eða eftir 2 milljónir a.e./m² undir húð. Fósturlát varð í öllum skammtahópnum (7,5 milljónir, 15 milljónir og 30 milljónir a.e./kg), og var tölfræðilega marktækt samanborið við niðurstöður úr meðal- og háskammtahópnum (samsvarandi 90 og 180 földum ráðlögðum skammti í vöðva eða skammtinum 2 milljónum a.e./m² undir húð). Stórir skammtar af öðrum gerðum alfa og beta interferons eru þekktir fyrir að valda, skammtaháð, áhrifum sem koma í veg fyrir egglos og valda fósturláti hjá Rhesus- öpum. Í rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum interferon alfa-2b komu engar aukaverkanir í ljós.

IntronA og ríbavírinn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á ungum dýrum til að kanna áhrif meðferðar með interferon alfa-2b á vöxt, þroska, kynþroska og atferli. Forklínískar rannsóknir á eitrunarverkunum hjá ungviði hafa sýnt minni háttar, skammtaháða heildarvaxtarskerðingu hjá nýfæddum rottuungum sem fengu ríbavírinn (sjá kafla 5.3 í samantekt á eiginleikum RebetoL ef gefa á IntronA í samsettri meðferð með ríbavírini).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tvínatríumfosfat vatnsfrítt
Natríumtvíhýdrogenfosfateinhýdrat
Edetattvínatríum
Natríumklóríð
Mekresól
Pólýsorbát 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

18 mánuðir.

Innan geymsluþolstímans má geyma lausnina við 25°C eða lægri hita í allt að sjö daga fyrir notkun ef þess þarf vegna flutninga. IntronA má setja aftur í kæli hvenær sem er innan þessa sjö daga tímabils.

Ef lyfið er ekki notað innan þessa sjö daga tímabils má ekki setja það aftur í kæli til geymslu, farga verður lyfinu.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

0,5 ml af lausn (samsvarandi 5 milljónum a.e.) er í stakskammtahettuglasi (gler, tegund 1) með tappa (halóbútýlgúmmí) í smelluinnsigli (ál) með hettu (pólýprópýlen).

IntronA er fáanlegt sem:

- Pakkning með 1 hettuglasi
- Pakkning með 1 hettuglasi, 1x1 ml sprautu, 1 sprautunál og 1 hreinsipurrku
- Pakkning með 6 hettuglösum, 6x1 ml sprautum, 6 sprautunálum og 6 hreinsipurrkum
- Pakkning með 12 hettuglösum, 12x1 ml sprautum, 12 sprautunálum og 12 hreinsipurrkum

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðsettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ekki eiga öll lyfjaform og styrkleikar við fyrir sumar ábendingar. Vinsamlega gætið þess að velja viðeigandi lyfjaform og styrkleika.

Gefa má IntronA stungu- eða innrennslislyf, lausn strax eftir að viðeigandi magn hefur verið dregið með sæfðri sprautu upp úr hettuglasinu.

Ítarlegar leiðbeiningar um hvernig á að gefa lyfið undir húð fylgja fylgiseðli (sjá „Hvernig á að gefa sjálfum sér IntronA“).

Blöndun IntronA til innrennslis: Lyfið til innrennslis verður að blanda rétt fyrir notkun. Nota má hvaða stærð sem er af hettuglasi til að mæla réttan skammt; samt sem áður má endanlegur styrkur interferons í natríumklóríðlausninni ekki vera minni en 0,3 milljónir a.e./ml. Viðeigandi skammtur af IntronA er dreginn úr hettuglasinu/(-glösum) og bætt út í 50 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar í PVC-poka eða glerflösku fyrir inngjöf í bláæð, og lyfið gefið á 20 mínútum.

Ekki má gefa annað lyf með IntronA í innrennsli.

Eins og við á um öll lyf til inndælingar á að skoða IntronA, stungu- eða innrennslislyf, lausn, með tilliti til agna og mislitunar, áður en lyfið er gefið. Lausnin á að vera tær og litlaus.

Farga skal öllum lyfjaleifum eftir að skammtur hefur verið dreginn upp, í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 9. mars 2000
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 9. mars 2010

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

IntronA 10 milljónir a.e./ml stungu- eða innrennslislyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas af stungu- eða innrennslislyfi, lausn, inniheldur 10 milljónir a.e. af raðbrigða interferon alfa-2b, framleitt með rDNA-erfðatækni í *E.coli* með samrunaerfðatækni í 1 ml af lausn.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungu- eða innrennslislyf, lausn.

Tær og litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Langvinn lifrabólga B

Meðhöndlun fullorðinna sjúklinga sem eru með langvinna lifrabólgu B, sem hafa merki um lifrabólgu B veirufjölgun (jákvæðir fyrir DNA lifrabólgu B veiru (HBV-DNA) og mótefnisvaka lifrabólgu B (HBeAg)), hækkaðan alanínamínótransferasa (ALT) og vefjafræðilega staðfesta virka lifrabólgu og/eða skorpulífur.

Langvinn lifrabólga C

Áður en meðferð með IntronA hefst skal huga að niðurstöðum úr klínískum rannsóknum þar sem IntronA er borið saman við pegýlrað interferon (sjá kafla 5.1).

Fullorðnir sjúklingar

IntronA er ætlað til meðhöndlunar á fullorðnum sjúklingum sem eru með langvinna lifrabólgu C með hækkaða transamínasa án lifrabólgu og eru jákvæðir með tilliti til RNA lifrabólgu C veiru (HCV-RNA) (sjá kafla 4.4).

Best er að nota IntronA við þessari ábendingu í samsettri meðferð með ríbavírini.

Börn 3 ára og eldri og unglingar

IntronA er ætlað til notkunar í samsettri meðferðaráætlun með ríbavírini til meðferðar á börnum 3 ára og eldri og unglingum með langvinna lifrabólgu C sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður, án lifrabólgu og eru HCV-RNA-jákvæðir.

Mikilvægt er að hafa í huga þegar ákveðið er að fresta ekki meðferð til fullorðinsára að samsett meðferð olli vaxtarskerðingu sem, hjá sumum sjúklingum, leiddi til minni endanlegrar fullorðinshæðar.

Ákvörðun um að hefja meðferð skal metin í hverju tilfelli fyrir sig (sjá kafla 4.4).

Hárfrumuhvítblæði

Meðhöndlun sjúklinga með hárfurumhvítblæði.

Langvinnt kyrningahvítblæði

Einlyfjameðferð

Meðhöndlun fullorðinna sjúklinga með Filadelfíulitnings eða bcr/abl-tilfærslu jákvætt langvinnt kyrningahvítblæði.

Klínísk reynsla sýnir að meirihluti meðhöndlaðra sjúklinga nær meiri/minni blóð- og frumusvörun. Meiri háttar frumusvörun er skilgreind sem $< 34\%$ Ph+kyrningafrumur í beinmerg, en minni háttar svörun er $\geq 34\%$, en $< 90\%$ Ph+frumur í beinmerg.

Samsett meðferð

Sýnt hefur verið fram á að samsett meðferð með interferon alfa-2b og cýtarabíni (Ara-C) fyrstu 12 mánuði meðhöndlunarinnar, hækkar marktækt hlutfall meiri háttar frumusvarana og lengir marktækt heildarlífun eftir 3 ár miðað við meðferð með interferon alfa-2b eingöngu.

Mergæxli

Sem viðhaldsmeðferð sjúklinga sem hafa náð einhverjum bata (meira en 50% lækun mergæxlispróteína) eftir fyrstu lyfjameðferð.

Klínísk reynsla í dag gefur til kynna að viðhaldsmeðferð með interferon alfa-2b lengir tímann sem sjúklingur er í jafnvægi (plateau phase); en ekki hefur verið fullkomlega sýnt fram á áhrif á heildarlífun.

Hnúttótt eitilfrumukrabbamein (Follicular lymphoma)

Meðhöndlun á hnúttóttu eitilfrumukrabbameini með mikilli æxlisbyrði (high tumour-burden follicular lymphoma) ásamt viðeigandi lyfjameðferð, svo sem CHOP- meðferð. Æxlisbyrði er skilgreind sem mikil ef fram kemur eitt af eftirfarandi einkennum: Stórt æxli (> 7 cm), a.m.k. 3 eitlasvæði (hvert > 3 cm), almenn einkenni (þyngdartap $> 10\%$, hiti $> 38^\circ\text{C}$ í meira en 8 daga, eða nætursviti), mikil stækkun miltans, meiri háttar þrengingar- og þrýstingseinkenni á líffæri, æxlisvöxtur í augntótt eða í epidural svæði, vessakennd vökvasöfnun eða hvítblæði.

Silfurfrumuæxli (carcinoid tumour)

Meðhöndlun á silfurfrumuæxlum með meinvörpum í eitlum eða lifur og heilkenni silfurfrumuæxlis.

Illkynja sortuæxli

Viðbótar meðhöndlun sjúklinga, sem eru einkennalausir eftir skurðaðgerð en eru í mikilli hættu á endurvexti æxlis, t.d. sjúklingar með eitlameinvörp sem eru að koma fram í fyrsta skipti eða endurtekin (klínísk eða meinafræðileg) eitlameinvörp.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir sem er sérfræðingur í meðhöndlun sjúkdómsins skal hefja meðferðina.

Ekki eiga öll lyfjaform og styrkleikar við fyrir sumar ábendingar. Velja á viðeigandi lyfjaform og styrkleika.

Ef aukaverkanir koma fram meðan á meðferð með IntronA stendur verður að breyta skammtinum eða gera tímabundið hlé á meðferð þar til aukaverkanir eru gengnar yfir. Ef aukaverkanir verða viðvarandi eða endurtekið óþol kemur fram þrátt fyrir að skammti hafi verið breytt, eða ef sjúkdómurinn versnar, skal hætta meðferð með IntronA. Þegar lyfið er gefið til viðhaldsmeðferðar undir húð getur læknirinn ákveðið hvort sjúklingurinn sprauti sig sjálfur.

Langvinn lifrabólga B

Ráðlagður skammtur er frá 5 milljónum a.e. til 10 milljóna a.e., gefinn þrisvar í viku undir húð (annan hvern dag), í 4-6 mánuði.

Skammturinn skal minnkaður um 50% ef einhver truflun verður á blóðhag (hvít blóðkorn $< 1.500/\text{mm}^3$, kyrningar $< 1.000/\text{mm}^3$, blóðflögur $< 100.000/\text{mm}^3$). Stöðva verður meðferðina ef um er að ræða alvarlega hvítfrumnaþæði ($< 1.200/\text{mm}^3$), alvarlega hlutleysiskyrningaþæði ($< 750/\text{mm}^3$) eða alvarlega blóðflagnaþæði ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Fyrir alla sjúklinga gildir að ef ekki sjást nein batamerki með tilliti til HBV-DNA í blóði eftir þriggja til fjögurra mánaða meðferð (með hámarksskammti sem þolist), skal hætta meðferð með IntronA.

Langvinn lifrabólga C

Fullorðnir

Hjá fullorðnum er gefinn 3 milljónir a.e.skammtur af IntronA þrisvar í viku undir húð (annan hvern dag), hvort sem lyfið er gefið eitt sér eða með ribavírini.

Börn 3 ára og eldri og unglingar

3 milljónir a.e./m² af IntronA er gefið undir húð 3 sinnum í viku (annan hvern dag) í samsettri meðferð með ribavírinn-hylkjum eða -mixtúru, lausn í tveimur aðskildum skömmtum á dag með mat (að morgni og að kvöldi).

(Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ribavírinn-hylki varðandi skammta þess og leiðbeiningar um breytingar skammta þegar það er gefið í samsettri meðferð. Fyrir börn sem vega < 47 kg eða geta ekki gleypt hylki, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ribavírinn-mixtúru, lausn).

Sjúklingar (fullorðnir) sem fengið hafa bakslag

IntronA er gefið með ribavírini. Mælt er með að sjúklingar séu meðhöndlaðir með IntronA og ribavírini í 6 mánuði og byggist það á niðurstöðum klínískra rannsókna, en gögn úr þeim liggja fyrir eftir 6 mánaða meðferð.

Sjúklingar (fullorðnir) sem hafa ekki áður fengið lyfið

Verkun IntronA eykst ef það er gefið með ribavírini. IntronA skal gefa eitt sér einkum í þeim tilfellum þegar sjúklingar sýna óþol eða einhverja aðra frábendingu gegn ribavírini.

- IntronA gefið með ribavírini

Mælt er með að sjúklingar séu meðhöndlaðir í að minnsta kosti 6 mánuði með IntronA og ribavírini, og byggir það á klínískum rannsóknum þar sem upplýsingar liggja fyrir eftir 12 mánaða meðferð.

Halda ætti meðferð áfram í aðra 6 mánuði (þ.e. alls í 12 mánuði) hjá sjúklingum sem eru með neikvætt HCV-RNA eftir 6 mánaða meðferð og með veirufurumugerð 1 (eins og kom fram í sýni fyrir meðferð) og mikið veirumagn fyrir meðferð.

Íhuga skal aðra neikvæða þætti (aldur > 40 ára, karlmaður, bandvefsaukning) þegar lengja á meðferðina í 12 mánuði.

Sjúklingar, sem mynduðu enga veirusvörun eftir 6 mánaða meðferð í klínískum rannsóknum (HCV-RNA ómælanlegt), fengu ekki viðvarandi veirusvörun (HCV-RNA ómælanlegt 6 mánuðum eftir að meðferð lauk).

- IntronA gefið eitt sér

Ákjósanleg lengd meðferðar með IntronA einu sér hefur ekki ennþá verið ákveðin en mælt er með 12-18 mánaða meðferð.

Mælt er með að meðhöndla sjúklinga með IntronA einu sér í 3-4 mánuði en þá er ástand HCV-RNA athugað. Meðferð skal haldið áfram hjá sjúklingum með neikvætt HCV-RNA.

Sjúklingar (börn og unglingar) sem hafa ekki áður fengið lyfið

Öryggi og verkun IntronA í samsettri meðferð með ribavírini hefur verið rannsökuð hjá börnum og unglingum sem ekki hafa áður verið í meðferð við langvinnri lifrabólgu C.

Meðferðarlengd hjá börnum og unglingum

- Arfgerð 1: Ráðlögð meðferðarlengd er eitt ár. Mjög ólíklegt er að sjúklingar án veirusvörunar eftir 12 vikur nái viðvarandi veirusvörun (neikvætt forspárgildi 96%). Því er ráðlagt að börn og unglingar sem fá samsetta meðferð með IntronA/ribavírini hætti á meðferð ef HCV-RNA-gildi í viku 12 hafa lækkað um < 2 log₁₀ miðað við gildi fyrir meðferð eða ef HCV-RNA er mælanlegt í 24. meðferðarviku.
- Arfgerð 2/3: Ráðlögð meðferðarlengd er 24 vikur.

Hárfrumuhvítblæði

Ráðlagður skammtur er 2 milljónir a.e./m² gefinn undir húð þrisvar í viku (annan hvern dag) bæði fyrir sjúklinga sem eru án milta og þeirra sem eru með það. Flestir sjúklingar, sem eru með hárfrumuhvítblæði, geta sýnt batamerki í einu eða fleiri blóðfrumugildum innan 1-2 mánaða meðferðar með IntronA. Það getur tekið 6 mánuði eða lengur að einhver bati sjáist í öllum blóðfrumugildum (blóðrauða, kyrringafjölda, blóðflagnafjölda). Þessum skammti er haldið óbreyttum, nema ef sjúkdómurinn versnar, eða ef upp kemur alvarlegt óþol.

Langvinnt kyrringahvítblæði

Ráðlagður skammtur af IntronA er 4-5 milljónir a.e./m² gefinn daglega undir húð. Nokkrir sjúklingar hafa sýnt batamerki eftir daglega gjöf IntronA 5 milljóna a.e./m² undir húð ásamt cýtarabíni (Ara-C) 20 mg/m² sem var gefið daglega undir húð í 10 daga á mánuði (upp í hámarksdagskammt 40 mg/dag). Þegar fjöldi hvítkorna er í lagi ætti að gefa hámarks þolanlegan skammt IntronA (4-5 milljónir a.e./m² daglega) til að halda sjúkdómnum niðri.

Hætta skal meðferð eftir 8-12 vikur ef ekki hafa komið fram að minnsta kosti einhver batamerki með tilliti til blóðs eða klínískt mikilvæg frumufækkun.

Mergæxli

Viðhaldsmeðferð

Sjúklingi, sem er í jafnvægi (meira en 50% lækkun á mergæxlispróteinum) og hefur fengið byrjunarlyfjameðferð, má gefa interferon alfa-2b eitt sér undir húð í skammtinum 3 milljónir/m² þrisvar í viku (annan hvern dag).

Hnúttótt eitilfrumukrabbamein (Follicular lymphoma)

Sem viðbótarlyfjameðferð má gefa interferon alfa-2b undir húð í skammti sem nemur 5 milljónum a.e. þrisvar í viku (annan hvern dag) í 18 mánuði. Mælt er með CHOP-líkri lyfjameðferð, en klínísk reynsla hefur einungis fengist með CHVP (blanda af cýklófosfamíði, doxórúbisíni, tenipósíði og prednisoloni).

Silfurfrumuæxli (carcinoid tumour)

Venjulegur skammtur er 5 milljónir a.e. (3-9 milljónir a.e.) gefinn undir húð þrisvar í viku (annan hvern dag). Sjúklingar með sjúkdóminn á háu stigi geta þurft 5 milljónir a.e. á dag. Gera skal hlé á meðferð meðan á uppskurði stendur og á eftir. Halda má meðferð áfram, eins lengi og sjúklingur svarar meðferð með interferon alfa-2b.

Illkynja sortuæxli

Sem upphafsmeðferð er interferon alfa-2b gefið í æð í skammtinum 20 milljónir a.e./m² daglega 5 daga vikunnar í 4 vikur; skammtinum af interferoni alfa-2b er blandað saman við natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stingulyf, lausn, og gefinn með innrennsli í 20 mínútur (sjá kafla 6.6). Ráðlagður viðhaldsskammtur er 10 milljónir a.e./m² gefinn þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð, í 48 vikur.

Ef alvarlegar aukaverkanir koma fram meðan á meðferð með interferon alfa-2b stendur, sérstaklega ef kyrringar falla niður fyrir 500/mm³ eða alanínámínótransferasi/aspartatamínótransferasi (ALT/AST) fer fimmfalt yfir efri mörk eðlilegra gilda, verður að gera tímabundið hlé á meðferðinni þar til aukaverkanir eru afstaðnar. Meðferðina með interferon alfa-2b skal hefja aftur með 50% af áður gefnum skammti. Ef óþolið helst áfram eftir að skammtur hefur verið aðlagður, eða ef kyrringahlutfall fellur niður fyrir 250/mm³ eða ALT/AST fer tífalt yfir efri mörk eðlilegra gilda, skal hætta meðferð með interferoni alfa-2b.

Þrátt fyrir að kjörskammtur (lágmarksskammtur) til að ná fullum klínískum ávinningi séu óþekktur, verður að gefa sjúklingum ráðlagðan skammt til að ná sem bestum árangri en minnka skammt eins og lýst er ef til eiturvekana kemur.

IntronA má gefa hvort sem er í gler- eða einnota plastsprautu.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Saga um alvarlegan hjartasjúkdóm, t.d. ómeðhöndluð hjartabilun, nýlegt hjartaáfall, alvarlegar hjartsláttartruflanir.
- Alvarleg nýrna- eða lifrabilun, þar með talin bilun sem meinvörp orsaka.
- Flogaveiki og/eða skert starfsemi miðtaugakerfisins (sjá kafla 4.4).
- Langvinn lifrabólga með skorpulífur.
- Langvinn lifrabólga hjá sjúklingum sem verið er að meðhöndla eða hafa nýlega verið meðhöndlaðir með ónæmisbælandi lyfjum, þó ekki skammtímameðferð með barksterum.
- Sjálfsnæmislifrabólga eða saga um annan sjálfsnæmissjúkdóm. Sjúklingur með ígrætt líffæri sem er á ónæmisbælandi meðferð.
- Skjaldkirtilssjúkdómur sem fyrir er, nema að honum sé haldið niðri með hefðbundinni meðferð.
- Samsett meðferð með IntronA og telbivúdíní.

Börn og unglingar

- Alvarlegur geðsjúkdómur eða saga um slíkt, einkum alvarlegt þunglyndi, sjálfsvígshugleiðingar eða sjálfsvígstilraunir.

Samsett meðferð með ríbavírini

Athuga skal einnig samantekt á eiginleikum ríbavírins ef gefa á sjúklingum með langvinna lifrabólgu C IntronA með ríbavírini.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Geðræn vandamál og truflanir í miðtaugakerfi

Alvarleg áhrif á miðtaugakerfið, einkum þunglyndi, sjálfsvígshugleiðingar og sjálfsvígstilraunir hafa sést hjá nokkrum sjúklingum meðan á samsettri meðferð með IntronA stendur og jafnvel eftir að meðferð hefur verið hætt, aðallega fyrstu 6 mánuði eftirfylgnitímabilsins. Hjá börnum og unglingum sem voru í meðferð með IntronA ásamt ríbavírini var tilkynnt oftast um sjálfsvígshugleiðingar eða sjálfsvígstilraunir en hjá fullorðnum sjúklingum (2,4% á móti 1%) meðan á meðferð stóð og í 6 mánaða eftirfylgni meðferðar. Eins og fullorðnir sjúklingar fundu börn og unglingar fyrir öðrum geðrænum aukaverkunum (t.d. þunglyndi, tilfinningasveiflum og svefnhöfða). Önnur einkenni frá miðtaugakerfi þ.m.t. árásgirni (sem beinist stundum gegn öðrum eins og manndrápshugleiðingar), geðhvörf, oflæti, ringlun og breytingar á geðslagi, hafa sést eftir gjöf alfa interferons. Fylgjast skal vandlega með merkjum um geðtruflanir hjá sjúklingum. Ef slík einkenni koma fram verður meðferðarlæknir að hafa í huga hversu alvarlegar þessar aukaverkanir geta verið og íhuga þörf á viðeigandi meðferð. Ef geðræn einkenni verða viðvarandi eða versna, eða ef vart verður við sjálfsvígs- eða manndrápshugleiðingar, er mælt með að meðferð með IntronA verði stöðvuð, fylgst verði með sjúklingi og geðlæknir grípi inn í ef þess gerist þörf.

Sjúklingar með alvarleg geðræn vandamál eða sögu um slíkt:

Ef meðferð með interferon alfa-2b er talin nauðsynleg fyrir fullorðna sjúklinga með alvarleg geðræn vandamál eða sögu um slíkt, skal einungis hefja meðferð eftir að hafa gert viðeigandi sjúkdómsgreiningu og meðferðaráætlun á geðræna vandamálinu.

Ekki er mælt með notkun interferon alfa-2b hjá börnum og unglingum með alvarleg geðræn vandamál, eða sögu um slíkt (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar sem nota/misnota vímuefni:

HCV-sýktir sjúklingar, sem eru háðir vímuefnum (áfengi, kannabis o.s.frv.), eru í aukinni hættu á að fá geðraskanir eða að geðræn vandamál sem fyrir eru versni við meðferð með alfa interferoni. Ef meðferð með alfa interferoni er talin nauðsynleg hjá þessum sjúklingum þarf að meta vandlega hvort þeir séu með geðraskanir og hvort hugsanlegt sé að þeir noti önnur vímuefni og meðhöndla þá á fullnægjandi hátt áður en meðferð er hafin. Ef nauðsyn krefur skal íhuga þverfaglega meðferð, m.a. með liðsinni geðheilbrigðisstarfsmanns eða sérfræðings í meðferð sjúklinga sem eru háðir vímuefnum, til að meta ástand sjúklings, meðhöndla hann og veita eftirfylgni. Hafa skal náið eftirlit með

sjúklingnum á meðferðartímanum og jafnvel eftir að meðferð lýkur. Mælt er með því að grípa snemma til aðgerða ef geðraskanir koma fram eða ágerast eða ef vímuefnaneysla hefst á ný.

Börn og unglingar: Vöxtur og þroski (langvinn lifrabólga C)

Við samsetta meðferð með interferoni (hefðbundnu eða pegýleruðu)/ríbavírini í allt að 48 vikur var þyngdartap og vaxtarskerðing algeng hjá sjúklingum frá 3 til 17 ára aldurs (sjá kafla 4.8 og 5.1). Langtímaniðurstöður sem fyrirbyggjandi eru varðandi samsetta hefðbundna meðferð með interferoni/ríbavírini hjá börnum benda einnig til verulegrar vaxtarskerðingar (> 15 hundraðshlutamarkslækkun á hundraðshlutamarki hæðar miðað við upphafsgildi) hjá 21% barna (n=20) þrátt fyrir að meðferð hafi lokið fyrir meira en 5 árum. Endanleg fullorðinshæð var þekkt hjá 14 þessara barna og hjá 12 þeirra vantaði enn > 15 hundraðshlutamörk upp á að þau hefðu náð fullri hæð, 10 til 12 árum eftir að meðferð lauk.

Mat í hverju tilfelli fyrir sig á ávinningi og áhættu hjá börnum:

Væntanlegan ávinning af meðferð á að meta vandlega með tilliti til upplýsinga varðandi öryggi hjá börnum og unglingum, sem komið hafa í ljós í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8 og 5.1).

- Mikilvægt er að hafa í huga að samsett meðferð olli vaxtarskerðingu sem leiddi til þess að endanleg fullorðinshæð var lægri hjá sumum sjúklingum.
- Áhættan skal metin með tilliti til einkenna sjúkdómsins hjá barninu svo sem vísbendinga um framsækni sjúkdómsins (greinileg bandvefsmyndun), annarra sjúkdóma sem geta haft neikvæð áhrif á framsækni sjúkdómsins (svo sem samhliða HIV-sýking), og jafnframt þátta sem hafa forspárgildi varðandi svörun, (HCV-arfgerð og veirumagn).

Þegar þess er kostur skal meðhöndla barn eftir vaxtarkipp kynþroskaskiðsins, til að draga úr hættunni á vaxtarskerðingu. Engar upplýsingar liggja fyrir um langtímaáhrif á kynþroska.

Ofnæmisviðbrögð

Bráðafnæmisviðbrögð (þ.e.a.s. ofsakláði, ofnæmisbjúgur, berkjuþrenging, lost) við interferon alfa-2b hafa sjaldan komið fyrir í meðferð með IntronA. Ef slík viðbrögð koma fram skal hætta meðferð og byrja nauðsynlega lyfjameðferð strax. Ekki er nauðsynlegt að stöðva meðferð þó komi fram húðroði sem varir í skamman tíma.

Aukaverkanir m.a. lenging á storknunararmælikvörðum og lifrarkvillar

Breyta verður skammtaáætlun sjúklinga eða í sumum tilfellum hætta meðferð með IntronA ef upp koma í meðallagi alvarlegar eða alvarlegar aukaverkanir. IntronA eykur áhættuna á lifrabilun og dauða hjá sjúklingum með skorpulífur.

IntronA meðferð verður að stöðva hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu, sem fá lengingu á storknunararmælikvörðum en það gæti bent til lifrabilunar.

Ef lifrarstarfsemi verður óeðlileg meðan á meðferð með IntronA stendur þarf að fylgjast náið með sjúklingi og stöðva meðferð ef einkenni versna.

Fylgjast þarf vel með lifrarensímum og lifrarstarfsemi hjá sjúklingum með skorpulífur.

Blóðþrýstingslækkun

Til blóðþrýstingslækkunar getur komið allt að 2 dögum eftir meðferð og getur sjúklingur þurft stuðningsmeðferð.

Þörf fyrir nægan vökva

Nauðsynlegt er að vökvabúskapur sé í lagi hjá þeim sem fá meðferð með IntronA þar sem blóðþrýstingslækkun vegna vökvataps hefur komið fram hjá sumum sjúklingum. Það getur því verið nauðsynlegt að gefa vökva.

Hiti

Þrátt fyrir að hiti geti fylgt þeim flensulíku einkennum sem eru algeng aukaverkun af meðferð með interferoni verður að útiloka aðrar orsakir ef um þrálátan hita er að ræða.

Heilsutæpir sjúklingar

Gæta skal varúðar við gjöf lyfsins hjá heilsutæpum sjúklingum, t. d. hjá þeim sem þjást af lungnasjúkdómum (þ.e.a.s. langvinnum teppusjúkdómi) eða sykursýki með tilhneigingu til sýringar. Einnig skal gæta varúðar hjá sjúklingum með blóðstorkutruflanir (þ.e.a.s. segabláæðabólgu og lungnablóðrek) eða alvarlega beinmergsbælingu.

Lungnasjúkdómar

Íferð í lungum, millivefsbjúgbólga í lungum og lungnabólga sem geta leitt sjúklinga til dauða hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum sést hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með interferon alfa, einnig þeim sem eru meðhöndlaðir með IntronA. Ástæðan er ekki þekkt. Þessi sjúkdómseinkenni hafa sést oftast þegar shosaikoto, sem er kínverskt jurtalyf, er tekið samtímis interferon alfa (sjá kafla 4.5). Þeir sjúklingar, sem fá hita, hósta, andnað eða aðra öndunarerfiðleika, verða að gangast undir röntgenmyndatöku á lungum. Ef röntgenmyndataka sýnir íferð í lungum eða einhver merki um minnkaða starfsgetu lungna verður að fylgjast mjög vel með sjúklingnum, og ef það er talið henta skal hætta meðferð með interferon alfa. Þó að oftast hafi verið greint frá þessu hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C á meðferð með interferon alfa hefur einnig verið greint frá þessu hjá sjúklingum með krabbameinssjúkdóma sem voru á meðferð með interferon alfa. Tafarlaus stöðvun gjafar interferon alfa og meðferð með barksterum virðist tengjast afturkræfni aukaverkana á lungu.

Aukaverkanir á augu

Aukaverkanir á augu (sjá kafla 4.8) þ.m.t. blæðingar í sjónhimnu, fífublettir í augum (cotton wool spots), vessandi sjónulos og slagæða eða bláæðateppa í sjónhimnu koma í mjög sjaldgæfum tilfellum fyrir eftir meðferð með alfa interferoni. Allir sjúklingar ættu að gangast undir almenna augnskoðun við upphaf meðferðar. Sjúklingar, sem kvarta yfir breytingu á sjónskerpu eða sjónsviði eða öðrum einkennum frá augum meðan á meðferð með IntronA stendur, verða tafarlaust að gangast undir nákvæma augnskoðun. Mælt er með að sjúklingar, einkum með sjúkdóma sem geta haft í för með sér augnsjúkdóma, eins og sykursýki eða háþrýstingur, fari reglulega í augnskoðun meðan á IntronA-meðferð stendur. Nauðsynlegt getur verið að stöðva meðferð með IntronA hjá sjúklingum sem fá augnsjúkdóma eða ef augnsjúkdómar versna.

Skert meðvitund, dá og heilakvilli

Skert meðvitund og dá, þar með talin tilvik heilakvilla, hafa komið fyrir, einkum hjá eldri sjúklingum sem voru á meðferð með stórum skömmtum. Þrátt fyrir að þessar aukaverkanir gangi almennt til baka, tók það allt að 3 vikur fyrir suma sjúklinga að ná fullum bata. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa sjúklingar fengið flog þegar IntronA var gefið í stórum skömmtum.

Sjúklingar með afbrigðilega hjartastarfsemi

Fylgjast þarf vel með fullorðnum sjúklingum sem þurfa á meðferð með IntronA að halda, sem eru með sögu um hjartabilun, hjartadrep og/eða hjartsláttaróreglu eða yfirstandandi hjartsláttaróreglu. Ráðlagt er að taka hjartalínurit hjá sjúklingum með afbrigðilega hjartastarfsemi og/eða langt gengið krabbamein, áður en meðferð hefst og reglulega meðan á henni stendur. Sjúklingar með hjartsláttaróreglu (sérstaklega ofanslegilshraðslátt) svara yfirleitt hefðbundinni meðferð, en það getur verið nauðsynlegt að gera hlé á meðferð með IntronA. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um börn eða unglínga með sögu um hjartasjúkdóm.

Þríglýseríðhækkun

Komið hefur í ljós þríglýseríðhækkun eða aukin þríglýseríðhækkun, stundum alvarleg. Því er mælt með að fylgjast með blóðfitugildum hjá sjúklingum.

Sjúklingar með psoriasis og sarklíki

Þar sem greint hefur verið frá að interferon alfa auki sjúkdómseinkenni psoriasis og sarklíkis, er eingöngu mælt með IntronA-meðferð fyrir sjúklinga með psoriasis eða sarklíki ef huganlegur hagur vegur meira en hugsanleg hætta.

Höfnun á nýra- eða lifrarígræðslu

Bráðabirgðarannsóknarniðurstöður benda til þess að meðferð með interferon alfa gæti tengst aukinni tíðni höfnunar á nýraígræðslu. Einnig hefur verið tilkynnt um höfnun lifrarígræðslu.

Sjálfsmótefni og sjálfsnæmissjúkdómar

Skýrt hefur verið frá sjálfsmótefnamyndun og þróun sjálfsnæmissjúkdóma meðan á meðferð með alfa interferonum stóð. Sjúklingar með tilhneigingu til þróunar sjálfsnæmissjúkdóma geta verið í aukinni áhættu. Sjúklingar með merki um eða einkenni sem líkjast sjálfsnæmissjúkdómum skulu skoðaðir vandlega og gagnsemi-áhætta af áframhaldandi meðferð með interferoni skal endurmetin (sjá einnig kafla 4.4 Langvinn lifrabólga C, Einlyfjameðferð (óeðlileg starfsemi skjaldkirtils) og kafla 4.8). Greint hefur verið frá tilvikum um Vogt-Koyangi-Harada (VKH) heilkenni hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem meðhöndlaðir voru með interferoni. Heilkennið er bólgunúðasjúkdómur (granulomatous inflammatory disorder) sem hefur áhrif á augu, heyrn, heilahimnur og húð. Leiki grunur á VKH heilkenni á að hætta veiruhamlandi meðferð og hugleiða meðferð með barksterum (sjá kafla 4.8).

Samhliða krabbameinslyfjameðferð

Gjöf IntronA samhliða öðrum krabbameinslyfjum (t.d. cýklófosfamíði, doxórúbisíni, tenipósíði) getur leitt til aukinnar hættu á eiturverkunum (alvarleikstíg og varanleiki) sem geta verið lífshættulegar eða banvænar, vegna lyfjanna sem gefin eru samhliða. Algengustu mögulega lífshættulegu eða banvænu aukaverkanirnar, sem tilkynnt hefur verið um, eru slímubólga, niðurgangur, dauftyngingafæði (neutropenia), skert nýrnastarfsemi og röskun á saltbúskap. Vegna hættunnar á auknum eiturverkunum, verður að aðlaga gætilega skammta IntronA og þeirra krabbameinslyfja sem gefin eru samhliða (sjá kafla 4.5). Þegar IntronA er notað ásamt hýdroxýúrea, getur tíðni og alvarleiki æðabólgu í húð aukist.

Langvinn lifrabólga C

Samsett meðferð með ríbavírini

Sjá einnig samantekt á eiginleikum ríbavírins ef IntronA er gefið sjúklingum með langvinna lifrabólgu C samhliða ríbavírini.

Allir sjúklingar, sem þátt tóku í rannsókninni á langvinnri lifrabólgu C, fóru í lifrarvefjasýnistöku fyrir meðferð, en í sérstökum tilfellum (þ.e.a.s. sjúklingar með arfgerð 2 og 3) getur meðferð farið fram án vefjafræðilegrar staðfestingar. Aður en meðferð hefst þarf að meta með hliðsjón af gildandi meðferðarleiðbeiningum, hvort þörf er á vefjasýnistöku.

Einlyfjameðferð

Í sjaldgæfum tilvikum hefur starfsemi skjaldkirtils raskast, annaðhvort of- eða vanstarfsemi, hjá fullorðnum sjúklingum í IntronA-meðferð við langvinnri lifrabólgu C. Í klínískum rannsóknum, þar sem IntronA var gefið, kom í ljós óeðlileg starfsemi skjaldkirtils hjá 2,8% sjúklinga. Hægt var að leiðrétta starfsemi skjaldkirtils með hefðbundinni meðferð. Ástæðan fyrir þessari breyttu starfsemi skjaldkirtilsins af völdum IntronA er óþekkt. Áður en IntronA-meðferð gegn lifrabólgu C hefst verður að mæla styrk skjaldvaka-veikju (TSH). Meðhöndla skal alla óeðlilega starfsemi skjaldkirtils, sem kemur í ljós, með hefðbundinni meðferð. Hefja má IntronA-meðferð ef TSH-styrk er haldið innan eðlilegra marka með lyfjameðferð. Ef sjúklingur sýnir einkenni um vanstarfsemi skjaldkirtils verður að mæla TSH-styrkinn. Í þeim tilfellum þegar um vanstarfsemi skjaldkirtils er að ræða má halda meðferð áfram, ef hægt er að halda TSH-styrknum innan eðlilegra marka með lyfjameðferð. Truflun á starfsemi skjaldkirtils, sem komið hefur fram meðan á meðferð með IntronA stóð, gekk ekki til baka eftir stöðvun meðferðar með IntronA (sjá einnig Sérstakt viðbótareftirlit með skjaldkirtli hjá börnum og unglingum).

Sérstakt viðbótareftirlit með skjaldkirtli hjá börnum og unglingum

Hjá u.þ.b. 12% barna sem fengu samsetta meðferð með interferon alfa-2b og ríbavírini jókst myndun skjaldvaka-veikju (TSH). Hjá öðrum 4% kom fram tímabundin lækkun niður fyrir neðri mörk eðlilegs gildis. Áður en meðferð með IntronA hefst verður að mæla TSH og ef vart verður við óeðlilega starfsemi skjaldkirtils skal veita hefðbundna meðferð. Hefja má meðferð með IntronA ef hægt er að halda TSH-styrk innan eðlilegra marka með lyfjagjöf. Truflun á starfsemi skjaldkirtils hefur komið í ljós meðan á meðferð með interferon alfa-2b og ríbavírini stóð. Við óeðlilega starfsemi skjaldkirtils skal meta ástand hans og hefja viðeigandi klíníska meðferð. Fylgjast skal með börnum og unglingum á þriggja mánaða fresti með tilliti til vísbendinga um truflun á starfsemi skjaldkirtils (t.d. TSH).

Samhliða sýking af HCV/HIV

Hætta á blóðsýringu getur aukist hjá sjúklingum sem einnig eru HIV-sýktir og eru í hávirkri and-retróveirumeðferð (HARM). Gæta skal varúðar þegar IntronA og ríbavírini er bætt við HARM-meðferð (sjá samantekt á eiginleikum ríbavírins). Sjúklingar á samsettri meðferð með IntronA og ríbavírini og zídóvíðíni gætu verið í aukinni hættu á blóðleysi.

Sjúklingar með langt gengna skorpulífur, sem eru með samhliða sýkingu og eru í HARM-meðferð, geta verið í aukinni hættu á lifrabílun og dauða. Viðbótar meðferð með alfa interferoni einu og sér eða í samsetningu með ríbavírini getur aukið áhættuna hjá þessum sjúklingahópi.

Samhliða sýking af HCV/HBV

Greint hefur verið frá tilvikum endurvirkjunar lifrabólgu B (í sumum tilvikum með alvarlegum afleiðingum) hjá sjúklingum með samhliða sýkingar af lifrabólgu B og C veirum sem eru á meðferð með interferoni. Tíðni slíkrar endurvirkjunar virðist vera lág.

Skima skal alla sjúklinga fyrir lifrabólgu B áður en interferon meðferð gegn lifrabólgu C hefst. Fylgjast skal með sjúklingum með samhliða sýkingar af lifrabólgu B og C og þeir meðhöndlaðir samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum.

Tann- og tannholdssjúkdómar

Tilkynnt hefur verið um tann- og tannholdssjúkoma, sem geta valdið tannlosi, hjá sjúklingum sem fá samsetta meðferð með IntronA og ríbavírini. Að auki getur munnþurrkur haft skemmandi áhrif á tennur og slímhimnur í munni við langvarandi samsetta meðferð með IntronA og ríbavírini. Sjúklingar ættu að bursta tennurnar vandlega tvisvar á dag og fara reglulega í tannskoðun. Auk þess geta uppköst komið fram hjá sumum sjúklingum. Ef þetta kemur fram skal ráðleggja þeim að hreinsa munninn vandlega á eftir.

Blóðrannsóknir

Hefðbundnar blóðrannsóknir (heildartalning blóðfrumna, deilitalning hvítkorna, fjöldi blóðflagna, blóðsölt, lifrarentím, prótein í sermi, bílirúbín í sermi og kreatínín í sermi) verður að framkvæma hjá öllum sjúklingum sem eru á altækri meðferð með IntronA, fyrir meðferðina og síðan með jöfnu millibili.

Meðan á meðferð við lifrabólgu B eða C stendur er ráðlögð áætlun fyrir rannsóknir eftir 1, 2, 4, 8, 12 og 16 vikur og eftir það annan hvern mánuð út meðferðartímann. Ef ALT hækkar snögg við IntronA-meðferð upp í ≥ 2 falt magn við upphaf meðferðar er hægt að halda meðferð áfram með IntronA, nema einkenni lifrabílnar komi fram. Meðan hækkun ALT er til staðar verður að gera eftirfarandi lifrarpróf með tveggja vikna millibili og mæla: ALT, próþrombín tíma, basískan fosfatasa, albúmín og blóðrauða.

Fylgjast verður vikulega með lifrarstarfsemi og hvítum blóðkornum ásamt deilitalningu á meðan sjúklingar eru í meðferð við illkynja sortuæxli, en mánaðarlega þegar sjúklingar eru í viðhaldsmeðferð.

Áhrif á frjósemi

Interferon getur haft áhrif á frjósemi (sjá kafla 4.6 og kafla 5.3).

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni IntronA

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í 1 ml, þ.e.a.s. er nær natríumfrítt.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa einungis verið gerðar hjá fullorðnum.

Deyfilyf, svefnlyf eða róandi lyf verður að gefa með gætni samtímis IntronA.

Milliverkanir milli IntronA og annarra lyfja hafa ekki verið metnar til fulls. Aðgát skal höfð þegar IntronA er gefið ásamt lyfjum sem geta valdið beinmergsbælingu.

Interferon kann að hafa áhrif á oxunarefnaskiptaferlið. Þetta verður að hafa í huga þegar um er að ræða samtímis meðhöndlun með lyfjum, sem umbrotna á þann hátt, eins og afleiður xantíns, teófyllín eða amínófyllín. Við meðferð samhliða xantín-lyfjum verður að fylgjast með þéttni teófyllíns í sermi og aðlaga skammt ef nauðsyn krefur.

Íferð í lungum, millivefsbjúgbólga í lungum og lungnabólga, sem einstöku sinnum hefur reynst banvæn, hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fyrir hjá sjúklingum á meðferð með interferon alfa, þ.m.t. sjúklingum á meðferð með IntronA. Ástæðan er ekki þekkt. Oftar hefur verið greint frá þessum einkennum þegar shosaikoto, sem er kínverskt jurtalyf, var notað samtímis interferon alfa (sjá kafla 4.4).

Gjöf IntronA ásamt öðrum krabbameinslyfjum (t.d. Ara-C, cýklófosfamíði, doxórúbísíni, tenipósíði) getur valdið aukinni hættu á eiturveknum (alvarleikastig og varanleiki) (sjá kafla 4.4).

(Sjá einnig samantekt á eiginleikum ribavírins þegar IntronA er gefið sjúklingum með langvinna lifrabólgu C samtímis ribavírini).

Í klínískri rannsókn, sem gerð var á samsettri meðferð með telbivúdíni, 600 mg á sólarhring, og pegýleruðu interferóni alfa-2a, 180 mikróg einu sinni í viku með gjöf undir húð, kemur fram að þessi lyfjasamsetning eykur hættu á myndun úttaugakvilla. Verkunarhátturinn, sem liggur að baki þessu ferli, er ekki þekktur (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.5 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir telbivúdín). Enn fremur hefur ekki verið sýnt fram á öryggi og verkun telbivúdíns þegar það er notað í samsettri meðferð með interferonum til meðferðar við langvinnri lifrabólgu B. Því má ekki nota IntronA í samsettri meðferð með telbivúdíni (sjá kafla 4.3).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur. Minnkaður styrkur estradíóls og prógesterons í sermi hefur komið fram hjá konum á meðferð með interferóni sem framleitt er úr hvítornum úr mönnum.

Gæta verður varúðar við notkun IntronA hjá frjóum karlmönnum.

Samsett meðferð með ribavírini

Ribavírinn veldur alvarlegum fæðingargöllum ef það er gefið á meðgöngu. Kvenkyns sjúklingar eða konur karlkyns sjúklinga, sem eru á samsettri meðferð með IntronA og ribavírini, verða að gæta þess mjög vel að verða ekki þungaðar. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að henni lýkur. Karlkyns sjúklingar eða kvenkyns makar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 7 mánuði eftir að henni lýkur (sjá samantekt á eiginleikum ribavírins).

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun interferon alfa-2b á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. IntronA ætti einungis að gefa á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur móðurinnar réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Samsett meðferð með ribavírini

Ekki má nota ribavírinn á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort innihaldsefnin skiljist út í brjóstamjólk. Vegna hugsanlegra aukaverkana lyfsins á börn, sem eru á brjósti, ætti að stöðva brjóstagjöf áður en meðferð hefst.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vara ætti sjúklinga á IntronA-meðferð við að aka bíl eða stjórna vélum, þar sem þeir geta fundið fyrir þreytu, svefnhöfða eða ringlun vegna notkunar lyfsins.

4.8 Aukaverkanir

Sjá samantekt á eiginleikum ríbavírins varðandi aukaverkanir sem tengjast ríbavírini ef gefa á sjúklingum með langvinna lifrabólgu C IntronA ásamt ríbavírini.

Í klínískum rannsóknum, sem gerðar voru á breiðu sviði ábendinga og yfir stórt skammtabil (frá 6 milljónum a.e./m²/viku við háfrumuhvítblæði í allt að 100 milljónir a.e./m²/viku við mergæxi), voru algengustu aukaverkanirnar, sem skýrt var frá, hiti, þreyta, höfuðverkur og vöðvaverkir. Hitir og þreyta gengu oft til baka innan 72 klukkustunda eftir að gert var hlé á meðferðinni eða hún stöðvuð alveg.

Fullorðnir

Í klínískum rannsóknum, sem voru gerðar á lifrabólgu C þýði, voru sjúklingarnir meðhöndlaðir með IntronA einu sér eða ásamt ríbavírini í eitt ár. Allir sjúklingarnir í þessum rannsóknum fengu 3 milljónir a.e. af IntronA þrisvar í viku. Í **töflu 1** er tilgreind tíðni aukaverkana (meðferðartengdra) sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum sem stóðu í eitt ár hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið interferon áður. Aukaverkanir voru yfirleitt vægar til miðlungs alvarlegar. Aukaverkanirnar, sem taldar eru upp í **töflu 1**, byggjast á klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu. Innan líffærakerfa eru aukaverkanirnar taldar upp samkvæmt tíðni og notuð eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1. Aukaverkanir eftir notkun IntronA eins og sér eða í samsettri meðferð með ríbavírini sem greint var frá í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu	
Líffærakerfi	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra Mjög algengar: Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: Tíðni ekki þekkt:	Kokbólga*, veirusýking* Berkjubólga, skútábólga, <i>herpes simplex</i> (ónæmi), nefslímubólga Bakteríusýking Lungnabólga [§] , blóðsýking Endurvirkjun lifrabólgu B hjá sjúklingum með samhliða sýkingu af HCV/HBV
Blóð og eitlar Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Hvítfrumnafæð Blóðflagnafæð, eitlakvilli, eitilfrumnafæð Vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia) Rauðkornskímfrumnafæð (pure red cell aplasia), sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri, blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun
Ónæmiskerfi[§] Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Sarklíki, versnun sarklíkis Rauðir úlfar, æðabólga, iktsýki (nýtilkomin eða versnandi), Vogt-Koyanagi-Harada-heilkenni, bráð ofnæmisviðbrögð m.a. ofsakláði, ofnæmisbjúgur, berkjubrengingar, alvarlegt bráðafnæmi [§] (anaphylaxis)

Innkirtlar Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Vanstarfsemi skjaldkirtils [§] , ofvirkni skjaldkirtils [§] Sykursýki, versnun sykursýki
Efnaskipti og næring Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Lystarleysi Blóðkalsíumlækkun, vessaþurrð, þvagsýrudreyri, þorsti Blóðsykurshækkun, hækkaðir þríglýseríðar í blóði [§] , aukin matarlyst
Geðræn vandamál[§] Mjög algengar: Algengar: Mjög sjaldgæfar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Þunglyndi, svefnleysi, kvíði, tilfinningalegur óstöðugleiki*, uppnám, taugaóstyrkur Ringlun, svefntruflanir, minnkuð kynhvöt Sjálfsvígshugmyndir Sjálfsvíg, sjálfsvígstilraunir, árásargjörn hegðun (stundum beint að öðrum), geðrof, þ.m.t. ofskynjanir Manndrápshugsanir, breyting á andlegu ástandi (mental status) [§] , oflæti, geðhvörf
Taugakerfi[§] Mjög algengar: Algengar: Sjaldgæfar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Sundl, höfuðverkur, skert einbeiting, munnþurrkur Skjálfti, náladöfi, skert snertiskyn, mígreni, húðroði, svefnhöfði, breytt bragðskyn Úttaugakvilli Heilablóðfall, blóðþurrð í heilaeðum, flog, skert meðvitund, heilakvilli Eintaugakvillar, dá [§]
Augu Mjög algengar: Algengar: Mjög sjaldgæfar: Tíðni ekki þekkt:	Þokusýn Tárubólga, óeðlileg sjón, truflun í tarakirtlum, augnverkur Blæðing í sjónu [§] , sjónukvilli (m.a. sjóndepilsbjúgur) þrengingar í sjónhimnuslagæð eða æðaþrengsli í sjónu [§] , sjóntaugarþroti, doppubjúgur, skert sjónskerpa eða sjónsvið, fífublettir [§] (cotton-wool spots) Vessandi sjónulos
Eyru og völundarhús Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Svimi, eyrnasuð Heyrnarleysi, truflanir á heyrn
Hjarta Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Hjartsláttarónot, hraðsláttur Gollurshússbólga Hjartavöðvakvilli Hjartadrep, blóðþurrð í hjarta Hjartabilun, vökvi í gollurshúsi, hjartsláttartruflanir
Æðar Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Háþrýstingur Útlæg blóðþurrð, lágþrýstingur [§]
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Andnauð*, hósti* Blóðnasir, öndunarfæratruflanir, nefstífla, nefrennsli, hósti án uppgangs Lungnaíferð [§] , bólga í lungum (pneumonitis) [§] Bandvefsmyndun í lungum, lungnaháþrýstingur [#]

Meltingarfæri Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Ógleði/uppköst, kviðverkur, niðurgangur, munnbólga, meltingartruflanir Munnbólga með sárum, verkur hægra megin í efri hluta kviðarhols (RUQ pain), tungubólga, tannholdsbólga, hægðatregða, lausar hægðir Brisbólga, blóðþurrðarristilbólga, sáraristilbólga, blæðing úr góm Tannholdskvillar (ekki frekar tilgreindir), tannkvillar (ekki frekar tilgreindir), litabreytingar á tungu §
Lifur og gall Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Lifrarstækkun Eituráhrif á lifur (m.a. banvæn)
Húð og undirhúð Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Hárlos, kláði*, þurr húð*, útbrot*, aukin svitamyndun Psoriasis (nýtilkominn eða versnandi)§, dröfnuörðuútbrot, roðakennd útbrot, exem, roðapöt, húðkvilli Stevens Johnson-heilkenni, drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis), regnbogaroðasótt (erythema multiforme)
Stoðkerfi og stoðvefur Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Vöðvaþrautir, liðverkir, verkur í stoðkerfi Liðbólga Rákvöðvalýsa, vöðvaþroti, sinadráttur, bakverkur
Nýru og þvaggfæri Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Tíð þvaglát Nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi, nýrungaheilkenni (nephrotic syndrome)
Æxlunarfæri og brjóst Algengar:	Tíðaleysi, verkur í brjóstum, tíðaverkir, miklar tíðablæðingar, tíðatruflanir, leggangakvilli
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Bólga á stungustað, viðbrögð á stungustað*, þreyta, kuldahrollur, hiti§, flensulík einkenni§, þróttleysi, erting, brjóstverkur, slen Verkur á stungustað Drep á stungustað, bjúgur í andliti
Rannsóknaniðurstöður Mjög algengar:	Þyngdartap

*Þessi tilvik voru eingöngu algeng eftir IntronA eitt og sér

§ Sjá kafla 4.4

#Áhrif tengd lyfjaflokki interferón lyfja, sjá lungnaháþrýsting hér neðar

Einnig hefur verið skýrt frá þessum aukaverkunum með IntronA einu sér.

Aukaverkanirnar, sem koma fyrir hjá sjúklingum með lifrabólgu C, eru dæmigerðar fyrir þær aukaverkanir sem skýrt hefur verið frá þegar IntronA er gefið við öðrum ábendingum, með einstaka fyrirsjáanlegum skammtaháðum hækkunum á tíðni. Til dæmis, í rannsókn á háskammta-viðbótarmeðferð með IntronA hjá sjúklingum með mergæxli var tíðni þreytu, hita, vöðvaverkja, daufkýrningafæðar/blóðleysis, lystarleysis, flökurleika og uppkasta, niðurgangs, kuldahrolls, influensulíkra einkenna, þunglyndis, hárloss, breytinga á bragðskyni og sundls meiri en í rannsóknnum á lifrabólgu C. Alvarleiki aukaverkana jókst einnig í háskammtameðferð (WHO-flokkur 3 og 4, hjá

66% og 14% sjúklinga), miðað við vægar til miðlungs vægar aukaverkanir sem tengjast yfirleitt lægri skömmtum. Yfirleitt er hægt að ráða við aukaverkanir með því að aðlaga skammtinn.

Aukaverkanir á hjarta og æðar, einkum hjartsláttaróregla, virðast aðallega tengjast fyrirbyggjandi hjarta- og æðasjúkdómi og fyrri meðferð með lyfjum sem hafa eiturverkanir á hjartað (sjá kafla 4.4). Hjá sjúklingum án fyrri vísbendinga um hjartasjúkdóm hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá hjartavöðvakvilla sem getur gengið til baka þegar meðferð með interferon alfa er hætt (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá tilvikum lungnaháþrýstings við notkun lyfja sem innihalda interferón alfa, einkum hjá sjúklingum með áhættuþátt fyrir lungnaháþrýstingi (svo sem portæðarháþrýsting, HIV sýkingu, skorpulífur). Greint var frá þessum tilvikum á ýmsum tímum en gjarnan nokkrum mánuðum eftir að meðferð með interferón alfa hófst.

Skýrt hefur verið frá margs konar sjálfsnæmissjúkdómum og ónæmismiðluðum sjúkdómum vegna alfa interferons þar á meðal skjalkirtilskvillum, dreifðum helluroða, iktýki (nýtilkominni eða versnandi), blóðflagnafæð af ónæmistoga (idiopathic and thrombotic thrombocytopenic purpura), æðabólgu, taugakvilla þar með talinn eintaugakvilli (sjá einnig kafla 4.4).

Klínískt marktækar breytingar á niðurstöðum blóðrannsóknna, sem komu oftast fyrir við dagsskammta sem voru hærri en 10 milljónir a.e., voru m.a. fækkun kyrninga og hvítra blóðkorna, lækkun blóðrauða og fækkun blóðflagna, aukning á basískum fosfatasa, LDH, kreatíníni og köfnunarefni úr þvagefni í sermi. Greint hefur verið frá meðalalvarlegri og yfirleitt tímabundinni blóðfrumnafæð. Sést hefur hækkun á ALT/AST (SGPT/SGOT)-styrk í blóði hjá nokkrum sjúklingum sem voru ekki með lifrabólgu og einnig hjá nokkrum sjúklingum sem voru með langvinna lifrabólgu B samtímis brotthvarfi DNAP-veiru.

Börn og unglingar

Langvinn lifrabólga C - samsett meðferð með ribavírini

Í klínískum rannsóknum á 118 börnum og unglingum (3 til 16 ára) hættu 6% í meðferð vegna aukaverkana. Almennnt voru aukaverkanir hjá takmörkuðum fjölda barna og unglinga svipaðar og þær sem komu fram hjá fullorðnum þó svo að sérstakt áhyggjuefni sé vaxtarskerðing hjá börnum, sem lækkun á hundraðshlutamarki hæðar (meðalhundraðshlutamarkslækkun var 9 hundraðshlutamörk) og þyngdar (meðalhundraðshlutamarkslækkun var 13 hundraðshlutamörk) meðan á meðferð stóð. Innan 5 ára eftir meðferð var hundraðshlutamark meðalhæðar barnanna 44 hundraðshlutamörk sem er lægra en miðgildi almenns þýðis og lægra en meðalupphafsgildi þeirra (48 hundraðshlutamörk). Það dró úr vaxtarhraða hjá tuttugu (21%) af 97 börnum um > 15 hundraðshlutamörk, þar af dró úr vaxtarhraða hjá 10 af börnunum 20, um > 30 hundraðshlutamörk frá upphafi meðferðar til loka langtíma-efstirfylgnirannsóknar (allt að 5 ár). Endanleg fullorðinshæð var þekkt hjá 14 þessara barna og hjá 12 þeirra vantaði enn > 15 hundraðshlutamörk upp á að þau hefðu náð fullri hæð, 10 til 12 árum eftir að meðferð lauk. Við samsetta meðferð í allt að 48 vikur með IntronA og ribavírini sást vaxtarskerðing sem leiddi til þess að endanleg fullorðinshæð var lægri hjá sumum sjúklingunum. Lækkun á meðalhundraðshlutamarki hæðar miðað við upphafsgildi við lok langtímaeftirfylgni var einkum áberandi hjá börnum fyrir kynþroska (sjá kafla 4.4).

Einnig var oftast greint frá sjálfsvígshugleiðingum eða sjálfsvígstilraunum samanborið við hjá fullorðnum (2,4% á móti 1%) meðan á meðferð stóð og í 6 mánaða eftirfylgni eftir meðferð. Eins og fullorðnir sjúklingar fundu börn og unglingar einnig fyrir öðrum geðrænum aukaverkunum (t.d. þunglyndi, tilfinningalegu ójafnvægi og svefnhöfga) (sjá kafla 4.4). Að auki komu kvillar á stungustað, hiti, lystarleysi, uppköst og tilfinningalegt ójafnvægi oftast fyrir hjá börnum og unglingum samanborið við fullorðna sjúklinga. Breyta þurfti skömmtum hjá 30% sjúklinga oftast vegna blóðleysis og daufkyrningafæðar.

Aukaverkanirnar, sem taldar eru upp í **töflu 2**, byggjast á tveimur fjölsetra klínískum rannsóknum á börnum og unglingum.

Innan líffærakerfa eru aukaverkanirnar taldar upp samkvæmt tíðni og notuð eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2 Mjög algengar og algengar aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum á börnum og unglingum í meðferð með IntronA ásamt ríbavírini	
Líffærakerfi	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra Mjög algengar: Algengar:	Veirusýking, kokbólga Sveppasýking, bakteríusýking, lungnasýking, miðeyrnabólga, tannigerð, <i>herpes simplex</i> , þvagfærasýking, leggangaproti, maga- og garnabólga
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ) Algengar:	Æxli (óskilgreint)
Blóð og eitlar Mjög algengar: Algengar:	Blóðleysi, hlutleysiskyrningafæð Blóðflagnafæð, eitlakvilli
Innkirtlar Mjög algengar Algengar:	Vanstarfsemi skjaldkirtils [§] Ofvirkni skjaldkirtils [§] , karllegt útlit konu
Efnaskipti og næring Mjög algengar: Algengar:	Lystarleysi Hækkaðir þriglýseríðar í blóði [§] , þvagsýrudreyri, aukin matarlyst
Geðræn vandamál[§] Mjög algengar: Algengar:	Þunglyndi, tilfinningalegur óstöðugleiki, svefnleysi Sjálfsvígshugmyndir, árasargjörn viðbrögð, ringlun, hegðunartruflanir, uppnám, svefnganga, kvíði, taugaóstyrkur, svefntruflanir, óeðlilegar draumfarir, sinnuleysi
Taugakerfi[§] Mjög algengar: Algengar:	Höfuðverkur, sundl Ofhreyfni, skjálfti, raddtruflun, náladofi, skert snertiskyn, ofskynnæmi, skert einbeiting, svefnhöfgi
Augu Algengar:	Tárubólga, augnverkur, óeðlileg sjón, tárakirtilskvilli
Æðar Algengar:	Húðroði, fölvi
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Algengar:	Andnað, hröð öndun, blóðnasir, hósti, nefstífla, erting í nefi, nefrennsli, hnerri
Meltingarfæri Mjög algengar: Algengar:	Niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkur Sár í munni, munnbólga með sárum, munnbólga, verkur hægra megin í efri hluta kviðarhols (RUQ pain), meltingartruflanir, tungubólga, vélindisbakflæði, endaparmskvilli, maga- og garnakvilli, hægðatregða, lausar hægðir, tannverkur, tannkvilli
Lifur og gall Algengar:	Óeðlileg lifrastarfsemi
Húð og undirhúð Mjög algengar: Algengar:	Hárlos, útbrot Aukið ljósnæmi, dröfnuörðuútbrot, exem, þrymlabólur, húðkvilli, naglakvilli, mislitun húðar, kláði, þurr húð, roðapöt, mar, aukin svitamyndun

Stoðkerfi og stoðvefur Mjög algengar:	Liðverkir, vöðvaþrautir, verkur í stoðkerfi
Nýru og þvagfæri Algengar:	Ósjálfráð þvaglát, þvaglátskvilli, þvagleki
Æxlunarfæri og brjóst Algengar:	<u>Konur</u> : tíðaleysi, miklar tíðablæðingar, tíðatruflanir, leggangakvilli <u>Karlar</u> : verkur í eistum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Mjög algengar: Algengar	Bólga á stungustað, viðbrögð á stungustað, þreyta, kuldahrollur, hiti [§] , inflúensulík einkenni [§] , lasleiki, erting Brjóstverkur, slen, bjúgur, verkur á stungustað
Rannsóknaniðurstöður Mjög algengar:	Minnkaður vaxtarhraði (hæð og/eða þyngd minni en aldur segir til um) [§]
Áverkar og eitranir Algengar:	Sundurtætt húð

[§]Sjá kafla 4.4

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekki hafa komið fram tilfelli ofskömmtnunar sem leitt hafa til bráðra klínískra einkenna. Hins vegar, eins og á við um öll virk efni, er mælt með einkennabundinni meðferð með tíðum mælingum lífsmarka og nánú eftirliti með sjúklingi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: interferon alfa-2b, ATC flokkur: L03A B05.

IntronA er sæft, stöðugt efnasamband úr vel hreinsuðu interferon alfa-2b sem framleitt er með DNA-samrunaerfðatækni. Interferon alfa-2b framleitt með samrunaerfðatækni er vatnsleysanlegt prótein með mólþunga u.þ.b. 19.300 dalton. Það fæst með klónun á *E.coli*, sem hefur erfðafræðilega framleitt plasmíð, blandað með interferon alfa-2b-gení sem fengið er úr hvítum blóðkornum manna.

Virgni IntronA er skilgreind með alþjóðlegum einingum (a.e.), þar sem 1 mg af interferon alfa 2b-próteini framleitt með samrunaerfðatækni samsvarar $2,6 \times 10^8$ a.e. Alþjóðlegar einingar eru ákvarðaðar með því að bera saman virgni interferon alfa-2b sem framleitt er með samrunaerfðatækni og virgni interferons úr hvítum blóðkornum manna, samkvæmt alþjóðlegu viðmiði sem ákvarðað er af Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO).

Interferon er fjölskylda af litlum próteinsameindum með mólþunga u.þ.b. 15.000-21.000 dalton. Þau eru framleidd og skilin frá frumum sem svar við veirusýkingum eða hinum ýmsu samtengdu og líffræðilegu efnum. Þrír mikilvægir flokkar af interferoni eru þekktir: alfa, beta og gamma. Þessir þrír aðalflokkar eru ekki einsleitir og geta innihaldið mismunandi tegundir sameinda af interferoni. Skilgreind hafa verið meira en 14 erfðafræðilega mismunandi alfa interferon úr mönnum. IntronA er flokkað sem interferon alfa-2b framleitt með samrunaerfðatækni.

Frumuvirkni interferons er þannig að það binst sértækum himnuviðtökum á frumuyfirborðinu. Interferon-viðtakar, sem einangraðir eru frá eitilfrumulínum (Daudi) úr mönnum, virðast vera mjög ósamhverf prótein. Þau sýna valhæfni hjá manna- en ekki músainterferoni, sem bendir til tegundarsértækni. Rannsóknir á öðrum interferonum hafa sýnt tegundarsértækni. Hins vegar eru vissar apategundir, þ.e.a.s. Rhesus-apor, móttækilegar fyrir örvun vegna lyfhrifa við útsetningu fyrir mannainterferonum af gerð I.

Niðurstöður úr ýmsum rannsóknum benda til þess að þegar interferon hefur bundist frumuhimnunni byrji flókið ferli innanfrumuvíðbragða, sem feli í sér virkjun vissra ensíma. Búast má við að þetta ferli sé að minnsta kosti að einhverju leyti ábyrgt fyrir margvíslegum viðbrögðum frumna við interferoni, þar á meðal hömlun á eftirmyndun veira í veirusmituðum frumum, bælingu á frumskiptingu og þannig ónæmisbreytandi virkni eins og aukningar átvirkni áttfrumna og aukningar á sértækri eiturverkun eitilfrumna á markfrumur. Einhver hluti þessarar virkni eða virknin í heild gæti átt þátt í meðferðaráhrifum interferons.

Í rannsóknum hefur komið fram að interferon alfa-2b sem framleitt er með samrunaerfðatækni hafði hamlandi áhrif á frumufjölgun, bæði í ræktunarkerfum þar sem notaðar voru frumur úr dýrum og mönnum og jafnframt í æxlum úr mönnum sem ígrædd voru í dýr. Það hefur sýnt verulega ónæmistemprandi virkni *in vitro*.

Interferon alfa-2b, framleitt með samrunaerfðatækni, hamlar einnig eftirmyndun veira *in vitro* og *in vivo*. Þrátt fyrir að þessi verkunarháttur raðbrigða interferon alfa-2b sé óþekktur virðist hann breyta efnaskiptum hýsilfrumunnar. Þessi verkun hamlar eftirmyndun veira eða, ef eftirmyndun á sér stað, kemur í veg fyrir að nýmyndaðar veirur komist út úr frumunni.

Langvinn lifrabólga B

Klínísk reynsla í dag gefur til kynna að sjúklingar sem eru áfram á interferon alfa-2b meðferð í 4-6 mánuði geta losnað við HBV-DNA í blóðvatni. Sést hafa batamerki á lifrarvef. Hjá fullorðnum sjúklingum, sem losna við HbeAg og HBV-DNA, sést greinileg lækun á sjúkdóms- og dánartíðni.

Interferon alfa-2b (6 milljónir a.e./m² þrisvar í viku í 6 mánuði) hefur verið gefið börnum með langvinna virka lifrabólgu B. Ekki var hægt að sýna fram á verkun lyfsins vegna aðferðafræðilegra galla. Enn fremur minnkaði vaxtarhraði barna sem fengu interferon alfa-2b og nokkur tilfelli þunglyndis sást.

Langvinn lifrabólga C hjá fullorðnum

Viðvarandi svörun næst hjá 47% fullorðinna sjúklinga sem fá samsetta meðferð með interferoni og ribavírini. Sýnt hefur verið fram á yfirburðaverkun með samsettri meðferð með pegýleruðu interferoni ásamt ribavírini (61% viðvarandi svörun fékkst í rannsókn sem gerð var með > 10,6 mg/kg skammti af ribavírini hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður, $p < 0,01$).

IntronA eitt og sér eða í samsettri meðferð með ribavírini hefur verið rannsakað í 4 slembuðum III. stigs klínískum rannsóknum á 2.552 sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem ekki höfðu fengið interferon áður. Í rannsóknunum var borin saman verkun með notkun IntronA eingöngu eða í samsettri meðferð með ribavírini. Verkun var skilgreind sem viðvarandi veirusvörun, 6 mánuðum eftir meðferðarlok. Hæfir sjúklingar til inntöku í þessar rannsóknir voru með langvinna lifrabólgu C sem staðfest var með jákvæðu HCV-RNA-pólýmerasakeðjuverkunarprófi (PCR) (> 100 eintök/ml), lifrarvefjasýni í samræmi við vefjafræðilega greiningu langvinnrar lifrabólgu án nokkurrar annarrar orsakar langvinnrar lifrabólgu og afbrigðilegu ALT-gildi í sermi.

IntronA var gefið í skammtinum 3 milljónir a.e. þrisvar í viku sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með ribavírini. Meirihluti sjúklinganna í þessum klínísku rannsóknum var meðhöndlaður í eitt ár. Öllum sjúklingunum var fylgt eftir í 6 mánuði til viðbótar eftir lok meðferðarinnar til að meta viðvarandi veirusvörun. **Tafla 3** sýnir hlutfall viðvarandi veirusvörunar eftir meðferðarhópum sem meðhöndlaðir voru í eitt ár með IntronA einu sér eða ásamt ribavírini (úr tveimur rannsóknum).

Samhliða gjöf IntronA og ríbavírins jók verkun IntronA að minnsta kosti tvöfalt í meðferð við langvinnri lifrabólgu C hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð með IntronA áður. HCV-arfgerð og veirumagn við upphaf meðferðar eru þeir þættir sem vitað er að hafa áhrif á hlutfall svörunarinnar. Hækkað hlutfall svörunar í samsettri meðferð með IntronA og ríbavírini, í samanburði við IntronA eitt sér, helst í gegnum alla undirflokkana. Hlutfallslegur ávinningur af samsettri meðferð með IntronA og ríbavírini er einkum mikilvægur fyrir þá undirhópa sem erfiðast er að meðhöndla (arfgerð 1 og mikið veirumagn) (**tafla 3**).

Hlutfall meðferðarsvörunar jókst eftir því sem meðferðarhaldni var betri. Án tillits til arfgerðar var hlutfall viðvarandi svörunar hærra, 6 mánuðum eftir eins árs meðferð, hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með IntronA og ríbavírini og höfðu fengið $\geq 80\%$ af tilætlaðri meðferð en hjá þeim sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með IntronA og ríbavírini og höfðu fengið $< 80\%$ af tilætlaðri meðferð (56% á móti 32% í rannsókn C/I98-580).

Tafla 3 Hlutfall varanlegrar veirusvörunar með IntronA og ríbavírini (eins ár meðhöndlun) eftir arfgerð og veirumagni			
HCV-arfgerð	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Allar arfgerðir	16%	41%	47%
Arfgerð 1	9%	29%	33%
Arfgerð 1 ≤ 2 milljónir eintaka/ml	25%	33%	45%
Arfgerð 1 > 2 milljónir eintaka/ml	3%	27%	29%
Arfgerð 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 milljónir alþjóðlegra eininga 3 sinnum í viku)

I/R IntronA (3 milljónir alþjóðlegra eininga 3 sinnum í viku) + ríbavírinn (1.000/1.200 mg/dag)

Sjúklingar sem samtímis eru HCV/HIV-sýktir:

Tvær rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum sem voru bæði sýktir af HIV og HCV. Á heildina litið kom í ljós í báðum rannsóknunum að minni líkur voru á svörun hjá sjúklingum sem fengu IntronA ásamt ríbavírini en hjá sjúklingum sem fengu pegýlerað interferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Svörun við meðferðinni í báðum þessum rannsóknum er kynnt í **töflu 4**. Rannsókn 1 (RIBAVIC; P01017) var slembuð, fjölsetra rannsókn með 412 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem ekki höfðu fengið meðferð áður og voru einnig með HIV-sýkingu. Sjúklingum var skipt með slembivali og fengu annaðhvort pegýlerað interferon alfa-2b (1,5 $\mu\text{g/kg/viku}$) ásamt ríbavírini (800 mg/dag) eða IntronA (3 milljónir a.e. þrisvar í viku) ásamt ríbavírini (800 mg/dag) í 48 vikur með 6 mánaða eftirfylgni. Rannsókn 2 (P02080) var slembuð, einsetra rannsókn með 95 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður og voru einnig með HIV-sýkingu. Sjúklingum var skipt með slembivali og fengu annaðhvort pegýlerað interferon alfa-2b (100 eða 150 $\mu\text{g/viku}$, byggt á líkamsþyngd) ásamt ríbavírini (800-1.200 mg/dag, byggt á líkamsþyngd) eða IntronA (3 milljónir a.e. þrisvar í viku) ásamt ríbavírini (800-1.200 mg/dag, byggt á líkamsþyngd). Lengd meðferðarinnar var 48 vikur með 6 mánaða eftirfylgni, nema hjá sjúklingum sem sýktir voru af arfgerðum 2 eða 3 og með veirumagn < 800.000 a.e./ml (Amplicor) sem voru meðhöndlaðir í 24 vikur með 6 mánaða eftirfylgni.

Tafla 4 Viðvarandi veirusvörun flokkuð eftir arfgerð eftir samsetta meðferð með IntronA og ríbavírini og samsetta meðferð með pegýleruðu interferon alfa-2b og ríbavírini hjá sjúklingum með samhliða HCV- og HIV-sýkingu						
	Rannsókn 1¹			Rannsókn 2²		
	pegýlerað interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/viku) + ríbavírinn (800 mg)	IntronA (3 milljónir a.e. þrisvar í viku) + ríbavírinn (800 mg)	p-gildi ^a	pegýlerað interferon alfa-2b (100 eða 150 ^c µg/viku) + ríbavírinn (800-1.200 mg) ^d	IntronA (3 milljónir a.e. þrisvar í viku) + ríbavírinn (800-1.200 mg) ^d	p-gildi ^b
Allar	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Arfgerð 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Arfgerð 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

a: p-gildi byggt á Cochran-Mantel Haenszel kí-kvaðratprófi.

b: p-gildi byggt á kí-kvaðratprófi.

c: einstaklingar < 75 kg fengu 100 µg/viku pegýlerað interferon alfa-2b og einstaklingar > 75 kg fengu 150 µg/viku pegýlerað interferon alfa-2b.

d: skammtur ríbavírins var 800 mg hjá sjúklingum < 60 kg, 1.000 mg hjá sjúklingum 60-75 kg, og 1.200 mg hjá sjúklingum > 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.

Sjúklingar sem fengu bakslag

Samtals 345 sjúklingar, sem höfðu fengið bakslag eftir interferon alfa-meðferð, voru meðhöndlaðir í tveimur klínískum rannsóknum með IntronA-einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með ríbavírini. Með því að gefa ríbavírinn með IntronA allt að tífaldaðist verkun IntronA gegn langvinnri lifrabólgu C hjá þessum sjúklingum miðað við IntronA-einlyfjameðferð (48,6% á móti 4,7%). Þessi aukning á verkun hafði í för með sér minnkun á HCV í sermi (< 100 eintök/ml mælt með PCR), minnkun á lifrabólgu og kom ALT í eðlilegt horf. Þessar framfarir voru viðvarandi 6 mánuðum eftir meðferðarlok.

Upplýsingar um verkun til lengri tíma

Í stóra rannsókn voru skráðir 1.071 sjúklingar eftir meðferð í undanfarandi rannsókn með ópegýleruðu interferon alfa-2b eða ópegýleruðu interferon alfa-2b/ríbavírini til að meta endingu varanlegrar veirusvörunar og áhrif áframhaldandi neikvæðrar veirusvörunar á klíniska útkomu. 462 sjúklingum var fylgt eftir í a.m.k. 5 ár og aðeins 12 fengu bakslag af þeim 492, sem voru með viðvarandi svörun. Kaplan-Meier-mat á áframhaldandi viðvarandi svörun í 5 ár hjá öllum sjúklingum er 97% með 95% bil á milli villumarka [95%, 99%].

Viðvarandi veirusvörun eftir meðferð við langvinnri lifrabólgu C-veiru með ópegýleruðu interferon alfa-2b (með eða án ríbavírins) leiðir til langvarandi úthreinsunar veirunnar sem leiðir til upprætingar sýkingar í lifur og klíníks „bata“ langvinnrar lifrabólgu C-veirusýkingar. Þetta kemur þó ekki í veg fyrir lifrarkvilla hjá sjúklingum með skorpulífur (að meðtöldu lifrarkrabbameini).

Langvinn lifrabólga C hjá börnum og unglingum

Þrjár klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum og unglingum. Tvær með hefðbundnu interferoni og ríbavírini og ein með pegýleruðu interferoni og ríbavírini. Minni líkur voru á svörun hjá sjúklingum sem fengu IntronA ásamt ríbavírini heldur en hjá sjúklingum sem fengu pegýlerað interferon alfa-2b og ríbavírinn.

Börn og unglingar 3-16 ára með langvinna lifrabólgu C án lifrabilunar og greinanlegt HCV-RNA (metið á rannsóknarstofu með því að nota RT-PCR-próf) tóku þátt í tveimur fjölsetra rannsóknum og

fengu 3 milljónir a.e./m² af IntronA þrisvar í viku auk 15 mg/kg af ríbavírini á dag í 1 ár og síðan 6 mánaða eftirfylgni eftir meðferð. Alls tóku 118 sjúklingar þátt: 57% drengir, 80% hvítir og 78% með arfgerð 1,64% ≤ 12 ára aldri. Þýðið sem tók þátt samanstóð aðallega af börnum með væga til miðlungsalvarlega lifrabólgu C. Í þessum tveimur fjölsetra rannsóknunum voru tölur um viðvarandi veirusvörun hjá börnum og unglingum svipaðar því sem gerist hjá fullorðnum. Vegna skorts á upplýsingum í þessum tveimur fjölsetra rannsóknum hjá börnum með alvarlega framrás sjúkdómsins, og vegna hugsanlegra aukaverkana, verður að íhuga gaumgæfilega ávinning/áhættu af samsettri meðferð með ríbavírini og interferon alfa-2b hjá þessum hópi (sjá kafla 4.1, 4.4 og 4.8).

Rannsóknarniðurstöður eru teknar saman í **töflu 5**.

Tafla 5 Varanleg veirusvörun hjá börnum og unglingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður	
	IntronA 3 milljónir a.e./m², 3 sinnum í viku + ríbavírinn 15 mg/kg/dag
Heildarsvörun ^a (n=118)	54 (46%)*
Arfgerð 1 (n=92)	33 (36%)*
Arfgerð 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

*Fjöldi (%) sjúklinga

a. Skilgreint sem HCV-RNA undir greiningarmörkum með því að nota RT-PCR próf byggt á rannsókn við lok meðferðar og á eftirfylgnitíma

Upplýsingar um verkun til lengri tíma

Eftir meðferð með interferoni í hefðbundnum fjölsetra rannsóknum tóku 97 börn með langvinna lifrabólgu C þátt í fimm ára langtíma-, áhorfs-, eftirfylgnirannsókn. Sjötíu prósent (68/97) af öllum þátttakendum luku rannsókninni og af þeim voru 75% (42/56) með viðvarandi veirusvörun. Tilgangur rannsóknarinnar var að meta árlega varanleika veirusvörunar og áhrif áframhaldandi neikvæðrar veirusvörunar á klínískar niðurstöður hjá sjúklingum sem voru með viðvarandi veirusvörun 24 vikum eftir lok 48 vikna meðferðar með interferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Öll börnin, að einu undanskildu, viðhéldu varanlegri veirusvörun út langtímaeftirfylgnitímabilið, eftir lok meðferðar með interferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Kaplan-Meier mat á áframhaldandi varanlegri veirusvörun í 5 ár er 98% með [95% öryggisbili, 95%-100%] hjá börnum sem fengu interferon alfa-2b ásamt ríbavírini. Auk þess voru 98% (51/52) þeirra sem voru með eðlileg ALT-gildi eftir 24 vikna eftirfylgni enn með eðlileg ALT-gildi í síðustu heimsókn.

Viðvarandi veirusvörun eftir meðferð með ópegýleruðu interferon alfa-2b ásamt ríbavírini við langvinnri lifrabólgu C leiðir til langvarandi úthreinsunar veirunnar sem leiðir til upprætingar sýkingar í lifur og klíníks „bata“ langvinnrar lifrabólgu C. Þetta kemur þó ekki í veg fyrir lifrarkvilla hjá sjúklingum með skorpulífur (m.a. lifrarkrabbamein).

Niðurstöður úr klínískum rannsóknum með pegýleruðu interferon alfa-2b og ríbavírini

Börn og unglingar 3 til 17 ára með langvinna lifrabólgu C, án lifrabólunnar og greinanlegt HCV-RNA, tóku þátt í fjölsetra rannsókn og fengu peginterferon alfa-2b 60 µg/m² og ríbavírinn 15 mg/kg á dag einu sinni í viku í 24 eða 48 vikur miðað við HCV-arfgerð og veirumagn við upphaf meðferðar. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í 24 vikur eftir lok meðferðar. Alls voru 107 sjúklingar meðhöndlaðir, þar af voru 52% kvenkyns, 89% af hvítum kynstofni, 67% með HCV-arfgerð 1 og 63% < 12 ára. Meirihluti rannsóknarþýðis var börn með væga eða miðlungsalvarlega lifrabólgu C. Vegna skorts á upplýsingum varðandi börn með alvarlega framrás sjúkdómsins og hugsanlegra aukaverkana, verður að íhuga gaumgæfilega ávinning/áhættu af samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b ásamt ríbavírini hjá þessum hópi (sjá samantekt á eiginleikum peginterferon alfa-2b og ríbavírins, kafla 4.4).

Rannsóknarniðurstöður eru teknar saman í **töflu 6**.

Tafla 6 Viðvarandi veirusvörun ($n^{a,b}$ (%)) hjá börnum og unglingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður, eftir arfgerð og meðferðarlengd – Allir þátttakendur $n = 107$		
	24 vikur	48 vikur
Allar arfgerðir	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Arfgerð 1	-	38/72 (53%)
Arfgerð 2	14/15 (93%)	-
Arfgerð 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Arfgerð 4	-	4/5 (80%)

a: Svörun við meðferð var skilgreind sem ógreinanlegt HCV-RNA 24 vikum eftir meðferð, lægri greiningarmörk = 125 a.e./ml.

b: n = fjöldi sjúklinga sem svarar meðferð/fjöldi sjúklinga með ákveðna arfgerð og áætluð meðferðarlengd.

c: sjúklingar með arfgerð 3 og lítið veirumagn (< 600.000 a.e./ml) fengu 24 vikna meðferð en þeir sem voru með arfgerð 3 og mikið veirumagn (≥ 600.000 a.e./ml) fengu 48 vikna meðferð.

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf IntronA voru rannsökuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir gjöf 5 milljóna a.e./m² og 10 milljóna a.e. undir húð í einum skammti, og 5 milljóna a.e./m² í vöðva og sem 30 mínútna innrennsli í æð. Meðalsermisþéttni interferons eftir inndælingu undir húð og í vöðva var sambærilegur. Hámarksþéttni í sermi (C_{max}) varð 3-12 klst. eftir lægri skammtinn og 6-8 klst. eftir hærri skammtinn. Helmingunartími brotthvarfs interferons-inndælingar var annars vegar 2-3 klst. og hins vegar 6-7 klst. Sermisþéttningar undir greinanlegum mörkum eftir annars vegar 16 klst. og hins vegar 24 klst. Bæði þegar lyfið var gefið undir húð og í vöðva var aðgengi meira en 100%.

Eftir að lyfið var gefið í bláæð varð hámarksþéttni interferons í sermi (135-273 a.e./ml) í lok innrennslis en síðan lækkaði hún aðeins hraðar en þegar lyfið var gefið undir húð eða í vöðva og lyfið var ógreinanlegt 4 klst. eftir innrennslið. Helmingunartími brotthvarfs var u.þ.b. 2 klst.

Interferon var ekki merkjanlegt í þvagi eftir gjöf þess undir húð, í vöðva eða í æð.

Rannsóknir á hlutleysandi þætti gegn interferoni hafa verið gerðar á sermissýnum frá sjúklingum sem fengu IntronA í klínískum rannsóknum sem Schering-Plough hafði eftirlit með. Hlutleysandi þáttur gegn interferoni er mótefni sem gerir interferon óvirkt gegn veirum. Tíðni hlutleysandi þátta, sem koma fram hjá krabbameinssjúklingum sem voru meðhöndlaðir, var 2,9% og hjá lifrabólgujúklingum 6,2%. Títer sem greindist var lágur í næstum öllum tilfellum og hefur almennt ekki tengst minnkun svörunar eða sjálfsnæmiskvillum. Hjá sjúklingum með lifrabólgu kom ekki fram minnkun svörunar sem augljóslega mætti rekja til lágs títers.

Börn og unglingar

Yfirlit yfir lyfjahlvörf fyrir IntronA stungulyf og ríbavírín-hylki hjá börnum og unglingum með langvinna lifrabólgu C, eftir endurtekna skammta hjá börnum milli 5 og 16 ára aldurs má sjá í **töflu 7**. Lyfjahlvörf IntronA og ríbavíríns (staðalskammtur) eru svipuð hjá fullorðnum og börnum og unglingum.

Tafla 7 Meðaltal (% CV) lyfjahlvörfviðmiðana við endurtekna skammta IntronA og ríbavírín-hylkja fyrir börn og unglinga með langvinna lifrabólgu C		
Breyta	Ríbavírín 15 mg/kg/dag í 2 aðskildum skömmtum ($n = 17$)	IntronA 3 millj. a.e./m ² 3 sinnum í viku ($n = 54$)
T_{max} (klst.)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Greinileg úthreinsun l/klst./kg	0,27 (27)	Ekki gerð

*AUC₁₂ (ng/klst./ml) fyrir ríbavírín; AUC₀₋₂₄ (a.e./klst./ml) fyrir IntronA

Flutningur yfir í sæðisvökva:

Rannsað hefur verið hvort ríbavírinn berist með sæði. Þéttni ríbavírins í sæðisvökva er u.þ.b. tvöfalt hærri en þéttni þess í sermi. Hins vegar hefur altæk útsetning fyrir ríbavírini hjá kvenkyns maka eftir samfarir við sjúkling á meðferð verið metin og er ákaflega takmörkuð samanborið við meðferðarþéttni ríbavírins í plasma.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gerðar hafa verið rannsóknir á eiturverkun á dýr þrátt fyrir að almennt sé viðurkennt að interferon sé tegundarsértækt. Engar vísbendingar um eiturverkanir komu fram hjá músum, rottum og kaninum eftir inndælingar í þrjá mánuði með manna- interferon alfa-2b, sem framleitt er með samrunaerfðatækni. Engar markverðar eiturverkanir komu fram hjá cynomolgus-öpum eftir að þeim var gefið 20×10^6 a.e./kg/dag í þrjá mánuði. Sýnt var fram á eiturverkanir hjá öpum eftir gjöf 100×10^6 a.e./kg/dag í 3 mánuði.

Í rannsóknum á notkun interferons hjá primötum, sem ekki voru menn, kom fram afbrigðilegur tíðahringur (sjá kafla 4.4).

Niðurstöður æxlunarrannsókna á dýrum sýna að interferon alfa-2b, sem framleitt er með samrunaerfðatækni, veldur ekki vansköpun hjá rottum eða kaninum, og hafði ekki skaðleg áhrif á meðgöngu, fósturþroska eða æxlunargetu afkomenda rotta sem voru meðhöndlaðar. Komið hefur fram að interferon alfa-2b veldur fósturláti hjá *Macaca mulatta* (rhesus-öpum) eftir gjöf á 90 og 180 földum ráðlögðum skammti í vöðva, eða eftir 2 milljónir a.e./m² undir húð. Fósturlát varð í öllum skammtahópnum (7,5 milljónir, 15 milljónir og 30 milljónir a.e./kg), og var tölfræðilega marktækt samanborið við niðurstöður úr meðal- og háskammtahópnum (samsvarandi 90 og 180 földum ráðlögðum skammti í vöðva eða skammtinum 2 milljónum a.e./m² undir húð). Stórir skammtar af öðrum gerðum alfa og beta interferons eru þekktir fyrir að valda, skammtaháð, áhrifum sem koma í veg fyrir egglos og valda fósturláti hjá Rhesus- öpum. Í rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum interferon alfa-2b komu engar aukaverkanir í ljós.

IntronA og ríbavírinn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á ungum dýrum til að kanna áhrif meðferðar með interferon alfa-2b á vöxt, þroska, kynþroska og atferli. Forklínískar rannsóknir á eitrunarverkunum hjá ungviði hafa sýnt minni háttar, skammtaháða heildarvaxtarskerðingu hjá nýfæddum rottuungum sem fengu ríbavírinn (sjá kafla 5.3 í samantekt á eiginleikum RebetoL ef gefa á IntronA í samsettri meðferð með ríbavírini).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tvínatríumfosfat vatnsfrítt
Natríumtvíhýdrogenfosfateinhýdrat
Edetattvínatríum
Natríumklóríð
Mekresól
Pólýsorbát 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

18 mánuðir.

Innan geymsluþolstímans má geyma lausnina við 25°C eða lægri hita í allt að sjö daga fyrir notkun ef þess þarf vegna flutninga. IntronA má setja aftur í kæli hvenær sem er innan þessa sjö daga tímabils.

Ef lyfið er ekki notað innan þessa sjö daga tímabils má ekki setja það aftur í kæli til geymslu, farga verður lyfinu.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

1 ml af lausn (samsvarandi 10 milljónum a.e.) er í stakskammtahettuglasi (gler, tegund 1) með tappa (halóbútýlgúmmí) í smelluinnsigli (ál) með hettu (pólýprópýlen).

IntronA er fáanlegt sem:

- Pakkning með 1 hettuglasi
- Pakkning með 1 hettuglasi, 1x2 ml sprautu, 1 sprautunál og 1 hreinsipurrku
- Pakkning með 6 hettuglösum, 6x2 ml sprautum, 6 sprautunálum og 6 hreinsipurrkum
- Pakkning með 12 hettuglösum, 12x2 ml sprautum, 12 sprautunálum og 12 hreinsipurrkum

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðsettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ekki eiga öll lyfjaform og styrkleikar við fyrir sumar ábendingar. Vinsamlega gætið þess að velja viðeigandi lyfjaform og styrkleika.

Gefa má IntronA stungu- eða innrennslislyf, lausn strax eftir að viðeigandi magn hefur verið dregið með sæfðri sprautu upp úr hettuglasinu.

Ítarlegar leiðbeiningar um hvernig á að gefa lyfið undir húð fylgja fylgiseðli (sjá „Hvernig á að gefa sjálfum sér IntronA“).

Blöndun IntronA til innrennslis: Lyfið til innrennslis verður að blanda rétt fyrir notkun. Nota má hvaða stærð sem er af hettuglasi til að mæla réttan skammt; samt sem áður má endanlegur styrkur interferons í natríumklóríðlausninni ekki vera minni en 0,3 milljónir a.e./ml. Viðeigandi skammtur af IntronA er dreginn úr hettuglasinu/(-glösum), og bætt út í 50 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar í PVC-poka eða glerflösku fyrir inngjöf í bláæð, og lyfið gefið á 20 mínútum.

Ekki má gefa annað lyf með IntronA í innrennslis.

Eins og við á um öll lyf til inndælingar á að skoða IntronA, stungu- eða innrennslislyf, lausn, með tilliti til agna og mislitunar, áður en lyfið er gefið. Lausnin á að vera tær og litlaus.

Farga skal öllum lyfjaleyfum eftir að skammtur hefur verið dreginn upp, í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 9. mars 2000
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 9. mars 2010

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

IntronA 18 milljónir a.e./3 ml stungu- eða innrennslislyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas af stungu- eða innrennslislyfi, lausn, inniheldur 18 milljónir a.e. af raðbrigða interferon alfa-2b, framleitt með rDNA-erfðatækni í *E.coli* með samrunaerfðatækni í 3 ml af lausn.

Einn ml af lausn inniheldur 6 milljónir a.e. af interferon alfa-2b.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungu- eða innrennslislyf, lausn.

Tær og litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Langvinn lifrabólga B

Meðhöndlun fullorðinna sjúklinga sem eru með langvinna lifrabólgu B, sem hafa merki um lifrabólgu B veirufjöggun (jákvæðir fyrir DNA lifrabólgu B veiru (HBV-DNA) og mótefnisvaka lifrabólgu B (HBeAg)), hækkaðan alanínamínótransferasa (ALT) og vefjafræðilega staðfesta virka lifrabólgu og/eða skorpulífur.

Langvinn lifrabólga C

Áður en meðferð með IntronA hefst skal huga að niðurstöðum úr klínískum rannsóknum þar sem IntronA er borið saman við pegýleð interferon (sjá kafla 5.1).

Fullorðnir sjúklingar

IntronA er ætlað til meðhöndlunar á fullorðnum sjúklingum sem eru með langvinna lifrabólgu C með hækkaða transamínasa án lifrabilunar og eru jákvæðir með tilliti til RNA lifrabólgu C veiru (HCV-RNA) (sjá kafla 4.4).

Best er að nota IntronA við þessari ábendingu í samsettri meðferð með ríbavírini.

Börn 3 ára og eldri, og unglíngar

IntronA er ætlað til notkunar í samsettri meðferðaráætlun með ríbavírini til meðferðar á börnum 3 ára og eldri og unglíngum með langvinna lifrabólgu C sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður, án lifrabilunar og eru HCV-RNA-jákvæðir.

Mikilvægt er að hafa í huga þegar ákveðið er að fresta ekki meðferð til fullorðinsára að samsett meðferð olli vaxtarskerðingu sem, hjá sumum sjúklingum, leiddi til minni endanlegrar fullorðinshæðar.

Ákvörðun um að hefja meðferð skal metin í hverju tilfelli fyrir sig (sjá kafla 4.4).

Hárfrumuhvítblæði

Meðhöndlun sjúklinga með háfrumuhvítblæði.

Langvinnt kyrningahvítblæði

Einlyfjameðferð

Meðhöndlun fullorðinna sjúklinga með Fíladelfíulitnings eða bcr/abl-tilfærslu jákvætt langvinnt kyrningahvítblæði.

Klínísk reynsla sýnir að meirihluti meðhöndlaðra sjúklinga nær meiri/minni blóð- og frumusvörun. Meiri háttar frumusvörun er skilgreind sem $< 34\%$ Ph+kyrningafrumur í beinmerg, en minni háttar svörun er $\geq 34\%$, en $< 90\%$ Ph+frumur í beinmerg.

Samsett meðferð

Sýnt hefur verið fram á að samsett meðferð með interferoni alfa-2b og kýtarabíni (Ara-C) fyrstu 12 mánuði meðhöndlunarinnar, hækkar marktækt hlutfall meiri háttar frumusvarana og lengir marktækt heildarlífun eftir 3 ár miðað við meðferð með interferoni alfa-2b eingöngu.

Mergæxli

Sem viðhaldsmeðferð sjúklinga sem hafa náð einhverjum bata (meira en 50% lækun mergæxlispróteina) eftir fyrstu lyfjameðferð.

Klínísk reynsla í dag gefur til kynna að viðhaldsmeðferð með interferoni alfa-2b lengi tímann sem sjúklingur er í jafnvægi (plateau phase); en ekki hefur verið fullkomlega sýnt fram á áhrif á heildarlífun.

Hnúttótt eitilfrumukrabbamein (Follicular lymphoma)

Meðhöndlun á hnúttóttu eitilfrumukrabbameini með mikilli æxlisbyrði (high tumour burden follicular lymphoma) ásamt viðeigandi lyfjameðferð, svo sem CHOP-meðferð. Æxlisbyrði er skilgreind sem mikil ef fram kemur eitt af eftirfarandi einkennum: Stórt æxli (> 7 cm), a.m.k. 3 eitlasvæði (hvert > 3 cm), almenn einkenni (þyngdartap $> 10\%$, hiti $> 38^\circ\text{C}$ í meira en 8 daga, eða nætursviti), mikil stækkun miltans, meiri háttar þrengingar- og þrýstingseinkenni á líffæri, æxlisvöxtur í augntótt eða í epidural svæði, vessakennd vökvasöfnun eða hvítblæði.

Silfurfrumuæxli (carcinoid tumour)

Meðhöndlun á silfurfrumuæxlum með meinvörpum í eitlum eða lifur og heilkenni silfurfrumuæxlis.

Illkynja sortuæxli

Viðbótar meðhöndlun sjúklinga, sem eru einkennalausir eftir skurðaðgerð en eru í mikilli hættu á endurvexti æxlis, t.d. sjúklingar með eitlameinvörp sem eru að koma fram í fyrsta skipti eða endurtekin (klínísk eða meinafræðileg) eitlameinvörp.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir sem er sérfræðingur í meðhöndlun sjúkdómsins skal hefja meðferðina.

Ekki eiga öll lyfjaform og styrkleikar við fyrir sumar ábendingar. Velja á viðeigandi lyfjaform og styrkleika.

Ef aukaverkanir koma fram meðan á meðferð með IntronA stendur verður að breyta skammtinum eða gera tímabundið hlé á meðferð þar til aukaverkanir eru gengnar yfir. Ef aukaverkanir verða viðvarandi eða endurtekið óþol kemur fram þrátt fyrir að skammti hafi verið breytt, eða ef sjúkdómurinn versnar, skal hætta meðferð með IntronA. Þegar lyfið er gefið til viðhaldsmeðferðar undir húð getur læknirinn ákveðið hvort sjúklingurinn sprauti sig sjálfur.

Langvinn lifrabólga B

Ráðlagður skammtur er frá 5 milljónum a.e. til 10 milljóna a.e., gefinn þrisvar í viku undir húð (annan hvern dag), í 4-6 mánuði.

Skammturinn skal minnkaður um 50% ef einhver truflun verður á blóðhag (hvít blóðkorn $< 1.500/\text{mm}^3$, kyrningar $< 1.000/\text{mm}^3$, blóðflögur $< 100.000/\text{mm}^3$). Stöðva verður meðferðina ef um

er að ræða alvarlega hvítfrumnafeð ($< 1.200/\text{mm}^3$), alvarlega hlutleysiskyrningafeð ($< 750/\text{mm}^3$) eða alvarlega blóðflagnafeð ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Fyrir alla sjúklinga gildir að ef ekki sjást nein batamerki með tilliti til HBV-DNA í blóði eftir þriggja til fjögurra mánaða meðferð (með hámarksskammti sem þolist), skal hætta meðferð með IntronA.

Langvinn lifrabólga C

Fullorðnir

Hjá fullorðnum er gefinn 3 milljónir a.e.skammtur af IntronA þrisvar í viku undir húð (annan hvern dag), hvort sem lyfið er gefið eitt sér eða með ribavírini.

Börn 3 ára og eldri og unglingar

3 milljónir a.e./ m^2 af IntronA er gefið undir húð 3 sinnum í viku (annan hvern dag) í samsettri meðferð með ribavírinn-hylkjum eða -mixtúru, lausn í tveimur aðskildum skömmtum á dag með mat (að morgni og að kvöldi).

(Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ribavírinn-hylki varðandi skammta þess og leiðbeiningar um breytingar skammta þegar það er gefið í samsettri meðferð. Fyrir börn sem vega $< 47 \text{ kg}$ eða geta ekki gleypst hylki, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ribavírinn-mixtúru, lausn).

Sjúklingar (fullorðnir) sem fengið hafa bakslag

IntronA er gefið með ribavírini. Mælt er með að sjúklingar séu meðhöndlaðir með IntronA og ribavírini í 6 mánuði og byggist það á niðurstöðum klínískra rannsókna, en upplýsingar úr þeim liggja fyrir eftir 6 mánaða meðferð.

Sjúklingar (fullorðnir) sem hafa ekki áður fengið lyfið

Verkun IntronA eykst ef það er gefið með ribavírini. IntronA skal gefa eitt sér einkum í þeim tilfellum þegar sjúklingar sýna óþol eða einhverja aðra frábendingu gegn ribavírini.

- IntronA gefið með ribavírini

Mælt er með að sjúklingar séu meðhöndlaðir í að minnsta kosti 6 mánuði með IntronA og ribavírini, og byggir það á klínískum rannsóknum þar sem upplýsingar liggja fyrir eftir 12 mánaða meðferð.

Halda ætti meðferð áfram í aðra 6 mánuði (þ.e. alls í 12 mánuði) hjá sjúklingum sem eru með neikvætt HCV-RNA eftir 6 mánaða meðferð og með veirufrumugerð 1 (eins og kom fram í sýni fyrir meðferð) og mikið veirumagn fyrir meðferð.

Íhuga skal aðra neikvæða þætti (aldur > 40 ára, karlmaður, bandvefsaukning) þegar lengja á meðferðina í 12 mánuði.

Sjúklingar, sem mynduðu enga veirusvörun eftir 6 mánaða meðferð í klínískum rannsóknum (HCV-RNA ómælanlegt), fengu ekki viðvarandi veirusvörun (HCV-RNA ómælanlegt 6 mánuðum eftir að meðferð lauk).

- IntronA gefið eitt sér

Ákjósanleg lengd meðferðar með IntronA einu sér hefur ekki ennþá verið ákveðin en mælt er með 12-18 mánaða meðferð.

Mælt er með að meðhöndla sjúklinga með IntronA einu sér í 3-4 mánuði en þá er ástand HCV-RNA athugað. Meðferð skal haldið áfram hjá sjúklingum með neikvætt HCV-RNA.

Sjúklingar (börn og unglingar) sem hafa ekki áður fengið lyfið

Öryggi og verkun IntronA í samsettri meðferð með ribavírini hefur verið rannsökuð hjá börnum og unglingum sem ekki hafa áður verið í meðferð við langvinnri lifrabólgu C.

Meðferðarlengd hjá börnum og unglingum

- Arfgerð 1: Ráðlögð meðferðarlengd er eitt ár. Mjög ólíklegt er að sjúklingar án veirusvörunar eftir 12 vikur ná viðvarandi veirusvörun (neikvætt forspárgildi 96%). Því er ráðlagt að börn og unglingar sem fá samsetta meðferð með IntronA/ribavírini hætti á meðferð ef HCV-RNA-gildi í viku 12 hafa lækkað um $< 2 \log_{10}$ miðað við gildi fyrir meðferð eða ef HCV-RNA er mælanlegt í 24. meðferðarviku.
- Arfgerð 2/3: Ráðlögð meðferðarlengd er 24 vikur.

Hárfrumuhvítblæði

Ráðlagður skammtur er 2 milljónir a.e./m² gefinn undir húð þrisvar í viku (annan hvern dag) bæði fyrir sjúklinga sem eru án milta og þeirra sem eru með það. Flestir sjúklingar, sem eru með hárfurfrumuhvítblæði, geta sýnt batamerki í einu eða fleiri blóðfrumugildum innan 1-2 mánaða meðferðar með IntronA. Það getur tekið 6 mánuði eða lengur að einhver bati sjáist í öllum blóðfrumugildum (blóðrauða, kynningafjölda, blóðflagnafjölda). Þessum skammti er haldið óbreyttum, nema ef sjúkdómurinn versnar, eða ef upp kemur alvarlegt óþol.

Langvinnt kyrningahvítblæði

Ráðlagður skammtur af IntronA er 4-5 milljónir a.e./m² gefinn daglega undir húð. Nokkrir sjúklingar hafa sýnt batamerki eftir daglega gjöf IntronA 5 milljóna a.e./m² undir húð ásamt cytarabíni (Ara-C) 20 mg/m² sem var gefið daglega undir húð í 10 daga á mánuði (upp í hámarksdagsskammt 40 mg/dag). Þegar fjöldi hvítkorna er í lagi ætti að gefa hámarks þolanlegan skammt IntronA (4-5 milljónir a.e./m² daglega) til að halda sjúkdómnum niðri.

Hætta skal meðferð eftir 8-12 vikur ef ekki hafa komið fram að minnsta kosti einhver batamerki með tilliti til blóðs eða klínískt mikilvæg frumufækkun.

Mergæxli

Viðhaldsmeðferð

Sjúklingi, sem er í jafnvægi (meira en 50% lækkun á mergæxlispróteinum) og hefur fengið byrjunarlyfjameðferð, má gefa interferon alfa-2b eitt sér undir húð í skammtinum 3 milljónir/m² þrisvar í viku (annan hvern dag).

Hnúttótt eitilfrumukrabbamein (Follicular lymphoma)

Sem viðbótarlyfjameðferð má gefa interferon alfa-2b undir húð í skammti sem nemur 5 milljónum a.e. þrisvar í viku (annan hvern dag) í 18 mánuði. Mælt er með CHOP-líkri lyfjameðferð, en klínísk reynsla hefur einungis fengist með CHVP (blanda af cýklófosfamíði, doxórúbísíni, tenipósíði og prednisoloni).

Silfurfrumuæxli (carcinoid tumour)

Venjulegur skammtur er 5 milljónir a.e. (3-9 milljónir a.e.) gefinn undir húð þrisvar í viku (annan hvern dag). Sjúklingar með sjúkdóminn á háu stigi geta þurft 5 milljónir a.e. á dag. Gera skal hlé á meðferð meðan á uppskurði stendur og á eftir. Halda má meðferð áfram, eins lengi og sjúklingur svarar meðferð með interferon alfa-2b.

Illkynja sortuæxli

Sem upphafsmeðferð er interferon alfa-2b gefið í æð í skammtinum 20 milljónir a.e./m² daglega 5 daga vikunnar í 4 vikur; skammtinum af interferoni alfa-2b er blandað saman við natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn, og gefinn með innrennsli í 20 mínútur (sjá kafla 6.6). Ráðlagður viðhaldsskammtur er 10 milljónir a.e./m² gefinn þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð, í 48 vikur.

Ef alvarlegar aukaverkanir koma fram meðan á meðferð með interferon alfa-2b stendur, sérstaklega ef kyrningar falla niður fyrir 500/mm³ eða alanínámínótransferasi/aspartatamínótransferasi (ALT/AST) fer fimmfalt yfir efri mörk eðlilegra gilda, verður að gera tímabundið hlé á meðferðinni þar til aukaverkanir eru afstaðnar. Meðferðina með interferon alfa-2b skal hefja aftur með 50% af áður gefnum skammti. Ef óþolið helst áfram eftir að skammtur hefur verið aðlagður, eða ef kyrningahlutfall fellur niður fyrir 250/mm³ eða ALT/AST fer tífalt yfir efri mörk eðlilegra gilda, skal hætta meðferð með interferon alfa-2b.

Þrátt fyrir að kjörskammtur (lágmarksskammtur) til að ná fullum klínískum ávinningi séu óþekktur, verður að gefa sjúklingum ráðlagðan skammt til að ná sem bestum árangri en minnka skammt eins og lýst er ef til eiturvefana kemur.

IntronA má gefa hvort sem er í gler- eða einnota plastsprautu.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efnum eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Saga um alvarlegan hjartasjúkdóm, t.d. ómeðhöndluð hjartabilun, nýlegt hjartaáfall, alvarlegar hjartsláttartruflanir.
- Alvarleg nýrna- eða lifrabilun, þar með talin bilun sem meinvörp orsaka.
- Flogaveiki og/eða skert starfsemi miðtaugakerfisins (sjá kafla 4.4).
- Langvinn lifrabólga með skorpulífur.
- Langvinn lifrabólga hjá sjúklingum sem verið er að meðhöndla eða hafa nýlega verið meðhöndlaðir með ónæmisbælandi lyfjum, þó ekki skammtímameðferð með barksterum.
- Sjálfsnæmislifrabólga eða saga um annan sjálfsnæmissjúkdóm. Sjúklingur með ígrætt líffæri sem er á ónæmisbælandi meðferð.
- Skjaldkirtlssjúkdómur sem fyrir er, nema að honum sé haldið niðri með hefðbundinni meðferð.
- Samsett meðferð með IntronA og telbivúdíní.

Börn og unglingar

- Alvarlegur geðsjúkdómur eða saga um slíkt, einkum alvarlegt þunglyndi, sjálfsvígshugleiðingar eða sjálfsvígstilraunir.

Samsett meðferð með ribavírini

Athuga skal einnig samantekt á eiginleikum ribavírins ef gefa á sjúklingum með langvinna lifrabólgu C IntronA með ribavírini.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Geðræn vandamál og truflanir í miðtaugakerfi

Alvarleg áhrif á miðtaugakerfið, einkum þunglyndi, sjálfsvígshugleiðingar og sjálfsvígstilraunir hafa sést hjá nokkrum sjúklingum meðan á samsettri meðferð með IntronA stendur og jafnvel eftir að meðferð hefur verið hætt, aðallega fyrstu 6 mánuði eftirfylgnitímabilsins. Hjá börnum og unglingum sem voru í meðferð með IntronA ásamt ribavírini var tilkynnt oftast um sjálfsvígshugleiðingar eða sjálfsvígstilraunir en hjá fullorðnum sjúklingum (2,4% á móti 1%) meðan á meðferð stóð og í 6 mánaða eftirfylgni meðferðar. Eins og fullorðnir sjúklingar fundu börn og unglingar fyrir öðrum geðrænum aukaverkunum (t.d. þunglyndi, tilfinningasveiflum og svefnhöfða). Önnur einkenni frá miðtaugakerfi þ.m.t. árásgirni (sem beinist stundum gegn öðrum eins og manndrápshugleiðingar), geðhvörf, oflæt, ringlun og breytingar á geðslagi, hafa sést eftir gjöf alfa interferons. Fylgjast skal vandlega með merkjum um geðtruflanir hjá sjúklingum. Ef slík einkenni koma fram verður meðferðarlæknir að hafa í huga hversu alvarlegar þessar aukaverkanir geta verið og íhuga þörf á viðeigandi meðferð. Ef geðræn einkenni verða viðvarandi eða versna, eða ef vart verður við sjálfsvígs- eða manndrápshugleiðingar, er mælt með að meðferð með IntronA verði stöðvuð, fylgst verði með sjúklingi og geðlæknir grípi inn í ef þess gerist þörf.

Sjúklingar með alvarleg geðræn vandamál eða sögu um slíkt:

Ef meðferð með interferon alfa-2b er talin nauðsynleg fyrir fullorðna sjúklinga með alvarleg geðræn vandamál eða sögu um slíkt, skal einungis hefja meðferð eftir að hafa gert viðeigandi sjúkdómsgreiningu og meðferðaráætlun á geðræna vandamálinu. Ekki er mælt með notkun interferon alfa-2b hjá börnum og unglingum með alvarleg geðræn vandamál, eða sögu um slíkt (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar sem nota/misnota vímuefni:

HCV-sýktir sjúklingar, sem eru háðir vímuefnum (áfengi, kannabis o.s.frv.), eru í aukinni hættu á að fá geðraskanir eða að geðræn vandamál sem fyrir eru versni við meðferð með alfa interferoni. Ef meðferð með alfa interferoni er talin nauðsynleg hjá þessum sjúklingum þarf að meta vandlega hvort þeir séu með geðraskanir og hvort hugsanlegt sé að þeir noti önnur vímuefni og meðhöndla þá á fullnægjandi hátt áður en meðferð er hafin. Ef nauðsyn krefur skal íhuga þverfaglega meðferð, m.a. með liðsinni geðheilbrigðisstarfsmanns eða sérfræðings í meðferð sjúklinga sem eru háðir vímuefnum, til að meta ástand sjúklings, meðhöndla hann og veita eftirfylgni. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingnum á meðferðartímanum og jafnvel eftir að meðferð lýkur. Mælt er með því að grípa snemma til aðgerða ef geðraskanir koma fram eða ágerast eða ef vímuefnaneysla hefst á ný.

Börn og unglingar: Vöxtur og þroski (langvinn lifrabólga C)

Við samsetta meðferð með interferoni (hefðbundnu eða pegýleruðu)/ríbavírini í allt að 48 vikur var þyngdartap og vaxtarskerðing algeng hjá sjúklingum frá 3 til 17 ára aldurs (sjá kafla 4.8 og 5.1). Langtímanidurstöður sem fyrirbyggjandi eru varðandi samsetta hefðbundna meðferð með interferoni/ríbavírini hjá börnum benda einnig til verulegrar vaxtarskerðingar (> 15 hundraðshlutamarkslækkun á hundraðshlutamarki hæðar miðað við upphafsgildi) hjá 21% barna (n=20) þrátt fyrir að meðferð hafi lokið fyrir meira en 5 árum. Endanleg fullorðinshæð var þekkt hjá 14 þessara barna og hjá 12 þeirra vantaði enn > 15 hundraðshlutamörk upp á að þau hefðu náð fullri hæð, 10 til 12 árum eftir að meðferð lauk.

Mat í hverju tilfelli fyrir sig á ávinningi og áhættu hjá börnum:

Væntanlegan ávinning af meðferð á að meta vandlega með tilliti til upplýsinga varðandi öryggi hjá börnum og unglingum, sem komið hafa í ljós í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8 og 5.1).

- Mikilvægt er að hafa í huga að samsett meðferð olli vaxtarskerðingu leiddi til þess að endanleg fullorðinshæð var lægri hjá sumum sjúklingum.
- Áhættan skal metin með tilliti til einkenna sjúkdómsins hjá barninu svo sem vísbendinga um framsækni sjúkdómsins (greinileg bandvefsmyndun), annarra sjúkdóma sem geta haft neikvæð áhrif á framsækni sjúkdómsins (svo sem samhliða HIV-sýking), og jafnframt þátta sem hafa forspárgildi varðandi svörun, (HCV-arfgerð og veirumagn).

Þegar þess er kostur skal meðhöndla barn eftir vaxtarkipp kynþroskaskeiðsins, til að draga úr hættunni á vaxtarskerðingu. Engar upplýsingar liggja fyrir um langtímaáhrif á kynþroska.

Ofnæmisviðbrögð

Bráðafnæmisviðbrögð (þ.e.a.s. ofsakláði, ofnæmisjúgur, berkjuþrenging, lost) við interferon alfa-2b hafa sjaldan komið fyrir í meðferð með IntronA. Ef slík viðbrögð koma fram skal hætta meðferð og byrja nauðsynlega lyfjameðferð strax. Ekki er nauðsynlegt að stöðva meðferð þó komi fram húðroði sem varir í skamman tíma.

Aukaverkanir m.a. lenging á storknunarmælikvörðum og lifrarkvillar

Breyta verður skammtaáætlun sjúklinga eða í sumum tilfellum hætta meðferð með IntronA ef upp koma í meðallagi alvarlegar eða alvarlegar aukaverkanir. IntronA eykur áhættuna á lifrabílun og dauða hjá sjúklingum með skorpulífur.

IntronA meðferð verður að stöðva hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu, sem fá lengingu á storknunarmælikvörðum en það gæti bent til lifrabílnar.

Ef lifrarstarfsemi verður óeðlileg meðan á meðferð með IntronA stendur þarf að fylgjast náið með sjúklingi og stöðva meðferð ef einkenni versna.

Fylgjast þarf vel með lifrarensímum og lifrarstarfsemi hjá sjúklingum með skorpulífur.

Blóðþrýstingslækkun

Til blóðþrýstingslækkunar getur komið allt að 2 dögum eftir meðferð og getur sjúklingur þurft stuðningsmeðferð.

Þörf fyrir nægan vökva

Nauðsynlegt er að vökvabúskapur sé í lagi hjá þeim sem fá meðferð með IntronA þar sem blóðþrýstingslækkun vegna vökvataps hefur komið fram hjá sumum sjúklingum. Það getur því verið nauðsynlegt að gefa vökva.

Hiti

Þrátt fyrir að hiti geti fylgt þeim flensulíku einkennum sem eru algeng aukaverkun af meðferð með interferoni verður að útiloka aðrar orsakir ef um þrálátan hita er að ræða.

Heilsutæpir sjúklingar

Gæta skal varúðar við gjöf lyfsins hjá heilsutæpum sjúklingum, t. d. hjá þeim sem þjást af lungnasjúkdómum (þ.e.a.s. langvinnum teppusjúkdómi) eða sykursýki með tilhneigingu til sýringar. Einnig skal gæta varúðar hjá sjúklingum með blóðstorkutruflanir (þ.e.a.s. segabláæðabólgu og lungnablóðrek) eða alvarlega beinmergsbælingu.

Lungnasjúkdómar

Íferð í lungum, millivefsbjúgbólga í lungum og lungnabólga sem geta leitt sjúklinga til dauða hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum sést hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með interferon alfa, einnig þeim sem eru meðhöndlaðir með IntronA. Ástæðan er ekki þekkt. Þessi sjúkdómseinkenni hafa sést oftast þegar shosaikoto, sem er kínerskt jurtalyf, er tekið samtímis interferon alfa (sjá kafla 4.5). Þeir sjúklingar, sem fá hita, hóst, andnað eða aðra öndunarerfiðleika, verða að gangast undir röntgenmyndatöku á lungum. Ef röntgenmyndataka sýnir íferð í lungum eða einhver merki um minnkaða starfsgetu lungna verður að fylgjast mjög vel með sjúklingnum, og ef það er talið henta skal hætta meðferð með interferon alfa. Þó að oftast hafi verið greint frá þessu hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C á meðferð með interferon alfa hefur einnig verið greint frá þessu hjá sjúklingum með krabbameinssjúkdóma sem voru á meðferð með interferon alfa. Tafarlaus stöðvun gjafar interferon alfa og meðferð með barksterum virðist tengjast afturkræfni aukaverkana á lungu.

Aukaverkanir á augu

Aukaverkanir á augu (sjá kafla 4.8) þ.m.t. blæðingar í sjónhimnu, fífublettir í augum (cotton wool spots), vessandi sjónulos og slagæða eða bláæðateppa í sjónhimnu koma í mjög sjaldgæfum tilfellum fyrir eftir meðferð með alfa interferoni. Allir sjúklingar ættu að gangast undir almenna augnskoðun við upphaf meðferðar. Sjúklingar, sem kvarta yfir breytingu á sjónskerpu eða sjónsviði eða öðrum einkennum frá augum meðan á meðferð með IntronA stendur, verða tafarlaust að gangast undir nákvæma augnskoðun. Mælt er með að sjúklingar, einkum með sjúkdóma sem geta haft í för með sér augnsjúkdóma, eins og sykursýki eða háþrýstingur, fari reglulega í augnskoðun meðan á IntronA-meðferð stendur. Nauðsynlegt getur verið að stöðva meðferð með IntronA hjá sjúklingum sem fá augnsjúkdóma eða ef augnsjúkdómar versna.

Skert meðvitund, dái og heilakvilli

Skert meðvitund og dái, þar með talin tilvik heilakvilla, hafa komið fyrir, einkum hjá eldri sjúklingum sem voru á meðferð með stórum skömmtum. Þrátt fyrir að þessar aukaverkanir gangi almennt til baka, tók það allt að 3 vikur fyrir suma sjúklinga að ná fullum bata. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa sjúklingar fengið flog þegar IntronA var gefið í stórum skömmtum.

Sjúklingar með afbrigðilega hjartastarfsemi

Fylgjast þarf vel með fullorðnum sjúklingum sem þurfa á meðferð með IntronA að halda, sem eru með sögu um hjartabilun, hjartadrep og/ eða hjartsláttaróreglu eða yfirstandandi hjartsláttaróreglu. Ráðlagt er að taka hjartalínurit hjá sjúklingum með afbrigðilega hjartastarfsemi og/ eða langt gengið krabbamein, áður en meðferð hefst og reglulega meðan á henni stendur. Sjúklingar með hjartsláttaróreglu (sérstaklega ofanslegilshraðslátt) svara yfirleitt hefðbundinni meðferð, en það getur verið nauðsynlegt að gera hlé á meðferð með IntronA. Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um börn eða unglinga með sögu um hjartasjúkdóm.

Þríglýseríðhækkun

Komið hefur í ljós þríglýseríðhækkun eða aukin þríglýseríðhækkun, stundum alvarleg. Því er mælt með að fylgjast með blóðfitugildum hjá sjúklingum.

Sjúklingar með psoriasis og sarklíki

Þar sem greint hefur verið frá að interferon alfa auki sjúkdómseinkenni psoriasis og sarklíkis, er eingöngu mælt með IntronA-meðferð fyrir sjúklinga með psoriasis eða sarklíki ef huganlegur hagur vegur meira en hugsanleg hættu.

Höfnun á nýra- eða lifrarígræðslu

Bráðabirgðarannsóknarniðurstöður benda til þess að meðferð með interferon alfa gæti tengst aukinni tíðni höfnunar á nýraígræðslu. Einnig hefur verið tilkynnt um höfnun lifrarígræðslu.

Sjálfsmótefni og sjálfsnæmissjúkdómar

Skýrt hefur verið frá sjálfsmótefnamyndun og þróun sjálfsnæmissjúkdóma meðan á meðferð með alfa interferonum stóð. Sjúklingar með tilhneigingu til þróunar sjálfsnæmissjúkdóma geta verið í aukinni áhættu. Sjúklingar með merki um eða einkenni sem líkjast sjálfsnæmissjúkdómum skulu skoðaðir vandlega og gagnsemi-áhætta af áframhaldandi meðferð með interferoni skal endurmetin (sjá einnig kafla 4.4 Langvinn lifrabólga C, Einlyfjameðferð (óeðlileg starfsemi skjaldkirtils) og kafla 4.8). Greint hefur verið frá tilvikum um Vogt-Koyangi-Harada (VKH) heilkenni hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem meðhöndlaðir voru með interferoni. Heilkennið er bólguhnúðasjúkdómur (granulomatous inflammatory disorder) sem hefur áhrif á augu, heyrn, heilahimnur og húð. Leiki grunur á VKH heilkenni á að hætta veiruhamlandi meðferð og hugleiða meðferð með barksterum (sjá kafla 4.8).

Samhliða krabbameinslyfjameðferð

Gjöf IntronA samhliða öðrum krabbameinslyfjum (t.d. kýklófosfamíði, doxórúbisíni, tenipósíði) getur leitt til aukinnar hættu á eiturverkunum (alvarleikstíg og varanleiki) sem geta verið lífshættulegar eða banvænar, vegna lyfjanna sem gefin eru samhliða. Algengustu mögulega lífshættulegu eða banvænu aukaverkanirnar, sem tilkynnt hefur verið um, eru slímubólga, niðurgangur, daufkyrningafæð (neutropenia), skert nýrnastarfsemi og röskun á saltbúskap. Vegna hættunnar á auknum eiturverkunum, verður að aðlagja gætilega skammta IntronA og þeirra krabbameinslyfja sem gefin eru samhliða (sjá kafla 4.5). Þegar IntronA er notað ásamt hýdroxýúrea, getur tíðni og alvarleiki æðabólgu í húð aukist.

Langvinn lifrabólga C

Samsett meðferð með ribavírini

Sjá einnig samantekt á eiginleikum ribavírins ef IntronA er gefið sjúklingum með langvinna lifrabólgu C samhliða ribavírini.

Allir sjúklingar, sem þátt tóku í rannsókninni á langvinnri lifrabólgu C, fóru í lifrarvefjasýnistöku fyrir meðferð, en í sérstökum tilfellum (þ.e.a.s. sjúklingar með arfgerð 2 og 3) getur meðferð farið fram án vefjafræðilegrar staðfestingar. Aður en meðferð hefst þarf að meta með hliðsjón af gildandi meðferðarleiðbeiningum, hvort þörf er á vefjasýnistöku.

Einlyfjameðferð

Í sjaldgæfum tilvikum hefur starfsemi skjaldkirtils raskast, annaðhvort of- eða vanstarfsemi, hjá fullorðnum sjúklingum í IntronA-meðferð við langvinnri lifrabólgu C. Í klínískum rannsóknum, þar sem IntronA var gefið, kom í ljós óeðlileg starfsemi skjaldkirtils hjá 2,8% sjúklinga. Hægt var að leiðrétta starfsemi skjaldkirtils með hefðbundinni meðferð. Ástæðan fyrir þessari breyttu starfsemi skjaldkirtilsins af völdum IntronA er óþekkt. Aður en IntronA-meðferð gegn lifrabólgu C hefst verður að mæla styrk skjaldvakakveikju (TSH). Meðhöndla skal alla óeðlilega starfsemi skjaldkirtils, sem kemur í ljós, með hefðbundinni meðferð. Hefja má IntronA-meðferð ef TSH-styrk er haldið innan eðlilegra marka með lyfjameðferð. Ef sjúklingur sýnir einkenni um vanstarfsemi skjaldkirtils verður að mæla TSH-styrkinn. Í þeim tilfellum þegar um vanstarfsemi skjaldkirtils er að ræða má halda meðferð áfram, ef hægt er að halda TSH-styrknum innan eðlilegra marka með lyfjameðferð. Truflun á starfsemi skjaldkirtils, sem komið hefur fram meðan á meðferð með IntronA stóð, gekk ekki til baka eftir stöðvun meðferðar með IntronA (sjá einnig Sérstakt viðbótareftirlit með skjaldkirtli hjá börnum og unglingum).

Sérstakt viðbótareftirlit með skjaldkirtli hjá börnum og unglingum

Hjá u.þ.b. 12% barna sem fengu samsetta meðferð með interferon alfa-2b og ríbavírini jókst myndun skjaldvakakveikju (TSH). Hjá öðrum 4% kom fram tímabundin lækkun niður fyrir neðri mörk eðlilegs gildis. Áður en meðferð með IntronA hefst verður að mæla TSH og ef vart verður við óeðlilega starfsemi skjaldkirtils skal veita hefðbundna meðferð. Hefja má meðferð með IntronA ef hægt er að halda TSH-styrk innan eðlilegra marka með lyfjagjöf. Truflun á starfsemi skjaldkirtils hefur komið í ljós meðan á meðferð með interferon alfa-2b og ríbavírini stóð. Við óeðlilega starfsemi skjaldkirtils skal meta ástand hans og hefja viðeigandi klíniska meðferð. Fylgjast skal með börnum og unglingum á þriggja mánaða fresti með tilliti til vísbendinga um truflun á starfsemi skjaldkirtils (t.d. TSH).

Samhliða sýking af HCV/HIV

Hætta á blóðsýringu getur aukist hjá sjúklingum sem einnig eru HIV-sýktir og eru í hávirkri and-retróveirumeðferð (HARM). Gæta skal varúðar þegar IntronA og ríbavírini er bætt við HARM-meðferð (sjá samantekt á eiginleikum ríbavírins). Sjúklingar á samsettri meðferð með IntronA og ríbavírini og zídóvúdíni gætu verið í aukinni hættu á blóðleysi. Sjúklingar með langt gengna skorpulífur, sem eru með samhliða sýkingu og eru í HARM-meðferð, geta verið í aukinni hættu á lifrabílun og dauða. Viðbótarmeðferð með alfa interferoni einu og sér eða í samsetningu með ríbavírini getur aukið áhættuna hjá þessum sjúklingahópi.

Samhliða sýking af HCV/HBV

Greint hefur verið frá tilvikum endurvirkjunar lifrabólgu B (í sumum tilvikum með alvarlegum afleiðingum) hjá sjúklingum með samhliða sýkingar af lifrabólgu B og C veirum sem eru á meðferð með interferoni. Tíðni slíkrar endurvirkjunar virðist vera lág. Skima skal alla sjúklinga fyrir lifrabólgu B áður en interferon meðferð gegn lifrabólgu C hefst. Fylgjast skal með sjúklingum með samhliða sýkingar af lifrabólgu B og C og þeir meðhöndlaðir samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum.

Tann- og tannholdssjúkdómar

Tilkynnt hefur verið um tann- og tannholdssjúkdóma, sem geta valdið tannlosi, hjá sjúklingum sem fá samsetta meðferð með IntronA og ríbavírini. Að auki getur munnþurrkur haft skemmandi áhrif á tennur og slímhimnur í munni við langvarandi samsetta meðferð með IntronA og ríbavírini. Sjúklingar ættu að burstu tennurnar vandlega tvisvar á dag og fara reglulega í tannskoðun. Auk þess geta uppköst komið fram hjá sumum sjúklingum. Ef þetta kemur fram skal ráðleggja þeim að hreinsa munninn vandlega á eftir.

Blóðrannsóknir

Hefðbundnar blóðrannsóknir (heildartalning blóðfrumna, deilitalning hvítkorna, fjöldi blóðflagna, blóðsölt, lifrarentím, prótein í sermi, bílirúbín í sermi og kreatínín í sermi) verður að framkvæma hjá öllum sjúklingum sem eru á altækri meðferð með IntronA, fyrir meðferðina og síðan með jöfnu millibili.

Meðan á meðferð við lifrabólgu B eða C stendur er ráðlögð áætlun fyrir rannsóknir eftir 1, 2, 4, 8, 12 og 16 vikur og eftir það annan hvern mánuð út meðferðartímann. Ef ALT hækkar snöggt við IntronA-meðferð upp í ≥ 2 falt magn við upphaf meðferðar er hægt að halda meðferð áfram með IntronA, nema einkenni lifrabílnar komi fram. Meðan hækkun ALT er til staðar verður að gera eftirfarandi lifrarþrof með tveggja vikna millibili og mæla: ALT, próþrombintíma, basískan fosfatasa, albúmín og blóðrauða.

Fylgjast verður vikulega með lifrarstarfsemi og hvítum blóðkornum ásamt deilitalningu á meðan sjúklingar eru í meðferð við illkynja sortuæxli, en mánaðarlega þegar sjúklingar eru í viðhaldsmeðferð.

Áhrif á frjósemi

Interferon getur haft áhrif á frjósemi (sjá kafla 4.6 og kafla 5.3).

Mikilvægar upplýsingar um innihaldsefni IntronA

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í 3 ml, þ.e.a.s. er nær natríumfrítt.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa einungis verið gerðar hjá fullorðnum.

Deyfilyf, svefnlyf eða róandi lyf verður að gefa með gætni samtímis IntronA.

Milliverkanir milli IntronA og annarra lyfja hafa ekki verið metnar til fulls. Aðgát skal höfð þegar IntronA er gefið ásamt lyfjum sem geta valdið beinmergsbælingu.

Interferon kann að hafa áhrif á oxunarefnaskiptaferlið. Þetta verður að hafa í huga þegar um er að ræða samtímis meðhöndlun með lyfjum, sem umbrotna á þann hátt, eins og afleiður xantíns, teófyllín eða amínófyllín. Við meðferð samhliða xantín-lyfjum verður að fylgjast með þétni teófyllíns í sermi og aðlaga skammt ef nauðsyn krefur.

Íferð í lungum, millivefsbjúgbólga í lungum og lungnabólga, sem einstöku sinnum hefur reynst banvæn, hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fyrir hjá sjúklingum á meðferð með interferon alfa, þ.m.t. sjúklingum á meðferð með IntronA. Ástæðan er ekki þekkt. Oftar hefur verið greint frá þessum einkennum þegar shosaikoto, sem er kínverskt jurtalyf, var notað samtímis interferon alfa (sjá kafla 4.4).

Gjöf IntronA ásamt öðrum krabbameinslyfjum (t.d. Ara-C, cyklófosfamíði, doxórúbísíni, tenipósíði) getur valdið aukinni hættu á eiturverkunum (alvarleikastig og varanleiki) (sjá kafla 4.4).

(Sjá einnig samantekt á eiginleikum ribavírins þegar IntronA er gefið sjúklingum með langvinna lifrabólgu C samtímis ribavírini).

Í klínískri rannsókn, sem gerð var á samsettri meðferð með telbivúdíni, 600 mg á sólarhring, og pegýleruðu interferóni alfa-2a, 180 mikrógram einu sinni í viku með gjöf undir húð, kemur fram að þessi lyfjasamsetning eykur hættu á myndun úttaugakvilla. Verkunarhátturinn, sem liggur að baki þessu ferli, er ekki þekktur (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.5 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir telbivúdín). Enn fremur hefur ekki verið sýnt fram á öryggi og verkun telbivúdíns þegar það er notað í samsettri meðferð með interferonum til meðferðar við langvinnri lifrabólgu B. Því má ekki nota IntronA í samsettri meðferð með telbivúdíni (sjá kafla 4.3).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur. Minnkaður styrkur estradíóls og prógesterons í sermihefur komið fram hjá konum á meðferð með interferoni sem framleitt er úr hvítörum úr mönnum.

Gæta verður varúðar við notkun IntronA hjá frjóum karlmönnum.

Samsett meðferð með ribavírini

Ribavírinn veldur alvarlegum fæðingargöllum ef það er gefið á meðgöngu. Kvenkyns sjúklingar eða konur karlkyns sjúklinga, sem eru á samsettri meðferð með IntronA og ribavírini, verða að gæta þess mjög vel að verða ekki þungaðar. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að henni lýkur. Karlkyns sjúklingar eða kvenkyns makar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 7 mánuði eftir að henni lýkur (sjá samantekt á eiginleikum ribavírins).

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun interferon alfa-2b á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. IntronA ætti einungis að gefa á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur móðurinnar réttlætir hugsanlega áhættu fyrir föstrið.

Samsett meðferð með ríbavírini

Ekki má nota ríbavírinn á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort innihaldsefnin skiljist út í brjóstamjólk. Vegna hugsanlegra aukaverkana lyfsins á börn, sem eru á brjósti, ætti að stöðva brjóstagjöf áður en meðferð hefst.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vara ætti sjúklinga á IntronA-meðferð við að aka bíl eða stjórna vélum, þar sem þeir geta fundið fyrir þreytu, svefnhöfða eða ringlun vegna notkunar lyfsins.

4.8 Aukaverkanir

Sjá samantekt á eiginleikum ríbavírins varðandi aukaverkanir sem tengjast ríbavírini ef gefa á sjúklingum með langvinna lifrabólgu C IntronA ásamt ríbavírini.

Í klínískum rannsóknum, sem gerðar voru á breiðu sviði ábendinga og yfir stórt skammtabil (frá 6 milljónum a.e./m²/viku við háfrumuhvítblæði í allt að 100 milljónum a.e./m²/viku við mergæxli), voru algengustu aukaverkanirnar, sem skýrt var frá, hiti, þreyta, höfuðverkur og vöðvaverkir. Hiti og þreyta gengu oft til baka innan 72 klukkustunda eftir að gert var hlé á meðferðinni eða hún stöðvuð alveg.

Fullorðnir

Í klínískum rannsóknum, sem voru gerðar á lifrabólgu C þýði, voru sjúklingarnir meðhöndlaðir með IntronA einu sér eða ásamt ríbavírini í eitt ár. Allir sjúklingarnir í þessum rannsóknum fengu 3 milljónir a.e. af IntronA þrisvar í viku. Í **töflu 1** er tilgreind tíðni aukaverkana (meðferðartengdra) sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum sem stóðu í eitt ár hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið interferon áður. Aukaverkanir voru yfirleitt vægar til miðlungs alvarlegar. Aukaverkanirnar, sem taldar eru upp í **töflu 1**, byggjast á klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu. Innan líffæraakerfa eru aukaverkanirnar taldar upp samkvæmt tíðni og notuð eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1. Aukaverkanir eftir notkun IntronA eins og sér eða í samsettri meðferð með ríbavírini sem greint var frá í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu	
Líffærakerfi	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra Mjög algengar: Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: Tíðni ekki þekkt:	Kokbólga*, veirusýking* Berkjubólga, skútabólga, <i>herpes simplex</i> (ónæmi), nefslímubólga Bakteríusýking Lungnabólga [§] , blóðsýking Endurvirkjun lifrabólgu B hjá sjúklingum með samhliða sýkingu af HCV/HBV
Blóð og eitlar Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Hvítfrumnafæð Blóðflagnafæð, eitlakvilli, eitilfrumnafæð Vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia) Rauðkornskímfrumnafæð (pure red cell aplasia), sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri, blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun
Ónæmiskerfi[§] Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Sarklíki, versnun sarklíkis Rauðir úlfar, æðabólga, iktsýki (nýtilkomin eða versnandi), Vogt-Koyanagi-Harada-heilkenni, bráð ofnæmisviðbrögð m.a. ofsakláði, ofnæmisþjuggur, berkjuþrengingar, alvarlegt bráðafnæmi [§] (anaphylaxis)
Innkirtlar Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Vanstarfsemi skjaldkirtils [§] , ofvirkni skjaldkirtils [§] Sykursýki, versnun sykursýki
Efnaskipti og næring Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Lystarleysi Blóðkalsíumlækkun, vessaþurrð, þvagsýrudreyri, þorsti Blóðsykurshækkun, hækkaðir þríglýseríðar í blóði [§] , aukin matarlyst
Geðræn vandamál[§] Mjög algengar: Algengar: Mjög sjaldgæfar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Þunglyndi, svefnleysi, kvíði, tilfinningalegur óstöðugleiki*, uppnám, taugaóstyrkur Ringlun, svefntruflanir, minnkuð kynhvöt Sjálfsvígshugmyndir Sjálfsvíg, sjálfsvígstilraunir, árásgjörð hegðun (stundum beint að öðrum), geðrof, þ.m.t. ofskynjanir Manndrápshugsanir, breyting á andlegu ástandi (mental status) [§] , oflæti, geðhvörf
Taugakerfi[§] Mjög algengar: Algengar: Sjaldgæfar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Sundl, höfuðverkur, skert einbeiting, munnþurrkur Skjálfti, náladofi, skert snertiskyn, mígreni, húðroði, svefnhöfði, breytt bragðskyn Úttaugakvilli Heilablóðfall, blóðþurrð í heilaæðum, flog, skert meðvitund, heilakvilli Eintaugakvillar, dá [§]

Augu Mjög algengar: Algengar: Mjög sjaldgæfar: Tíðni ekki þekkt:	Þokusýn Tárubólga, óeðlileg sjón, truflun í tarakirtlum, augnverkur Blæðing í sjónu [§] , sjónukvilli (m.a. sjóndepilsbjúgur) þrengingar í sjónhimnuslagæð eða æðaprengsli í sjónu [§] , sjóntaugarþroti, doppubjúgur, skert sjónskerpa eða sjónsvið, fífublettir [§] (cotton-wool spots) Vessandi sjónulos
Eyru og vöfundarhús Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Svimi, eyrnasuð Heyrnarleysi, truflanir á heyrn
Hjarta Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Hjartsláttarónót, hraðsláttur Gollurshússbólga Hjartavöðvakvilli Hjartadrep, blóðþurrð í hjarta Hjartabilun, vökvi í gollurshúsi, hjartsláttartruflanir
Æðar Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Háþrýstingur Útlæg blóðþurrð, lagþrýstingur [§]
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Andnauð*, hósti* Blóðnasi, öndunarfæratruflanir, nefstífla, nefrennsli, hósti án uppgangs Lungnaiferð [§] , bólga í lungum (pneumonitis) [§] Bandvefsmýndun í lungum, lungnaháþrýstingur [#]
Meltingarfæri Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Ógleði/uppköst, kviðverkur, niðurgangur, munnbólga, meltingartruflanir Munnbólga með sárum, verkur hægra megin í efri hluta kviðarhols (RUQ pain), tungubólga, tannholdsbólga, hægðatregða, lausar hægðir Brisbólga, blóðþurrðarristilbólga, sáraristilbólga, blæðing úr góm Tannholdskvillar (ekki frekar tilgreindir), tannkvillar (ekki frekar tilgreindir), litabreytingar á tungu [§]
Lifur og gall Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Lifrarstækkun Eituráhrif á lifur (m.a. banvæn)
Húð og undirhúð Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Hárlos, kláði*, þurr húð*, útbrot*, aukin svítamyndun Psoriasis (nýtilkominn eða versnandi) [§] , dröfnuörðuútbrot, roðakennd útbrot, exem, roðapot, húðkvilli Stevens Johnson-heilkenni, drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis), regnbogaróðasótt (erythema multiforme)
Stoðkerfi og stoðvefur Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Vöðvaþrautir, liðverkir, verkur í stoðkerfi Liðbólga Rákvöðvalýsa, vöðvaþroti, sinadráttur, bakverkur

Nýru og þvagfæri Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Tíð þvaglát Nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi, nýrungaheilkenni (nephrotic syndrome)
Æxlunarfæri og brjóst Algengar:	Tíðaleysi, verkur í brjóstum, tíðaverkir, miklar tíðablæðingar, tíðatruflanir, leggangakvilli
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Bólga á stungustað, viðbrögð á stungustað*, þreyta, kuldaþrollur, hiti [§] , flensulík einkenni [§] , þróttleysi, erting, brjóstverkur, slen Verkur á stungustað Drep á stungustað, bjúgur í andliti
Rannsóknaniðurstöður Mjög algengar:	Þyngdartap

*Þessi tilvik voru eingöngu algeng eftir IntronA eitt og sér

[§] Sjá kafla 4.4

[#]Áhrif tengd lyfjaflokki interferón lyfja, sjá lungnaháþrýsting hér neðar

Einnig hefur verið skýrt frá þessum aukaverkunum með IntronA einu sér.

Aukaverkanirnar, sem koma fyrir hjá sjúklingum með lifrabólgu C, eru dæmigerðar fyrir þær aukaverkanir sem skýrt hefur verið frá þegar IntronA er gefið við öðrum ábendingum, með einstaka fyrirsjáanlegum skammtaháðum hækkunum á tíðni. Til dæmis, í rannsókn á háskammta-viðbótarmeðferð með IntronA hjá sjúklingum með mergæfli var tíðni þreytu, hita, vöðvaverkja, dauftykningaæðar/blóðleysis, lysterleysis, flökurleika og uppkasta, niðurgangs, kuldaþrolls, influensulíkra einkenna, þunglyndis, hárloss, breytinga á bragðskyni og sundls meiri en í rannsóknunum á lifrabólgu C. Alvarleiki aukaverkana jókst einnig í háskammtameðferð (WHO-flokkur 3 og 4, hjá 66% og 14% sjúklinga), miðað við vægar til miðlungs vægar aukaverkanir sem tengjast yfirleitt lægri skömmtum. Yfirleitt er hægt að ráða við aukaverkanir með því að aðlaga skammtinn.

Aukaverkanir á hjarta og æðar, einkum hjartsláttaróregla, virðast aðallega tengjast fyrirliggjandi hjarta- og æðasjúkdómi og fyrri meðferð með lyfjum sem hafa eiturvekanir á hjartað (sjá kafla 4.4). Hjá sjúklingum án fyrri vísbendinga um hjartasjúkdóm hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá hjartavöðvakvilla sem getur gengið til baka þegar meðferð með interferon alfa er hætt (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá tilvikum lungnaháþrýstings við notkun lyfja sem innihalda interferón alfa, einkum hjá sjúklingum með áhættuþátt fyrir lungnaháþrýstingi (svo sem portæðarháþrýsting, HIV sýkingu, skorpulífur). Greint var frá þessum tilvikum á ýmsum tímum en gjarnan nokkrum mánuðum eftir að meðferð með interferón alfa hófst.

Skýrt hefur verið frá margs konar sjálfsnæmissjúkdómum og ónæmismiðluðum sjúkdómum vegna alfa interferóns þar á meðal skjalkirtilskvillum, dreifðum helluroða, iktsýki (nýtilkominni eða versnandi), blóðflagnafæð af ónæmistoga (idiopathic and thrombotic thrombocytopenic purpura), æðabólgu, taugakvilla þar með talinn eintaugakvilli (sjá einnig kafla 4.4).

Klínískt marktækar breytingar á niðurstöðum blóðrannsókna, sem komu oftast fyrir við dagsskammta sem voru hærri en 10 milljónir a.e., voru m.a. fækkun kynninga og hvítra blóðkorna, lækkun blóðrauða og fækkun blóðflagna, aukning á basískum fosfatasa, LDH, kreatíníni og köfnunarefni úr þvagefni í sermi. Greint hefur verið frá meðalalvarlegri og yfirleitt tímabundinni blóðfrumnafæð. Sést hefur hækkun á ALT/AST (SGPT/SGOT)-styrk í blóði hjá nokkrum sjúklingum sem voru ekki með lifrabólgu og einnig hjá nokkrum sjúklingum sem voru með langvinna lifrabólgu B samtímis brotthvarfi DNAþ-veiru.

Börn og unglingar

Langvinn lifrabólga C - samsett meðferð með ribavírini

Í klínískum rannsóknum á 118 börnum og unglingum (3 til 16 ára) hættu 6% í meðferð vegna aukaverkana. Almennt voru aukaverkanir hjá takmörkuðum fjölda barna og unglinga svipaðar og þær sem komu fram hjá fullorðnum þó svo að sérstakt áhyggjuefni sé vaxtarskerðing hjá börnum, sem lækkun á hundraðshlutamarki hæðar (meðalhundraðshlutamarkslækkun var 9 hundraðshlutamörk) og þyngdar (meðalhundraðshlutamarkslækkun var 13 hundraðshlutamörk) meðan á meðferð stóð. Innan 5 ára eftir meðferð var hundraðshlutamark meðalhæðar barnanna 44 hundraðshlutamörk sem er lægra en miðgildi almenns þýðis og lægra en meðalupphafsgildi þeirra (48 hundraðshlutamörk). Það dró úr vaxtarhraða hjá tuttugu (21%) af 97 börnum um > 15 hundraðshlutamörk, þar af dró úr vaxtarhraða hjá 10 af börnunum 20, um > 30 hundraðshlutamörk frá upphafi meðferðar til loka langtíma-
eftirfylgnirannsóknar (allt að 5 ár). Endanleg fullorðinshæð var þekkt hjá 14 þessara barna og hjá 12 þeirra vantaði enn > 15 hundraðshlutamörk upp á að þau hefðu náð fullri hæð, 10 til 12 árum eftir að meðferð lauk. Við samsetta meðferð í allt að 48 vikur með IntronA og ribavírini sást vaxtarskerðing sem leiddi til þess að endanleg fullorðinshæð var lægri hjá sumum sjúklingunum. Lækkun á meðalhundraðshlutamarki hæðar miðað við upphafsgildi við lok langtímaeftirfylgni var einkum áberandi hjá börnum fyrir kynþroska (sjá kafla 4.4).

Einnig var oftast greint frá sjálfsvígshugleiðingum eða sjálfsvígstilraunum samanborið við hjá fullorðnum (2,4% á móti 1%) meðan á meðferð stóð og í 6 mánaða eftirfylgni eftir meðferð. Eins og fullorðnir sjúklingar fundu börn og unglingar einnig fyrir öðrum geðrænum aukaverkunum (t.d. þunglyndi, tilfinningalegu ójafnvægi og svefnhöfða) (sjá kafla 4.4). Að auki komu kvillar á stungustað, hiti, lysterleysi, uppköst og tilfinningalegt ójafnvægi oftast fyrir hjá börnum og unglingum samanborið við fullorðna sjúklinga. Breyta þurfti skömmtum hjá 30% sjúklinga oftast vegna blóðleysis og dauðfyrningafæðar.

Aukaverkanirnar, sem taldar eru upp í **töflu 2**, byggjast á tveimur fjölsetra klínískum rannsóknum á börnum og unglingum.

Innan líffærakerfa eru aukaverkanirnar taldar upp samkvæmt tíðni og notuð eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2 Mjög algengar og algengar aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum á börnum og unglingum í meðferð með IntronA ásamt ribavírini	
Líffærakerfi	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra Mjög algengar: Algengar:	Veirusýking, kokbólga Sveppasýking, bakteríusýking, lungnasýking, miðeyrnabólga, tannígerð, <i>herpes simplex</i> , þvagfærasýking, leggangaproti, maga- og garnabólga
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blóður og separ) Algengar:	Æxli (óskilgreint)
Blóð og eitlar Mjög algengar: Algengar:	Blóðleysi, hlutleysiskyrningafæð Blóðflagnafæð, eitlakvilli
Innkirtlar Mjög algengar Algengar:	Vanstarfsemi skjaldkirtils [§] Ofvirkni skjaldkirtils [§] , karllegt útlit konu
Efnaskipti og næring Mjög algengar: Algengar:	Lysterleysi Hækkaðir þríglýseríðar í blóði [§] , þvagsýrudreyri, aukin matarlýst
Geðræn vandamál[§] Mjög algengar: Algengar:	Þunglyndi, tilfinningalegur óstöðugleiki, svefnleysi Sjálfsvígshugmyndir, árásgjörn viðbrögð, ringlun, hegðunartruflanir, uppnám, svefnganga, kvíði, taugaóstyrkur, svefntruflanir, óeðlilegar

	draumfarir, sinnuleysi
Taugakerfi [§] Mjög algengar: Algengar:	Höfuðverkur, sundl Ofhreyfni, skjálfti, raddtruflun, náladofi, skert snertiskyn, ofskynnæmi, skert einbeiting, svefnhöfði
Augu Algengar:	Tárubólga, augnverkur, óeðlileg sjón, tárakirtilskvilli
Æðar Algengar:	Húðroði, fölví
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Algengar:	Andnauð, hröð öndun, blóðnasir, hósti, nefstífla, erting í nefi, nefrennsli, hnerri
Meltingarfæri Mjög algengar: Algengar:	Niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkur Sár í munni, munnbólga með sárum, munnbólga, verkur hægra megin í efri hluta kviðarhols (RUQ pain), meltingartruflanir, tungubólga, vélindisbakflæði, endaparmskvilli, maga- og garnakvilli, hægðatregða, lausar hægðir, tannverkur, tannkvilli
Lifur og gall Algengar:	Óeðlileg lifrarstarfsemi
Húð og undirhúð Mjög algengar: Algengar:	Hárlos, útbrot Aukið ljósnæmi, dröfnuörðubrot, exem, þrymlabólur, húðkvilli, naglakvilli, mislitun húðar, kláði, þurr húð, roðapöt, mar, aukin svitamyndun
Stoðkerfi og stoðvefur Mjög algengar:	Liðverkir, vöðvaþrautir, verkur í stoðkerfi
Nýru og þvagfæri Algengar:	Ósjálfráð þvaglát, þvaglátskvilli, þvagleki
Æxlunarfæri og brjóst Algengar:	<u>Konur</u> : tíðaleysi, miklar tíðablæðingar, tíðatruflanir, leggangakvilli <u>Karlar</u> : verkur í eistum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Mjög algengar: Algengar	Bólga á stungustað, viðbrögð á stungustað, þreyta, kuldahrollur, hiti [§] , inflúensulík einkenni [§] , lasleiki, erting Brjóstverkur, slen, bjúgur, verkur á stungustað
Rannsóknaniðurstöður Mjög algengar:	Minnkaður vaxtarhraði (hæð og/eða þyngd minni en aldur segir til um) [§]
Áverkar og eitranir Algengar:	Sundurtætt húð

[§]Sjá kafla 4.4

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekki hafa komið fram tilfelli ofskömmtnunar sem leitt hafa til bráðra klínískra einkenna. Hins vegar, eins og á við um öll virk efni, er mælt með einkennabundinni meðferð með tíðum mælingum lífsmarkna og nánú eftirliti með sjúklingi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: interferon alfa-2b, ATC flokkur: L03A B05.

IntronA er sæft, stöðugt efnasamband úr vel hreinsuðu interferon alfa-2b sem framleitt er með DNA-samrunaerfðatækni. Interferon alfa-2b framleitt með samrunaerfðatækni er vatnsleysanlegt prótein með mólþunga u.þ.b. 19.300 dalton. Það fæst með klónun á *E.coli*, sem hefur erfðafræðilega framleitt plasmíð, blandað með interferon alfa-2b-gení sem fengið er úr hvítum blóðkornum manna.

Virgni IntronA er skilgreind með alþjóðlegum einingum (a.e.), þar sem 1 mg af interferon alfa 2b-próteini framleitt með samrunaerfðatækni samsvarar $2,6 \times 10^8$ a.e. Alþjóðlegar einingar eru ákvarðaðar með því að bera saman virgni interferon alfa-2b sem framleitt er með samrunaerfðatækni og virgni interferons úr hvítum blóðkornum manna, samkvæmt alþjóðlegu viðmiði sem ákvarðað er af Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO).

Interferon er fjölskylda af litlum próteinsameindum með mólþunga u.þ.b. 15.000-21.000 dalton. Þau eru framleidd og skilin frá frumum sem svar við veirusýkingum eða hinum ýmsu samtengdu og líffræðilegu efnum. Þrír mikilvægir flokkar af interferoni eru þekktir: alfa, beta og gamma. Þessir þrír aðalflokkar eru ekki einsleitir og geta innihaldið mismunandi tegundir sameinda af interferoni. Skilgreind hafa verið meira en 14 erfðafræðilega mismunandi alfa interferon úr mönnum. IntronA er flokkað sem interferon alfa-2b framleitt með samrunaerfðatækni.

Frumuvirgni interferons er þannig að það binst sértækum himnuviðtökum á frumuyfirborðinu. Interferon-viðtakar, sem einangraðir eru frá eítílfrumulínum (Daudi) úr mönnum, virðast vera mjög ósamhverf prótein. Þau sýna valhæfni hjá manna- en ekki músainterferoni, sem bendir til tegundarsértækni. Rannsóknir á öðrum interferonum hafa sýnt tegundarsértækni. Hins vegar eru vissar apategundir, þ.e.a.s. Rhesus-apor, móttækilegar fyrir örvun vegna lyfhrifa við útsetningu fyrir mannainterferonum af gerð I.

Niðurstöður úr ýmsum rannsóknum benda til þess að þegar interferon hefur bundist frumhímnunni byrji flókið ferli innanfrumuvíðbragða, sem feli í sér virkjun vissra ensíma. Búast má við að þetta ferli sé að að minnsta kosti að einhverju leyti ábyrgt fyrir margvíslegum viðbrögðum frumna við interferoni, þar á meðal hömlun á eftirmyndun veira í veirusmituðum frumum, bælingu á frumuskiptingu og þannig ónæmisbreytandi virkni eins og aukningar átvirkni áttfrumna og aukningar á sértækri eiturverkun eítílfrumna á markfrumur. Einhver hluti þessarar virkni eða virknin í heild gæti átt þátt í meðferðaráhrifum interferons.

Í rannsóknum hefur komið fram að interferon alfa-2b sem framleitt er með samrunaerfðatækni hafði hamlandi áhrif á frumufjölgun, bæði í ræktunarkerfum þar sem notaðar voru frumur úr dýrum og mönnum og jafnframt í æxlum úr mönnum sem ígrædd voru í dýr. Það hefur sýnt verulega ónæmistemperandi virkni *in vitro*.

Interferon alfa-2b, framleitt með samrunaerfðatækni, hamlar einnig eftirmyndun veira *in vitro* og *in vivo*. Þrátt fyrir að þessi verkunarháttur raðbrigða interferon alfa-2b sé óþekktur virðist hann breyta efnaskiptum hýsilfrumunnar. Þessi verkun hamlar eftirmyndun veira eða, ef eftirmyndun á sér stað, kemur í veg fyrir að nýmyndaðar veirur komist út úr frumunni.

Langvinn lifrabólga B

Klínísk reynsla í dag gefur til kynna að sjúklingar sem eru áfram á interferon alfa-2b meðferð í 4-6 mánuði geta losnað við HBV-DNA í blóðvatni. Sést hafa batamerki á lifrarvef. Hjá fullorðnum sjúklingum, sem losna við HbeAg og HBV-DNA, sést greinileg lækkun á sjúkdóms- og dánartíðni.

Interferon alfa-2b (6 milljónir a.e./m² þrisvar í viku í 6 mánuði) hefur verið gefið börnum með langvinna virka lifrabólgu B. Ekki var hægt að sýna fram á verkun lyfsins vegna aðferðafræðilegra

galla. Enn fremur minnkaði vaxtarhraði barna sem fengu interferon alfa-2b og nokkur tilfelli þunglyndis sáust.

Langvinn lifrabólga C hjá fullorðnum

Viðvarandi svörun næst hjá 47% fullorðinna sjúklinga sem fá samsetta meðferð með interferoni og ribavírini. Sýnt hefur verið fram á yfirburðaverkun með samsettri meðferð með pegýleruðu interferoni ásamt ribavírini (61% viðvarandi svörun fékkst í rannsókn sem gerð var með $> 10,6$ mg/kg skammti af ribavírini hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður, $p < 0,01$).

IntronA eitt og sér eða í samsettri meðferð með ribavírini hefur verið rannsakað í 4 slembuðum III. stigs klínískum rannsóknum á 2.552 sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem ekki höfðu fengið interferon áður. Í rannsóknunum var borin saman verkun með notkun IntronA eingöngu eða í samsettri meðferð með ribavírini. Verkun var skilgreind sem viðvarandi veirusvörun, 6 mánuðum eftir meðferðarlok. Hæfir sjúklingar til inntöku í þessar rannsóknir voru með langvinna lifrabólgu C sem staðfest var með jákvæðu HCV-RNA-pólýmerasakeðjuverkunarprófi (PCR) (> 100 eintök/ml), lifrarvefjasýni í samræmi við vefjafræðilega greiningu langvinnrar lifrabólgu án nokkurrar annarrar orsakar langvinnrar lifrabólgu og afbrigðilegu ALT-gildi í sermi.

IntronA var gefið í skammtinum 3 milljónir a.e. þrisvar í viku sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með ribavírini. Meirihluti sjúklinganna í þessum klínísku rannsóknum var meðhöndlaður í eitt ár. Öllum sjúklingunum var fylgt eftir í 6 mánuði til viðbótar eftir lok meðferðarinnar til að meta viðvarandi veirusvörun. **Tafla 3** sýnir hlutfall viðvarandi veirusvörunar eftir meðferðarhópum sem meðhöndlaðir voru í eitt ár með IntronA einu sér eða ásamt ribavírini (úr tveimur rannsóknum).

Samhliða gjöf IntronA og ribavírins jók verkun IntronA að minnsta kosti tvöfalt í meðferð við langvinnri lifrabólgu C hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð með IntronA áður. HCV-arfgerð og veirumagn við upphaf meðferðar eru þeir þættir sem vitað er að hafa áhrif á hlutfall svörunarinnar. Hækkað hlutfall svörunar í samsettri meðferð með IntronA og ribavírini, í samanburði við IntronA eitt sér, helst í gegnum alla undirflokkana. Hlutfallslegur ávinningur af samsettri meðferð með IntronA og ribavírini er einkum mikilvægur fyrir þá undirhópa sem erfiðast er að meðhöndla (arfgerð 1 og mikið veirumagn) (**tafla 3**).

Hlutfall meðferðarsvörunar jókst eftir því sem meðferðarhaldni var betri. Án tillits til arfgerðar var hlutfall viðvarandi svörunar hærra, 6 mánuðum eftir eins árs meðferð, hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með IntronA og ribavírini og höfðu fengið $\geq 80\%$ af tilætlaðri meðferð en hjá þeim sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með IntronA og ribavírini og höfðu fengið $< 80\%$ af tilætlaðri meðferð (56% á móti 32% í rannsókn C/I98-580).

Tafla 3 Hlutfall varanlegrar veirusvörunar með IntronA og ribavírini (eins ár meðhöndlun) eftir arfgerð og veirumagni			
HCV-arfgerð	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Allar arfgerðir	16%	41%	47%
Arfgerð 1	9%	29%	33%

Arfgerð 1 ≤ 2 milljónir eintaka/ml	25%	33%	45%
Arfgerð 1 > 2 milljónir eintaka/ml	3%	27%	29%
Arfgerð 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 milljónir alþjóðlegra eininga 3 sinnum í viku)

I/R IntronA (3 milljónir alþjóðlegra eininga 3 sinnum í viku) + ríbavírinn (1.000/1.200 mg/dag)

Sjúklingar sem samtímis eru HCV/HIV-sýktir:

Tvær rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum sem voru bæði sýktir af HIV og HCV. Á heildina litið kom í ljós í báðum rannsóknunum að minni líkur voru á svörun hjá sjúklingum sem fengu IntronA ásamt ríbavírinni en hjá sjúklingum sem fengu pegýlerað interferon alfa-2b ásamt ríbavírinni. Svörun við meðferðinni í báðum þessum rannsóknum er kynnt í **töflu 4**. Rannsókn 1 (RIBAVIC; P01017) var slembuð, fjölsetra rannsókn með 412 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem ekki höfðu fengið meðferð áður og voru einnig með HIV-sýkingu. Sjúklingum var skipt með slembivali og fengu annaðhvort pegýlerað interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/viku) ásamt ríbavírinni (800 mg/dag) eða IntronA (3 milljónir a.e. þrisvar í viku) ásamt ríbavírinni (800 mg/dag) í 48 vikur með 6 mánaða eftirfylgni. Rannsókn 2 (P02080) var slembuð, einsetra rannsókn með 95 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður og voru einnig með HIV-sýkingu. Sjúklingum var skipt með slembivali og fengu annaðhvort pegýlerað interferon alfa-2b (100 eða 150 µg/viku, byggt á líkamspýngd) ásamt ríbavírinni (800-1.200 mg/dag, byggt á líkamspýngd) eða IntronA (3 milljónir a.e. þrisvar í viku) ásamt ríbavírinni (800-1.200 mg/dag, byggt á líkamspýngd). Lengd meðferðarinnar var 48 vikur með 6 mánaða eftirfylgni, nema hjá sjúklingum sem sýktir voru af arfgerðum 2 eða 3 og með veirumagn < 800.000 a.e./ml (Amplicor) sem voru meðhöndlaðir í 24 vikur með 6 mánaða eftirfylgni.

Tafla 4 Viðvarandi veirusvörun flokkuð eftir arfgerð eftir samsetta meðferð með IntronA og ríbavírinni og samsetta meðferð með pegýleruðu interferon alfa-2b og ríbavírinni hjá sjúklingum með samhlíða HCV- og HIV-sýkingu						
	Rannsókn 1¹			Rannsókn 2²		
	pegýlerað interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/viku) + ríbavírinn (800 mg)	IntronA (3 milljónir a.e. þrisvar í viku) + ríbavírinn (800 mg)	p-gildi ^a	pegýlerað interferon alfa-2b (100 eða 150 ^c µg/viku) + ríbavírinn (800-1.200 mg) ^d	IntronA (3 milljónir a.e. þrisvar í viku) + ríbavírinn (800-1.200 mg) ^d	p-gildi ^b
Allar	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Arfgerð 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Arfgerð 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

a: p-gildi byggt á Cochran-Mantel Haenszel kí-kvaðratprófi.

b: p-gildi byggt á kí-kvaðratprófi.

c: einstaklingar < 75 kg fengu 100 µg/viku pegýlerað interferon alfa-2b og einstaklingar ≥ 75 kg fengu 150 µg/viku pegýlerað interferon alfa-2b.

d: skammtur ríbavírins var 800 mg hjá sjúklingum < 60 kg, 1.000 mg hjá sjúklingum 60-75 kg, og 1.200 mg hjá sjúklingum > 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.

Sjúklingar sem fengu bakslag

Samtals 345 sjúklingar, sem höfðu fengið bakslag eftir interferon alfa-meðferð, voru meðhöndlaðir í tveimur klínískum rannsóknum með IntronA-einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með ríbavírini. Með því að gefa ríbavírinn með IntronA allt að tífaldaðist verkun IntronA gegn langvinnri lifrabólgu C hjá þessum sjúklingum miðað við IntronA einlyfjameðferð (48,6% á móti 4,7%). Þessi aukning á verkun hafði í för með sér minnkun á HCV í sermi (< 100 eintök/ml mælt með PCR), minnkun á lifrabólgu og kom ALT í eðlilegt horf. Þessar framfarir voru viðvarandi 6 mánuðum eftir meðferðarlok.

Upplýsingar um verkun til lengri tíma

Í stóra rannsókn voru skráðir 1.071 sjúklingar eftir meðferð í undanfarandi rannsókn með ópegýleruðu interferon alfa-2b eða ópegýleruðu interferon alfa-2b/ríbavírini til að meta endingu varanlegrar veirusvörunar og áhrif áframhaldandi neikvæðrar veirusvörunar á klíniska útkomu. 462 sjúklingum var fylgt eftir í a.m.k. 5 ár og aðeins 12 fengu bakslag af þeim 492, sem voru með viðvarandi svörun. Kaplan-Meier-mat á áframhaldandi viðvarandi svörun í 5 ár hjá öllum sjúklingum er 97% með 95% bil á milli villumarkum [95%, 99%].

Viðvarandi veirusvörun eftir meðferð við langvinnri lifrabólgu C-veiru með ópegýleruðu interferon alfa-2b (með eða án ríbavírins) leiðir til langvarandi úthreinsunar veirunnar sem leiðir til upprætingar sýkingar í lifur og klíníks „bata“ langvinnrar lifrabólgu C-veirusýkingar. Þetta kemur þó ekki í veg fyrir lifrarkvilla hjá sjúklingum með skorpulifur (að meðtöldu lifrarkrabbameini).

Langvinn lifrabólga C hjá börnum og unglingum

Þrjár klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum og unglingum. Tvær með hefðbundnu interferoni og ríbavírini og ein með pegýleruðu interferoni og ríbavírini. Minni líkur voru á svörun hjá sjúklingum sem fengu IntronA ásamt ríbavírini heldur en hjá sjúklingum sem fengu pegýlerað interferon alfa-2b og ríbavírinn.

Börn og unglingar 3-16 ára með langvinna lifrabólgu C án lifrabilunar og greinanlegt HCV-RNA (metið á rannsóknarstofu með því að nota RT-PCR-próf) tóku þátt í tveimur fjölsetra rannsóknum og fengu 3 milljónir a.e./m² af IntronA þrisvar í viku auk 15 mg/kg af ríbavírini á dag í 1 ár og síðan 6 mánaða eftirfylgni eftir meðferð. Alls tóku 118 sjúklingar þátt: 57% drengir, 80% hvítir og 78% með arfgerð 1,64% ≤ 12 ára aldri. Þýðið sem tók þátt samanstóð aðallega af börnum með væga til miðlungsalvarlega lifrabólgu C. Í þessum tveimur fjölsetra rannsóknunum voru tölur um viðvarandi veirusvörun hjá börnum og unglingum svipaðar því sem gerist hjá fullorðnum. Vegna skorts á upplýsingum í þessum tveimur fjölsetra rannsóknum hjá börnum með alvarlega framsýð sjúkdómsins, og vegna hugsanlegra aukaverkana, verður að íhuga gaumgæfilega ávinning/áhættu af samsettri meðferð með ríbavírini og interferon alfa-2b hjá þessum hópi (sjá kafla 4.1, 4.4 og 4.8).

Rannsóknarniðurstöður eru teknar saman í **töflu 5**.

Tafla 5 Varanleg veirusvörun hjá börnum og unglingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður	
	IntronA 3 milljónir a.e./m², 3 sinnum í viku + ríbavírinn 15 mg/kg/dag
Heildarsvörun ^a (n=118)	54 (46%)*
Arfgerð 1 (n=92)	33 (36%)*
Arfgerð 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

*Fjöldi (%) sjúklinga

a. Skilgreint sem HCV-RNA undir greiningarmörkum með því að nota RT-PCR próf byggt á rannsókn við lok meðferðar og á eftirfylgnitíma

Upplýsingar um verkun til lengri tíma

Eftir meðferð með interferoni í hefðbundnum fjölsetra rannsóknum tóku 97 börn með langvinna lifrabólgu C þátt í fimm ára langtíma-, áhorfs-, eftirfylgnirannsókn. Sjötíu prósent (68/97) af öllum þátttakendum luku rannsókninni og af þeim voru 75% (42/56) með viðvarandi veirusvörun. Tilgangur rannsóknarinnar var að meta árlega varanleika veirusvörunar og áhrif áframhaldandi neikvæðrar veirusvörunar á klínískar niðurstöður hjá sjúklingum sem voru með viðvarandi veirusvörun 24 vikum eftir lok 48 vikna meðferðar með interferon alfa-2b ásamt ribavírini. Öll börnin, að einu undanskildu, viðhéldu varanlegri veirusvörun út langtímaeftirfylgnitímabilið, eftir lok meðferðar með interferon alfa-2b ásamt ribavírini. Kaplan-Meier mat á áframhaldandi varanlegri veirusvörun í 5 ár er 98% með [95% öryggisbili, 95%-100%] hjá börnum sem fengu interferon alfa-2b ásamt ribavírini. Auk þess voru 98% (51/52) þeirra sem voru með eðlileg ALT-gildi eftir 24 vikna eftirfylgni enn með eðlileg ALT-gildi í síðustu heimsókn.

Viðvarandi veirusvörun eftir meðferð með ópegýleruðu interferon alfa-2b ásamt ribavírini við langvinnri lifrabólgu C leiðir til langvarandi úthreinsunar veirunnar sem leiðir til upprætningar sýkingar í lifur og klínísku „bata“ langvinnrar lifrabólgu C. Þetta kemur þó ekki í veg fyrir lifrarkvilla hjá sjúklingum með skorpulífur (m.a. lifrarkrabbamein).

Niðurstöður úr klínískum rannsóknum með pegýleruðu interferon alfa-2b og ribavírini

Börn og unglingar 3 til 17 ára með langvinna lifrabólgu C, án lifrabílnar og greinanlegt HCV-RNA, tóku þátt í fjölsetra rannsókn og fengu peginterferon alfa-2b 60 µg/m² og ribavírinn 15 mg/kg á dag einu sinni í viku í 24 eða 48 vikur miðað við HCV-arfgerð og veirumagn við upphaf meðferðar. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í 24 vikur eftir lok meðferðar. Alls voru 107 sjúklingar meðhöndlaðir, þar af voru 52% kvenkyns, 89% af hvítum kynstofni, 67% með HCV-arfgerð 1 og 63% < 12 ára. Meirihluti rannsóknarþýðis var börn með væga eða miðlungsalvarlega lifrabólgu C. Vegna skorts á upplýsingum varðandi börn með alvarlega framrás sjúkdómsins og hugsanlegra aukaverkana, verður að íhuga gaumgæfilega ávinning/áhættu af samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b ásamt ribavírini hjá þessum hópi (sjá samantekt á eiginleikum peginterferon alfa-2b og ribavírins, kafla 4.4).

Rannsóknarniðurstöður eru teknar saman í **töflu 6**.

Tafla 6 Viðvarandi veirusvörun (n ^{a,b} (%)) hjá börnum og unglingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður, eftir arfgerð og meðferðarlengd – Allir þátttakendur n = 107		
	24 vikur	48 vikur
Allar arfgerðir	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Arfgerð 1	-	38/72 (53%)
Arfgerð 2	14/15 (93%)	-
Arfgerð 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Arfgerð 4	-	4/5 (80%)

a: Svörun við meðferð var skilgreind sem ógreinanlegt HCV-RNA 24 vikum eftir meðferð, lægri greiningarmörk = 125 a.e./ml.

b: n = fjöldi sjúklinga sem svara meðferð/fjöldi sjúklinga með ákveðna arfgerð og áætluð meðferðarlengd.

c: sjúklingar með arfgerð 3 og lítið veirumagn (< 600.000 a.e./ml) fengu 24 vikna meðferð en þeir sem voru með arfgerð 3 og mikið veirumagn (≥ 600.000 a.e./ml) fengu 48 vikna meðferð.

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf IntronA voru rannsökuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir gjöf 5 milljóna a.e./m² og 10 milljóna a.e. undir húð í einum skammti, og 5 milljóna a.e./m² í vöðva og sem 30 mínútna innrennsli í æð. Meðalsermispéttni interferons eftir inndælingu undir húð og í vöðva var sambærilegur. Hámarkspéttni í sermi (C_{max}) varð 3-12 klst. eftir lægri skammtinn og 6-8 klst. eftir hærri skammtinn. Helmingunartími brotthvarfs interferons-inndælingar var annars vegar 2-3 klst. og hins vegar 6-7 klst. Sermispéttnivar undir greinanlegum mörkum eftir annars vegar 16 klst. og hins vegar 24 klst. Bæði þegar lyfið var gefið undir húð og í vöðva var aðgengi meira en 100%.

Eftir að lyfið var gefið í bláæð varð hámarkspéttni interferons í sermi (135-273 a.e./ml) í lok innrennslis en síðan lækkaði hún aðeins hraðar en þegar lyfið var gefið undir húð eða í vöðva og lyfið var ógreinanlegt 4 klst. eftir innrennslið. Helmingunartími brotthvarfs var u.þ.b. 2 klst.

Interferon var ekki merkjanlegt í þvagi eftir gjöf þess undir húð, í vöðva eða í æð.

Rannsóknir á hlutleysandi þætti gegn interferoni hafa verið gerðar á sermissýnum frá sjúklingum sem fengu IntronA í klínískum rannsóknum sem Schering-Plough hafði eftirlit með. Hlutleysandi þáttur gegn interferoni er mótefni sem gerir interferon óvirkt gegn veirum. Tíðni hlutleysandi þátta, sem koma fram hjá krabbameinssjúklingum sem voru meðhöndlaðir, var 2,9% og hjá lifrabólgujúklingum 6,2%. Títer sem greindist var lágur í næstum öllum tilfellum og hefur almennt ekki tengst minnkun svörunar eða sjálfsnæmiskvillum. Hjá sjúklingum með lifrabólgu kom ekki fram minnkun svörunar sem augljóslega mætti rekja til lágs títers.

Börn og unglingar

Yfirlit yfir lyfjahvörf fyrir IntronA stungulyf og ríbavírín-hylki hjá börnum og unglingum með langvinna lifrabólgu C, eftir endurtekna skammta hjá börnum milli 5 og 16 ára aldurs má sjá í **töflu 7**. Lyfjahvörf IntronA og ríbavíríns (staðalskammtur) eru svipuð hjá fullorðnum og börnum og unglingum.

Tafla 7 Meðaltal (% CV) lyfjahvarfaviðmiðana við endurtekna skammta IntronA og ríbavírín-hylkja fyrir börn og unglinga með langvinna lifrabólgu C		
Breyta	Ríbavírín 15 mg/kg/dag í 2 aðskildum skömmtum (n = 17)	IntronA 3 millj. a.e./m ² 3 sinnum í viku (n = 54)
T _{max} (klst.)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Greinileg úthreinsun l/klst./kg	0,27 (27)	Ekki gerð

*AUC₁₂ (ng/klst./ml) fyrir ríbavírín; AUC₀₋₂₄ (a.e./klst./ml) fyrir IntronA

Flutningur yfir í sæðisvökva:

Rannsakað hefur verið hvort ríbavírín berist með sæði. Þéttni ríbavíríns í sæðisvökva er u.þ.b. tvöfalt hærri en þéttni þess í sermi. Hins vegar hefur altæk útsetning fyrir ríbavíríni hjá kvenkyns maka eftir samfarir við sjúkling á meðferð verið metin og er ákaflega takmörkuð samanborið við meðferðarþéttni ríbavíríns í plasma.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gerðar hafa verið rannsóknir á eiturverkun á dýr þrátt fyrir að almennt sé viðurkennt að interferon sé tegundarsértækt. Engar vísbendingar um eiturverkanir komu fram hjá músum, rottum og kaninum eftir inndælingar í þrjá mánuði með manna- interferon alfa-2b, sem framleitt er með samrunaerfðatækni. Engar markverðar eiturverkanir komu fram hjá cynomolgus-öpum eftir að þeim var gefið 20 x 10⁶ a.e./kg/dag í þrjá mánuði. Sýnt var fram á eiturverkanir hjá öpum eftir gjöf 100 x 10⁶ a.e./kg/dag í 3 mánuði.

Í rannsóknum á notkun interferons hjá primötum, sem ekki voru menn, kom fram afbrigðilegur tíðahringur (sjá kafla 4.4).

Niðurstöður æxlunarrannsókna á dýrum sýna að interferon alfa-2b, sem framleitt er með samrunaerfðatækni, veldur ekki vansköpun hjá rottum eða kaninum, og hafði ekki skaðleg áhrif á meðgöngu, fósturþroska eða æxlunargetu afkomenda rotta sem voru meðhöndlaðar. Komið hefur fram að interferon alfa-2b veldur fósturláti hjá *Macaca* mülöttum (rhesus-öpum) eftir gjöf á 90 og 180 földum ráðlögðum skammti í vöðva, eða eftir 2 milljónir a.e./m² undir húð. Fósturlát varð í öllum skammtahópnum (7,5 milljónir, 15 milljónir og 30 milljónir a.e./kg), og var tölfræðilega marktækt samanborið við niðurstöður úr meðal- og háskammtahópnum (samsvarandi 90 og 180 földum ráðlögðum skammti í vöðva eða skammtinum 2 milljónum a.e./m² undir húð). Stórir skammtar af öðrum gerðum alfa og beta interferons eru þekktir fyrir að valda, skammtaháð, áhrifum sem koma í veg fyrir egglos og valda fósturláti hjá Rhesus- öpum. Í rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum interferon alfa-2b komu engar aukaverkanir í ljós.

IntronA og ríbavírinn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á ungum dýrum til að kanna áhrif meðferðar með interferon alfa-2b á vöxt, þroska, kynþroska og atferli. Forklínískar rannsóknir á eitrunarverkunum hjá ungviði hafa sýnt minni háttar, skammtaháða heildarvaxtarskerðingu hjá nýfæddum rottuungum sem fengu ríbavírinn (sjá kafla 5.3 í samantekt á eiginleikum Rebetol ef gefa á IntronA í samsettri meðferð með ríbavírinni).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tvínatríumfosfat vatnsfrítt
Natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat
Edetattvínatríum
Natríumklóríð
M-kresól
Pólýsorbit 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

2 ár.

Eftir að glasið hefur verið opnað: Efna- og eðlisfræðilegar geymslupólsrannsóknir hafa sýnt fram á að geyma má lyfið í 28 daga við 2°C - 8°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði, má geyma lyfið að hámarki í 28 daga við 2°C - 8°C eftir að glasið hefur verið opnað. Annar geymslutími og ástand lyfsins er á ábyrgð notandans.

Innan geymslupólstímans má geyma lausnina við 25°C eða lægri hita í allt að sjö daga fyrir notkun ef þess þarf vegna flutninga. IntronA má setja aftur í kæli hvenær sem er innan þessa sjö daga tímabils. Ef lyfið er ekki notað innan þessa sjö daga tímabils má ekki setja það aftur í kæli til geymslu, farga verður lyfinu.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

3 ml af lausn (samsvarandi 18 milljónum a.e.) er í fjölskammtahettuglasi (gler, tegund 1) með tappa (halóbütýlgúmmí) í smelluinnsigli (ál) með hettu (pólýprópýlen).

IntronA er fáanlegt sem:

- Pakkning með 1 hettuglasi
- Pakkning með 1 hettuglasi, 6x1 ml sprautum, 6 sprautunálum og 12 hreinsipurrkum
- Pakkning með 1 hettuglasi, 6x1 ml sprautum með áfastri nál og nálarvörn og 12 hreinsipurrkum
- Pakkning með 2 hettuglösum
- Pakkning með 2 hettuglösum, 12x1 ml sprautum, 12 sprautunálum og 24 hreinsipurrkum
- Pakkning með 2 hettuglösum, 12x1 ml sprautum með áfastri nál og nálarvörn og 24 hreinsipurrkum
- Pakkning með 12 hettuglösum
- Pakkning með 12 hettuglösum, 72x1 ml sprautum, 72 sprautunálum og 144 hreinsipurrkum

- Pakkning með 12 hettuglösum, 72x1 ml sprautum með áfastri nál og nálarvörn og 144 hreinsipurrkum
- Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðsettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ekki eiga öll lyfjaform og styrkleikar við fyrir sumar ábendingar. Vinsamlega gætið þess að velja viðeigandi lyfjaform og styrkleika.

Gefa má IntronA stungu- eða innrennslislyf, lausn strax eftir að viðeigandi magn hefur verið dregið með sæfðri sprautu upp úr hettuglasinu.

Ítarlegar leiðbeiningar um hvernig á að gefa lyfið undir húð fylgja fylgiseðli (sjá „Hvernig á að gefa sjálfum sér IntronA“).

Blöndun IntronA til innrennslis: Lyfið til innrennslis verður að blanda rétt fyrir notkun. Notaðu hvarfa stærð sem er af hettuglasi til að mæla réttan skammt; samt sem áður má endanlegur styrkur interferons í natríumklóríðlausninni ekki vera minni en 0,3 milljónir a.e./ml. Viðeigandi skammtur af IntronA er dreginn úr hettuglasinu/(-glösunum), og bætt út í 50 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar í PVC-poka eða glerflösku fyrir inngjöf í bláæð, og lyfið gefið á 20 mínútum.

Ekki má gefa annað lyf með IntronA í innrennsli.

Eins og við á um öll lyf til inndælingar á að skoða IntronA, stungu- eða innrennslislyf, lausn, með tilliti til agna og mislitunar, áður en lyfið er gefið. Lausnin á að vera tær og litlaus.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 9. mars 2000.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 9. mars 2010

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

IntronA 25 milljónir a.e./2,5 ml stungu- eða innrennslislyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas af stungu- eða innrennslislyfi, lausn, inniheldur 25 milljónir a.e. af raðbrigða interferon alfa-2b, framleitt með rDNA-erfðatækni í *E.coli* með samrunaerfðatækni í 2,5 ml af lausn. Einn ml af lausn inniheldur 10 milljónir a.e. af interferoni alfa-2b.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungu- eða innrennslislyf, lausn.
Tær og litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Langvinn lifrabólga B

Meðhöndlun fullorðinna sjúklinga sem eru með langvinna lifrabólgu B, sem hafa merki um lifrabólgu B veirufjölgun (jákvæðir fyrir DNA lifrabólgu B veiru (HBV-DNA) og mótefnisvaka lifrabólgu B (HBeAg)), hækkaðan alanínamínótransferasa (ALT) og vefjafræðilega staðfesta virka lifrabólgu og/eða skorpulífur.

Langvinn lifrabólga C

Áður en meðferð með IntronA hefst skal huga að niðurstöðum úr klínískum rannsóknum þar sem IntronA er borið saman við pegýlerað interferon (sjá kafla 5.1).

Fullorðnir sjúklingar

IntronA er ætlað til meðhöndlunar á fullorðnum sjúklingum sem eru með langvinna lifrabólgu C með hækkaða transamínasa án lifrabólgu og eru jákvæðir með tilliti til RNA lifrabólgu C veiru (HCV-RNA) (sjá kafla 4.4).

Best er að nota IntronA við þessari ábendingu í samsettri meðferð með ríbavírini.

Börn 3 ára og eldri, og unglingar

IntronA er ætlað til notkunar í samsettri meðferðaráætlun með ríbavírini til meðferðar á börnum 3 ára og eldri og unglingum með langvinna lifrabólgu C sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður, án lifrabólgu og eru HCV-RNA-jákvæðir.

Mikilvægt er að hafa í huga þegar ákveðið er að fresta ekki meðferð til fullorðinsára að samsett meðferð olli vaxtarskerðingu sem, hjá sumum sjúklingum, leiddi til minni endanlegrar fullorðinshæðar.

Ákvörðun um að hefja meðferð skal metin í hverju tilfelli fyrir sig (sjá kafla 4.4).

Hárfrumuhvítblæði

Meðhöndlun sjúklinga með hárfurumhvítblæði.

Langvinnt kyrningahvítblæði

Einlyfjameðferð

Meðhöndlun fullorðinna sjúklinga með Fíladelfíulitnings eða bcr/abl-tilfærslu jákvætt langvinnt kyrningahvítblæði.

Klínísk reynsla sýnir að meirihluti meðhöndlaðra sjúklinga nær meiri/minni blóð- og frumusvörun. Meiri háttar frumusvörun er skilgreind sem $< 34\%$ Ph+kyrningafrumur í beinmerg, en minni háttar svörun er $\geq 34\%$, en $< 90\%$ Ph+frumur í beinmerg.

Samsett meðferð

Sýnt hefur verið fram á að samsett meðferð með interferon alfa-2b og kýtarabíni (Ara-C) fyrstu 12 mánuði meðhöndlunarinnar, hækkar marktækt hlutfall meiri háttar frumusvarana og lengir marktækt heildarlífun eftir 3 ár miðað við meðferð með interferon alfa-2b eingöngu.

Mergæxli

Sem viðhaldsmeðferð sjúklinga sem hafa náð einhverjum bata (meira en 50% lækun mergæxlispróteína) eftir fyrstu lyfjameðferð.

Klínísk reynsla í dag gefur til kynna að viðhaldsmeðferð með interferon alfa-2b lengir tímann sem sjúklingur er í jafnvægi (plateau phase); en ekki hefur verið fullkomlega sýnt fram á áhrif á heildarlífun.

Hnúttótt eitilfrumukrabbamein (Follicular lymphoma)

Meðhöndlun á hnúttóttu eitilfrumukrabbameini með mikilli æxlisbyrði (high tumour burden follicular lymphoma) ásamt viðeigandi lyfjameðferð, svo sem CHOP-meðferð. Æxlisbyrði er skilgreind sem mikil ef fram kemur eitt af eftirfarandi einkennum: Stórt æxli (> 7 cm), a.m.k. 3 eitlasvæði (hvert > 3 cm), almenn einkenni (þyngdartap $> 10\%$, hiti $> 38^\circ\text{C}$ í meira en 8 daga, eða nætursviti), mikil stækkun miltans, meiri háttar þrengingar- og þrýstingseinkenni á líffæri, æxlisvöxtur í augntótt eða í epidural svæði, vessakennd vökvasöfnun eða hvítblæði.

Silfurfrumuæxli (carcinoid tumour)

Meðhöndlun á silfurfrumuæxlum með meinvörpum í eitlum eða lifur og heilkenni silfurfrumuæxlis.

Illkynja sortuæxli

Viðbótar meðhöndlun sjúklinga, sem eru einkennalausir eftir skurðaðgerð en eru í mikilli hættu á endurvexti æxlis, t.d. sjúklingar með eitlameinvörp sem eru að koma fram í fyrsta skipti eða endurtekin (klínísk eða meinafræðileg) eitlameinvörp.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir sem er sérfræðingur í meðhöndlun sjúkdómsins skal hefja meðferðina.

Ekki eiga öll lyfjaform og styrkleikar við fyrir sumar ábendingar. Velja á viðeigandi lyfjaform og styrkleika.

Ef aukaverkanir koma fram meðan á meðferð með IntronA stendur verður að breyta skammtinum eða gera tímabundið hlé á meðferð þar til aukaverkanir eru gengnar yfir. Ef aukaverkanir verða viðvarandi eða endurtekið óþol kemur fram þrátt fyrir að skammti hafi verið breytt, eða ef sjúkdómurinn versnar, skal hætta meðferð með IntronA. Þegar lyfið er gefið til viðhaldsmeðferðar undir húð getur læknirinn ákveðið hvort sjúklingurinn sprauti sig sjálfur.

Langvinn lifrabólga B

Ráðlagður skammtur er frá 5 milljónum a.e. til 10 milljóna a.e., gefinn þrisvar í viku undir húð (annan hvern dag), í 4-6 mánuði.

Skammturinn skal minnkaður um 50% ef einhver truflun verður á blóðhag (hvít blóðkorn $< 1.500/\text{mm}^3$, kyrningar $< 1.000/\text{mm}^3$, blóðflögur $< 100.000/\text{mm}^3$). Stöðva verður meðferðina ef um

er að ræða alvarlega hvítfrumnafeð ($< 1.200/\text{mm}^3$), alvarlega hlutleysiskyrningafeð ($< 750/\text{mm}^3$) eða alvarlega blóðflagnafeð ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Fyrir alla sjúklinga gildir að ef ekki sjást nein batamerki með tilliti til HBV-DNA í blóði eftir þriggja til fjögurra mánaða meðferð (með hámarksskammti sem þolist), skal hætta meðferð með IntronA.

Langvinn lifrabólga C

Fullorðnir

Hjá fullorðnum er gefinn 3 milljónir a.e.skammtur af IntronA þrisvar í viku undir húð (annan hvern dag), hvort sem lyfið er gefið eitt sér eða með ríbavírini.

Börn 3 ára og eldri og unglingar

3 milljónir a.e./ m^2 af IntronA er gefið undir húð 3 sinnum í viku (annan hvern dag) í samsettri meðferð með ríbavírinn-hylkjum eða -mixtúru, lausn í tveimur aðskildum skömmtum á dag með mat (að morgni og að kvöldi).

(Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríbavírinn-hylki varðandi skammta þess og leiðbeiningar um breytingar skammta þegar það er gefið í samsettri meðferð. Fyrir börn sem vega $< 47 \text{ kg}$ eða geta ekki gleypst hylki, sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ríbavírinn-mixtúru, lausn).

Sjúklingar (fullorðnir) sem fengið hafa bakslag

IntronA er gefið með ríbavírini. Mælt er með að sjúklingar séu meðhöndlaðir með IntronA og ríbavírini í 6 mánuði og byggist það á niðurstöðum klínískra rannsókna, en upplýsingar úr þeim liggja fyrir eftir 6 mánaða meðferð.

Sjúklingar (fullorðnir) sem hafa ekki áður fengið lyfið

Verkun IntronA eykst ef það er gefið með ríbavírini. IntronA skal gefa eitt sér einkum í þeim tilfellum þegar sjúklingar sýna óþol eða einhverja aðra frábendingu gegn ríbavírini.

- IntronA gefið með ríbavírini

Mælt er með að sjúklingar séu meðhöndlaðir í að minnsta kosti 6 mánuði með IntronA og ríbavírini, og byggir það á klínískum rannsóknum þar sem upplýsingar liggja fyrir eftir 12 mánaða meðferð.

Halda ætti meðferð áfram í aðra 6 mánuði (þ.e. alls í 12 mánuði) hjá sjúklingum sem eru með neikvætt HCV-RNA eftir 6 mánaða meðferð og með veirufrumugerð 1 (eins og kom fram í sýni fyrir meðferð) og mikið veirumagn fyrir meðferð.

Íhuga skal aðra neikvæða þætti (aldur > 40 ára, karlmaður, bandvefsaukning) þegar lengja á meðferðina í 12 mánuði.

Sjúklingar, sem mynduðu enga veirusvörun eftir 6 mánaða meðferð í klínískum rannsóknum (HCV-RNA ómælanlegt), fengu ekki viðvarandi veirusvörun (HCV-RNA ómælanlegt 6 mánuðum eftir að meðferð lauk).

- IntronA gefið eitt sér

Ákjósanleg lengd meðferðar með IntronA einu sér hefur ekki ennþá verið ákveðin en mælt er með 12-18 mánaða meðferð.

Mælt er með að meðhöndla sjúklinga með IntronA einu sér í 3-4 mánuði en þá er ástand HCV-RNA athugað. Meðferð skal haldið áfram hjá sjúklingum með neikvætt HCV-RNA.

Sjúklingar (börn og unglingar) sem hafa ekki áður fengið lyfið

Öryggi og verkun IntronA í samsettri meðferð með ríbavírini hefur verið rannsökuð hjá börnum og unglingum sem ekki hafa áður verið í meðferð við langvinnri lifrabólgu C.

Meðferðarlengd hjá börnum og unglingum

- Arfgerð 1: Ráðlögð meðferðarlengd er eitt ár. Mjög ólíklegt er að sjúklingar án veirusvörunar eftir 12 vikur ná viðvarandi veirusvörun (neikvætt forspárgildi 96%). Því er ráðlagt að börn og unglingar sem fá samsetta meðferð með IntronA/ribavírini hætti á meðferð ef HCV-RNA-gildi í viku 12 hafa lækkað um $< 2 \log_{10}$ miðað við gildi fyrir meðferð eða ef HCV-RNA er mælanlegt í 24. meðferðarviku.
- Arfgerð 2/3: Ráðlögð meðferðarlengd er 24 vikur.

Hárfrumuhvítblæði

Ráðlagður skammtur er 2 milljónir a.e./m² gefinn undir húð þrisvar í viku (annan hvern dag) bæði fyrir sjúklinga sem eru án milta og þeirra sem eru með það. Flestir sjúklingar, sem eru með hárfurfrumuhvítblæði, geta sýnt batamerki í einu eða fleiri blóðfrumugildum innan 1-2 mánaða meðferðar með IntronA. Það getur tekið 6 mánuði eða lengur að einhver bati sjáist í öllum blóðfrumugildum (blóðrauða, kynningafjölda, blóðflagnafjölda). Þessum skammti er haldið óbreyttum, nema ef sjúkdómurinn versnar, eða ef upp kemur alvarlegt óþol.

Langvinnt kyrningahvítblæði

Ráðlagður skammtur af IntronA er 4-5 milljónir a.e./m² gefinn daglega undir húð. Nokkrir sjúklingar hafa sýnt batamerki eftir daglega gjöf IntronA 5 milljóna a.e./m² undir húð ásamt cytarabíni (Ara-C) 20 mg/m² sem var gefið daglega undir húð í 10 daga á mánuði (upp í hámarksdagsskammt 40 mg/dag). Þegar fjöldi hvítkorna er í lagi ætti að gefa hámarks þolanlegan skammt IntronA (4-5 milljónir a.e./m² daglega) til að halda sjúkdómnum niðri.

Hætta skal meðferð eftir 8-12 vikur ef ekki hafa komið fram að minnsta kosti einhver batamerki með tilliti til blóðs eða klínískt mikilvæg frumufækkun.

Mergæxli

Viðhaldsmeðferð

Sjúklingi, sem er í jafnvægi (meira en 50% lækkun á mergæxlispróteinum) og hefur fengið byrjunarlyfjameðferð, má gefa interferon alfa-2b eitt sér undir húð í skammtinum 3 milljónir/m² þrisvar í viku (annan hvern dag).

Hnúttótt eitilfrumukrabbamein (Follicular lymphoma)

Sem viðbótarlyfjameðferð má gefa interferon alfa-2b undir húð í skammti sem nemur 5 milljónum a.e. þrisvar í viku (annan hvern dag) í 18 mánuði. Mælt er með CHOP-líkri lyfjameðferð, en klínísk reynsla hefur einungis fengist með CHVP (blanda af cýklófosfamíði, doxórúbísíni, tenipósíði og prednisoloni).

Silfurfrumuæxli (carcinoid tumour)

Venjulegur skammtur er 5 milljónir a.e. (3-9 milljónir a.e.) gefinn undir húð þrisvar í viku (annan hvern dag). Sjúklingar með sjúkdóminn á háu stigi geta þurft 5 milljónir a.e. á dag. Gera skal hlé á meðferð meðan á uppskurði stendur og á eftir. Halda má meðferð áfram, eins lengi og sjúklingur svarar meðferð með interferon alfa-2b.

Illkynja sortuæxli

Sem upphafsmeðferð er interferon alfa-2b gefið í æð í skammtinum 20 milljónir a.e./m² daglega 5 daga vikunnar í 4 vikur; skammtinum af interferoni alfa-2b er blandað saman við natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn, og gefinn með innrennsli í 20 mínútur (sjá kafla 6.6). Ráðlagður viðhaldsskammtur er 10 milljónir a.e./m² gefinn þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð, í 48 vikur.

Ef alvarlegar aukaverkanir koma fram meðan á meðferð með interferon alfa-2b stendur, sérstaklega ef kyrningar falla niður fyrir 500/mm³ eða alanínámínótransferasi/aspartatámínótransferasi (ALT/AST) fer fimmfalt yfir efri mörk eðlilegra gilda, verður að gera tímabundið hlé á meðferðinni þar til aukaverkanir eru afstaðnar. Meðferðina með interferon alfa-2b skal hefja aftur með 50% af áður gefnum skammti. Ef óþolið helst áfram eftir að skammtur hefur verið aðlagður, eða ef kyrningahlutfall fellur niður fyrir 250/mm³ eða ALT/AST fer tífalt yfir efri mörk eðlilegra gilda, skal hætta meðferð með interferon alfa-2b.

Þrátt fyrir að kjörskammtur (lágmarksskammtur) til að ná fullum klínískum ávinningi séu óþekktur, verður að gefa sjúklingum ráðlagðan skammt til að ná sem bestum árangri en minnka skammt eins og lýst er ef til eiturverkana kemur.

IntronA má gefa hvort sem er í gler- eða einnota plastsprautu.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Saga um alvarlegan hjartasjúkdóm, t.d. ómeðhöndluð hjartabilun, nýlegt hjartaáfall, alvarlegar hjartsláttartruflanir.
- Alvarleg nýrna- eða lifrabilun, þar með talin bilun sem meinvörp orsaka.
- Flogaveiki og/eða skert starfsemi miðtaugakerfisins (sjá kafla 4.4).
- Langvinn lifrabólga með skorpulífur.
- Langvinn lifrabólga hjá sjúklingum sem verið er að meðhöndla eða hafa nýlega verið meðhöndlaðir með ónæmisbælandi lyfjum, þó ekki skammtímameðferð með barksterum.
- Sjálfsnæmislifrabólga eða saga um annan sjálfsnæmissjúkdóm. Sjúklingur með ígrætt líffæri sem er á ónæmisbælandi meðferð.
- Skjaldkirtlssjúkdómur sem fyrir er, nema að honum sé haldið niðri með hefðbundinni meðferð.
- Samsett meðferð með IntronA og telbivúdíni.

Börn og unglingar

- Alvarlegur geðsjúkdómur eða saga um slíkt, einkum alvarlegt þunglyndi, sjálfsvígshugleiðingar eða sjálfsvígstilraunir.

Samsett meðferð með ríbavírini

Athuga skal einnig samantekt á eiginleikum ríbavírins ef gefa á sjúklingum með langvinna lifrabólgu C IntronA með ríbavírini.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Geðræn vandamál og truflanir í miðtaugakerfi

Alvarleg áhrif á miðtaugakerfið, einkum þunglyndi, sjálfsvígshugleiðingar og sjálfsvígstilraunir hafa sést hjá nokkrum sjúklingum meðan á samsettri meðferð með IntronA stendur og jafnvel eftir að meðferð hefur verið hætt, aðallega fyrstu 6 mánuði eftirfylgnitímabilsins. Hjá börnum og unglingum sem voru í meðferð með IntronA ásamt ríbavírini var tilkynnt oftast um sjálfsvígshugleiðingar eða sjálfsvígstilraunir en hjá fullorðnum sjúklingum (2,4% á móti 1%) meðan á meðferð stóð og í 6 mánaða eftirfylgni meðferðar. Eins og fullorðnir sjúklingar fundu börn og unglingar fyrir öðrum geðrænum aukaverkunum (t.d. þunglyndi, tilfinningasveiflum og svefnhöfða). Önnur einkenni frá miðtaugakerfi þ.m.t. árásgirni (sem beinist stundum gegn öðrum eins og manndrápshugleiðingar), geðhvörf, oflæt, ringlun og breytingar á geðslagi, hafa sést eftir gjöf alfa interferons. Fylgjast skal vandlega með merkjum um geðtruflanir hjá sjúklingum. Ef slík einkenni koma fram verður meðferðarlæknir að hafa í huga hversu alvarlegar þessar aukaverkanir geta verið og íhuga þörf á viðeigandi meðferð. Ef geðræn einkenni verða viðvarandi eða versna, eða ef vart verður við sjálfsvígs- eða manndrápshugleiðingar, er mælt með að meðferð með IntronA verði stöðvuð, fylgst verði með sjúklingi og geðlæknir grípi inn í ef þess gerist þörf.

Sjúklingar með alvarleg geðræn vandamál eða sögu um slíkt:

Ef meðferð með interferon alfa-2b er talin nauðsynleg fyrir fullorðna sjúklinga með alvarleg geðræn vandamál eða sögu um slíkt, skal einungis hefja meðferð eftir að hafa gert viðeigandi sjúkdómsgreiningu og meðferðaráætlun á geðræna vandamálinu. Ekki er mælt með notkun interferon alfa-2b hjá börnum og unglingum með alvarleg geðræn vandamál, eða sögu um slíkt (sjá kafla 4.3).

Sjúklingar sem nota/misnota vímuefni:

HCV-sýktir sjúklingar, sem eru háðir vímuefnum (áfengi, kannabis o.s.frv.), eru í aukinni hættu á að fá geðraskanir eða að geðræn vandamál sem fyrir eru versni við meðferð með alfa interferoni. Ef meðferð með alfa interferoni er talin nauðsynleg hjá þessum sjúklingum þarf að meta vandlega hvort þeir séu með geðraskanir og hvort hugsanlegt sé að þeir noti önnur vímuefni og meðhöndla þá á fullnægjandi hátt áður en meðferð er hafin. Ef nauðsyn krefur skal íhuga þverfaglega meðferð, m.a. með liðsinni geðheilbrigðisstarfsmanns eða sérfræðings í meðferð sjúklinga sem eru háðir vímuefnum, til að meta ástand sjúklings, meðhöndla hann og veita eftirfylgni. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingnum á meðferðartímanum og jafnvel eftir að meðferð lýkur. Mælt er með því að grípa snemma til aðgerða ef geðraskanir koma fram eða ágerast eða ef vímuefnaneysla hefst á ný.

Börn og unglingar: Vöxtur og þroski (langvinn lifrabólga C)

Við samsetta meðferð með interferoni (hefðbundnu eða pegýleruðu)/ríbavírini í allt að 48 vikur var þyngdartap og vaxtarskerðing algeng hjá sjúklingum frá 3 til 17 ára aldurs (sjá kafla 4.8 og 5.1). Langtímanidurstöður sem fyrirbyggjandi eru varðandi samsetta hefðbundna meðferð með interferoni/ríbavírini hjá börnum benda einnig til verulegrar vaxtarskerðingar (> 15 hundraðshlutamarkslækkun á hundraðshlutamarki hæðar miðað við upphafsgildi) hjá 21% barna (n=20) þrátt fyrir að meðferð hafi lokið fyrir meira en 5 árum. Endanleg fullorðinshæð var þekkt hjá 14 þessara barna og hjá 12 þeirra vantaði enn > 15 hundraðshlutamörk upp á að þau hefðu náð fullri hæð, 10 til 12 árum eftir að meðferð lauk.

Mat í hverju tilfelli fyrir sig á ávinningi og áhættu hjá börnum:

Væntanlegan ávinning af meðferð á að meta vandlega með tilliti til upplýsinga varðandi öryggi hjá börnum og unglingum, sem komið hafa í ljós í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8 og 5.1).

- Mikilvægt er að hafa í huga að samsett meðferð olli vaxtarskerðingu sem leiddi til þess að endanleg fullorðinshæð var lægri hjá sumum sjúklingum.
- Áhættan skal metin með tilliti til einkenna sjúkdómsins hjá barninu svo sem vísbendinga um framsækni sjúkdómsins (greinileg bandvefsmyndun), annarra sjúkdóma sem geta haft neikvæð áhrif á framsækni sjúkdómsins (svo sem samhliða HIV-sýking), og jafnframt þátta sem hafa forspárgildi varðandi svörun, (HCV-arfgerð og veirumagn).

Þegar þess er kostur skal meðhöndla barn eftir vaxtarkipp kynþroskaskeiðsins, til að draga úr hættunni á vaxtarskerðingu. Engar upplýsingar liggja fyrir um langtímaáhrif á kynþroska.

Ofnæmisviðbrögð

Bráðafnæmisviðbrögð (þ.e.a.s. ofsakláði, ofnæmisbjúgur, berkjuþrenging, lost) við interferon alfa-2b hafa sjaldan komið fyrir í meðferð með IntronA. Ef slík viðbrögð koma fram skal hætta meðferð og byrja nauðsynlega lyfjameðferð strax. Ekki er nauðsynlegt að stöðva meðferð þó komi fram húðroði sem varir í skamman tíma.

Aukaverkanir m.a. lenging á storknunarmælikvörðum og lifrarkvillar

Breyta verður skammtaáætlun sjúklinga eða í sumum tilfellum hætta meðferð með IntronA ef upp koma í meðallagi alvarlegar eða alvarlegar aukaverkanir. IntronA eykur áhættuna á lifrabilun og dauða hjá sjúklingum með skorpulífur.

IntronA meðferð verður að stöðva hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu, sem fá lengingu á storknunarmælikvörðum en það gæti bent til lifrabilunar.

Ef lifrarstarfsemi verður óeðlileg meðan á meðferð með IntronA stendur þarf að fylgjast náið með sjúklingi og stöðva meðferð ef einkenni versna.

Fylgjast þarf vel með lifrarensímum og lifrarstarfsemi hjá sjúklingum með skorpulífur.

Blóðþrýstingslækkun

Til blóðþrýstingslækkunar getur komið allt að 2 dögum eftir meðferð og getur sjúklingur þurft stuðningsmeðferð.

Þörf fyrir nægan vökva

Nauðsynlegt er að vökvabúskapur sé í lagi hjá þeim sem fá meðferð með IntronA þar sem blóðþrýstingslækkun vegna vökvataps hefur komið fram hjá sumum sjúklingum. Það getur því verið nauðsynlegt að gefa vökva.

Hiti

Þrátt fyrir að hiti geti fylgt þeim flensulíku einkennum sem eru algeng aukaverkun af meðferð með interferoni verður að útiloka aðrar orsakir ef um þrálátan hita er að ræða.

Heilsutæpir sjúklingar

Gæta skal varúðar við gjöf lyfsins hjá heilsutæpum sjúklingum, t. d. hjá þeim sem þjást af lungnasjúkdómum (þ.e.a.s. langvinnum teppusjúkdómi) eða sykursýki með tilhneigingu til sýringar. Einnig skal gæta varúðar hjá sjúklingum með blóðstorkutruflanir (þ.e.a.s. segabláæðabólgu og lungnablóðrek) eða alvarlega beinmergsbælingu.

Lungnasjúkdómar

Íferð í lungum, millivefsbjúgbólga í lungum og lungnabólga sem geta leitt sjúklinga til dauða hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum sést hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með interferon alfa, einnig þeim sem eru meðhöndlaðir með IntronA. Ástæðan er ekki þekkt. Þessi sjúkdómseinkenni hafa sést oftast þegar shosaikoto, sem er kínverskt jurtalyf, er tekið samtímis interferon alfa (sjá kafla 4.5). Þeir sjúklingar, sem fá hita, hósta, andnað eða aðra öndunarerfiðleika, verða að gangast undir röntgenmyndatöku á lungum. Ef röntgenmyndataka sýnir íferð í lungum eða einhver merki um minnkaða starfsgetu lungna verður að fylgjast mjög vel með sjúklingnum, og ef það er talið henta skal hætta meðferð með interferon alfa. Þó að oftast hafi verið greint frá þessu hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C á meðferð með interferon alfa hefur einnig verið greint frá þessu hjá sjúklingum með krabbameinssjúkdóma sem voru á meðferð með interferon alfa. Tafarlaus stöðvun gjafar interferon alfa og meðferð með barksterum virðist tengjast afturkræfni aukaverkana á lungu.

Aukaverkanir á augu

Aukaverkanir á augu (sjá kafla 4.8) þ.m.t. blæðingar í sjónhimnu, fífublettir í augum (cotton wool spots), vessandi sjónulos og slagæða eða bláæðateppa í sjónhimnu koma í mjög sjaldgæfum tilfellum fyrir eftir meðferð með alfa interferoni. Allir sjúklingar ættu að gangast undir almenna augnskoðun við upphaf meðferðar. Sjúklingar, sem kvarta yfir breytingu á sjónskerpu eða sjónsviði eða öðrum einkennum frá augum meðan á meðferð með IntronA stendur, verða tafarlaust að gangast undir nákvæma augnskoðun. Mælt er með að sjúklingar, einkum með sjúkdóma sem geta haft í för með sér augnsjúkdóma, eins og sykursýki eða háþrýstingur, fari reglulega í augnskoðun meðan á IntronA-meðferð stendur. Nauðsynlegt getur verið að stöðva meðferð með IntronA hjá sjúklingum sem fá augnsjúkdóma eða ef augnsjúkdómar versna.

Skert meðvitund, dá og heilakvilli

Skert meðvitund og dá, þar með talin tilvik heilakvilla, hafa komið fyrir, einkum hjá eldri sjúklingum sem voru á meðferð með stórum skömmtum. Þrátt fyrir að þessar aukaverkanir gangi almennt til baka, tók það allt að 3 vikur fyrir suma sjúklinga að ná fullum bata. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa sjúklingar fengið flog þegar IntronA var gefið í stórum skömmtum.

Sjúklingar með afbrigðilega hjartastarfsemi

Fylgjast þarf vel með fullorðnum sjúklingum sem þurfa á meðferð með IntronA að halda, sem eru með sögu um hjartabilun, hjartadrep og/eða hjartsláttaróreglu eða yfirstandandi hjartsláttaróreglu. Ráðlagt er að taka hjartalínurit hjá sjúklingum með afbrigðilega hjartastarfsemi og/eða langt gengið krabbamein, áður en meðferð hefst og reglulega meðan á henni stendur. Sjúklingar með hjartsláttaróreglu (sérstaklega ofanslegilshraðslátt) svara yfirleitt hefðbundinni meðferð, en það getur verið nauðsynlegt að gera hlé á meðferð með IntronA. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um börn eða unglinga með sögu um hjartasjúkdóm.

Þríglýseríðhækkun

Komið hefur í ljós þríglýseríðhækkun eða aukin þríglýseríðhækkun, stundum alvarleg. Því er mælt með að fylgjast með blóðfitugildum hjá sjúklingum.

Sjúklingar með psoriasis og sarklíki

Þar sem greint hefur verið frá að interferon alfa auki sjúkdómseinkenni psoriasis og sarklíkis, er eingöngu mælt með IntronA-meðferð fyrir sjúklinga með psoriasis eða sarklíki ef huganlegur hagur vegur meira en hugsanleg hætta.

Höfnun á nýra- eða lifrarígræðslu

Bráðabirgðarannsóknarniðurstöður benda til þess að meðferð með interferon alfa gæti tengst aukinni tíðni höfnunar á nýraígræðslu. Einnig hefur verið tilkynnt um höfnun lifrarígræðslu.

Sjálfsmótefni og sjálfsnæmissjúkdómar

Skýrt hefur verið frá sjálfsmótefnamyndun og þróun sjálfsnæmissjúkdóma meðan á meðferð með alfa interferonum stóð. Sjúklingar með tilhneigingu til þróunar sjálfsnæmissjúkdóma geta verið í aukinni áhættu. Sjúklingar með merki um eða einkenni sem líkjast sjálfsnæmissjúkdómum skulu skoðaðir vandlega og gagnsemi-áhætta af áframhaldandi meðferð með interferoni skal endurmetin (sjá einnig kafla 4.4 Langvinn lifrabólga C, Einlyfjameðferð (óeðlileg starfsemi skjaldkirtils) og kafla 4.8). Greint hefur verið frá tilvikum um Vogt-Koyangi-Harada (VKH) heilkenni hjá sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem meðhöndlaðir voru með interferoni. Heilkennið er bólguþnuðasjúkdómur (granulomatous inflammatory disorder) sem hefur áhrif á augu, heyrn, heilahimnur og húð. Leiki grunur á VKH heilkenni á að hætta veiruhamlandi meðferð og hugleiða meðferð með barksterum (sjá kafla 4.8).

Samhliða krabbameinslyfjameðferð

Gjöf IntronA samhliða öðrum krabbameinslyfjum (t.d. cýklófosfamíði, doxórúbisíni, tenipósíði) getur leitt til aukinnar hættu á eiturvefnum (alvarleikstíg og varanleiki) sem geta verið lífshættulegar eða banvænar, vegna lyfjanna sem gefin eru samhliða. Algengustu mögulega lífshættulegu eða banvænu aukaverkanirnar, sem tilkynnt hefur verið um, eru slímubólga, niðurgangur, dauftykningafæð (neutropenia), skert nýrnastarfsemi og röskun á saltbúskap. Vegna hættunnar á auknum eiturvefnum, verður að aðlagja gætilega skammta IntronA og þeirra krabbameinslyfja sem gefin eru samhliða (sjá kafla 4.5). Þegar IntronA er notað ásamt hýdroxýúrea, getur tíðni og alvarleiki æðabólgu í húð aukist.

Langvinn lifrabólga C

Samsett meðferð með ribavírini

Sjá einnig samantekt á eiginleikum ribavírins ef IntronA er gefið sjúklingum með langvinna lifrabólgu C samhliða ribavírini.

Allir sjúklingar, sem þátt tóku í rannsókninni á langvinnri lifrabólgu C, fóru í lifrarvefjasýnistöku fyrir meðferð, en í sérstökum tilfellum (þ.e.a.s. sjúklingar með arfgerð 2 og 3) getur meðferð farið fram án vefjafræðilegrar staðfestingar. Áður en meðferð hefst þarf að meta með hliðsjón af gildandi meðferðarleiðbeiningum, hvort þörf er á vefjasýnistöku.

Einlyfjameðferð

Í sjaldgæfum tilvikum hefur starfsemi skjaldkirtils raskast, annaðhvort of- eða vanstarfsemi, hjá fullorðnum sjúklingum í IntronA-meðferð við langvinnri lifrabólgu C. Í klínískum rannsóknum, þar sem IntronA var gefið, kom í ljós óeðlileg starfsemi skjaldkirtils hjá 2,8% sjúklinga. Hægt var að leiðrétta starfsemi skjaldkirtils með hefðbundinni meðferð. Ástæðan fyrir þessari breyttu starfsemi skjaldkirtilsins af völdum IntronA er óþekkt. Áður en IntronA-meðferð gegn lifrabólgu C hefst verður að mæla styrk skjaldvakakveikju (TSH). Meðhöndla skal alla óeðlilega starfsemi skjaldkirtils, sem kemur í ljós, með hefðbundinni meðferð. Hefja má IntronA-meðferð ef TSH-styrk er haldið innan eðlilegra marka með lyfjameðferð. Ef sjúklingur sýnir einkenni um vanstarfsemi skjaldkirtils verður að mæla TSH-styrkinn. Í þeim tilfellum þegar um vanstarfsemi skjaldkirtils er að ræða má halda meðferð áfram, ef hægt er að halda TSH-styrknum innan eðlilegra marka með lyfjameðferð. Truflun á starfsemi skjaldkirtils, sem komið hefur fram meðan á meðferð með IntronA stóð, gekk ekki til baka eftir stöðvun meðferðar með IntronA (sjá einnig Sérstakt viðbótarefirlit með skjaldkirtli hjá börnum og unglingum).

Sérstakt viðbótareftirlit með skjaldkirtli hjá börnum og unglingum

Hjá u.þ.b. 12% barna sem fengu samsetta meðferð með interferon alfa-2b og ríbavírini jókst myndun skjaldvakakveikju (TSH). Hjá öðrum 4% kom fram tímabundin lækkun niður fyrir neðri mörk eðlilegs gildis. Áður en meðferð með IntronA hefst verður að mæla TSH og ef vart verður við óeðlilega starfsemi skjaldkirtils skal veita hefðbundna meðferð. Hefja má meðferð með IntronA ef hægt er að halda TSH-styrk innan eðlilegra marka með lyfjagjöf. Truflun á starfsemi skjaldkirtils hefur komið í ljós meðan á meðferð með interferon alfa-2b og ríbavírini stóð. Við óeðlilega starfsemi skjaldkirtils skal meta ástand hans og hefja viðeigandi klíniska meðferð. Fylgjast skal með börnum og unglingum á þriggja mánaða fresti með tilliti til vísbendinga um truflun á starfsemi skjaldkirtils (t.d. TSH).

Samhliða sýking af HCV/HIV

Hætta á blóðsýringu getur aukist hjá sjúklingum sem einnig eru HIV-sýktir og eru í hávirkri and-retróveirumeðferð (HARM). Gæta skal varúðar þegar IntronA og ríbavírini er bætt við HARM-meðferð (sjá samantekt á eiginleikum ríbavírins). Sjúklingar á samsettri meðferð með IntronA og ríbavírini og zídóvúdínú gætu verið í aukinni hættu á blóðleysi. Sjúklingar með langt gengna skorpulífur, sem eru með samhliða sýkingu og eru í HARM-meðferð, geta verið í aukinni hættu á lifrabílun og dauða. Viðbótarmeðferð með alfa interferoni einu og sér eða í samsetningu með ríbavírini getur aukið áhættuna hjá þessum sjúklingahópi.

Samhliða sýking af HCV/HBV

Greint hefur verið frá tilvikum endurvirkjunar lifrabólgu B (í sumum tilvikum með alvarlegum afleiðingum) hjá sjúklingum með samhliða sýkingar af lifrabólgu B og C veirum sem eru á meðferð með interferoni. Tíðni slíkrar endurvirkjunar virðist vera lág. Skima skal alla sjúklinga fyrir lifrabólgu B áður en interferon meðferð gegn lifrabólgu C hefst. Fylgjast skal með sjúklingum með samhliða sýkingar af lifrabólgu B og C og þeir meðhöndlaðir samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum.

Tann- og tannholdssjúkdómar

Tilkynnt hefur verið um tann- og tannholdssjúkdóma, sem geta valdið tannlosi, hjá sjúklingum sem fá samsetta meðferð með IntronA og ríbavírini. Að auki getur munnþurrkur haft skemmandi áhrif á tennur og slímhimnur í munni við langvarandi samsetta meðferð með IntronA og ríbavírini. Sjúklingar ættu að burstu tennurnar vandlega tvisvar á dag og fara reglulega í tannskoðun. Auk þess geta uppköst komið fram hjá sumum sjúklingum. Ef þetta kemur fram skal ráðleggja þeim að hreinsa munninn vandlega á eftir.

Blóðrannsóknir

Hefðbundnar blóðrannsóknir (heildartalning blóðfrumna, deilitalning hvítkorna, fjöldi blóðflagna, blóðsölt, lifrarentím, prótein í sermi, bílirúbín í sermi og kreatínín í sermi) verður að framkvæma hjá öllum sjúklingum sem eru á altækri meðferð með IntronA, fyrir meðferðina og síðan með jöfnu millibili.

Meðan á meðferð við lifrabólgu B eða C stendur er ráðlögð áætlun fyrir rannsóknir eftir 1, 2, 4, 8, 12 og 16 vikur og eftir það annan hvern mánuð út meðferðartímann. Ef ALT hækkar snögggt við IntronA-meðferð upp í ≥ 2 falt magn við upphaf meðferðar er hægt að halda meðferð áfram með IntronA, nema einkenni lifrabílnar komi fram. Meðan hækkun ALT er til staðar verður að gera eftirfarandi lifrarpróf með tveggja vikna millibili og mæla: ALT, próþrombín tíma, basískan fosfatasa, albúmín og blóðrauða.

Fylgjast verður vikulega með lifrarstarfsemi og hvítum blóðkornum ásamt deilitalningu á meðan sjúklingar eru í meðferð við illkynja sortuæxli, en mánaðarlega þegar sjúklingar eru í viðhaldsmeðferð.

Áhrif á frjósemi

Interferon getur haft áhrif á frjósemi (sjá kafla 4.6 og kafla 5.3).

Mikilvægar upplýsingar um innihaldsefni IntronA

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í 2,5 ml, þ.e.a.s. er nær natríumfrítt.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa einungis verið gerðar hjá fullorðnum.

Deyfilyf, svefnlyf eða róandi lyf verður að gefa með gætni samtímis IntronA.

Milliverkanir milli IntronA og annarra lyfja hafa ekki verið metnar til fulls. Aðgát skal höfð þegar IntronA er gefið ásamt lyfjum sem geta valdið beinmergsbælingu.

Interferon kann að hafa áhrif á oxunarefnaskiptaferlið. Þetta verður að hafa í huga þegar um er að ræða samtímis meðhöndlun með lyfjum, sem umbrotna á þann hátt, eins og afleiður xantíns, teófyllín eða amínófyllín. Við meðferð samhliða xantín-lyfjum verður að fylgjast með þétni teófyllíns í sermi og aðlaga skammt ef nauðsyn krefur.

Íferð í lungum, millivefsbjúgbólga í lungum og lungnabólga, sem einstöku sinnum hefur reynst banvæn, hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fyrir hjá sjúklingum á meðferð með interferon alfa, þ.m.t. sjúklingum á meðferð með IntronA. Ástæðan er ekki þekkt. Oftar hefur verið greint frá þessum einkennum þegar shosaikoto, sem er kínverskt jurtalyf, var notað samtímis interferon alfa (sjá kafla 4.4).

Gjöf IntronA ásamt öðrum krabbameinslyfjum (t.d. Ara-C, cyklófosfamíði, doxórúbísíni, tenipósíði) getur valdið aukinni hættu á eiturverkunum (alvarleikastig og varanleiki) (sjá kafla 4.4).

(Sjá einnig samantekt á eiginleikum ribavírins þegar IntronA er gefið sjúklingum með langvinna lifrabólgu C samtímis ribavírini).

Í klínískri rannsókn, sem gerð var á samsettri meðferð með telbivúdíni, 600 mg á sólarhring, og pegýleruðu interferóni alfa-2a, 180 mikrógram einu sinni í viku með gjöf undir húð, kemur fram að þessi lyfjasamsetning eykur hættu á myndun úttaugakvilla. Verkunarhátturinn, sem liggur að baki þessu ferli, er ekki þekktur (sjá kafla 4.3, 4.4 og 4.5 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir telbivúdín). Enn fremur hefur ekki verið sýnt fram á öryggi og verkun telbivúdíns þegar það er notað í samsettri meðferð með interferonum til meðferðar við langvinnri lifrabólgu B. Því má ekki nota IntronA í samsettri meðferð með telbivúdíni (sjá kafla 4.3).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur. Minnkaður styrkur estradíóls og prógesterons í sermihefur komið fram hjá konum á meðferð með interferoni sem framleitt er úr hvítörum úr mönnum.

Gæta verður varúðar við notkun IntronA hjá frjóum karlmönnum.

Samsett meðferð með ribavírini

Ribavírinn veldur alvarlegum fæðingargöllum ef það er gefið á meðgöngu. Kvenkyns sjúklingar eða konur karlkyns sjúklinga, sem eru á samsettri meðferð með IntronA og ribavírini, verða að gæta þess mjög vel að verða ekki þungaðar. Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að henni lýkur. Karlkyns sjúklingar eða kvenkyns makar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 7 mánuði eftir að henni lýkur (sjá samantekt á eiginleikum ribavírins).

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun interferon alfa-2b á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. IntronA ætti einungis að gefa á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur móðurinnar réttlætir hugsanlega áhættu fyrir föstrið.

Samsett meðferð með ríbavírini

Ekki má nota ríbavírinn á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er vitað hvort innihaldsefnin skiljast út í brjóstamjólk. Vegna hugsanlegra aukaverkana lyfsins á börn, sem eru á brjósti, ætti að stöðva brjóstagjöf áður en meðferð hefst.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vara ætti sjúklinga á IntronA-meðferð við að aka bíl eða stjórna vélum, þar sem þeir geta fundið fyrir þreytu, svefnhöfða eða ringlun vegna notkunar lyfsins.

4.8 Aukaverkanir

Sjá samantekt á eiginleikum ríbavírins varðandi aukaverkanir sem tengjast ríbavírini ef gefa á sjúklingum með langvinna lifrabólgu C IntronA ásamt ríbavírini.

Í klínískum rannsóknum, sem gerðar voru á breiðu sviði ábendinga og yfir stórt skammtabil (frá 6 milljónum a.e./m²/viku við háfrumuhvítblæði í allt að 100 milljónum a.e./m²/viku við mergæxli), voru algengustu aukaverkanirnar, sem skýrt var frá, hiti, þreyta, höfuðverkur og vöðvaverkir. Hiti og þreyta gengu oft til baka innan 72 klukkustunda eftir að gert var hlé á meðferðinni eða hún stöðvuð alveg.

Fullorðnir

Í klínískum rannsóknum, sem voru gerðar á lifrabólgu C þýði, voru sjúklingarnir meðhöndlaðir með IntronA einu sér eða ásamt ríbavírini í eitt ár. Allir sjúklingarnir í þessum rannsóknum fengu 3 milljónir a.e. af IntronA þrisvar í viku. Í **töflu 1** er tilgreind tíðni aukaverkana (meðferðartengdra) sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum sem stóðu í eitt ár hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið interferon áður. Aukaverkanir voru yfirleitt vægar til miðlungs alvarlegar. Aukaverkanirnar, sem taldar eru upp í **töflu 1**, byggjast á klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu. Innan líffæraakerfa eru aukaverkanirnar taldar upp samkvæmt tíðni og notuð eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1. Aukaverkanir eftir notkun IntronA eins og sér eða í samsettri meðferð með ríbavírini sem greint var frá í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu	
Líffærakerfi	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra Mjög algengar: Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: Tíðni ekki þekkt:	Kokbólga*, veirusýking* Berkjubólga, skútabólga, <i>herpes simplex</i> (ónæmi), nefslímubólga Bakteríusýking Lungnabólga [§] , blóðsýking Endurvirkjun lifrabólgu B hjá sjúklingum með samhliða sýkingu af HCV/HBV
Blóð og eitlar Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Hvítfrumnafæð Blóðflagnafæð, eitlakvilli, eitilfrumnafæð Vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia) Rauðkornskímfrumnafæð (pure red cell aplasia), sjálfvakinn blóðflagnafæðarpurpuri, blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun
Ónæmiskerfi[§] Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Sarklíki, versnun sarklíkis Rauðir úlfar, æðabólga, iktsýki (nýtilkomin eða versnandi), Vogt-Koyanagi-Harada-heilkenni, bráð ofnæmisviðbrögð m.a. ofsakláði, ofnæmisþjuggur, berkjuþrengingar, alvarlegt bráðafnæmi [§] (anaphylaxis)
Innkirtlar Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Vanstarfsemi skjaldkirtils [§] , ofvirkni skjaldkirtils [§] Sykursýki, versnun sykursýki
Efnaskipti og næring Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Lystarleysi Blóðkalsíumlækkun, vessaþurrð, þvagsýrudreyri, þorsti Blóðsykurshækkun, hækkaðir þríglýseríðar í blóði [§] , aukin matarlyst
Geðræn vandamál[§] Mjög algengar: Algengar: Mjög sjaldgæfar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Þunglyndi, svefnleysi, kvíði, tilfinningalegur óstöðugleiki*, uppnám, taugaóstyrkur Ringlun, svefntruflanir, minnkuð kynhvöt Sjálfsvígshugmyndir Sjálfsvíg, sjálfsvígstilraunir, árásgjörð hegðun (stundum beint að öðrum), geðrof, þ.m.t. ofskynjanir Manndrápshugsanir, breyting á andlegu ástandi (mental status) [§] , oflæti, geðhvörf
Taugakerfi[§] Mjög algengar: Algengar: Sjaldgæfar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Sundl, höfuðverkur, skert einbeiting, munnþurrkur Skjálfti, náladofi, skert snertiskyn, mígreni, húðroði, svefnhöfði, breytt bragðskyn Úttaugakvilli Heilablóðfall, blóðþurrð í heilaæðum, flog, skert meðvitund, heilakvilli Eintaugakvillar, dá [§]

Augu Mjög algengar: Algengar: Mjög sjaldgæfar: Tíðni ekki þekkt:	Þokusýn Tárubólga, óeðlileg sjón, truflun í tarakirtlum, augnverkur Blæðing í sjónu [§] , sjónukvilli (m.a. sjóndepilsbjúgur) þrengingar í sjónhimnuslagæð eða æðaprengsli í sjónu [§] , sjóntaugarþroti, doppubjúgur, skert sjónskerpa eða sjónsvið, fífublettir [§] (cotton-wool spots) Vessandi sjónulos
Eyru og vöfundarhús Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Svimi, eyrnasuð Heyrnarleysi, truflanir á heyrn
Hjarta Algengar: Sjaldgæfar: Mjög sjaldgæfar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Hjartsláttarónót, hraðsláttur Gollurshússbólga Hjartavöðvakvilli Hjartadrep, blóðþurrð í hjarta Hjartabilun, vökvi í gollurshúsi, hjartsláttartruflanir
Æðar Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Háþrýstingur Útlæg blóðþurrð, lagþrýstingur [§]
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Andnauð*, hósti* Blóðnasi, öndunarfæratruflanir, nefstífla, nefrennsli, hósti án uppgangs Lungnaiferð [§] , bólga í lungum (pneumonitis) [§] Bandvefsmýndun í lungum, lungnaháþrýstingur [#]
Meltingarfæri Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir: Tíðni ekki þekkt:	Ógleði/uppköst, kviðverkur, niðurgangur, munnbólga, meltingartruflanir Munnbólga með sárum, verkur hægra megin í efri hluta kviðarhols (RUQ pain), tungubólga, tannholdsbólga, hægðatregða, lausar hægðir Brisbólga, blóðþurrðarristilbólga, sáraristilbólga, blæðing úr góm Tannholdskvillar (ekki frekar tilgreindir), tannkvillar (ekki frekar tilgreindir), litabreytingar á tungu [§]
Lifur og gall Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Lifrarstækkun Eituráhrif á lifur (m.a. banvæn)
Húð og undirhúð Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Hárlos, kláði*, þurr húð*, útbrot*, aukin svítamyndun Psoriasis (nýtilkominn eða versnandi) [§] , dröfnuörðuútbrot, roðakennd útbrot, exem, roðapöt, húðkvilli Stevens Johnson-heilkenni, drep í húðþekju (toxic epidermal necrolysis), regnbogaróðasótt (erythema multiforme)
Stoðkerfi og stoðvefur Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Vöðvaprautir, liðverkir, verkur í stoðkerfi Liðbólga Rákvöðvalýsa, vöðvaproti, sinadráttur, bakverkur

Nýru og þvagfæri Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Tíð þvaglát Nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi, nýrungaheilkenni (nephrotic syndrome)
Æxlunarfæri og brjóst Algengar:	Tíðaleysi, verkur í brjóstum, tíðaverkir, miklar tíðablæðingar, tíðatruflanir, leggangakvilli
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Mjög algengar: Algengar: Koma örsjaldan fyrir:	Bólga á stungustað, viðbrögð á stungustað*, þreyta, kuldaþrollur, hiti [§] , flensulík einkenni [§] , þróttleysi, erting, brjóstverkur, slen Verkur á stungustað Drep á stungustað, bjúgur í andliti
Rannsóknaniðurstöður Mjög algengar:	Þyngdartap

*Þessi tilvik voru eingöngu algeng eftir IntronA eitt og sér

§ Sjá kafla 4.4

#Áhrif tengd lyfjaflokki interferón lyfja, sjá lungnaháþrýsting hér neðar

Einnig hefur verið skýrt frá þessum aukaverkunum með IntronA einu sér.

Aukaverkanirnar, sem koma fyrir hjá sjúklingum með lifrabólgu C, eru dæmigerðar fyrir þær aukaverkanir sem skýrt hefur verið frá þegar IntronA er gefið við öðrum ábendingum, með einstaka fyrirsjáanlegum skammtaháðum hækkunum á tíðni. Til dæmis, í rannsókn á háskammta-viðbótarmeðferð með IntronA hjá sjúklingum með mergæfli var tíðni þreytu, hita, vöðvaverkja, dauftyfyrningafæðar/blóðleysis, lysterleysis, flökurleika og uppkasta, niðurgangs, kuldaþrolls, influensulíkra einkenna, þunglyndis, hárloss, breytinga á bragðskyni og sundls meiri en í rannsóknunum á lifrabólgu C. Alvarleiki aukaverkana jókst einnig í háskammtameðferð (WHO-flokkur 3 og 4, hjá 66% og 14% sjúklinga), miðað við vægar til miðlungs vægar aukaverkanir sem tengjast yfirleitt lægri skömmtum. Yfirleitt er hægt að ráða við aukaverkanir með því að aðlaga skammtinn.

Aukaverkanir á hjarta og æðar, einkum hjartsláttaróregla, virðast aðallega tengjast fyrirliggjandi hjarta- og æðasjúkdómi og fyrri meðferð með lyfjum sem hafa eiturvefkanir á hjartað (sjá kafla 4.4). Hjá sjúklingum án fyrri vísbendinga um hjartasjúkdóm hefur í mjög sjaldgæfum tilvikum verið greint frá hjartavöðvakvilla sem getur gengið til baka þegar meðferð með interferon alfa er hætt (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá tilvikum lungnaháþrýstings við notkun lyfja sem innihalda interferón alfa, einkum hjá sjúklingum með áhættuþátt fyrir lungnaháþrýstingi (svo sem portæðarháþrýsting, HIV sýkingu, skorpulífur). Greint var frá þessum tilvikum á ýmsum tímum en gjarnan nokkrum mánuðum eftir að meðferð með interferón alfa hófst.

Skýrt hefur verið frá margs konar sjálfsnæmissjúkdómum og ónæmismiðluðum sjúkdómum vegna alfa interferóns þar á meðal skjalkirtilskvillum, dreifðum helluroða, iktsýki (nýtilkominni eða versnandi), blóðflagnafæð af ónæmistoga (idiopathic and thrombotic thrombocytopenic purpura), æðabólgu, taugakvilla þar með talinn eintaugakvilli (sjá einnig kafla 4.4).

Klínískt marktækar breytingar á niðurstöðum blóðrannsókna, sem komu oftast fyrir við dagsskammta sem voru hærri en 10 milljónir a.e., voru m.a. fækkun kynninga og hvítra blóðkorna, lækkun blóðrauða og fækkun blóðflagna, aukning á basískum fosfatasa, LDH, kreatíníni og köfnunarefni úr þvagefni í sermi. Greint hefur verið frá meðalalvarlegri og yfirleitt tímabundinni blóðfrumnafæð. Sést hefur hækkun á ALT/AST (SGPT/SGOT)-styrk í blóði hjá nokkrum sjúklingum sem voru ekki með lifrabólgu og einnig hjá nokkrum sjúklingum sem voru með langvinna lifrabólgu B samtímis brotthvarfi DNAþ-veiru.

Börn og unglingar

Langvinn lifrabólga C - samsett meðferð með ribavírini

Í klínískum rannsóknum á 118 börnum og unglingum (3 til 16 ára) hættu 6% í meðferð vegna aukaverkana. Almennt voru aukaverkanir hjá takmörkuðum fjölda barna og unglinga svipaðar og þær sem komu fram hjá fullorðnum þó svo að sérstakt áhyggjuefni sé vaxtarskerðing hjá börnum, sem lækkun á hundraðshlutamarki hæðar (meðalhundraðshlutamarkslækkun var 9 hundraðshlutamörk) og þyngdar (meðalhundraðshlutamarkslækkun var 13 hundraðshlutamörk) meðan á meðferð stóð. Innan 5 ára eftir meðferð var hundraðshlutamark meðalhæðar barnanna 44 hundraðshlutamörk sem er lægra en miðgildi almenns þýðis og lægra en meðalupphafsgildi þeirra (48 hundraðshlutamörk). Það dró úr vaxtarhraða hjá tuttugu (21%) af 97 börnum um > 15 hundraðshlutamörk, þar af dró úr vaxtarhraða hjá 10 af börnunum 20, um > 30 hundraðshlutamörk frá upphafi meðferðar til loka langtíma-
eftirfylgnirannsóknar (allt að 5 ár). Endanleg fullorðinshæð var þekkt hjá 14 þessara barna og hjá 12 þeirra vantaði enn > 15 hundraðshlutamörk upp á að þau hefðu náð fullri hæð, 10 til 12 árum eftir að meðferð lauk. Við samsetta meðferð í allt að 48 vikur með IntronA og ribavírini sást vaxtarskerðing sem leiddi til þess að endanleg fullorðinshæð var lægri hjá sumum sjúklingunum. Lækkun á meðalhundraðshlutamarki hæðar miðað við upphafsgildi við lok langtímaeftirfylgni var einkum áberandi hjá börnum fyrir kynþroska (sjá kafla 4.4).

Einnig var oft greint frá sjálfsvígshugleiðingum eða sjálfsvígstilraunum samanborið við hjá fullorðnum (2,4% á móti 1%) meðan á meðferð stóð og í 6 mánaða eftirfylgni eftir meðferð. Eins og fullorðnir sjúklingar fundu börn og unglingar einnig fyrir öðrum geðrænum aukaverkunum (t.d. þunglyndi, tilfinningalegu ójafnvægi og svefnhöfða) (sjá kafla 4.4). Að auki komu kvillar á stungustað, hiti, lysterleysi, uppköst og tilfinningalegt ójafnvægi oft fyrir hjá börnum og unglingum samanborið við fullorðna sjúklinga. Breyta þurfti skömmtum hjá 30% sjúklinga oftast vegna blóðleysis og daufkýrningafæðar.

Aukaverkanirnar, sem taldar eru upp í **töflu 2**, byggjast á tveimur fjölsetra klínískum rannsóknum á börnum og unglingum.

Innan líffærakerfa eru aukaverkanirnar taldar upp samkvæmt tíðni og notuð eftirfarandi flokkun: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Innan tíflokkanna eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2 Mjög algengar og algengar aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum á börnum og unglingum í meðferð með IntronA ásamt ribavírini	
Líffærakerfi	Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra Mjög algengar: Algengar:	Veirusýking, kokbólga Sveppasýking, bakteríusýking, lungnasýking, miðeyrnabólga, tannígerð, <i>herpes simplex</i> , þvagfærasýking, leggangaproti, maga- og garnabólga
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ) Algengar:	Æxli (óskilgreint)
Blód og eitlar Mjög algengar: Algengar:	Blóðleysi, hlutleysiskýrningafæð Blóðflagnafæð, eitlakovill
Innkirtlar Mjög algengar Algengar:	Vanstarfsemi skjaldkirtils [§] Ofvirkni skjaldkirtils [§] , karllegt útlit konu
Efnaskipti og næring Mjög algengar: Algengar:	Lysterleysi Hækkaðir þríglyseríðar í blóði [§] , þvagsýrudreyri, aukin matarlyst

Geðræn vandamál[§] Mjög algengar: Algengar:	Þunglyndi, tilfinningalegur óstöðugleiki, svefnleysi Sjálfsvígshugmyndir, árásgjörn viðbrögð, ringlun, hegðunartruflanir, uppnám, svefnganga, kvíði, taugaóstyrkur, svefntruflanir, óeðlilegar draumfarir, sinnuleysi
Taugakerfi[§] Mjög algengar: Algengar:	Höfuðverkur, sundl Ofhreyfni, skjálfti, raddtruflun, náladofi, skert snertiskyn, ofskynnæmi, skert einbeiting, svefnhöfgi
Augu Algengar:	Tárubólga, augnverkur, óeðlileg sjón, tárakirtilskvilli
Æðar Algengar:	Húðroði, fölvi
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Algengar:	Andnauð, hröð öndun, blóðnasir, hósti, nefstífla, erting í nefi, nefrennsli, hnerri
Meltingarfæri Mjög algengar: Algengar:	Niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkur Sár í munni, munnbólga með sárum, munnbólga, verkur hægra megin í efri hluta kviðarhols (RUQ pain), meltingartruflanir, tungubólga, vélindisbakflæði, endaparmskvilli, maga- og garnakvilli, hægðatregða, lausar hægðir, tannverkur, tannkvilli
Lifur og gall Algengar:	Óeðlileg lifrarstarfsemi
Húð og undirhúð Mjög algengar: Algengar:	Hárlos, útbrot Aukið ljósnæmi, dröfnuðrúðubrot, exem, þrymlabólur, húðkvilli, naglakvilli, mislitun húðar, kláði, þurr húð, roðapöt, mar, aukin svitamyndun
Stoðkerfi og stoðvefur Mjög algengar:	Liðverkir, vöðvaprautir, verkur í stoðkerfi
Nýru og þvagfæri Algengar:	Ósjálfráð þvaglát, þvaglátskvilli, þvagleki
Æxlunarfæri og brjóst Algengar:	<u>Konur</u> : tíðaleysi, miklar tíðablæðingar, tíðatruflanir, leggangakvilli <u>Karlar</u> : verkur í eistum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Mjög algengar: Algengar:	Bólga á stungustað, viðbrögð á stungustað, þreyta, kuldahrollur, hiti [§] , inflúensulík einkenni [§] , lasleiki, erting Brjóstverkur, slen, bjúgur, verkur á stungustað
Rannsóknaniðurstöður Mjög algengar:	Minnkaður vaxtarhraði (hæð og/eða þyngd minni en aldur segir til um) [§]
Áverkar og eitranir Algengar:	Sundurtætt húð

[§]Sjá kafla 4.4

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Ekki hafa komið fram tilfelli ofskömmtunar sem leitt hafa til bráðra klínískra einkenna. Hins vegar, eins og á við um öll virk efni, er mælt með einkennabundinni meðferð með tíðum mælingum lífsmarka og nánú eftirliti með sjúklingi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: interferon alfa-2b, ATC flokkur: L03A B05.

IntronA er sæft, stöðugt efnasamband úr vel hreinsuðu interferon alfa-2b sem framleitt er með DNA-samrunaerfðatækni. Interferon alfa-2b framleitt með samrunaerfðatækni er vatnsleysanlegt prótein með mólþunga u.þ.b. 19.300 dalton. Það fæst með klónun á *E.coli*, sem hefur erfðafræðilega framleitt plasmíð, blandað með interferon alfa-2b-geini sem fengið er úr hvítum blóðkornum manna.

Virgni IntronA er skilgreind með alþjóðlegum einingum (a.e.), þar sem 1 mg af interferon alfa 2b-próteini framleitt með samrunaerfðatækni samsvarar $2,6 \times 10^8$ a.e. Alþjóðlegar einingar eru ákvarðaðar með því að bera saman virgni interferon alfa-2b sem framleitt er með samrunaerfðatækni og virgni interferons úr hvítum blóðkornum manna, samkvæmt alþjóðlegu viðmiði sem ákvarðað er af Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO).

Interferon er fjölskylda af litlum próteinsameindum með mólþunga u.þ.b. 15.000-21.000 dalton. Þau eru framleidd og skilin frá frumum sem svar við veirusýkingum eða hinum ýmsu samtengdu og líffræðilegu efnum. Þrír mikilvægir flokkar af interferoni eru þekktir: alfa, beta og gamma. Þessir þrír aðalflokkar eru ekki einsleitir og geta innihaldið mismunandi tegundir sameinda af interferoni. Skilgreind hafa verið meira en 14 erfðafræðilega mismunandi alfa interferon úr mönnum. IntronA er flokkað sem interferon alfa-2b framleitt með samrunaerfðatækni.

Frumuvirgni interferons er þannig að það binst sértækum himnuviðtökum á frumuyfirborðinu. Interferon-viðtakar, sem einangraðir eru frá eítílfrumulínunum (Daudi) úr mönnum, virðast vera mjög ósamhverf prótein. Þau sýna valhæfni hjá manna- en ekki músainterferoni, sem bendir til tegundarsértækni. Rannsóknir á öðrum interferonum hafa sýnt tegundarsértækni. Hins vegar eru vissar apategundir, þ.e.a.s. Rhesus-ápar, móttækilegar fyrir örvun vegna lyfhrifa við útsetningu fyrir mannainterferonum af gerð II.

Niðurstöður úr ýmsum rannsóknum benda til þess að þegar interferon hefur bundist frumuhimnunni byrji flókið ferli innanfrumuviðbragða, sem feli í sér virkjun vissra ensíma. Búast má við að þetta ferli sé að að minnsta kosti að einhverju leyti ábyrgt fyrir margvíslegum viðbrögðum frumna við interferoni, þar á meðal hömlun á eftirmyndun veira í veirusmituðum frumum, bælingu á frumuskiptingu og þannig ónæmisbreytandi virkni eins og aukningar átvirkni áfrumna og aukningar á sértækri eiturverkun eítílfrumna á markfrumur. Einhver hluti þessarar virkni eða virknin í heild gæti átt þátt í meðferðaráhrifum interferons.

Í rannsóknum hefur komið fram að interferon alfa-2b sem framleitt er með samrunaerfðatækni hafði hamlandi áhrif á frumufjölgun, bæði í ræktunarkerfum þar sem notaðar voru frumur úr dýrum og mönnum og jafnframt í æxlum úr mönnum sem ígrædd voru í dýr. Það hefur sýnt verulega ónæmistemprandi virkni *in vitro*.

Interferon alfa-2b, framleitt með samrunaerfðatækni, hamlar einnig eftirmyndun veira *in vitro* og *in vivo*. Þrátt fyrir að þessi verkunarháttur raðbrigða interferon alfa-2b sé óþekktur virðist hann breyta efnaskiptum hýsilfrumunnar. Þessi verkun hamlar eftirmyndun veira eða, ef eftirmyndun á sér stað, kemur í veg fyrir að nýmyndaðar veirur komist út úr frumunni.

Langvinn lifrabólga B

Klínísk reynsla í dag gefur til kynna að sjúklingar sem eru áfram á interferon alfa-2b meðferð í 4-6 mánuði geta losnað við HBV-DNA í blóðvatni. Sést hafa batamerki á lifrarvef. Hjá fullorðnum sjúklingum, sem losna við HbeAg og HBV-DNA, sést greinileg lækkun á sjúkdóms- og dánartíðni.

Interferon alfa-2b (6 milljónir a.e./m² þrisvar í viku í 6 mánuði) hefur verið gefið börnum með langvinna virka lifrabólgu B. Ekki var hægt að sýna fram á verkun lyfsins vegna aðferðafræðilegra galla. Enn fremur minnkaði vaxtarhraði barna sem fengu interferon alfa-2b og nokkur tilfelli þunglyndis sáust.

Langvinn lifrabólga C hjá fullorðnum

Viðvarandi svörun næst hjá 47% fullorðinna sjúklinga sem fá samsetta meðferð með interferoni og ribavírini. Sýnt hefur verið fram á yfirburðaverkun með samsettri meðferð með pegýleruðu interferoni ásamt ribavírini (61% viðvarandi svörun fékkst í rannsókn sem gerð var með > 10,6 mg/kg skammti af ribavírini hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður, $p < 0,01$).

IntronA eitt og sér eða í samsettri meðferð með ribavírini hefur verið rannsakað í 4 slæmbuðum III. stigs klínískum rannsóknum á 2.552 sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem ekki höfðu fengið interferon áður. Í rannsóknunum var borin saman verkun með notkun IntronA einöngu eða í samsettri meðferð með ribavírini. Verkun var skilgreind sem viðvarandi veirusvörun, 6 mánuðum eftir meðferðarlok. Hæfir sjúklingar til inntöku í þessar rannsóknir voru með langvinna lifrabólgu C sem staðfest var með jákvæðu HCV-RNA-pólýmerasakeðjuverknarprófi (PCR) (> 100 eintök/ml), lifrarvefjasýni í samræmi við vefjafræðilega greiningu langvinnrar lifrabólgu án nokkurrar annarrar orsakar langvinnrar lifrabólgu og afbrigðilegu ALT-gildi í sermi.

IntronA var gefið í skammtinum 3 milljónir a.e. þrisvar í viku sem einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með ribavírini. Meirihluti sjúklinganna í þessum klínísku rannsóknum var meðhöndlaður í eitt ár. Öllum sjúklingunum var fylgt eftir í 6 mánuði til viðbótar eftir lok meðferðarinnar til að meta viðvarandi veirusvörun. **Tafla 3** sýnir hlutfall viðvarandi veirusvörunar eftir meðferðarhópum sem meðhöndlaðir voru í eitt ár með IntronA einu sér eða ásamt ribavírini (úr tveimur rannsóknum).

Samhliða gjöf IntronA og ribavírins jók verkun IntronA að minnsta kosti tvöfalt í meðferð við langvinnri lifrabólgu C hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð með IntronA áður. HCV-arfgerð og veirumagn við upphaf meðferðar eru þeir þættir sem vitað er að hafa áhrif á hlutfall svörunarinnar. Hækkað hlutfall svörunar í samsettri meðferð með IntronA og ribavírini, í samanburði við IntronA eitt sér, helst í gegnum alla undirflokkana. Hlutfallslegur ávinningur af samsettri meðferð með IntronA og ribavírini er einkum mikilvægur fyrir þá undirhópa sem erfiðast er að meðhöndla (arfgerð 1 og mikið veirumagn) (**tafla 3**).

Hlutfall meðferðarsvörunar jókst eftir því sem meðferðarhaldni var betri. Án tillits til arfgerðar var hlutfall viðvarandi svörunar hærra, 6 mánuðum eftir eins árs meðferð, hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með IntronA og ribavírini og höfðu fengið $\geq 80\%$ af tilætlaðri meðferð en hjá þeim sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með IntronA og ribavírini og höfðu fengið $< 80\%$ af tilætlaðri meðferð (56% á móti 32% í rannsókn C/I98-580).

Tafla 3 Hlutfall varanlegrar veirusvörunar með IntronA og ribavírini (eins ár meðhöndlun) eftir arfgerð og veirumagni			
HCV-arfgerð	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Allar arfgerðir	16%	41%	47%
Arfgerð 1	9%	29%	33%

Arfgerð 1 ≤ 2 milljónir eintaka/ml	25%	33%	45%
Arfgerð 1 > 2 milljónir eintaka/ml	3%	27%	29%
Arfgerð 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 milljónir alþjóðlegra eininga 3 sinnum í viku)

I/R IntronA (3 milljónir alþjóðlegra eininga 3 sinnum í viku) + ríbavírinn (1.000/1.200 mg/dag)

Sjúklingar sem samtímis eru HCV/HIV-sýktir:

Tvær rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum sem voru bæði sýktir af HIV og HCV. Á heildina litið kom í ljós í báðum rannsóknunum að minni líkur voru á svörun hjá sjúklingum sem fengu IntronA ásamt ríbavírinni en hjá sjúklingum sem fengu pegýlerað interferon alfa-2b ásamt ríbavírinni. Svörun við meðferðinni í báðum þessum rannsóknum er kynnt í **töflu 4**. Rannsókn 1 (RIBAVIC; P01017) var slembuð, fjölsetra rannsókn með 412 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem ekki höfðu fengið meðferð áður og voru einnig með HIV-sýkingu. Sjúklingum var skipt með slembivali og fengu annaðhvort pegýlerað interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/viku) ásamt ríbavírinni (800 mg/dag) eða IntronA (3 milljónir a.e. þrisvar í viku) ásamt ríbavírinni (800 mg/dag) í 48 vikur með 6 mánaða eftirfylgni. Rannsókn 2 (P02080) var slembuð, einsetra rannsókn með 95 fullorðnum sjúklingum með langvinna lifrabólgu C sem ekki höfðu verið meðhöndlaðir áður og voru einnig með HIV-sýkingu. Sjúklingum var skipt með slembivali og fengu annaðhvort pegýlerað interferon alfa-2b (100 eða 150 µg/viku, byggt á líkamspýngd) ásamt ríbavírinni (800-1.200 mg/dag, byggt á líkamspýngd) eða IntronA (3 milljónir a.e. þrisvar í viku) ásamt ríbavírinni (800-1.200 mg/dag, byggt á líkamspýngd). Lengd meðferðarinnar var 48 vikur með 6 mánaða eftirfylgni, nema hjá sjúklingum sem sýktir voru af arfgerðum 2 eða 3 og með veirumagn < 800.000 a.e./ml (Amplicor) sem voru meðhöndlaðir í 24 vikur með 6 mánaða eftirfylgni.

Tafla 4 Viðvarandi veirusvörun flokkuð eftir arfgerð eftir samsetta meðferð með IntronA og ríbavírinni og samsetta meðferð með pegýleruðu interferon alfa-2b og ríbavírinni hjá sjúklingum með samhlíða HCV- og HIV-sýkingu						
	Rannsókn 1¹			Rannsókn 2²		
	pegýlerað interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/viku) + ríbavírinn (800 mg)	IntronA (3 milljónir a.e. þrisvar í viku) + ríbavírinn (800 mg)	p-gildi ^a	pegýlerað interferon alfa-2b (100 eða 150 ^c µg/viku) + ríbavírinn (800-1.200 mg) ^d	IntronA (3 milljónir a.e. þrisvar í viku) + ríbavírinn (800-1.200 mg) ^d	p-gildi ^b
Allar	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Arfgerð 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Arfgerð 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

a: p-gildi byggt á Cochran-Mantel Haenszel kí-kvaðratprófi.

b: p-gildi byggt á kí-kvaðratprófi.

c: einstaklingar < 75 kg fengu 100 µg/viku pegýlerað interferon alfa-2b og einstaklingar ≥ 75 kg fengu 150 µg/viku pegýlerað interferon alfa-2b.

d: skammtur ríbavírins var 800 mg hjá sjúklingum < 60 kg, 1.000 mg hjá sjúklingum 60-75 kg, og 1.200 mg hjá sjúklingum > 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.

Sjúklingar sem fengu bakslag

Samtals 345 sjúklingar, sem höfðu fengið bakslag eftir interferon alfa-meðferð, voru meðhöndlaðir í tveimur klínískum rannsóknum með IntronA-einlyfjameðferð eða í samsettri meðferð með ríbavírini. Með því að gefa ríbavírinn með IntronA allt að tífaldaðist verkun IntronA gegn langvinnri lifrabólgu C hjá þessum sjúklingum miðað við IntronA einlyfjameðferð (48,6% á móti 4,7%). Þessi aukning á verkun hafði í för með sér minnkun á HCV í sermi (< 100 eintök/ml mælt með PCR), minnkun á lifrabólgu og kom ALT í eðlilegt horf. Þessar framfarir voru viðvarandi 6 mánuðum eftir meðferðarlok.

Upplýsingar um verkun til lengri tíma

Í stóra rannsókn voru skráðir 1.071 sjúklingar eftir meðferð í undanfarandi rannsókn með ópegýleruðu interferon alfa-2b eða ópegýleruðu interferon alfa-2b/ríbavírini til að meta endingu varanlegrar veirusvörunar og áhrif áframhaldandi neikvæðrar veirusvörunar á klíniska útkomu. 462 sjúklingum var fylgt eftir í a.m.k. 5 ár og aðeins 12 fengu bakslag af þeim 492, sem voru með viðvarandi svörun. Kaplan-Meier-mat á áframhaldandi viðvarandi svörun í 5 ár hjá öllum sjúklingum er 97% með 95% bil á milli villumarkum [95%, 99%].

Viðvarandi veirusvörun eftir meðferð við langvinnri lifrabólgu C-veiru með ópegýleruðu interferon alfa-2b (með eða án ríbavírins) leiðir til langvarandi úthreinsunar veirunnar sem leiðir til upprætingar sýkingar í lifur og klíníks „bata“ langvinnrar lifrabólgu C-veirusýkingar. Þetta kemur þó ekki í veg fyrir lifrarkvilla hjá sjúklingum með skorpulifur (að meðtöldu lifrarkrabbameini).

Langvinn lifrabólga C hjá börnum og unglingum

Þrjár klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum og unglingum. Tvær með hefðbundnu interferoni og ríbavírini og ein með pegýleruðu interferoni og ríbavírini. Minni líkur voru á svörun hjá sjúklingum sem fengu IntronA ásamt ríbavírini heldur en hjá sjúklingum sem fengu pegýlerað interferon alfa-2b og ríbavírinn.

Börn og unglingar 3-16 ára með langvinna lifrabólgu C án lifrabilunar og greinanlegt HCV-RNA (metið á rannsóknarstofu með því að nota RT-PCR-próf) tóku þátt í tveimur fjölsetra rannsóknum og fengu 3 milljónir a.e./m² af IntronA þrisvar í viku auk 15 mg/kg af ríbavírini á dag í 1 ár og síðan 6 mánaða eftirfylgni eftir meðferð. Alls tóku 118 sjúklingar þátt: 57% drengir, 80% hvítir og 78% með arfgerð 1,64% ≤ 12 ára aldri. Þýðið sem tók þátt samanstóð aðallega af börnum með væga til miðlungsalvarlega lifrabólgu C. Í þessum tveimur fjölsetra rannsóknunum voru tölur um viðvarandi veirusvörun hjá börnum og unglingum svipaðar því sem gerist hjá fullorðnum. Vegna skorts á upplýsingum í þessum tveimur fjölsetra rannsóknum hjá börnum með alvarlega framsýð sjúkdómsins, og vegna hugsanlegra aukaverkana, verður að íhuga gaumgæfilega ávinning/áhættu af samsettri meðferð með ríbavírini og interferon alfa-2b hjá þessum hópi (sjá kafla 4.1, 4.4 og 4.8).

Rannsóknarniðurstöður eru teknar saman í **töflu 5**.

Tafla 5 Varanleg veirusvörun hjá börnum og unglingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður	
	IntronA 3 milljónir a.e./m², 3 sinnum í viku + ríbavírinn 15 mg/kg/dag
Heildarsvörun ^a (n=118)	54 (46%)*
Arfgerð 1 (n=92)	33 (36%)*
Arfgerð 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

*Fjöldi (%) sjúklinga

a. Skilgreint sem HCV-RNA undir greiningarmörkum með því að nota RT-PCR próf byggt á rannsókn við lok meðferðar og á eftirfylgnitíma

Upplýsingar um verkun til lengri tíma

Eftir meðferð með interferoni í hefðbundnum fjölsetra rannsóknum tóku 97 börn með langvinna lifrabólgu C þátt í fimm ára langtíma-, áhorfs-, eftirfylgnirannsókn. Sjötíu prósent (68/97) af öllum þátttakendum luku rannsókninni og af þeim voru 75% (42/56) með viðvarandi veirusvörun. Tilgangur rannsóknarinnar var að meta árlega varanleika veirusvörunar og áhrif áframhaldandi neikvæðrar veirusvörunar á klínískar niðurstöður hjá sjúklingum sem voru með viðvarandi veirusvörun 24 vikum eftir lok 48 vikna meðferðar með interferon alfa-2b ásamt ribavírini. Öll börnin, að einu undanskildu, viðhéldu varanlegri veirusvörun út langtímaeftirfylgnitímabilið, eftir lok meðferðar með interferon alfa-2b ásamt ribavírini. Kaplan-Meier mat á áframhaldandi varanlegri veirusvörun í 5 ár er 98% með [95% öryggisbili, 95%-100%] hjá börnum sem fengu interferon alfa-2b ásamt ribavírini. Auk þess voru 98% (51/52) þeirra sem voru með eðlileg ALT-gildi eftir 24 vikna eftirfylgni enn með eðlileg ALT-gildi í síðustu heimsókn.

Viðvarandi veirusvörun eftir meðferð með ópegýleruðu interferon alfa-2b ásamt ribavírini við langvinnri lifrabólgu C leiðir til langvarandi úthreinsunar veirunnar sem leiðir til upprætningar sýkingar í lifur og klínísku „bata“ langvinnrar lifrabólgu C. Þetta kemur þó ekki í veg fyrir lifrarkvilla hjá sjúklingum með skorpulífur (m.a. lifrarkrabbamein).

Niðurstöður úr klínískum rannsóknum með pegýleruðu interferon alfa-2b og ribavírini

Börn og unglingar 3 til 17 ára með langvinna lifrabólgu C, án lifrabílnar og greinanlegt HCV-RNA, tóku þátt í fjölsetra rannsókn og fengu peginterferon alfa-2b 60 µg/m² og ribavírinn 15 mg/kg á dag einu sinni í viku í 24 eða 48 vikur miðað við HCV-arfgerð og veirumagn við upphaf meðferðar. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í 24 vikur eftir lok meðferðar. Alls voru 107 sjúklingar meðhöndlaðir, þar af voru 52% kvenkyns, 89% af hvítum kynstofni, 67% með HCV-arfgerð 1 og 63% < 12 ára. Meirihluti rannsóknarþýðis var börn með væga eða miðlungsalvarlega lifrabólgu C. Vegna skorts á upplýsingum varðandi börn með alvarlega framrás sjúkdómsins og hugsanlegra aukaverkana, verður að íhuga gaumgæfilega ávinning/áhættu af samsettri meðferð með peginterferon alfa-2b ásamt ribavírini hjá þessum hópi (sjá samantekt á eiginleikum peginterferon alfa-2b og ribavírins, kafla 4.4).

Rannsóknarniðurstöður eru teknar saman í **töflu 6**.

Tafla 6 Viðvarandi veirusvörun (n ^{a,b} (%)) hjá börnum og unglingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður, eftir arfgerð og meðferðarlengd – Allir þátttakendur n = 107		
	24 vikur	48 vikur
Allar arfgerðir	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Arfgerð 1	-	38/72 (53%)
Arfgerð 2	14/15 (93%)	-
Arfgerð 3 ^c	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Arfgerð 4	-	4/5 (80%)

a: Svörun við meðferð var skilgreind sem ógreinanlegt HCV-RNA 24 vikum eftir meðferð, lægri greiningarmörk = 125 a.e./ml.

b: n = fjöldi sjúklinga sem svara meðferð/fjöldi sjúklinga með ákveðna arfgerð og áætluð meðferðarlengd.

c: sjúklingar með arfgerð 3 og lítið veirumagn (< 600.000 a.e./ml) fengu 24 vikna meðferð en þeir sem voru með arfgerð 3 og mikið veirumagn (≥ 600.000 a.e./ml) fengu 48 vikna meðferð.

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf IntronA voru rannsökuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir gjöf 5 milljóna a.e./m² og 10 milljóna a.e. undir húð í einum skammti, og 5 milljóna a.e./m² í vöðva og sem 30 mínútna innrennsli í æð. Meðalsermisþéttni interferons eftir inndælingu undir húð og í vöðva var sambærilegur. Hámarkspéttni í sermi (C_{max}) varð 3-12 klst. eftir lægri skammtinn og 6-8 klst. eftir hærri skammtinn. Helmingunartími brotthvarfs interferons-inndælingar var annars vegar 2-3 klst. og hins vegar 6-7 klst. Sermisþéttningar undir greinanlegum mörkum eftir annars vegar 16 klst. og hins vegar 24 klst. Bæði þegar lyfið var gefið undir húð og í vöðva var aðgengi meira en 100%.

Eftir að lyfið var gefið í bláæð varð hámarkspéttni interferons í sermi (135-273 a.e./ml) í lok innrennslis en síðan lækkaði hún aðeins hraðar en þegar lyfið var gefið undir húð eða í vöðva og lyfið var ógreinanlegt 4 klst. eftir innrennslið. Helmingunartími brotthvarfs var u.þ.b. 2 klst.

Interferon var ekki merkjanlegt í þvagi eftir gjöf þess undir húð, í vöðva eða í æð.

Rannsóknir á hlutleysandi þætti gegn interferoni hafa verið gerðar á sermissýnum frá sjúklingum sem fengu IntronA í klínískum rannsóknum sem Schering-Plough hafði eftirlit með. Hlutleysandi þáttur gegn interferoni er mótefni sem gerir interferon óvirkt gegn veirum. Tíðni hlutleysandi þátta, sem koma fram hjá krabbameinssjúklingum sem voru meðhöndlaðir, var 2,9% og hjá lifrabólgujúklingum 6,2%. Títer sem greindist var lágur í næstum öllum tilfellum og hefur almennt ekki tengst minnkun svörunar eða sjálfsnæmiskvillum. Hjá sjúklingum með lifrabólgu kom ekki fram minnkun svörunar sem augljóslega mætti rekja til lágs títers.

Börn og unglingar

Yfirlit yfir lyfjahvörf fyrir IntronA stungulyf og ribavírín-hylki hjá börnum og unglingum með langvinna lifrabólgu C, eftir endurtekna skammta hjá börnum milli 5 og 16 ára aldurs má sjá í **töflu 7**. Lyfjahvörf IntronA og ribavíríns (staðalskammtur) eru svipuð hjá fullorðnum og börnum og unglingum.

Tafla 7 Meðaltal (% CV) lyfjahvarfaviðmiðana við endurtekna skammta IntronA og ribavírín-hylkja fyrir börn og unglinga með langvinna lifrabólgu C		
Breyta	Ribavírín 15 mg/kg/dag í 2 aðskildum skömmtum (n = 17)	IntronA 3 millj. a.e./m ² 3 sinnum í viku (n = 54)
T _{max} (klst.)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Greinileg úthreinsun l/klst./kg	0,27 (27)	Ekki gerð

*AUC₁₂ (ng/klst./ml) fyrir ribavírín; AUC₀₋₂₄ (a.e./klst./ml) fyrir IntronA

Flutningur yfir í sæðisvökva:

Rannsakad hefur verið hvort ribavírín berist með sæði. Þéttni ribavíríns í sæðisvökva er u.þ.b. tvöfalt hærri en þéttni þess í sermi. Hins vegar hefur altæk útsetning fyrir ribavíríni hjá kvenkyns maka eftir samfarir við sjúkling á meðferð verið metin og er ákaflega takmörkuð samanborið við meðferðarþéttu ribavíríns í plasma.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Gerðar hafa verið rannsóknir á eiturverkun á dýr þrátt fyrir að almennt sé viðurkennt að interferon sé tegundarsértækt. Engar vísbendingar um eiturverkanir komu fram hjá músum, rottum og kaninum eftir inndælingar í þrjá mánuði með manna- interferon alfa-2b, sem framleitt er með samrunaerfðatækni. Engar markverðar eiturverkanir komu fram hjá cynomolgus-öpum eftir að þeim var gefið 20 x 10⁶ a.e./kg/dag í þrjá mánuði. Sýnt var fram á eiturverkanir hjá öpum eftir gjöf 100 x 10⁶ a.e./kg/dag í 3 mánuði.

Í rannsóknum á notkun interferons hjá primötum, sem ekki voru menn, kom fram afbrigðilegur tíðahringur (sjá kafla 4.4).

Niðurstöður æxlunarrannsókna á dýrum sýna að interferon alfa-2b, sem framleitt er með samrunaerfðatækni, veldur ekki vansköpun hjá rottum eða kaninum, og hafði ekki skaðleg áhrif á meðgöngu, fósturþroska eða æxlunargetu afkomenda rotta sem voru meðhöndlaðar. Komið hefur fram að interferon alfa-2b veldur fósturláti hjá *Macaca mulottum* (rhesus-öpum) eftir gjöf á 90 og 180 földum ráðlögðum skammti í vöðva, eða eftir 2 milljónir a.e./m² undir húð. Fósturlát varð í öllum skammtahópnum (7,5 milljónir, 15 milljónir og 30 milljónir a.e./kg), og var tölfræðilega marktækt samanborið við niðurstöður úr meðal- og háskammtahópnum (samsvarandi 90 og 180 földum ráðlögðum skammti í vöðva eða skammtinum 2 milljónum a.e./m² undir húð). Stórir skammtar af öðrum gerðum alfa og beta interferons eru þekktir fyrir að valda, skammtaháð, áhrifum sem koma í veg fyrir egglos og valda fósturláti hjá Rhesus- öpum.

Í rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum interferon alfa-2b komu engar aukaverkanir í ljós.

IntronA og ribavírinn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á ungum dýrum til að kanna áhrif meðferðar með interferon alfa-2b á vöxt, þroska, kynþroska og atferli. Forklínískar rannsóknir á eitrunarverkunum hjá ungviði hafa sýnt minni háttar, skammtaháða heildarvaxtarskerðingu hjá nýfæddum rottuungum sem fengu ribavírinn (sjá kafla 5.3 í samantekt á eiginleikum Rebetol ef gefa á IntronA í samsettri meðferð með ribavírinni).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tvínatríumfosfat vatnsfrítt
Natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat
EDETATTVÍNATRÍUM
Natríumklóríð
M-kresól
Pólýsorbit 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

2 ár.

Eftir að glasið hefur verið opnað: Efna- og eðlisfræðilegar geymslupólsrannsóknir hafa sýnt fram á að geyma má lyfið í 28 daga við 2°C - 8°C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði, má geyma lyfið að hámarki í 28 daga við 2°C - 8°C eftir að glasið hefur verið opnað. Annar geymslutími og ástand lyfsins er á ábyrgð notandans.

Innan geymslupólstímans má geyma lausnina við 25°C eða lægri hita í allt að sjö daga fyrir notkun ef þess þarf vegna flutninga. IntronA má setja aftur í kæli hvenær sem er innan þessa sjö daga tímabils. Ef lyfið er ekki notað innan þessa sjö daga tímabils má ekki setja það aftur í kæli til geymslu, farga verður lyfinu.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

2,5 ml af lausn (samsvarandi 25 milljónum a.e.) er í fjölskammtahettuglasi (gler, tegund 1) með tappa (halóbútýlgúmmi) í smelluinnsigli (ál) með hettu (pólýprópýlen).

IntronA er fánlegt fæst sem:

- Pakkning með 1 hettuglasi
- Pakkning með 1 hettuglasi, 6x1 ml sprautum, 6 sprautunálum og 12 hreinsipurrkum
- Pakkning með 1 hettuglasi, 6x1 ml sprautum með áfastri nál og nálarvörn og 12 hreinsipurrkum
- Pakkning með 1 hettuglasi, 6x1 ml sprautum með áfastri nál og 12 hreinsipurrkum
- Pakkning með 2 hettuglösum
- Pakkning með 2 hettuglösum, 12x1 ml sprautum, 12 sprautunálum og 24 hreinsipurrkum
- Pakkning með 2 hettuglösum, 12x1 ml sprautum með áfastri nál og nálarvörn og 24 hreinsipurrkum

- Pakkning með 2 hettuglösum, 12x1 ml sprautum með áfastri nál og 24 hreinsipurrkum
- Pakkning með 12 hettuglösum
- Pakkning með 12 hettuglösum, 72x1 ml sprautum, 72 sprautunálum og 144 hreinsipurrkum
- Pakkning með 12 hettuglösum, 72x1 ml sprautum og 144 hreinsipurrkum
- Pakkning með 12 hettuglösum, 72x1 ml sprautum með áfastri nál og nálarvörn og 144 hreinsipurrkum

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðsettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ekki eiga öll lyfjaform og styrkleikar við fyrir sumar ábendingar. Vinsamlega gætið þess að velja viðeigandi lyfjaform og styrkleika.

Gefa má IntronA stungu- eða innrennslislyf, lausn strax eftir að viðeigandi magn hefur verið dregið með sæfðri sprautu upp úr hettuglasinu.

Ítarlegar leiðbeiningar um hvernig á að gefa lyfið undir húð fylgja fylgiseðli (sjá „Hvernig á að gefa sjálfum sér IntronA“).

Blöndun IntronA til innrennslis: Lyfið til innrennslis verður að blanda rétt fyrir notkun. Nota má hvaða stærð sem er af hettuglasi til að mæla réttan skammt; samt sem áður má endanlegur styrkur interferons í natríumklóríðlausninni ekki vera minni en 0,3 milljónir a.e./ml. Viðeigandi skammtur af IntronA er dreginn úr hettuglasinu/(-glösunum), og bætt út í 50 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar í PVC-poka eða glerflösku fyrir inngjöf í bláæð, og lyfið gefið á 20 mínútum.

Ekki má gefa annað lyf með IntronA í innrennsli.

Eins og við á um öll lyf til inndælingar á að skoða IntronA, stungu- eða innrennslislyf, lausn, með tilliti til agna og mislitunar, áður en lyfið er gefið. Lausnin á að vera tær og litlaus.

Farga skal ónotuðu lyfi eftir að skammtur hefur verið dreginn upp.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/127/027
 EU/1/99/127/028
 EU/1/99/127/029
 EU/1/99/127/030
 EU/1/99/127/043
 EU/1/99/127/044
 EU/1/99/127/048
 EU/1/99/127/049
 EU/1/99/127/050
 EU/1/99/127/051
 EU/1/99/127/052
 EU/1/99/127/053

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 9. mars 2000.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 9. mars 2010

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ABYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Brinny)
Brinny
Innishannon
Co. Cork
Írland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgía

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2)..

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja

1. HEITI LYFS

IntronA 3 milljónir a.e./0,5 ml stungu- eða innrennslislyf, lausn
interferon alfa-2b

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 3 milljónir a.e. af interferon alfa-2b í 0,5 ml af lausn.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: tvínatríumfosfat vatnsfrítt, natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat, edetatvínatríum, natríumklóríð, m-kresól, pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

3 milljónir a.e./0,5 ml stungu- eða innrennslislyf, lausn

1 stakskammtahettuglas

1 stakskammtahettuglas, 1 x 1 ml sprauta, 1 sprautunál og ein hreinsipurrka

6 stakskammtahettuglös, 6 x 1 ml sprautur, 6 sprautunálar og 6 hreinsipurrkur

12 stakskammtahettuglös, 12 x 1 ml sprautur, 12 sprautunálar og 12 hreinsipurrkur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lyfið er gefið undir húð eða í bláæð.

Þynnist fyrir gjöf í bláæð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga verður lyfjaleifum ef einhverjar eru.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/127/011 1 stakskammtahettuglas
EU/1/99/127/012 1 stakskammtahettuglas, 1 x 1 ml sprauta, 1 sprautunál og ein hreinsiburrka
EU/1/99/127/013 6 stakskammtahettuglös, 6 x 1 ml sprautur, 6 sprautunálar og 6 hreinsiburrkur
EU/1/99/127/014 12 stakskammtahettuglös, 12 x 1 ml sprautur, 12 sprautunálar og 12 hreinsiburrkur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

IntronA 3 milljónir a.e.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakkningsgunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Merkimiði á hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

IntronA 3 milljónir a.e./0,5 ml stungu- eða innrennslislyf, lausn
interferon alfa-2b
s.c/i.v

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

3 milljónir a.e./0,5 ml

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja

1. HEITI LYFS

IntronA 5 milljónir a.e./0,5 ml stungu- eða innrennslislyf, lausn
interferon alfa-2b

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 5 milljón a.e. af interferon alfa-2b í 0,5 ml af lausn.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: tvínatríumfosfat vatnsfrítt, natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat, edetatvínatríum, natríumklóríð, m-kresól, pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

5 milljónir a.e./0,5 ml stungu- eða innrennslislyf, lausn

1 stakskammtahettuglas

1 stakskammtahettuglas, 1 x 1 ml sprauta, 1 sprautunál og ein hreinsipurrka

6 stakskammtahettuglös, 6 x 1 ml sprautur, 6 sprautunálar og 6 hreinsipurrkur

12 stakskammtahettuglös, 12 x 1 ml sprautur, 12 sprautunálar og 12 hreinsipurrkur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lyfið er gefið undir húð eða í bláæð.

Þynnist fyrir gjöf í bláæð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga verður lyfjaleifum ef einhverjar eru.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/127/015 1 stakskammtahettuglas
EU/1/99/127/016 1 stakskammtahettuglas, 1 x 1 ml sprauta, 1 sprautunál og ein hreinsiburrka
EU/1/99/127/017 6 stakskammtahettuglös, 6 x 1 ml sprautur, 6 sprautunálar og 6 hreinsiburrkur
EU/1/99/127/018 12 stakskammtahettuglös, 12 x 1 ml sprautur, 12 sprautunálar og 12 hreinsiburrkur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

IntronA 5 milljónir a.e.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakkningsgunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Merkimiði á hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

IntronA 5 milljónir a.e./0,5 ml stungu- eða innrennslislyf, lausn
interferon alfa-2b
s.c/i.v

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5 milljónir a.e./0,5 ml

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja

1. HEITI LYFS

IntronA 10 milljónir a.e./ml stungu- eða innrennslislyf, lausn
interferon alfa-2b

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 10 milljónir a.e. af interferon alfa-2b í 1 ml af lausn.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: tvínatríumfosfat vatnsfrítt, natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat, edetatvínatríum, natríumklóríð, m-kresól, pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 milljónir a.e./ml stungu- eða innrennslislyf, lausn

1 stakskammtahettuglas

1 stakskammtahettuglas, 1 x 2 ml sprauta, 1 sprautunál og ein hreinsipurrka

6 stakskammtahettuglös, 6 x 2 ml sprautur, 6 sprautunálar og 6 hreinsipurrkur

12 stakskammtahettuglös, 12 x 2 ml sprautur, 12 sprautunálar og 12 hreinsipurrkur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lyfið er gefið undir húð eða í bláæð.

Þynnist fyrir gjöf í bláæð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga verður lyfjaleifum ef einhverjar eru.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/127/019 1 stakskammtahettuglas
EU/1/99/127/020 1 stakskammtahettuglas, 1 x 2 ml sprauta, 1 sprautunál og ein hreinsiburrka
EU/1/99/127/021 6 stakskammtahettuglös, 6 x 2 ml sprautur, 6 sprautunálar og 6 hreinsiburrkur
EU/1/99/127/022 12 stakskammtahettuglös, 12 x 2 ml sprautur, 12 sprautunálar og 12 hreinsiburrkur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

IntronA 10 milljónir a.e.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakkningsgunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Merkimiði á hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

IntronA 10 milljónir a.e./ml stungu- eða innrennslislyf, lausn
interferon alfa-2b
s.c/i.v

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

10 milljón a.e./ml

6. ANNAÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja

1. HEITI LYFS

IntronA 18 milljónir a.e./3 ml stungu- eða innrennslislyf, lausn
interferon alfa-2b

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 18 milljónir a.e. af interferon alfa-2b í 3 ml af lausn.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: tvínatríumfosfat vatnsfrítt, natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat, edetattnatríum,
natríumklóríð, m-kresól, pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

18 milljónir a.e./3 ml stungu- eða innrennslislyf, lausn

1 fjölskammtahettuglas

1 fjölskammtahettuglas, 6 x 1 ml sprautur, 6 sprautunálar og 12 hreinsipurrkur

1 fjölskammtahettuglas, 6 x 1 ml sprautur með áfastri nál og nálarvörn og 12 hreinsipurrkur

2 fjölskammtahettuglös

2 fjölskammtahettuglös, 12 x 1 ml sprautur, 12 sprautunálar og 24 hreinsipurrkur

2 fjölskammtahettuglös, 12 x 1 ml sprautur með áfastri nál og nálarvörn og 24 hreinsipurrkur

12 fjölskammtahettuglös

12 fjölskammtahettuglös, 72 x 1 ml sprautur, 72 sprautunálar og 144 hreinsipurrkur

12 fjölskammtahettuglös, 72 x 1 ml sprautur með áfastri nál og nálarvörn og 144 hreinsipurrkur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lyfið er gefið undir húð eða í bláæð.

Þynnist fyrir gjöf í bláæð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/127/023 1 fjölskammtahettuglas
EU/1/99/127/024 1 fjölskammtahettuglas, 6 x 1 ml sprautur, 6 sprautunálar og 12 hreinsipurrkur
EU/1/99/127/045 1 fjölskammtahettuglas, 6 x 1 ml sprautur með áfastri nál og nálarvörn og 12 hreinsipurrkur
EU/1/99/127/025 2 fjölskammtahettuglös
EU/1/99/127/041 2 fjölskammtahettuglös, 12 x 1 ml sprautur, 12 sprautunálar og 24 hreinsipurrkur
EU/1/99/127/046 2 fjölskammtahettuglös, 12 x 1 ml sprautur með áfastri nál og nálarvörn og 24 hreinsipurrkur
EU/1/99/127/026 12 fjölskammtahettuglös
EU/1/99/127/042 12 fjölskammtahettuglös, 72 x 1 ml sprautur, 72 sprautunálar og 144 hreinsipurrkur
EU/1/99/127/047 12 fjölskammtahettuglös, 72 x 1 ml sprautur með áfastri nál og nálarvörn og 144 hreinsipurrkur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

IntronA 18 milljónir a.e.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Merkimiði á hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

IntronA 18 milljónir a.e./3 ml stungu- eða innrennslislyf, lausn
interferon alfa-2b
s.c/i.v

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

18 milljónir a.e./ 3 ml

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja

1. HEITI LYFS

IntronA 25 milljón a.e./2,5 ml stungu- eða innrennslislyf, lausn
interferon alfa-2b

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 25 milljón a.e. af interferon alfa-2b í 2,5 ml af lausn.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: tvínatríumfosfat vatnsfrítt, natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat, edetatvínatríum, natríumklóríð, m-kresól, pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

25 milljónir a.e./2,5 ml stungu- eða innrennslislyf, lausn

1 fjölskammta hettuglas

1 fjölskammtahettuglas, 6 x 1 ml sprautur, 6 sprautunálar og 12 hreinsipurrkur

1 fjölskammtahettuglas, 6 x 1 ml sprautur með áfastri nál og nálarvörn og 12 hreinsipurrkur

1 fjölskammtahettuglas, 6 x 1 ml sprautur með áfastri nál og 12 hreinsipurrkur

2 fjölskammtahettuglös

2 fjölskammtahettuglös, 12 x 1 ml sprautur, 12 sprautunálar og 24 hreinsipurrkur

2 fjölskammtahettuglös, 12 x 1 ml sprautur með áfastri nál og nálarvörn og 24 hreinsipurrkur

2 fjölskammtahettuglös, 12 x 1 ml sprautur með áfastri nál og 24 hreinsipurrkur

12 fjölskammtahettuglös

12 fjölskammtahettuglös, 72 x 1 ml sprautur, 72 sprautunálar og 144 hreinsipurrkur

12 fjölskammtahettuglös, 72 x 1 ml sprautur með áfastri nál og nálarvörn og 144 hreinsipurrkur

12 fjölskammtahettuglös, 72 x 1 ml sprautur með áfastri nál og 144 hreinsipurrkur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lyfið er gefið undir húð eða í bláæð.

Þynnist fyrir gjöf í bláæð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/99/127/027 1 fjölskammtahettuglas
EU/1/99/127/028 1 fjölskammtahettuglas, 6 x 1 ml sprautur, 6 sprautunálar og 12 hreinsipurrkur
EU/1/99/127/048 1 fjölskammtahettuglas, 6 x 1 ml sprautur með áfastri nál og nálarvörn og 12 hreinsipurrkur
EU/1/99/127/051 1 fjölskammtahettuglas, 6 x 1 ml sprautur með áfastri nál og 12 hreinsipurrkur
EU/1/99/127/029 2 fjölskammtahettuglös
EU/1/99/127/043 2 fjölskammtahettuglös, 12 x 1 ml sprautur, 12 sprautunálar og 24 hreinsipurrkur
EU/1/99/127/049 2 fjölskammtahettuglös, 12 x 1 ml sprautur með áfastri nál og nálarvörn og 24 hreinsipurrkur
EU/1/99/127/052 2 fjölskammtahettuglös, 12 x 1 ml sprautur með áfastri nál og 24 hreinsipurrkur
EU/1/99/127/030 12 fjölskammtahettuglös
EU/1/99/127/044 12 fjölskammtahettuglös, 72 x 1 ml sprautur, 72 sprautunálar og 144 hreinsipurrkur
EU/1/99/127/050 12 fjölskammtahettuglös, 72 x 1 ml sprautur með áfastri nál og nálarvörn og 144 hreinsipurrkur
EU/1/99/127/053 12 fjölskammtahettuglös, 72 x 1 ml sprautur með áfastri nál og 144 hreinsipurrkur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

IntronA 25 milljónir a.e.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Merkimiði á hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

IntronA 25 milljónir a.e./2,5 ml stungu- eða innrennslislyf, lausn
interferon alfa-2b
s.c/i.v

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

25 milljónir a.e./2,5 ml

6. ANNAÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

IntronA 3 milljónir a.e./0,5 ml stungu- eða innrennslislyf, lausn interferon alfa-2b

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um IntronA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota IntronA
3. Hvernig nota á IntronA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á IntronA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um IntronA og við hverju það er notað

IntronA (interferon alfa-2b) hefur áhrif á svörun ónæmiskerfis líkamans og gerir það hæfara til að takast á við sýkingar og alvarlega sjúkdóma.

IntronA er notað fyrir fullorðna sjúklinga til meðhöndlunar á tilteknum blóðsjúkdómum, sjúkdómum í beinmerg, eitlum eða í húð og sem geta dreifst um líkamann. Þessir sjúkdómar geta m.a. verið hárfurmuhvítblæði, langvinnt kyrningahvítblæði, mergæxli, hnútótt eitilfrumukrabbamein, silfurfrumuæxli og illkynja sortuæxli.

IntronA er einnig notað til meðhöndlunar hjá fullorðnum á langvinnri lifrabólgu B eða C, sem er veirusýking í lifur.

IntronA er notað í samsettri meðferð ásamt ríbavírini hjá börnum 3 ára og eldri og unglingum sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður við langvinnri lifrabólgu C.

2. Áður en byrjað er að nota IntronA

Ekki má nota IntronA

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir interferon alfa-2b eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með alvarlegan hjartasjúkdóm
- ef þú ert með lélega nýrna- eða lifrarstarfsemi
- ef þú ert með langt genginn lifrasjúkdóm sem fylgir lifrabilun (vanstarfsemi lifrar)
- ef þú ert með lifrabólgu og hefur nýlega verið í ónæmisbælandi lyfjameðferð (annarri en skammtíameðferð með barksterum)
- ef þú hefur einhvern tíma fengið flog (rykkjakrampa)
- ef þú hefur einhvern tíma verið með sjálfsnæmissjúkdóm eða gengist undir líffæraflutning og ert á ónæmisbælandi lyfjameðferð (ónæmiskerfið hjálpar til við að vernda fólk gegn sýkingum)
- ef þú ert með skjaldkirtilssjúkdóm sem er ekki haldið nógu vel niðri
- ef þú ert á meðferð með telbivúdíni (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða IntronA“).

Börn og unglingar:

- ef þú hefur átt við alvarleg tauga- eða geðvandamál að stríða, eins og alvarlegt þunglyndi eða sjálfsvígshugsanir

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en IntronA er notað.

- ef þú ert barnshafandi eða hefur það í hyggju (sjá kaflann „Meðganga og brjóstagið“)
- ef þú ert að fá meðferð við geðsjúkdómi eða hefur fengið meðferð við einhverjum tauga- eða geðsjúkdómi, þar á meðal þunglyndi (t.d. dapurleikatilfinning) eða sjálfsvígs- eða manndrápshugleiðingar (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“). Ekki á að nota interferon alfa-2b hjá börnum og unglingum sem eru með eða hafa verið með alvarlega geðsjúkdóma (sjá kaflann „Ekki má nota IntronA“)
- ef þú ert með skorpulifur eða aðra lifrarkvilla (aðra en lifrabólgu B eða C)
- ef þú ert með psoriasis, það getur versnað meðan á meðferð með IntronA stendur
- við notkun IntronA getur hætta á sýkingu aukist tímabundið. Leitaðu læknis ef þig grunar að þú sért með sýkingu
- ef þú færð einkenni kvefs eða annarrar öndunarfærasýkingar, eins og hita, hósta eða öndunarerfiðleika, skaltu láta lækni vita
- ef þú tekur eftir óvenjulegum blæðingum eða marblettum skaltu hafa strax samband við lækni
- ef þú færð einkenni alvarlegs ofnæmis (eins og öndunarerfiðleika, hvæsandi öndun eða ofsakláða) meðan þú ert á meðferð með lyfinu skaltu strax hafa samband við lækni
- ef þú ert einnig í meðferð við HIV (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða IntronA“)
- ef þú ert með eða hefur verið með lifrabólgu B veirusýkingu, þar sem lækinn kann að vilja fylgjast nánar með þér.
- ef þú hefur gengist undir annaðhvort nýrna- eða lifrargræðslu gæti meðferð með interferoni aukið líkurnar á höfnun. Ræða skal þetta við lækinn.

Tilkynnt hefur verið um tann- og tannholdssjúkdóma, sem geta leitt til tannmissis, hjá sjúklingum sem fá samsetta meðferð með IntronA og ríbavírini. Að auki getur munnþurrkur haft skaðleg áhrif á tennur og munnslímhúð við langvarandi samsetta meðferð með IntronA og ríbavírini. Sjúklingar ættu að burstu tennurnar vandlega tvisvar á dag og fara reglulega í tannskoðun. Auk þess geta sumir sjúklingar fengið uppköst. Ef þú færð uppköst skaltu gæta þess að skola munninn vandlega á eftir.

Láta skal lækinn vita ef sjúklingur hefur einhvern tíma fengið hjartaáfall eða einhvern annan hjartasjúkdóm, ef vitað er að sjúklingur hafi átt við öndunarerfiðleika að stríða eða fengið lungnabólgu, blóðstorkuvandamál, lifrarsjúkdóm, skjaldkirtilssjúkdóm, sykursýki eða of háan/lágan blóðþrýsting.

Láta skal lækinn vita ef sjúklingur hefur einhvern tíma verið í meðferð vegna þunglyndis eða átt við önnur geðræn vandamál að stríða, ringlun, meðvitundarleysi, sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígstillraunir eða hefur einhvern tíma misnotað vímuefni (t.d. áfengi eða lyf).

Láta skal lækni vita ef sjúklingur notar kínverska jurtalyfið shosaikoto.

Notkun annarra lyfja samhliða IntronA

IntronA eykur áhrif efna sem hafa slævandi áhrif á taugakerfið, sem getur hugsanlega valdið syfju. Þess vegna verður að leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi varðandi samtímis notkun áfengis, svefnlyfja, róandi lyfja eða sterkra verkjalyfja.

Látið lækinn vita ef sjúklingur tekur teófýllin eða amínófýllin við astma og um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils, þar sem hugsanlega þarf að breyta skömmtum þeirra meðan á meðferð með IntronA stendur.

Sjúklingar sem einnig eru HIV-sýktir: Blóðsýring og versnun á starfsemi lifrar eru aukaverkanir sem tengjast hávirkri andróveirumeðferð (HARM), sem er HIV-meðferð. Ef þú ert í HARM-meðferð getur meðferð með IntronA og ríbavírini til viðbótar aukið hættuna á blóðsýringu eða lifrabílu. Læknirinn mun fylgjast með merkjum og einkennum þessara sjúkdóma (lesið einnig fylgiseðil fyrir

ríbavírinn). Að auki geta sjúklingar sem eru á samsettri meðferð með IntronA og ríbavírinni ásamt zídóvíðíni verið í aukinni hættu á blóðleysi (fá rauð blóðkorn).

Ef þú tekur telbívúdín ásamt pegýleruðu interferóni alfa-2a, eða einhverri gerð af interferóni sem gefið er með inndælingu, er aukin hættu á því að þú fái úttaugakvilla (dofa, náladofa og/eða sviðatilfinningu í handleggi og/eða fótleggi). Einnig getur verið um alvarlegri einkenni að ræða. Því má ekki nota IntronA í samsettri meðferð með telbívúdíni.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Notkun IntronA með mat, drykk eða áfengi

Þegar þú ert í meðferð með IntronA gæti lækinn sagt þér að drekka meiri vökva en áður til að koma í veg fyrir lágþrýsting.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Í dýrarannsóknum hefur interferon stundum valdið fósturláti. Áhrif lyfsins á þungaðar konur eru ekki þekkt.

Ef sjúklingur er á samsettri meðferð með IntronA og ríbavírinni getur ríbavírinn haft mjög skaðleg áhrif á fóstur, þess vegna verða bæði kvenkyns og karlkyns sjúklingar að gæta ytrustu varúðar í kynlífi ef einhverjar líkur eru á þungun:

- Ef þú ert **stúlka** eða **kona** á barneignaraldri verður þungunarpróf að vera neikvætt áður en meðferð hefst. Þú verður síðan að gangast undir þungunarpróf einu sinni í mánuði meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að henni lýkur. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á ríbavírinn-meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að henni lýkur. Þú getur rætt þessi mál við lækinn.
- Ef þú ert **karlmaður** sem tekur ríbavírinn skaltu ekki hafa kynmök við þungaða konu nema þú notir smokka. Það minnkar líkur á að ríbavírinn komist inn í líkama konunnar. Ef kvenkyns maki þinn er ekki þungaður en er á barneignaraldri, verður hann að fara í þungunarpróf í hverjum mánuði meðan á meðferð stendur og í 7 mánuði eftir að henni lýkur. Þú getur rætt þessi mál við lækinn. Ef þú ert karlkyns sjúklingur verður þú eða maki þinn að nota örugga getnaðarvörn meðan þú tekur ríbavírinn og í 7 mánuði eftir að meðferð lýkur. Þú getur rætt þessi mál við lækinn.

Ekki er vitað hvort lyfið skilst út í brjóstamjólk. Þess vegna má ekki hafa barn á brjósti meðan á IntronA-meðferð stendur. Ef um samsetta meðferð með ríbavírinni er að ræða skal athuga sérstaklega upplýsingar um lyf sem innihalda ríbavírinn.

Akstur og notkun véla

Sjúklingur má hvorki aka né stjórna vélum ef hann finnur fyrir syfju, þreytu eða ringlun við notkun lyfsins.

IntronA inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í 0,5 ml, þ.e.a.s. er nær natríumfrítt.

3. Hvernig nota á IntronA

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Lækinn hefur ávísað IntronA eingöngu fyrir þig og við þínum sjúkdómi, ekki má gefa öðrum lyfið.

Lækinn hefur ákvarðað nákvæman skammt af IntronA til gjafar samkvæmt þínum þörfum. Skammtar eru mismunandi eftir því hvaða sjúkdóm er verið að meðhöndla.

Ef sjúklingur gefur sér lyfið sjálfur verður hann að ganga úr skugga um að skammturinn sem hann fær sé sá sami og lækni ávísaði honum. Skammta sem gefa á þrisvar í viku er best að gefa annan hvern dag.

Venjulegur byrjunarskammtur við sérhverjum sjúkdómi er eftirfarandi. Skammtar geta þó verið mismunandi eftir einstaklingum og lækni getur breytt skammtinum eftir sérstökum þörfum þínum:

Langvinn lifrabólga B: 5 til 10 milljónir a.e. þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð.

Langvinn lifrabólga C: *Fullorðnir*: 3 milljónir a.e. þrisvar í viku (annan hvern dag) gefið undir húð í samsettri meðferð með ríbavírini eða eitt og sér.

Börn 3 ára og eldri og unglingar: 3 milljónir a.e./m² þrisvar í viku (annan hvern dag) gefið undir húð í samsettri meðferð með ríbavírini (lesið einnig fylgiseðil fyrir ríbavírinn).

Hárfrumuhvítblæði: 2 milljónir a.e./m² þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð.

Langvinnt kyrningahvítblæði: 4-5 milljónir a.e./m² daglega gefið undir húð.

Mergæxli: 3 milljónir a.e./m², þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð.

Hnúttótt eitilfrumukrabbamein: Hjálparlyfjameðferð: 5 milljónir a.e. þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð.

Silfurfrumuæxli: 5 milljónir a.e. þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð.

Illkynja sortuæxli, upphafsmeðferð: 20 milljónir a.e./m² gefið í æð daglega, 5 daga vikunnar í 4 vikur. Viðhaldsmeðferð: 10 milljónir a.e./m² þrisvar í viku (annan hvern dag) gefið undir húð.

Læknirinn getur ávísað öðrum skömmtum af IntronA einu sér eða ásamt öðrum lyfjum (t.d. cytarabíni, ríbavírini). Ef lækni ávísar IntronA ásamt öðru lyfi er nauðsynlegt að sjúklingur lesi fylgiseðil lyfsins sem nota á samhliða. Læknir ákveður skammta- og meðferðaráætlun eftir þörfum hvers sjúklings fyrir sig. Leita verður til læknis eða lyfjafræðings ef sjúklingi finnst áhrifin af IntronA of mikil eða lítil.

Notkun undir húð:

Yfirleitt er IntronA gefið undir húð. Það þýðir að IntronA er gefið með stuttri nál í fituvef rétt undir húðinni. Ef sjúklingur gefur sér lyfið sjálfur er honum kennt að útbúa lyfið og gefa það. Nákvæmar leiðbeiningar um gjöf undir húð fylgja með þessum fylgiseðli (sjá kaflann „HVERNIG Á SJÚKLINGUR AÐ GEFA SÉR INTRONA SJÁLFUR“, sem er að finna í lok þessa fylgiseðils).

Til innrennslis:

Lyfið til innrennslis verður að útbúa rétt fyrir notkun. Nota má hvaða stærð sem er af hettuglasi til að mæla réttan skammt; samt sem áður má endanlegur styrkur interferons í natríumklóríðlausninni ekki vera minni en 0,3 milljónir a.e./ml. Viðeigandi skammtur af IntronA er dreginn úr hettuglasinu/(-glösunum) og bætt út í 50 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar í PVC-poka eða glærflösku fyrir inngjöf í bláæð, og lyfið gefið á 20 mínútum.

Ekki má gefa annað lyf með IntronA í innrennsli.

Einn skammtur af IntronA er gefinn á hverjum tilteknum degi. IntronA er gefið annaðhvort daglega (5 eða 7 sinnum í viku), eða þrisvar í viku, annan hvern dag, t.d. á mánudegi, miðvikudegi og föstudegi. Interferon getur valdið óvenjulegri þreytu; sjúklingur sem gefur sér lyfið sjálfur eða gefur það barni, skal því gefa það rétt fyrir svefn.

IntronA verður að nota nákvæmlega eftir fyrirmælum læknis. Ekki má nota meira en ráðlagðan skammt og IntronA skal nota eins lengi og lækni hefur gefið fyrirmæli um.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Leita skal til lækis eða heilbrigðisstarfsmanns eins fljótt og auðið er.

Ef gleymist að nota IntronA

Sjúklingur, sem gefur sér lyfið sjálfur eða sá sem sér um að gefa barni IntronA í samsettri meðferð með ríbavírini, verður að gefa ráðlagðan skammt um leið og munað er eftir honum og halda meðferðinni síðan áfram eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota. Ef sjúklingur á að nota lyfið daglega og hefur fyrir slysi gleymt einum dagskammti á hann að halda meðferð áfram næsta dag á venjulegan hátt. Ef þörf krefur skal leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þó svo að ekki sé víst að allar þessar aukaverkanir komi ekki fyrir gæti verið þörf á lækis meðferð ef til þeirra kæmi.

Geðræn vandamál og truflanir í miðtaugakerfi:

Sumir verða þunglyndir þegar þeir fá IntronA eitt og sér eða í samsettri meðferð með ríbavírini og í sumum tilvikum hefur fólk fengið hugsanir sem beinast að því að ógna lífi annarra, sjálfsvígshugsanir eða sýnt árásgjarna hegðun (sem beinist stundum gegn öðrum). Nokkrir sjúklingar hafa jafnvel tekið eigið líf. Gættu þess að leita neyðaraðstoðar ef þú verður var/vör við þunglyndi, sjálfsvígshugsanir eða breytingar á hegðun. Kannski hentar þér að fá einhvern í fjölskyldunni eða náinn vin til að hjálpa þér að fylgjast með merkjum um þunglyndi eða breytta hegðun.

Börnum og unglingum er sérstaklega hætt við þunglyndi þegar þau fá IntronA og ríbavírinn. Hafa skal tafarlaust samband við lækinn eða leita neyðaraðstoðar ef þau sýna merki um óvenjulega hegðun, eru döpur eða hafa löngun til að skaða sig eða aðra.

Vöxtur og þroski (börn og unglingar):

Við samsetta meðferð í eitt ár með IntronA og ríbavírini uxu eða þyngdust sum börn og unglingar ekki eins mikið og búist var við. Sum börnin höfðu ekki náð áætlaðri hæð 10-12 árum eftir að meðferð lauk.

Ef einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum koma fyrir skal hætta notkun IntronA og láta lækni strax vita, fara á bráðamóttöku eða næsta sjúkrahús:

- bólga á höndum, fótum, ökkum, andliti, vörum, munni eða hálsi sem getur valdið kyngingar- eða öndunarerfiðleikum; ofsakláði; yfirlið.

Þetta eru allt mjög alvarlegar aukaverkanir. Ef vart verður við þessar aukaverkanir getur verið um alvarleg ofnæmisviðbrögð af völdum IntronA að ræða. Sjúklingur getur nauðsynlega þurft lækishjálpi eða innlögn á sjúkrahús. Þessar alvarlegu aukaverkanir koma örsjaldan fyrir.

Hafa skal strax samband við lækni ef einhver eftirtalinna aukaverkana kemur fyrir:

- þrjóstverkur eða viðvarandi og slæmur hósti, óreglulegur eða hraður hjartsláttur; mæði, ringlun, skortur á árvekni, dofi eða náladofi eða verkir í höndum eða fótum, flog (krampi), svefn-, hugsunar- eða einbeitingarörðugleikar, breyting á andlegu ástandi, sjálfsvígshugsanir, tilraun til sjálfsvígs, breytt hegðun eða árásgjarni (sem beinist stundum gegn öðrum), ofskynjanir, slæmir magaverkir, svartar eða tjörulíkar hægðir, blóð í hægðum eða þvagi, miklar blóðnasir, fölvi, hátt sykurmagn í blóði, hiti eða kuldahrollur sem byrjar nokkrum vikum eftir að meðferð hefst, verkur í mjóðaki eða síðu, erfiðleikar með þvaglát, kvillar tengdir augum, sjón eða heyrn, heyrnartap, mikill eða sársaukafullur roði eða sár á húð eða slímhúð.

Þetta geta verið merki um alvarlegar aukaverkanir sem geta þarfnast tafarlausrar lækis meðferðar. Læknirinn mun athuga blóð þitt til að kanna hvort fjöldi hvítra blóðkorna (frumur sem vinna gegn sýkingum) og rauðra blóðkorna (frumur sem bera járn og súrefni), blóðflagna (blóðstorkufrumur) og

gildi annarra rannsókna séu ásættanleg. Greint hefur verið frá meðalalvarlegri og yfirleitt tímabundinni fækkun allra þriggja blóðkornanna, þ.e. hvítra blóðkorna, rauðra blóðkorna og blóðflagna.

Í byrjun meðferðar með IntronA geta komið fram influensulík einkenni með hita, þreytu, höfuðverk, vöðvaverk, liðverk og kuldahrolli/skjálfta. Læknirinn gæti ráðlagt sjúklingi að taka parasetamól ef hann finnur fyrir þessum einkennum.

Hugsanlegar aukaverkanir sem nefndar eru hér fyrir neðan eru flokkaðar eftir tíðni:

Mjög algengar	(koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10)
Algengar	(koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100)
Sjaldgæfar	(koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 1.000)
Mjög sjaldgæfar	(koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 10.000)
Koma örsjaldan fyrir	(koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000)
Tíðni ekki þekkt	(ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir:

Aukaverkanir sem mjög oft er tilkynnt um:

Verkur, bólga og roði eða sködduð húð á stungustað, hárlos, sundl, breyting á matarlyst, maga- eða kvíðverkir, niðurgangur, ógleði, veirusýking, þunglyndi, tilfinningalegur óstöðugleiki, svefnleysi, kvíði, særindi í hálsi og sársauki við að kyngja, þreyta, kuldahrollur/skjálfti, hiti, flensulík einkenni, almenn vanlíðan, höfuðverkur, þyngdartap, uppköst, skapstygð, máttleysi, skapsveiflur, hósti (stundum slæmur), mæði, kláði, þurr húð, útbrot, skyndilegur og mikill vöðvaverkur, liðverkur, verkur í stoðvef og stoðkerfi, breytingar á niðurstöðum blóðrannsókna, þar með talið minnkaður fjöldi hvítra blóðkorna. Minnkaður vaxtarhraði hjá sumum börnum (hæð og þyngd).

Aukaverkanir sem oft er tilkynnt um:

Þorsti, vökvaskortur, hár blóðþrýstingur, mígreni, bólgnir kirtlar, andlitsroði, tíðavandamál, minnkuð kynhvöt, kvillar í leggöngum, verkur í brjóstum, verkur í eistum, skjaldkirtilsvandamál, rautt tannhold, munnþurrkur, roði eða sár í munni eða á tungu, tannþína eða tannkvillar, herpes simplex (frunsur), breytt bragðskyn, magakvilli, meltingartruflanir (brjóstsviði), hægðatregða, lifrarstækkun (lifrarkvillar, stundum alvarlegir), linar hægðir, undirmiga hjá börnum, skútabólga (bólga í ennis- eða kinnholum), berkjubólga, augnverkur, kvillar í tárakirtlum, tárubólga (rauð augu), uppnám, syfja, svefnganga, hegðunarvandamál, taugaóstyrkur, stíflað nef eða nefrennsli, hnerri, hröð öndun, fölvi eða rauð húð, marblettir, húð- eða naglakvillar, psoriasis (nýtilkominn eða versnandi), aukin svitamyndun, tíðari þvaglátsþörf, litlar titrandi hreyfingar, minnkað snertiskyn, liðagigt.

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í sjaldgæfum tilvikum:

Bakteríusýking, náladofi og gollurshússbólga (bólga í gollurshúsi umhverfis hjarta).

Aukaverkanir sem mjög sjaldan er tilkynnt um:

Lungnabólga

Aukaverkanir sem örsjaldan er tilkynnt um:

Lágur blóðþrýstingur, þrútið andlit, sykursýki, sinadráttur, bakverkur, nýrnakvillar, taugaskemmd, tannholdsblæðing, vanmyndunarblóðleysi. Greint hefur verið frá rauðkornskímfrumnafæð (pure red cell aplasia), ástand þar sem líkaminn hættir eða minnkar framleiðslu á rauðum blóðkornum. Þetta veldur alvarlegu blóðleysi sem lýsir sér meðal annars með óvenjulegri þreytu og orkuleysi. Í örfáum tilvikum hefur verið skýrt frá sarklíki (sjúkdómi sem einkennist af þrálátum hita, þyngdartapi, liðverkjum og liðbólgu, sárum á húð og bólgnum eitlum). Meðvitundarleysi hefur örsjaldan komið fyrir, aðallega hjá eldri sjúklingum á meðferð með stórum skammti. Greint hefur verið frá tilvikum heilaslags. Ef einhver þessara einkenna koma fram á strax að hafa samband við lækninn.

Tíðni aukaverkana ekki þekkt:

Greint hefur verið frá tannholdskvillum og tannkvillum, litabreytingu á tungu, breytingu á andlegu ástandi, meðvitundarleysi, bráðum ofnæmisviðbrögðum, m.a. ofsakláða; ofnæmisbjúg (þroti á

höndum, fótum, ökkum, andliti, vörum, munni eða hálsi, sem getur valdið kyngingar- eða öndunarerfiðleikum), berkjuþrengingum og bráðaofnæmi (alvarleg ofnæmisviðbrögð um allan líkamann), en tíðnin er óþekkt.

Eftir notkun IntronA hefur að auki verið greint frá Vogt-Koyanagi-Harada-heilkenni (sjálfsnæmisbólusjúkdómur sem hefur áhrif á augu, húð og himnur í eyrum, heila og mænu), hugsunum sem beinast að því að ógna lífi annarra, oflæti (óhóflegur eða óeðlilegur ákafi), geðhvörfum (lyndisröskun sem einkennist af sveiflum á milli dapurleika og æsings), hjartabilun, vökva í kringum hjarta (vökvasöfnun á milli gollurshúss (sem er himnan sem umlykur hjartað) og hjartans), bandvefsmyndun í lungum (örmyndun í lungum) og endurvirkjun lifrabólgu B hjá sjúklingum með samtímis sýkingu af lifrabólgu C og lifrabólgu B veiru (lifrabólga B sjúkdómur kemur fram að nýju).

Lungnaháþrýstingur – sjúkdómur með alvarlegri þrengingu í lungnaæðum sem leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi í æðum sem flytja blóð frá hjarta til lungna. Þetta getur einkum komið fyrir hjá sjúklingum með áhættuþætti svo sem HIV-sýkingu eða alvarlega lungnakvilla (skorpulífur). Þessi aukaverkun getur komið fram á ýmsum tímum meðan á meðferð stendur, einkum nokkrum mánuðum eftir að meðferð með IntronA hefst.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á IntronA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Í stuttan tíma, þegar um ferðalag er að ræða, má geyma lyfið utan kælis við 25°C eða lægri hita í allt að 7 daga fyrir notkun. Setja má lyfið aftur í kæli hvenær sem er innan þessa 7 daga tímabils. Ef lyfið er ekki notað innan þessa 7 daga tímabils á að farga því.

Ekki skal nota lyfið ef synileg merki eru um skemmdir á IntronA.

Farga skal ónotuðu lyfi eftir að skammtur hefur verið dreginn upp.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

IntronA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er interferon alfa-2b framleitt með samrunaerfðatekni. Hvert hettuglas inniheldur 3 milljónir a.e. í 0,5 ml lausn.
- Önnur innihaldsefni eru vatnsfrítt tvínatríumfosfat, natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat, tvínatríum edetat, natríumklóríð, m-kresól, pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti IntronA og pakkningastærðir

IntronA fæst sem stungu- eða innrennslislyf, lausn
Tæra og litlausa lausnin er í glerhettuglasi.

IntronA er fáanlegt í fjórum mismunandi pakkningastærðum:

- Pakkning með 1 hettuglasi
- Pakkning með 1 hettuglasi, 1x1 ml sprautu, 1 sprautunál og 1 hreinsipurrku
- Pakkning með 6 hettuglösum, 6x1 ml sprautum, 6 sprautunálum og 6 hreinsipurrkum
- Pakkning með 12 hettuglösum, 12x1 ml sprautum, 12 sprautunálum og 12 hreinsipurrkum

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annarsstaðar**

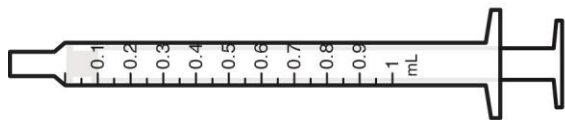
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

HVERNIG Á AÐ GEFA SJÁLFUM SÉR INTRONA

Sprauta með lausri nál



Hér á eftir eru leiðbeiningar um hvernig á að gefa sjálfum sér IntronA. Lesið leiðbeiningarnar vandlega og fylgið þeim stig af stigi. Læknir eða aðstoðarmaður hans munu veita leiðbeiningar um hvernig á að bera sig að við gjöf IntronA. Reyndu ekki að gefa sjálfum/sjálfri þér lyfið nema þú sért fullviss að þú skiljir hvernig á að framkvæma inndælingu og hvaða reglum á að fylgja.

Undirbúningur

Hafið allt sem til þarf við höndina áður en byrjað er:

- hettuglas með IntronA stungulyfi;
- sprautu (t.d. 1 ml);
- nál til inndælingar undir húð (t.d. 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 tommu]);
- hreinsipurrku.

Þvoið hendur vandlega.

Ráðlagður skammtur af IntronA útbúinn

Fjarlægið hettuna af hettuglasinu. Hreinsið yfirborð gúmmítappans, sem er á hettuglasinu, með hreinsipurrku.

Takið sprautuna úr umbúðunum. Snertið ekki sprautuoddinn. Takið nálinu og komið henni fyrir á sprautuoddinum.

Fjarlægið nálarhettuna án þess að snerta nálinu og fyllið sprautuna með lofti með því að draga stimpilinn að þeim stað sem sýnir þann skammt sem læknir hefur ávísað.

Haldið hettuglasinu uppréttu án þess að snerta efsta hluta hettuglassins sem búið var að hreinsa.

Stingið nálinni í gegnum tappa hettuglassins, sem inniheldur IntronA-launsina, og dælið lofti í það.

Hvolfið hettuglasinu með sprautunni í. Gangið úr skugga um að nálaroddurinn sé í IntronA-launsinni.

Hin höndin er laus og með henni er stimpillinn hreyfður. Togið stimpilinn hægt aftur og dragið þann skammt, sem læknir hefur ávísað, upp í sprautuna.

Dragið nálinu úr hettuglasinu og athugið hvort loftbólur séu í sprautunni. Ef loftbólur eru til staðar, dragið stimpilinn örlítið út; bankið létt á sprautuna, með nálinu upp á við, þar til að loftbólurnar hverfa.

Ýtið stimplinum hægt aftur á réttan skammt. Komið nálarhettunni aftur fyrir og leggið sprautuna með áfastri nálinni á flatt yfirborð.

Athugið að lausnin á að vera við stofuhita að 25°C. Ef lausnin er köld, skal hita sprautuna í lófanum.

Skoðið launsina fyrir gjöf; hún á að vera tær og litlaus. Notið ekki lausina ef hún er mislit eða inniheldur einhverjar agnir. Nú er lausnin tilbúin til inndælingar.

Inndæling lausnarinnar

Veljið stungustað. Bestu stungustaðirnir eru vefir með fitulagi milli húðar og vöðva: læri, utanverður upphandleggur (ef þessi staður er valinn þarf hugsanlega aðstoð annars aðila), kviður (nema nafli eða mitti). Ef einstaklingur er óvenju grannur skal einungis gefa lyfið í lærið eða upphandlegginn.

Skipta skal um stungustað við hverja gjöf lyfsins.

Sóttgreinsið stungustaðinn. Bíðið þar til svæðið þornar. Fjarlægið nálarhettuna. Takið um húðfellinguna með annarri hendinni. Haldið á sprautunni með hinni hendinni á sama hátt og haldið er á blýanti.

Stingið nálinni í húðfellinguna með því að mynda 45 til 90° horn. Sprautið lausninni inn með því að þrýsta stimplinum gætilega alla leið niður.

Dragið nálinu beint úr húðinni. Þrýstið á stungustaðinn með þurrku eða sæfðri grisju í nokkrar sekúndur ef nauðsyn krefur. Nuddið ekki stungustaðinn. Setjið plástur yfir ef blæðir.

Farga verður hettuglasinu, lykjunni og öllum einnota búnaði sem notaður hefur verið. Komið sprautunni og nálinni fyrir á öruggan hátt í lokuðu íláti.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

IntronA 5 milljónir a.e./0,5 ml stungu- eða innrennslislyf, lausn interferon alfa-2b

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um IntronA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota IntronA
3. Hvernig nota á IntronA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á IntronA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um IntronA og við hverju það er notað

IntronA (interferon alfa-2b) hefur áhrif á svörun ónæmiskerfis líkamans og gerir það hæfara til að takast á við sýkingar og alvarlega sjúkdóma.

IntronA er notað fyrir fullorðna sjúklinga til meðhöndlunar á tilteknum blóðsjúkdómum, sjúkdómum í beinmerg, eitlum eða í húð og sem geta dreifst um líkamann. Þessir sjúkdómar geta m.a. verið hárfurmuhvítblæði, langvinnt kyrningahvítblæði, mergæxli, hnútótt eitilfrumukrabbamein, silfurfrumuæxli og illkynja sortuæxli.

IntronA er einnig notað til meðhöndlunar hjá fullorðnum á langvinnri lifrabólgu B eða C, sem er veirusýking í lifur.

IntronA er notað í samsettri meðferð ásamt ribavírini hjá börnum 3 ára og eldri og unglingum sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður við langvinnri lifrabólgu C.

2. Áður en byrjað er að nota IntronA

Ekki má nota IntronA

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir interferon alfa-2b eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með alvarlegan hjartasjúkdóm
- ef þú ert með lélega nýrna- eða lifrarstarfsemi
- ef þú ert með langt genginn lifrasjúkdóm sem fylgir lifrabilun (vanstarfsemi lifrar)
- ef þú ert með lifrabólgu og hefur nýlega verið í ónæmisbælandi lyfjameðferð (annarri en skammtíameðferð með barksterum)
- ef þú hefur einhvern tíma fengið flog (rykkjakrampa)
- ef þú hefur einhvern tíma verið með sjálfsnæmissjúkdóm eða gengist undir líffæraflutning og ert á ónæmisbælandi lyfjameðferð (ónæmiskerfið hjálpar til við að vernda fólk gegn sýkingum)
- ef þú ert með skjaldkirtilssjúkdóm sem er ekki haldið nógu vel niðri
- ef þú ert á meðferð með telbivúdíni (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða IntronA“)

Börn og unglingar:

- ef þú hefur átt við alvarleg tauga- eða geðvandamál að stríða, eins og alvarlegt þunglyndi eða sjálfsvígshugsanir

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en IntronA er notað.

- ef þú ert barnshafandi eða hefur það í hyggju (sjá kaflann „Meðganga og brjóstagið“)
- ef þú ert að fá meðferð við geðsjúkdómi eða hefur fengið meðferð við einhverjum tauga- eða geðsjúkdómi, þar á meðal þunglyndi (t.d. dapurleikatilfinning) eða sjálfsvígs- eða manndrápshugleiðingar (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“). Ekki á að nota interferon alfa-2b hjá börnum og unglingum sem eru með eða hafa verið með alvarlega geðsjúkdóma (sjá kaflann „Ekki má nota IntronA“)
- ef þú ert með skorpulífur eða aðra lifrarkvilla (aðra en lifrabólgu B eða C)
- ef þú ert með psoriasis, það getur versnað meðan á meðferð með IntronA stendur
- við notkun IntronA getur hætta á sýkingu aukist tímabundið. Leitaðu læknis ef þig grunar að þú sért með sýkingu
- ef þú færð einkenni kvefs eða annarrar öndunarfærasýkingar, eins og hita, hósta eða öndunarerfiðleika, skaltu láta lækni vita
- ef þú tekur eftir óvenjulegum blæðingum eða marblettum skaltu hafa strax samband við lækni
- ef þú færð einkenni alvarlegs ofnæmis (eins og öndunarerfiðleika, hvæsandi öndun eða ofsakláða) meðan þú ert á meðferð með lyfinu skaltu strax hafa samband við lækni
- ef þú ert einnig í meðferð við HIV (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða IntronA“)
- ef þú ert með eða hefur verið með lifrabólgu B veirusýkingu, þar sem lækinn kann að vilja fylgjast nánar með þér.
- ef þú hefur gengist undir annaðhvort nýrna- eða lifrargræðslu gæti meðferð með interferoni aukið líkurnar á höfnun. Ræða skal þetta við lækinn.

Tilkynnt hefur verið um tann- og tannholdssjúkdóma, sem geta leitt til tannmissis, hjá sjúklingum sem fá samsetta meðferð með IntronA og ríbavírini. Að auki getur munnþurrkur haft skaðleg áhrif á tennur og munnslímhúð við langvarandi samsetta meðferð með IntronA og ríbavírini. Sjúklingar ættu að bursta tennurnar vandlega tvisvar á dag og fara reglulega í tannskoðun. Auk þess geta sumir sjúklingar fengið uppköst. Ef þú færð uppköst skaltu gæta þess að skola munninn vandlega á eftir.

Láta skal lækinn vita ef sjúklingur hefur einhvern tíma fengið hjartaáfall eða einhvern annan hjartasjúkdóm, ef vitað er að sjúklingur hafi átt við öndunarerfiðleika að stríða eða fengið lungnabólgu, blóðstorkuvandamál, lifrarsjúkdóm, skjaldkirtilssjúkdóm, sykursýki eða of háan/lágan blóðþrýsting.

Láta skal lækinn vita ef sjúklingur hefur einhvern tíma verið í meðferð vegna þunglyndis eða átt við önnur geðræn vandamál að stríða, ringlun, meðvitundarleysi, sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígstillraunir eða hefur einhvern tíma misnotað vímuefni (t.d. áfengi eða lyf).

Láta skal lækni vita ef sjúklingur notar kínverska jurtalyfið shosaikoto.

Notkun annarra lyfja samhliða IntronA

IntronA eykur áhrif efna sem hafa slævandi áhrif á taugakerfið, sem getur hugsanlega valdið syfju. Þess vegna verður að leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi varðandi samtímis notkun áfengis, svefnlyfja, róandi lyfja eða sterkra verkjalyfja.

Látið lækinn vita ef sjúklingur tekur teófýllin eða amínófýllin við astma og um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils, þar sem hugsanlega þarf að breyta skömmtum þeirra meðan á meðferð með IntronA stendur.

Sjúklingar sem einnig eru HIV-sýktir: Blóðsýring og versnun á starfsemi lifrar eru aukaverkanir sem tengjast hávirkri andróveirumeðferð (HARM), sem er HIV-meðferð. Ef þú ert í HARM-meðferð getur meðferð með IntronA og ríbavírini til viðbótar aukið hættuna á blóðsýringu eða lifrabílu. Læknirinn mun fylgjast með merkjum og einkennum þessara sjúkdóma (lesið einnig fylgiseðil fyrir

ríbavírinn). Að auki geta sjúklingar sem eru á samsettri meðferð með IntronA og ríbavírinni ásamt zídóvíðíni verið í aukinni hættu á blóðleysi (fá rauð blóðkorn).

Ef þú tekur telbívúdín ásamt pegýleruðu interferóni alfa-2a, eða einhverri gerð af interferóni sem gefið er með inndælingu, er aukin hættu á því að þú fái úttaugakvilla (dofa, náladofa og/eða sviðatilfinningu í handleggi og/eða fótleggi). Einnig getur verið um alvarlegri einkenni að ræða. Því má ekki nota IntronA í samsettri meðferð með telbívúdíni.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Notkun IntronA með mat, drykk eða áfengi

Þegar þú ert í meðferð með IntronA gæti lækinn sagt þér að drekka meiri vökva en áður til að koma í veg fyrir lágþrýsting.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Í dýrarannsóknum hefur interferon stundum valdið fósturláti. Áhrif lyfsins á þungaðar konur eru ekki þekkt.

Ef sjúklingur er á samsettri meðferð með IntronA og ríbavírinni, getur ríbavírinn haft mjög skaðleg áhrif á fóstur, þess vegna verða bæði kvenkyns og karlkyns sjúklingar að gæta yrtustu varúðar í kynlífi ef einhverjar líkur eru á þungun:

- Ef þú ert **stúlka** eða **kona** á barneignaraldri verður þungunarpróf að vera neikvætt áður en meðferð hefst. Þú verður síðan að gangast undir þungunarpróf einu sinni í mánuði meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að henni lýkur. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á ríbavírinn-meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að henni lýkur. Þú getur rætt þessi mál við lækinn.
- Ef þú ert **karlmaður** sem tekur ríbavírinn skaltu ekki hafa kynmök við þungaða konu nema þú notir smokka. Það minnkar líkur á að ríbavírinn komist inn í líkama konunnar. Ef kvenkyns maki þinn er ekki þungaður en er á barneignaraldri, verður hann að fara í þungunarpróf í hverjum mánuði meðan á meðferð stendur og í 7 mánuði eftir að henni lýkur. Þú getur rætt þessi mál við lækinn. Ef þú ert karlkyns sjúklingur verður þú eða maki þinn að nota örugga getnaðarvörn meðan þú tekur ríbavírinn og í 7 mánuði eftir að meðferð lýkur. Þú getur rætt þessi mál við lækinn.

Ekki er vitað hvort lyfið skilst út í brjóstamjólk. Þess vegna má ekki hafa barn á brjósti meðan á IntronA-meðferð stendur. Ef um samsetta meðferð með ríbavírinni er að ræða skal athuga sérstaklega upplýsingar um lyf sem innihalda ríbavírinn.

Akstur og notkun véla

Sjúklingur má hvorki aka né stjórna vélum ef hann finnur fyrir syfju, þreytu eða ringlun við notkun lyfsins.

IntronA inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í 0,5 ml, þ.e.a.s. er nær natríumfrítt.

3. Hvernig nota á IntronA

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Lækinn hefur ávísað IntronA eingöngu fyrir þig og við þínum sjúkdómi, ekki má gefa öðrum lyfið.

Lækinn hefur ákvarðað nákvæman skammt af IntronA til gjafar samkvæmt þínum þörfum. Skammtar eru mismunandi eftir því hvaða sjúkdóm er verið að meðhöndla.

Ef sjúklingur gefur sér lyfið sjálfur verður hann að ganga úr skugga um að skammturinn sem hann fær sé sá sami og lækni ávísaði honum. Skammta sem gefa á þrisvar í viku er best að gefa annan hvern dag.

Venjulegur byrjunarskammtur við sérhverjum sjúkdómi er eftirfarandi. Skammtar geta þó verið mismunandi eftir einstaklingum og lækni getur breytt skammtinum eftir sérstökum þörfum þínur:

Langvinn lifrabólga B: 5 til 10 milljónir a.e. þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð.

Langvinn lifrabólga C: *Fullorðnir*: 3 milljónir a.e. þrisvar í viku (annan hvern dag) gefið undir húð í samsettri meðferð með ríbavírini eða eitt og sér.

Börn 3 ára og eldri og unglingar: 3 milljónir a.e./m² þrisvar í viku (annan hvern dag) gefið undir húð í samsettri meðferð með ríbavírini (lesið einnig fylgiseðil fyrir ríbavírinn).

Hárfrumuhvítblæði: 2 milljónir a.e./m² þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð.

Langvinnt kyrningahvítblæði: 4-5 milljónir a.e./m² daglega gefið undir húð.

Mergæxli: 3 milljónir a.e./m², þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð.

Hnúttótt eitilfrumukrabbamein: Viðbótarmeðferð við krabbameinslyfjameðferð: 5 milljónir a.e. þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð.

Silfurfrumuæxli: 5 milljónir a.e. þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð.

Illkynja sortuæxli, upphafsmeðferð: 20 milljónir a.e./m² gefið í æð daglega, 5 daga vikunnar í 4 vikur. Viðhaldsmeðferð: 10 milljónir a.e./m² þrisvar í viku (annan hvern dag) gefið undir húð.

Læknirinn getur ávísað öðrum skömmtum af IntronA einu sér eða ásamt öðrum lyfjum (t.d. cytarabíni, ríbavírini). Ef lækni ávísar IntronA ásamt öðru lyfi er nauðsynlegt að sjúklingur lesi fylgiseðil lyfsins sem nota á samhliða. Lækni ákveður skammta- og meðferðaráætlun eftir þörfum hvers sjúklings fyrir sig. Leita verður til læknis eða lyfjafræðings ef sjúklingi finnst áhrifin af IntronA of mikil eða lítil.

Notkun undir húð:

Yfirleitt er IntronA gefið undir húð. Það þýðir að IntronA er gefið með stuttri nál í fituvef rétt undir húðinni. Ef sjúklingur gefur sér lyfið sjálfur er honum kennt að útbúa lyfið og gefa það. Nákvæmar leiðbeiningar um gjöf undir húð fylgja með þessum fylgiseðli (sjá kaflann „HVERNIG Á SJÚKLINGUR AÐ GEFA SÉR INTRONA SJÁLFUR“, sem er að finna í lok þessa fylgiseðils).

Til innrennslis:

Lyfið til innrennslis verður að útbúa rétt fyrir notkun. Nota má hvaða stærð sem er af hettuglasi til að mæla réttan skammt; samt sem áður má endanlegur styrkur interferons í natríumklóríðlausninni ekki vera minni en 0,3 milljónir a.e./ml. Viðeigandi skammtur af IntronA er dreginn úr hettuglasinu/(-glösunum) og bætt út í 50 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar í PVC-poka eða glærflösku fyrir inngjöf í bláæð, og lyfið gefið á 20 mínútum.

Ekki má gefa annað lyf með IntronA í innrennsli.

Einn skammtur af IntronA er gefinn á hverjum tilteknum degi. IntronA er gefið annaðhvort daglega (5 eða 7 sinnum í viku), eða þrisvar í viku, annan hvern dag, t.d. á mánudegi, miðvikudegi og föstudegi. Interferon getur valdið óvenjulegri þreytu; sjúklingur sem gefur sér lyfið sjálfur eða gefur það barni, skal því gefa það rétt fyrir svefn.

IntronA verður að nota nákvæmlega eftir fyrirmælum læknis. Ekki má nota meira en ráðlagðan skammt og IntronA skal nota eins lengi og lækni hefur gefið fyrirmæli um.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Leita skal til lækni eða heilbrigðisstarfsmanns eins fljótt og auðið er.

Ef gleymist að nota IntronA

Sjúklingur, sem gefur sér lyfið sjálfur eða sá sem sér um að gefa barni IntronA í samsettri meðferð með ríbavírini, verður að gefa ráðlagðan skammt um leið og munað er eftir honum og halda meðferðinni síðan áfram eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota. Ef sjúklingur á að nota lyfið daglega og hefur fyrir slysn gleymt einum dagskammti á hann að halda meðferð áfram næsta dag á venjulegan hátt. Ef þörf krefur skal leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þó svo að ekki sé víst að allar þessar aukaverkanir komi ekki fyrir gæti verið þörf á lækni meðferð ef til þeirra kæmi.

Geðræn vandamál og truflanir í miðtaugakerfi:

Sumir verða þunglyndir þegar þeir fá IntronA eitt og sér eða í samsettri meðferð með ríbavírini og í sumum tilvikum hefur fólk fengið hugsanir sem beinast að því að ógna lífi annarra, sjálfsvígshugsanir eða sýnt árásgjarna hegðun (sem beinist stundum gegn öðrum). Nokkrir sjúklingar hafa jafnvel tekið eigið líf. Gættu þess að leita neyðaraðstoðar ef þú verður var/vör við þunglyndi, sjálfsvígshugsanir eða breytingar á hegðun. Kannski hentar þér að fá einhvern í fjölskyldunni eða náinn vin til að hjálpa þér að fylgjast með merkjum um þunglyndi eða breytta hegðun.

Börnum og unglingum er sérstaklega hætt við þunglyndi þegar þau fá IntronA og ríbavírinn. Hafa skal tafarlaust samband við lækinn eða leita neyðaraðstoðar ef þau sýna merki um óvenjulega hegðun, eru döpur eða hafa löngun til að skaða sig eða aðra.

Vöxtur og þroski (börn og unglingar):

Við samsetta meðferð í eitt ár með IntronA og ríbavírini uxu eða þyngdust sum börn og unglingar ekki eins mikið og búist var við. Sum börnin höfðu ekki náð áætlaðri hæð 10-12 árum eftir að meðferð lauk.

Ef einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum koma fyrir skal hætta notkun IntronA og láta lækni strax vita, fara á bráðamóttöku eða næsta sjúkrahús:

- bólga á höndum, fótum, ökkulum, andliti, vörum, munni eða hálsi sem getur valdið kyngingar- eða öndunarerfiðleikum; ofsakláði; yfirlið.

Þetta eru allt mjög alvarlegar aukaverkanir. Ef vart verður við þessar aukaverkanir getur verið um alvarleg ofnæmisviðbrögð af völdum IntronA að ræða. Sjúklingur getur nauðsynlega þurft læknishjálp eða innlög á sjúkrahús. Þessar alvarlegu aukaverkanir koma örsjaldan fyrir.

Hafa skal strax samband við lækni ef einhver eftirtalinna aukaverkana kemur fram:

- þrjóstverkur eða viðvarandi og slæmur hósti, óreglulegur eða hraður hjartsláttur; mæði, ringlun, skortur á árvekni, dofi eða náladofi eða verkir í höndum eða fótum, flog (krampi), svefn-, hugsunar- eða einbeitingarörðugleikar, breyting á andlegu ástandi, sjálfsvígshugsanir, tilraun til sjálfsvígs, breytt hegðun eða árásgjarni (sem beinist stundum gegn öðrum), ofskynjanir, slæmir magaverkir, svartar eða tjörulíkar hægðir, blóð í hægðum eða þvagi, miklar blóðnasir, fölvi, hátt sykurmagn í blóði, hiti eða kuldahrollur sem byrjar nokkrum vikum eftir að meðferð hefst, verkur í mjóðaki eða síðu, erfiðleikar með þvaglát, kvillar tengdir augum, sjón eða heyrn, heyrnartap, mikill eða sársaukafullur roði eða sár á húð eða slímhúð.

Þetta geta verið merki um alvarlegar aukaverkanir sem geta þarfnast tafarlausrar lækni meðferðar. Læknirinn mun athuga blóð þitt til að kanna hvort fjöldi hvítra blóðkorna (frumur sem vinna gegn sýkingum) og rauðra blóðkorna (frumur sem bera járn og súrefni), blóðflagna (blóðstorkufrumur) og

gildi annarra rannsókna séu ásættanleg. Greint hefur verið frá meðalalvarlegri og yfirleitt tímabundinni fækkun allra þriggja blóðfrumnanna, þ.e. hvítra blóðkorna, rauðra blóðkorna og blóðflagna.

Í byrjun meðferðar með IntronA geta komið fram influensulík einkenni með hita, þreytu, höfuðverk, vöðvaverk, liðverk og kuldahrolli/skjálfta. Læknirinn gæti ráðlagt sjúklingi að taka parasetamól ef hann finnur fyrir þessum einkennum.

Hugsanlegar aukaverkanir sem nefndar eru hér fyrir neðan eru flokkaðar eftir tíðni:

Mjög algengar	(koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10)
Algengar	(koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100)
Sjaldgæfar	(koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 1.000)
Mjög sjaldgæfar	(koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 10.000)
Koma örsjaldan fyrir	(koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000)
Tíðni ekki þekkt	(ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir:

Aukaverkanir sem mjög oft er tilkynnt um:

Verkur, bólga og roði eða sködduð húð á stungustað, hárlos, sundl, breyting á matarlyst, maga- eða kvíðverkir, niðurgangur, ógleði, veirusýking, þunglyndi, tilfinningalegur óstöðugleiki, svefnleysi, kvíði, særindi í hálsi og sársauki við að kyngja, þreyta, kuldahrollur/skjálfti, hiti, flensulík einkenni, almenn vanlíðan, höfuðverkur, þyngdartap, uppköst, skapstyggð, máttleysi, skapsveiflur, hósti (stundum slæmur), mæði, kláði, þurr húð, útbrot, skyndilegur og mikill vöðvaverkur, liðverkur, verkur í stoðvef og stoðkerfi, breytingar á niðurstöðum blóðrannsókna, þar með talið minnkaður fjöldi hvítra blóðkorna. Minnkaður vaxtarhraði hjá sumum börnum (hæð og þyngd).

Aukaverkanir sem oft er tilkynnt um:

Þorsti, vöskvaskortur, hár blóðþrýstingur, mígreni, bólgnir kirtlar, andlitsroði, tíðavandamál, minnkuð kynhvöt, kvillar í leggöngum, verkur í brjóstum, verkur í eistum, skjaldkirtilsvandamál, rautt tannhold, munnþurrkur, roði eða sár í munni eða á tungu, tannþína eða tannkvillar, herpes simplex (frunsur), breytt bragðskyn, magakvilli, meltingartruflanir (brjóstsviði), hægðatregða, lifrarstækkun (lifrarkvillar, stundum alvarlegir), linar hægðir, undirmiga hjá börnum, skútabólga (bólga í ennis- eða kinnholum), berkjubólga, augnverkur, kvillar í tárakirtlum, tárubólga (rauð augu), uppnám, syfja, svefnganga, hegðunarvandamál, taugaóstyrkur, stíflað nef eða nefrennsli, hnerri, hröð öndun, fölvi eða rauð húð, marblettir, húð- eða naglakvillar, psoriasis (nýtilkominn eða versnandi), aukin svitamyndun, tíðari þvaglátsþörf, litlar titrandi hreyfingar, minnkað snertiskyn, liðagigt.

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í sjaldgæfum tilvikum:

Bakteríusýking, náladofi og gollurshússbólga (bólga í gollurshúsi umhverfis hjarta).

Aukaverkanir sem mjög sjaldan er tilkynnt um:

Lungnabólga

Aukaverkanir sem örsjaldan er tilkynnt um:

Lágur blóðþrýstingur, þrútið andlit, sykursýki, sinadráttur, bakverkur, nýrnakvillar, taugaskemmd, tannholdsblæðing, vanmyndunarblóðleysi. Greint hefur verið frá rauðkornskímfrumnafeð (pure red cell aplasia), ástand þar sem líkaminn hættir eða minnkar framleiðslu á rauðum blóðkornum. Þetta veldur alvarlegu blóðleysi sem lýsir sér meðal annars með óvenjulegri þreytu og orkuleysi. Í örfáum tilvikum hefur verið skýrt frá sarklíki (sjúkdómi sem einkennist af þrálátum hita, þyngdartapi, liðverkjum og liðbólgu, sárum á húð og bólgnum eitlum). Meðvitundarleysi hefur örsjaldan komið fyrir, aðallega hjá eldri sjúklingum á meðferð með stórum skammti. Greint hefur verið frá tilvikum heilaslags. Ef einhver þessara einkenna koma fram á strax að hafa samband við lækninn.

Tíðni aukaverkana ekki þekkt:

Greint hefur verið frá tannholdskvillum og tannkvillum, litabreytingu á tungu, breytingu á andlegu ástandi, meðvitundarleysi, bráðum ofnæmisviðbrögðum, m.a. ofsakláða; ofnæmisbjúg (þroti á

höndum, fótum, ökkum, andliti, vörum, munni eða hálsi, sem getur valdið kyngingar- eða öndunarerfiðleikum), berkjuþrengingum og bráðaofnæmi (alvarleg ofnæmisviðbrögð um allan líkamann), en tíðnin er óþekkt.

Eftir notkun IntronA hefur að auki verið greint frá Vogt-Koyanagi-Harada-heilkenni (sjálfsnæmisbólgu sjúkdómur sem hefur áhrif á augu, húð og himnur í eyrum, heila og mænu), hugsunum sem beinast að því að ógna lífi annarra, oflæti (óhóflegur eða óeðlilegur ákafi), geðhvörfum (lyndisröskun sem einkennist af sveiflum á milli dapurleika og æsings), hjartabilun, vökva í kringum hjarta (vökvasöfnun á milli gollurshúss (sem er himnan sem umlykur hjartað) og hjartans), bandvefsmyndun í lungum (örmyndun í lungum) og endurvirkjun lifrabólgu B hjá sjúklingum með samtímis sýkingu af lifrabólgu C og lifrabólgu B veiru (lifrabólga B sjúkdómur kemur fram að nýju).

Lungnaháþrýstingur – sjúkdómur með alvarlegri þrengingu í lungnaæðum sem leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi í æðum sem flytja blóð frá hjarta til lungna. Þetta getur einkum komið fyrir hjá sjúklingum með áhættuþætti svo sem HIV-sýkingu eða alvarlega lungnakvilla (skorpulífur). Þessi aukaverkun getur komið fram á ýmsum tímum meðan á meðferð stendur, einkum nokkrum mánuðum eftir að meðferð með IntronA hefst.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á IntronA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Í stuttan tíma, þegar um ferðalag er að ræða, má geyma lyfið utan kælis við 25°C eða lægri hita í allt að 7 daga fyrir notkun. Setja má lyfið aftur í kæli hvenær sem er innan þessa 7 daga tímabils. Ef lyfið er ekki notað innan þessa 7 daga tímabils á að farga því.

Ekki skal nota lyfið ef synileg merki eru um skemmdir á IntronA.

Farga skal ónotuðu lyfi eftir að skammtur hefur verið dreginn upp.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

IntronA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er interferon alfa-2b framleitt með samrunaerfðatækni. Hvert hettuglas inniheldur 5 milljónir a.e. í 0,5 ml lausn.
- Önnur innihaldsefni eru vatnsfrítt tvínatríumfosfat, natriumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat, edetattvínatríum, natriumklóríð, m-kresól, pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti IntronA og pakkningastærðir

IntronA fæst sem stungu- eða innrennslislyf, lausn
Tæra og litlausa lausnin er í glerhettuglasi.

IntronA er fáanlegt í fjórum mismunandi pakkningastærðum:

- Pakkning með 1 hettuglasi
- Pakkning með 1 hettuglasi, 1x1 ml sprautu, 1 sprautunál og 1 hreinsipurrku
- Pakkning með 6 hettuglösum, 6x1 ml sprautum, 6 sprautunálum og 6 hreinsipurrkum
- Pakkning með 12 hettuglösum, 12x1 ml sprautum, 12 sprautunálum og 12 hreinsipurrkum

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annarsstaðar**

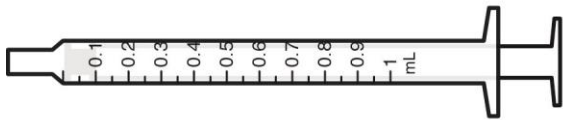
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

HVERNIG Á AÐ GEFA SJÁLFUM SÉR INTRONA

Sprauta með lausri nál



Hér á eftir eru leiðbeiningar um hvernig á að gefa sjálfum sér IntronA. Lesið leiðbeiningarnar vandlega og fylgið þeim stig af stigi. Læknir eða aðstoðarmaður hans munu veita leiðbeiningar um hvernig á að bera sig að við gjöf IntronA. Reyndu ekki að gefa sjálfum/sjálfri þér lyfið nema þú sért fullviss að þú skiljir hvernig á að framkvæma inndælingu og hvaða reglum á að fylgja.

Undirbúningur

Hafið allt sem til þarf við höndina áður en byrjað er:

- hettuglas með IntronA stungulyfi;
- sprautu (t.d. 1 ml);
- nál til inndælingar undir húð (t.d. 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 tommu]);
- hreinsipurrku.

Þvoið hendur vandlega.

Ráðlagður skammtur af IntronA útbúinn

Fjarlægið hettuna af hettuglasinu. Hreinsið yfirborð gúmmítappans, sem er á hettuglasinu, með hreinsipurrku.

Takið sprautuna úr umbúðunum. Snertið ekki sprautuoddinn. Takið nálinu og komið henni fyrir á sprautuoddinum.

Fjarlægið nálarhettuna án þess að snerta nálinu og fyllið sprautuna með lofti með því að draga stimpilinn að þeim stað sem sýnir þann skammt sem læknir hefur ávísað.

Haldið hettuglasinu uppréttu án þess að snerta efsta hluta hettuglassins sem búið var að hreinsa.

Stingið nálinni í gegnum tappa hettuglassins, sem inniheldur IntronA-launsina, og dælið lofti í það.

Hvolfið hettuglasinu með sprautunni í. Gangið úr skugga um að nálaroddurinn sé í IntronA-launsinni.

Hin höndin er laus og með henni er stimpillinn hreyfður. Togið stimpilinn hægt aftur og dragið þann skammt, sem læknir hefur ávísað, upp í sprautuna.

Dragið nálinu úr hettuglasinu og athugið hvort loftbólur séu í sprautunni. Ef loftbólur eru til staðar, dragið stimpilinn örlítið út; bankið létt á sprautuna, með nálinu upp á við, þar til að loftbólurnar hverfa.

Ýtið stimplinum hægt aftur á réttan skammt. Komið nálarhettunni aftur fyrir og leggið sprautuna með áfastri nálinni á flatt yfirborð.

Athugið að lausnin á að vera við stofuhita að 25°C. Ef lausnin er köld, skal hita sprautuna í lófanum. Skoðið launsina fyrir gjöf; hún á að vera tær og litlaus. Notið ekki lausina ef hún er mislit eða inniheldur einhverjar agnir. Nú er lausnin tilbúin til inndælingar.

Inndæling lausnarinnar

Veljið stungustað. Bestu stungustaðirnir eru vefir með fitulagi milli húðar og vöðva: læri, utanverður upphandleggur (ef þessi staður er valinn þarf hugsanlega aðstoð annars aðila), kviður (nema nafli eða mitti). Ef einstaklingur er óvenju grannur skal einungis gefa lyfið í lærið eða upphandlegginn. Skipta skal um stungustað við hverja gjöf lyfsins.

Sóttgreinsið stungustaðinn. Bíðið þar til svæðið þornar. Fjarlægið nálarhettuna. Takið um húðfellinguna með annarri hendinni. Haldið á sprautunni með hinni hendinni á sama hátt og haldið er á blýanti. Stingið nálinni í húðfellinguna með því að mynda 45 til 90° horn. Sprautið lausninni inn með því að þrýsta stimplinum gætilega alla leið niður.

Dragið nálinu beint úr húðinni. Þrýstið á stungustaðinn með þurrku eða sæfðri grisju í nokkrar sekúndur ef nauðsyn krefur. Nuddið ekki stungustaðinn. Setjið plástur yfir ef blæðir.

Farga verður hettuglasinu, lykjunni og öllum einnota búnaði sem notaður hefur verið. Komið sprautunni og nálinni fyrir á öruggan hátt í lokuðu íláti.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

IntronA 10 milljónir a.e./ml stungu- eða innrennslislyf, lausn interferon alfa-2b

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um IntronA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota IntronA
3. Hvernig nota á IntronA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á IntronA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um IntronA og við hverju það er notað

IntronA (interferon alfa-2b) hefur áhrif á svörun ónæmiskerfis líkamans og gerir það hæfara til að takast á við sýkingar og alvarlega sjúkdóma.

IntronA er notað fyrir fullorðna sjúklinga til meðhöndlunar á tilteknum blóðsjúkdómum, sjúkdómum í beinmerg, eitlum eða í húð og sem geta dreifst um líkamann. Þessir sjúkdómar geta m.a. verið hárfurmuhvítblæði, langvinnt kyrningahvítblæði, mergæxli, hnútótt eitilfrumukrabbamein, silfurfrumuæxli og illkynja sortuæxli.

IntronA er einnig notað til meðhöndlunar hjá fullorðnum á langvinnri lifrabólgu B eða C, sem er veirusýking í lifur.

IntronA er notað í samsettri meðferð ásamt ríbavírini hjá börnum 3 ára og eldri og unglingum sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður við langvinnri lifrabólgu C.

2. Áður en byrjað er að nota IntronA

Ekki má nota IntronA

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir interferon alfa-2b eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með alvarlegan hjartasjúkdóm
- ef þú ert með lélega nýrna- eða lifrarstarfsemi
- ef þú ert með langt genginn lifrasjúkdóm sem fylgir lifrabilun (vanstarfsemi lifrar)
- ef þú ert með lifrabólgu og hefur nýlega verið í ónæmisbælandi lyfjameðferð (annarri en skammtíameðferð með barksterum)
- ef þú hefur einhvern tíma fengið flog (rykkjakrampa)
- ef þú hefur einhvern tíma verið með sjálfsnæmissjúkdóm eða gengist undir líffæraflutning og ert á ónæmisbælandi lyfjameðferð (ónæmiskerfið hjálpar til við að vernda fólk gegn sýkingum)
- ef þú ert með skjaldkirtilssjúkdóm sem er ekki haldið nógu vel niðri
- ef þú ert á meðferð með telbivúdíni (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða IntronA“).

Börn og unglingar:

- ef þú hefur átt við alvarleg tauga- eða geðvandamál að stríða, eins og alvarlegt þunglyndi eða sjálfsvígshugsanir

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en IntronA er notað.

- ef þú ert barnshafandi eða hefur það í hyggju (sjá kaflann „Meðganga og brjóstagið“)
- ef þú ert að fá meðferð við geðsjúkdómi eða hefur fengið meðferð við einhverjum tauga- eða geðsjúkdómi, þar á meðal þunglyndi (t.d. dapurleikatilfinning) eða sjálfsvígs- eða manndrápshugleiðingar (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“). Ekki á að nota interferon alfa-2b hjá börnum og unglingum sem eru með eða hafa verið með alvarlega geðsjúkdóma (sjá kaflann „Ekki má nota IntronA“)
- ef þú ert með skorpulífur eða aðra lifrarkvilla (aðra en lifrabólgu B eða C)
- ef þú ert með psoriasis, það getur versnað meðan á meðferð með IntronA stendur
- við notkun IntronA getur hætta á sýkingu aukist tímabundið. Leitaðu lækni ef þig grunar að þú sért með sýkingu
- ef þú færð einkenni kvefs eða annarrar öndunarferasýkingar, eins og hita, hósta eða öndunarerfiðleika, skaltu láta lækni vita
- ef þú tekur eftir óvenjulegum blæðingum eða marblettum skaltu hafa strax samband við lækni
- ef þú færð einkenni alvarlegs ofnæmis (eins og öndunarerfiðleika, hvæsandi öndun eða ofsakláða) meðan þú ert á meðferð með lyfinu skaltu strax hafa samband við lækni
- ef þú ert einnig í meðferð við HIV (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða IntronA“)
- ef þú ert með eða hefur verið með lifrabólgu B veirusýkingu, þar sem lækinn kann að vilja fylgjast nánar með þér.
- ef þú hefur gengist undir annaðhvort nýrna- eða lifrargræðslu gæti meðferð með interferoni aukið líkurnar á höfnun. Ræða skal þetta við lækinn.

Tilkynnt hefur verið um tann- og tannholdssjúkdóma, sem geta leitt til tannmissis, hjá sjúklingum sem fá samsetta meðferð með IntronA og ríbavírini. Að auki getur munnþurrkur haft skaðleg áhrif á tennur og munnslímhúð við langvarandi samsetta meðferð með IntronA og ríbavírini. Sjúklingar ættu að burstu tennurnar vandlega tvisvar á dag og fara reglulega í tannskoðun. Auk þess geta sumir sjúklingar fengið uppköst. Ef þú færð uppköst skaltu gæta þess að skola munninn vandlega á eftir.

Láta skal lækinn vita ef sjúklingur hefur einhvern tíma fengið hjartaáfall eða einhvern annan hjartasjúkdóm, ef vitað er að sjúklingur hafi átt við öndunarerfiðleika að stríða eða fengið lungnabólgu, blóðstorkuvandamál, lifrarsjúkdóm, skjaldkirtilssjúkdóm, sykursýki eða of háan/lágan blóðþrýsting.

Láta skal lækinn vita ef sjúklingur hefur einhvern tíma verið í meðferð vegna þunglyndis eða átt við önnur geðræn vandamál að stríða, ringlun, meðvitundarleysi, sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígstillraunir eða hefur einhvern tíma misnotað vímuefni (áfengi eða lyf).

Láta skal lækni vita ef sjúklingur notar kínverska jurtalyfið shosaikoto.

Notkun annarra lyfja samhliða IntronA

IntronA eykur áhrif efna sem hafa slævandi áhrif á taugakerfið, sem getur hugsanlega valdið syfju. Þess vegna verður að leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi varðandi samtímis notkun áfengis, svefnlyfja, róandi lyfja eða sterkra verkjalyfja.

Látið lækinn vita ef sjúklingur tekur teófýllin eða amínófýllin við astma og um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils, þar sem hugsanlega þarf að breyta skömmtum þeirra meðan á meðferð með IntronA stendur.

Sjúklingar sem einnig eru HIV-sýktir: Blóðsýring og versnun á starfsemi lifrar eru aukaverkanir sem tengjast hávirkri andróveirumeðferð (HARM), sem er HIV-meðferð. Ef þú ert í HARM-meðferð getur meðferð með IntronA og ríbavírini til viðbótar aukið hættuna á blóðsýringu eða lifrabílu. Læknirinn mun fylgjast með merkjum og einkennum þessara sjúkdóma (lesið einnig fylgiseðil fyrir

ríbavírinn). Að auki geta sjúklingar sem eru á samsettri meðferð með IntronA og ríbavírinni ásamt zídóvídíninu verið í aukinni hættu á blóðleysi (fá rauð blóðkorn).

Ef þú tekur telbívúdín ásamt pegýleruðu interferóni alfa-2a, eða einhverri gerð af interferóni sem gefið er með inndælingu, er aukin hættu á því að þú fái úttaugakvilla (dofa, náladofa og/eða sviðatilfinningu í handleggi og/eða fótleggi). Einnig getur verið um alvarlegri einkenni að ræða. Því má ekki nota IntronA í samsettri meðferð með telbívúdín.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Notkun IntronA með mat, drykk eða áfengi

Þegar þú ert í meðferð með IntronA gæti lækinn sagt þér að drekka meiri vökva en áður til að koma í veg fyrir lágþrýsting.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Í dýrarannsóknum hefur interferon stundum valdið fósturláti. Áhrif lyfsins á þungaðar konur eru ekki þekkt.

Ef sjúklingur er á samsettri meðferð með IntronA og ríbavírinni, getur ríbavírinn haft mjög skaðleg áhrif á fóstur, þess vegna verða bæði kvenkyns og karlkyns sjúklingar að gæta yrtustu varúðar í kynlífi ef einhverjar líkur eru á þungun:

- Ef þú ert **stúlka** eða **kona** á barneignaraldri verður þungunarpróf að vera neikvætt áður en meðferð hefst. Þú verður síðan að gangast undir þungunarpróf einu sinni í mánuði meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að henni lýkur. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á ríbavírinn-meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að henni lýkur. Þú getur rætt þessi mál við lækinn.
- Ef þú ert **karlmaður** sem tekur ríbavírinn skaltu ekki hafa kynmök við þungaða konu nema þú notir smokka. Það minnkar líkur á að ríbavírinn komist inn í líkama konunnar. Ef kvenkyns maki þinn er ekki þungaður en er á barneignaraldri, verður hann að fara í þungunarpróf í hverjum mánuði meðan á meðferð stendur og í 7 mánuði eftir að henni lýkur. Þú getur rætt þessi mál við lækinn. Ef þú ert karlkyns sjúklingur verður þú eða maki þinn að nota örugga getnaðarvörn meðan þú tekur ríbavírinn og í 7 mánuði eftir að meðferð lýkur. Þú getur rætt þessi mál við lækinn.

Ekki er vitað hvort lyfið skilst út í brjóstamjólk. Þess vegna má ekki hafa barn á brjósti meðan á IntronA-meðferð stendur. Ef um samsetta meðferð með ríbavírinni er að ræða skal athuga sérstaklega upplýsingar um lyf sem innihalda ríbavírinn.

Akstur og notkun véla

Sjúklingur má hvorki aka né stjórna vélum ef hann finnur fyrir syfju, þreytu eða ringlun við notkun lyfsins.

IntronA inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í 1 ml, þ.e.a.s. er nær natríumfrítt.

3. Hvernig nota á IntronA

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Lækinn hefur ávísað IntronA eingöngu fyrir þig og við þínum sjúkdómi, ekki má gefa öðrum lyfið.

Lækinn hefur ákvarðað nákvæman skammt af IntronA til gjafar samkvæmt þínum þörfum. Skammtar eru mismunandi eftir því hvaða sjúkdóm er verið að meðhöndla.

Ef sjúklingur gefur sér lyfið sjálfur verður hann að ganga úr skugga um að skammturinn sem hann fær sé sá sami og lækni ávísaði honum. Skammta sem gefa á þrisvar í viku er best að gefa annan hvern dag.

Venjulegur byrjunarskammtur við sérhverjum sjúkdómi er eftirfarandi. Skammtar geta þó verið mismunandi eftir einstaklingum og lækni getur breytt skammtinum eftir sérstökum þörfum þínum:

Langvinn lifrabólga B: 5 til 10 milljónir a.e. þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð.

Langvinn lifrabólga C: *Fullorðnir*: 3 milljónir a.e. þrisvar í viku (annan hvern dag) gefið undir húð í samsettri meðferð með ríbavírini eða eitt og sér.

Börn 3 ára og eldri og unglingar: 3 milljónir a.e./m² þrisvar í viku (annan hvern dag) gefið undir húð í samsettri meðferð með ríbavírini (lesið einnig fylgiseðil fyrir ríbavírinn).

Hárfrumuhvítblæði: 2 milljónir a.e./m² þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð.

Langvinnt kyrningahvítblæði: 4-5 milljónir a.e./m² daglega gefið undir húð.

Mergæxli: 3 milljónir a.e./m², þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð.

Hnúttótt eitilfrumukrabbamein: Viðbótarmeðferð við krabbameinslyfjameðferð: 5 milljónir a.e. þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð.

Silfurfrumuæxli: 5 milljónir a.e. þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð.

Illkynja sortuæxli, upphafsmeðferð: 20 milljónir a.e./m² gefið í æð daglega, 5 daga vikunnar í 4 vikur. Viðhaldsmeðferð: 10 milljónir a.e./m² þrisvar í viku (annan hvern dag) gefið undir húð.

Læknirinn getur ávísað öðrum skömmtum af IntronA einu sér eða ásamt öðrum lyfjum (t.d. cytarabíni, ríbavírini). Ef lækni ávísar IntronA ásamt öðru lyfi er nauðsynlegt að sjúklingur lesi fylgiseðil lyfsins sem nota á samhliða. Lækni ákveður skammta- og meðferðaráætlun eftir þörfum hvers sjúklings fyrir sig. Leita verður til læknis eða lyfjafræðings ef sjúklingi finnst áhrifin af IntronA of mikil eða lítil.

Notkun undir húð:

Yfirleitt er IntronA gefið undir húð. Það þýðir að IntronA er gefið með stuttri nál í fituvef rétt undir húðinni. Ef sjúklingur gefur sér lyfið sjálfur er honum kennt að útbúa lyfið og gefa það. Nákvæmar leiðbeiningar um gjöf undir húð fylgja með þessum fylgiseðli (sjá kaflann „HVERNIG Á SJÚKLINGUR AÐ GEFA SÉR INTRONA SJÁLFUR“, sem er að finna í lok þessa fylgiseðils).

Til innrennslis:

Lyfið til innrennslis verður að útbúa rétt fyrir notkun. Nota má hvaða stærð sem er af hettuglasi til að mæla réttan skammt; samt sem áður má endanlegur styrkur interferons í natríumklóríðlausninni ekki vera minni en 0,3 milljónir a.e./ml. Viðeigandi skammtur af IntronA er dreginn úr hettuglasinu/(-glösunum) og bætt út í 50 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar í PVC-poka eða glærflösku fyrir inngjöf í bláæð, og lyfið gefið á 20 mínútum.

Ekki má gefa annað lyf með IntronA í innrennsli.

Einn skammtur af IntronA er gefinn á hverjum tilteknum degi. IntronA er gefið annaðhvort daglega (5 eða 7 sinnum í viku), eða þrisvar í viku, annan hvern dag, t.d. á mánudegi, miðvikudegi og föstudegi. Interferon getur valdið óvenjulegri þreytu; sjúklingur sem gefur sér lyfið sjálfur eða gefur það barni, skal því gefa það rétt fyrir svefn.

IntronA verður að nota nákvæmlega eftir fyrirmælum læknis. Ekki má nota meira en ráðlagðan skammt og IntronA skal nota eins lengi og lækni hefur gefið fyrirmæli um.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Leita skal til lækni eða heilbrigðisstarfsmanns eins fljótt og auðið er.

Ef gleymist að nota IntronA

Sjúklingur, sem gefur sér lyfið sjálfur eða sá sem sér um að gefa barni IntronA í samsettri meðferð með ríbavírini, verður að gefa ráðlagðan skammt um leið og munað er eftir honum og halda meðferðinni síðan áfram eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota. Ef sjúklingur á að nota lyfið daglega og hefur fyrir slysi gleymt einum dagskammti á hann að halda meðferð áfram næsta dag á venjulegan hátt. Ef þörf krefur skal leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þó svo að ekki sé víst að allar þessar aukaverkanir komi ekki fyrir gæti verið þörf á lækni meðferð ef til þeirra kæmi.

Geðræn vandamál og truflanir í miðtaugakerfi:

Sumir verða þunglyndir þegar þeir fá IntronA eitt og sér eða í samsettri meðferð með ríbavírini og í sumum tilvikum hefur fólk fengið hugsanir sem beinast að því að ógna lífi annarra, sjálfsvígshugsanir eða sýnt árásgjarna hegðun (sem beinist stundum gegn öðrum). Nokkrir sjúklingar hafa jafnvel tekið eigið líf. Gættu þess að leita neyðaraðstoðar ef þú verður var/vör við þunglyndi, sjálfsvígshugsanir eða breytingar á hegðun. Kannski hentar þér að fá einhvern í fjölskyldunni eða náinn vin til að hjálpa þér að fylgjast með merkjum um þunglyndi eða breytta hegðun.

Börnum og unglingum er sérstaklega hætt við þunglyndi þegar þau fá IntronA og ríbavírinn. Hafa skal tafarlaust samband við lækinn eða leita neyðaraðstoðar ef þau sýna merki um óvenjulega hegðun, eru döpur eða hafa löngun til að skaða sig eða aðra.

Vöxtur og þroski (börn og unglingar):

Við samsetta meðferð í eitt ár með IntronA og ríbavírini uxu eða þyngdust sum börn og unglingar ekki eins mikið og búist var við. Sum börnin höfðu ekki náð áætlaðri hæð 10-12 árum eftir að meðferð lauk.

Ef einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum koma fyrir skal hætta notkun IntronA og láta lækni strax vita, fara á bráðamóttöku eða næsta sjúkrahús:

- bólga á höndum, fótum, ökkulum, andliti, vörum, munni eða hálsi sem getur valdið kyngingar- eða öndunarerfiðleikum; ofsakláði; yfirlið.

Þetta eru allt mjög alvarlegar aukaverkanir. Ef vart verður við þessar aukaverkanir getur verið um alvarleg ofnæmisviðbrögð af völdum IntronA að ræða. Sjúklingur getur nauðsynlega þurft læknishjálp eða innlögn á sjúkrahús. Þessar alvarlegu aukaverkanir koma örsjaldan fyrir.

Hafa skal strax samband við lækni ef einhver eftirtalinna aukaverkana kemur fyrir:

- þrjóstverkur eða viðvarandi og slæmur hósti, óreglulegur eða hraður hjartsláttur; mæði, ringlun, skortur á árvekni, dofi eða náladofi eða verkir í höndum eða fótum, flog (krampi), svefn-, hugsunar- eða einbeitingarörðugleikar, breyting á andlegu ástandi, sjálfsvígshugsanir, tilraun til sjálfsvígs, breytt hegðun eða árásgjarni (sem beinist stundum gegn öðrum), ofskynjanir, slæmir magaverkir, svartar eða tjörulíkar hægðir, blóð í hægðum eða þvagi, miklar blóðnasir, fölvi, hátt sykurmagn í blóði, hiti eða kuldahrollur sem byrjar nokkrum vikum eftir að meðferð hefst, verkur í mjóðaki eða síðu, erfiðleikar með þvaglát, kvillar tengdir augum, sjón eða heyrn, heyrnartap, mikill eða sársaukafullur roði eða sár á húð eða slímhúð.

Þetta geta verið merki um alvarlegar aukaverkanir sem geta þarfnast tafarlausrar lækni meðferðar. Læknirinn mun athuga blóð þitt til að kanna hvort fjöldi hvítra blóðkorna (frumur sem vinna gegn sýkingum) og rauðra blóðkorna (frumur sem bera járn og súrefni), blóðflagna (blóðstorkufrumur) og

gildi annarra rannsókna séu ásættanleg. Greint hefur verið frá meðalalvarlegri og yfirleitt tímabundinni fækkun allra þriggja blóðkornanna, þ.e. hvítra blóðkorna, rauðra blóðkorna og blóðflagna.

Í byrjun meðferðar með IntronA geta komið fram influensulík einkenni með hita, þreytu, höfuðverk, vöðvaverk, liðverk og kuldahrolli/skjálfta. Læknirinn gæti ráðlagt sjúklingi að taka parasetamól ef hann finnur fyrir þessum einkennum.

Hugsanlegar aukaverkanir sem nefndar eru hér fyrir neðan eru flokkaðar eftir tíðni:

Mjög algengar	(koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10)
Algengar	(koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100)
Sjaldgæfar	(koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 1.000)
Mjög sjaldgæfar	(koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 10.000)
Koma örsjaldan fyrir	(koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000)
Tíðni ekki þekkt	(ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir:

Aukaverkanir sem mjög oft er tilkynnt um:

Verkur, bólga og roði eða sködduð húð á stungustað, hárlos, sundl, breyting á matarlyst, maga- eða kvíðverkir, niðurgangur, ógleði, veirusýking, þunglyndi, tilfinningalegur óstöðugleiki, svefnleysi, kvíði, særindi í hálsi og sársauki við að kyngja, þreyta, kuldahrollur/skjálfti, hiti, flensulík einkenni, almenn vanlíðan, höfuðverkur, þyngdartap, uppköst, skapstygð, máttleysi, skapsveiflur, hósti (stundum slæmur), mæði, kláði, þurr húð, útbrot, skyndilegur og mikill vöðvaverkur, liðverkur, verkur í stoðvef og stoðkerfi, breytingar á niðurstöðum blóðrannsókna, þar með talið minnkaður fjöldi hvítra blóðkorna. Minnkaður vaxtarhraði hjá sumum börnum (hæð og þyngd).

Aukaverkanir sem oft er tilkynnt um:

Þorsti, vökvaskortur, hár blóðþrýstingur, mígreni, bólgnir kirtlar, andlitsroði, tíðavandamál, minnkuð kynhvöt, kvillar í leggöngum, verkur í brjóstum, verkur í eistum, skjaldkirtilsvandamál, rautt tannhold, munnþurrkur, roði eða sár í munni eða á tungu, tannþína eða tannkvillar, herpes simplex (frunsur), breytt bragðskyn, magakvilli, meltingartruflanir (brjóstsviði), hægðatregða, lifrarstækkun (lifrarkvillar, stundum alvarlegir), linar hægðir, undirmiga hjá börnum, skútabólga (bólga í ennis- eða kinnholum), berkjubólga, augnverkur, kvillar í tárakirtlum, tárubólga (rauð augu), uppnám, syfja, svefnganga, hegðunarvandamál, taugaóstyrkur, stíflað nef eða nefrennsli, hnerri, hröð öndun, fölvi eða rauð húð, marblettir, húð- eða naglakvillar, psoriasis (nýtilkominn eða versnandi), aukin svitamyndun, tíðari þvaglátsþörf, litlar titrandi hreyfingar, minnkað snertiskyn, liðagigt.

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í sjaldgæfum tilvikum:

Bakteríusýking, náladofi og gollurshússbólga (bólga í gollurshúsi umhverfis hjarta).

Aukaverkanir sem mjög sjaldan er tilkynnt um:

Lungnabólga

Aukaverkanir sem örsjaldan er tilkynnt um:

Lágur blóðþrýstingur, þrútið andlit, sykursýki, sinadráttur, bakverkur, nýrnakvillar, taugaskemmd, tannholdsblæðing, vanmyndunarblóðleysi. Greint hefur verið frá rauðkornskímfrumnafæð (pure red cell aplasia), ástand þar sem líkaminn hættir eða minnkar framleiðslu á rauðum blóðkornum. Þetta veldur alvarlegu blóðleysi sem lýsir sér meðal annars með óvenjulegri þreytu og orkuleysi. Í örfáum tilvikum hefur verið skýrt frá sarklíki (sjúkdómi sem einkennist af þrálátum hita, þyngdartapi, liðverkjum og liðbólgu, sárum á húð og bólgnum eitlum). Meðvitundarleysi hefur örsjaldan komið fyrir, aðallega hjá eldri sjúklingum á meðferð með stórum skammti. Greint hefur verið frá tilvikum heilaslags. Ef einhver þessara einkenna koma fram á strax að hafa samband við lækninn.

Tíðni aukaverkana ekki þekkt:

Greint hefur verið frá tannholdskvillum og tannkvillum, litabreytingu á tungu, breytingu á andlegu ástandi, meðvitundarleysi, bráðum ofnæmisviðbrögðum, m.a. ofsakláða; ofnæmisbjúg (þroti á

höndum, fótum, ökkum, andliti, vörum, munni eða hálsi, sem getur valdið kyngingar- eða öndunarerfiðleikum), berkjuþrengingum og bráðaofnæmi (alvarleg ofnæmisviðbrögð um allan líkamann), en tíðnin er óþekkt.

Eftir notkun IntronA hefur að auki verið greint frá Vogt-Koyanagi-Harada-heilkenni (sjálfsnæmisbólusjúkdómur sem hefur áhrif á augu, húð og himnur í eyrum, heila og mænu), hugsunum sem beinast að því að ógna lífi annarra, oflæti (óhóflegur eða óeðlilegur ákafi), geðhvörfum (lyndisröskun sem einkennist af sveiflum á milli dapurleika og æsings), hjartabilun, vökva í kringum hjarta (vökvasöfnun á milli gollurshúss (sem er himnan sem umlykur hjartað) og hjartans), bandvefsmyndun í lungum (örmyndun í lungum) og endurvirkjun lifrabólgu B hjá sjúklingum með samtímis sýkingu af lifrabólgu C og lifrabólgu B veiru (lifrabólga B sjúkdómur kemur fram að nýju).

Lungnaháþrýstingur – sjúkdómur með alvarlegri þrengingu í lungnaæðum sem leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi í æðum sem flytja blóð frá hjarta til lungna. Þetta getur einkum komið fyrir hjá sjúklingum með áhættuþætti svo sem HIV-sýkingu eða alvarlega lungnakvilla (skorpulífur). Þessi aukaverkun getur komið fram á ýmsum tímum meðan á meðferð stendur, einkum nokkrum mánuðum eftir að meðferð með IntronA hefst.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á IntronA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Í stuttan tíma, þegar um ferðalag er að ræða, má geyma lyfið utan kælis við 25°C eða lægri hita í allt að 7 daga fyrir notkun. Setja má lyfið aftur í kæli hvenær sem er innan þessa 7 daga tímabils. Ef lyfið er ekki notað innan þessa 7 daga tímabils á að farga því.

Ekki skal nota lyfið ef synileg merki eru um skemmdir á IntronA.

Farga skal ónotuðu lyfi eftir að skammtur hefur verið dreginn út.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

IntronA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er interferon alfa-2b framleitt með samrunaerfðatækni. Hvert hettuglas inniheldur 10 milljónir a.e. í 1 ml lausn.
- Önnur innihaldsefni eru vatnsfrítt tvínatríumfosfat, natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat, tvínatríum edetat, natríumklóríð, m-kresól, pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti IntronA og pakkingastærðir

IntronA fæst sem stungu- eða innrennslislyf, lausn
Tæra og litlausa lausnin er í glerhettuglasi.

IntronA er fáanlegt í fjórum mismunandi pakkingastærðum:

- Pakkning með 1 hettuglasi
- Pakkning með 1 hettuglasi, 1x2 ml sprautu, 1 sprautunál og 1 hreinsipurrku
- Pakkning með 6 hettuglösum, 6x2 ml sprautum, 6 sprautunálum og 6 hreinsipurrkum
- Pakkning með 12 hettuglösum, 12x2 ml sprautum, 12 sprautunálum og 12 hreinsipurrkum

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annarsstaðar**

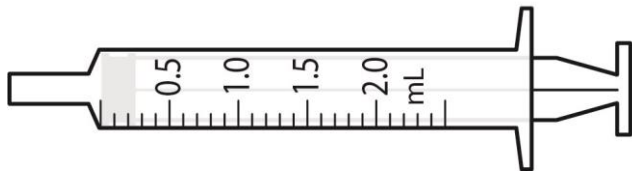
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

HVERNIG Á AÐ GEFA SJÁLFUM SÉR INTRONA

Sprauta með lausri nál



Hér á eftir eru leiðbeiningar um hvernig á að gefa sjálfum sér IntronA. Lesið leiðbeiningarnar vandlega og fylgið þeim stig af stigi. Læknir eða aðstoðarmaður hans munu veita leiðbeiningar um hvernig á að bera sig að við gjöf IntronA. Reyndu ekki að gefa sjálfum/sjálfri þér lyfið nema þú sért fullviss að þú skiljir hvernig á að framkvæma inndælingu og hvaða reglum á að fylgja.

Undirbúningur

Hafið allt sem til þarf við höndina áður en byrjað er:

- hettuglas með IntronA stungulyfi;
- 2 ml sprautu;
- nál til inndælingar undir húð (t.d. 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 tommu]);
- hreinsipurrku.

Þvoið hendur vandlega.

Ráðlagður skammtur af IntronA útbúinn

Fjarlægjið hettuna af hettuglasinu. Hreinsið yfirborð gúmmítappans, sem er á hettuglasinu, með hreinsipurrku.

Takið sprautuna úr umbúðunum. Snertið ekki sprautuoddinn. Takið nálinu og komið henni fyrir á sprautuoddinum.

Fjarlægjið nálarhettuna án þess að snerta nálinu og fyllið sprautuna með lofti með því að draga stimpilinn að þeim stað sem sýnir þann skammt sem læknir hefur ávísað.

Haldið hettuglasinu uppréttu án þess að snerta efsta hluta hettuglassins sem búið var að hreinsa.

Stingið nálinni í gegnum tappa hettuglassins, sem inniheldur IntronA-lausrina, og dælið lofti í það.

Hvolfið hettuglasinu með sprautunni í. Gangið úr skugga um að nálaroddurinn sé í IntronA-lausrinni.

Hin höndin er laus og með henni er stimpilinn hreyfður. Togið stimpilinn hægt aftur og dragið þann skammt, sem læknir hefur ávísað, upp í sprautuna.

Dragið nálinu úr hettuglasinu og athugið hvort loftbólur séu í sprautunni. Ef loftbólur eru til staðar, dragið stimpilinn örlítið út; bankið létt á sprautuna, með nálinu upp á við, þar til að loftbólurnar hverfa.

Ýtið stimplinum hægt aftur á réttan skammt. Komið nálarhettunni aftur fyrir og leggið sprautuna með áfastri nálinni á flatt yfirborð.

Athugið að lausrin á að vera við stofuhita að 25°C. Ef lausrin er köld, skal hita sprautuna í lófanum.

Skoðið lausrina fyrir gjöf; hún á að vera tær og litlaus. Notið ekki lausrina ef hún er mislit eða inniheldur einhverjar agnir. Nú er lausrin tilbúin til inndælingar.

Inndæling lausnarinnar

Veljið stungustað. Bestu stungustaðirnir eru vefir með fitulagi milli húðar og vöðva: læri, utanverður upphandleggur (ef þessi staður er valinn þarf hugsanlega aðstoð annars aðila), kviður (nema nafli eða mitti). Ef einstaklingur er óvenju grannur skal einungis gefa lyfið í lærið eða upphandlegginn.

Skipta skal um stungustað við hverja gjöf lyfsins.

Sóttgreinsið stungustaðinn. Bíðið þar til svæðið þornar. Fjarlægjið nálarhettuna. Takið um húðfellinguna með annarri hendinni. Haldið á sprautunni með hinnari hendinni á sama hátt og haldið er á blýanti.

Stingið nálinni í húðfellinguna með því að mynda 45 til 90° horn. Sprautið lausrinni inn með því að þrýsta stimplinum gætilega alla leið niður.

Dragið nálinu beint úr húðinni. Þrýstið á stungustaðinn með þurrku eða sæfðri grisju í nokkrar sekúndur ef nauðsyn krefur. Nuddið ekki stungustaðinn. Setjið plástur yfir ef blæðir.

Farga verður hettuglasinu, lykjunni og öllum einnota búnaði sem notaður hefur verið. Komið sprautunni og nálinni fyrir á öruggan hátt í lokuðu íláti.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

IntronA 18 milljónir a.e./3 ml stungu- eða innrennslislyf, lausn interferon alfa-2b

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um IntronA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota IntronA
3. Hvernig nota á IntronA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á IntronA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um IntronA og við hverju það er notað

IntronA (interferon alfa-2b) hefur áhrif á svörun ónæmiskerfis líkamans og gerir það hæfara til að takast á við sýkingar og alvarlega sjúkdóma.

IntronA er notað fyrir fullorðna sjúklinga til meðhöndlunar á tilteknum blóðsjúkdómum, sjúkdómum í beinmerg, eitlum eða í húð og sem geta dreifst um líkamann. Þessir sjúkdómar geta m.a. verið hárfurmuhvítblæði, langvinnt kyrningahvítblæði, mergæxli, hnútótt eitilfrumukrabbamein, silfurfrumuæxli og illkynja sortuæxli.

IntronA er einnig notað til meðhöndlunar hjá fullorðnum á langvinnri lifrabólgu B eða C, sem er veirusýking í lifur.

IntronA er notað í samsettri meðferð ásamt ríbavírini hjá börnum 3 ára og eldri og unglingum sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður við langvinnri lifrabólgu C.

2. Áður en byrjað er að nota IntronA

Ekki má nota IntronA

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir interferon alfa-2b eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með alvarlegan hjartasjúkdóm
- ef þú ert með lélega nýrna- eða lifrarstarfsemi
- ef þú ert með langt genginn lifrasjúkdóm sem fylgir lifrabilun (vanstarfsemi lifrar)
- ef þú ert með lifrabólgu og hefur nýlega verið í ónæmisbælandi lyfjameðferð (annarri en skammtíameðferð með barksterum)
- ef þú hefur einhvern tíma fengið flog (rykkjakrampa)
- ef þú hefur einhvern tíma verið með sjálfsnæmissjúkdóm eða gengist undir líffæraflutning og ert á ónæmisbælandi lyfjameðferð (ónæmiskerfið hjálpar til við að vernda fólk gegn sýkingum)
- ef þú ert með skjaldkirtilssjúkdóm sem er ekki haldið nógu vel niðri
- ef þú ert á meðferð með telbivúdíni (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða IntronA“).

Börn og unglingar:

- ef þú hefur átt við alvarleg tauga- eða geðvandamál að stríða, eins og alvarlegt þunglyndi eða sjálfsvígshugsanir

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en IntronA er notað.

- ef þú ert barnshafandi eða hefur það í hyggju (sjá kaflann „Meðganga og brjóstagið“)
- ef þú ert að fá meðferð við geðsjúkdómi eða hefur fengið meðferð við einhverjum tauga- eða geðsjúkdómi, þar á meðal þunglyndi (t.d. dapurleikatilfinning) eða sjálfsvígs- eða manndrápshugleiðingar (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“). Ekki á að nota interferon alfa-2b hjá börnum og unglingum sem eru með eða hafa verið með alvarlega geðsjúkdóma (sjá kaflann „Ekki má nota IntronA“)
- ef þú ert með skorpulifur eða aðra lifrarkvilla (aðra en lifrabólgu B eða C)
- ef þú ert með psoriasis, það getur versnað meðan á meðferð með IntronA stendur
- við notkun IntronA getur hætta á sýkingu aukist tímabundið. Leitaðu læknis ef þig grunar að þú sért með sýkingu
- ef þú færð einkenni kvefs eða annarrar öndunarfærasýkingar, eins og hita, hósta eða öndunarerfiðleika, skaltu láta lækni vita
- ef þú tekur eftir óvenjulegum blæðingum eða marblettum skaltu hafa strax samband við lækni
- ef þú færð einkenni alvarlegs ofnæmis (eins og öndunarerfiðleika, hvæsandi öndun eða ofsakláða) meðan þú ert á meðferð með lyfinu skaltu strax hafa samband við lækni
- ef þú ert einnig í meðferð við HIV (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða IntronA“)
- ef þú ert með eða hefur verið með lifrabólgu B veirusýkingu, þar sem lækinn kann að vilja fylgjast nánar með þér.
- ef þú hefur gengist undir annaðhvort nýrna- eða lifrargræðslu gæti meðferð með interferoni aukið líkurnar á höfnun. Ræða skal þetta við lækinn.

Tilkynnt hefur verið um tann- og tannholdssjúkdóma, sem geta leitt til tannmissis, hjá sjúklingum sem fá samsetta meðferð með IntronA og ríbavírini. Að auki getur munnþurrkur haft skaðleg áhrif á tennur og munnslímhúð við langvarandi samsetta meðferð með IntronA og ríbavírini. Sjúklingar ættu að burstu tennurnar vandlega tvisvar á dag og fara reglulega í tannskoðun. Auk þess geta sumir sjúklingar fengið uppköst. Ef þú færð uppköst skaltu gæta þess að skola munninn vandlega á eftir.

Láta skal lækinn vita ef sjúklingur hefur einhvern tíma fengið hjartaáfall eða einhvern annan hjartasjúkdóm, ef vitað er að sjúklingur hafi átt við öndunarerfiðleika að stríða eða fengið lungnabólgu, blóðstorkuvandamál, lifrarsjúkdóm, skjaldkirtilssjúkdóm, sykursýki eða of háan/lágan blóðþrýsting.

Láta skal lækinn vita ef sjúklingur hefur einhvern tíma verið í meðferð vegna þunglyndis eða átt við önnur geðræn vandamál að stríða, ringlun, meðvitundarleysi, sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígstillraunir eða hefur einhvern tíma misnotað vímuefni (t.d. áfengi eða lyf).

Láta skal lækni vita ef sjúklingur notar kínverska jurtalyfið shosaikoto.

Notkun annarra lyfja samhliða IntronA

IntronA eykur áhrif efna sem hafa slævandi áhrif á taugakerfið, sem getur hugsanlega valdið syfju. Þess vegna verður að leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi varðandi samtímis notkun áfengis, svefnlyfja, róandi lyfja eða sterkra verkjalyfja.

Látið lækinn vita ef sjúklingur tekur teófýllin eða amínófýllin við astma og um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils, þar sem hugsanlega þarf að breyta skömmtum þeirra meðan á meðferð með IntronA stendur.

Sjúklingar sem einnig eru HIV-sýktir: Blóðsýring og versnun á starfsemi lifrar eru aukaverkanir sem tengjast hávirkri andróveirumeðferð (HARM), sem er HIV-meðferð. Ef þú ert í HARM-meðferð getur meðferð með IntronA og ríbavírini til viðbótar aukið hættuna á blóðsýringu eða lifrabílu. Læknirinn mun fylgjast með merkjum og einkennum þessara sjúkdóma (lesið einnig fylgiseðil fyrir

ríbavírinn). Að auki geta sjúklingar sem eru á samsettri meðferð með IntronA og ríbavírinni ásamt zídóvíðunni verið í aukinni hættu á blóðleysi (fá rauð blóðkorn).

Ef þú tekur telbívúðin ásamt pegýleruðu interferóni alfa-2a, eða einhverri gerð af interferóni sem gefið er með inndælingu, er aukin hættu á því að þú fái úttaugakvilla (dofa, náladofa og/eða sviðatilfinningu í handleggi og/eða fótleggi). Einnig getur verið um alvarlegri einkenni að ræða. Því má ekki nota IntronA í samsettri meðferð með telbívúðinni.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Notkun IntronA með mat eða drykk eða áfengi

Þegar þú ert í meðferð með IntronA gæti lækinn sagt þér að drekka meiri vökva en áður til að koma í veg fyrir lágþrýsting.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Í dýrarrannsóknum hefur interferon stundum valdið fósturláti. Áhrif lyfsins á þungaðar konur eru ekki þekkt.

Ef sjúklingur er á samsettri meðferð með IntronA og ríbavírinni, getur ríbavírinn haft mjög skaðleg áhrif á fóstur, þess vegna verða bæði kvenkyns og karlkyns sjúklingar að gæta yrtustu varúðar í kynlífi ef einhverjar líkur eru á þungun:

- Ef þú ert **stúlka** eða **kona** á barneignaraldri verður þungunarpróf að vera neikvætt áður en meðferð hefst. Þú verður síðan að gangast undir þungunarpróf einu sinni í mánuði meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að henni lýkur. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á ríbavírinn-meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að henni lýkur. Þú getur rætt þessi mál við lækinn.
- Ef þú ert **karlmaður** sem tekur ríbavírinn skaltu ekki hafa kynmök við þungaða konu nema þú notir smokka. Það minnkar líkur á að ríbavírinn komist inn í líkama konunnar. Ef kvenkyns maki þinn er ekki þungaður en er á barneignaraldri, verður hann að fara í þungunarpróf í hverjum mánuði meðan á meðferð stendur og í 7 mánuði eftir að henni lýkur. Þú getur rætt þessi mál við lækinn. Ef þú ert karlkyns sjúklingur verður þú eða maki þinn að nota örugga getnaðarvörn meðan þú tekur ríbavírinn og í 7 mánuði eftir að meðferð lýkur. Þú getur rætt þessi mál við lækinn.

Ekki er vitað hvort lyfið skilst út í brjóstamjólk. Þess vegna má ekki hafa barn á brjósti meðan á IntronA-meðferð stendur. Ef um samsetta meðferð með ríbavírinni er að ræða skal athuga sérstaklega upplýsingar um lyf sem innihalda ríbavírinn.

Akstur og notkun véla

Sjúklingur má hvorki aka né stjórna vélum ef hann finnur fyrir syfju, þreytu eða ringlun við notkun lyfsins.

IntronA inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í 3 ml, þ.e.a.s. er nær natríumfrítt.

3. Hvernig nota á IntronA

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Lækinn hefur ávísað IntronA eingöngu fyrir þig og við þínum sjúkdómi, ekki má gefa öðrum lyfið.

Lækinn hefur ákvarðað nákvæman skammt af IntronA til gjafar samkvæmt þínum þörfum. Skammtar eru mismunandi eftir því hvaða sjúkdóm er verið að meðhöndla.

Ef sjúklingur gefur sér lyfið sjálfur verður hann að ganga úr skugga um að skammturinn sem hann fær sé sá sami og lækni ávísaði honum. Skammta sem gefa á þrisvar í viku er best að gefa annan hvern dag.

Venjulegur byrjunarskammtur við sérhverjum sjúkdómi er eftirfarandi. Skammtar geta þó verið mismunandi eftir einstaklingum og lækni getur breytt skammtinum eftir sérstökum þörfum þínum:

Langvinn lifrabólga B: 5 til 10 milljónir a.e. þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð.

Langvinn lifrabólga C: *Fullorðnir*: 3 milljónir a.e. þrisvar í viku (annan hvern dag) gefið undir húð í samsettri meðferð með ríbavírini eða eitt og sér.

Börn 3 ára og eldri og unglingar: 3 milljónir a.e./m² þrisvar í viku (annan hvern dag) gefið undir húð í samsettri meðferð með ríbavírini (lesið einnig fylgiseðil fyrir ríbavírinn).

Hárfrumuhvítblæði: 2 milljónir a.e./m² þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð.

Langvinnt kyrningahvítblæði: 4-5 milljónir a.e./m² daglega gefið undir húð.

Mergæxli: 3 milljónir a.e./m², þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð.

Hnúttótt eitilfrumukrabbamein: Viðbótarmeðferð við krabbameinslyfjameðferð: 5 milljónir a.e. þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð.

Silfurfrumuæxli: 5 milljónir a.e. þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð.

Illkynja sortuæxli, upphafsmeðferð: 20 milljónir a.e./m² gefið í æð daglega, 5 daga vikunnar í 4 vikur. Viðhaldsmeðferð: 10 milljónir a.e./m² þrisvar í viku (annan hvern dag) gefið undir húð.

Læknirinn getur ávísað öðrum skömmtum af IntronA einu sér eða ásamt öðrum lyfjum (t.d. cytarabíni, ríbavírini). Ef lækni ávísar IntronA ásamt öðru lyfi er nauðsynlegt að sjúklingur lesi fylgiseðil lyfsins sem nota á samhliða. Læknir ákveður skammta- og meðferðaráætlun eftir þörfum hvers sjúklings fyrir sig. Leita verður til læknis eða lyfjafræðings ef sjúklingi finnst áhrifin af IntronA of mikil eða lítil.

Notkun undir húð:

Yfirleitt er IntronA gefið undir húð. Það þýðir að IntronA er gefið með stuttri nál í fituvef rétt undir húðinni. Ef sjúklingur gefur sér lyfið sjálfur er honum kennt að útbúa lyfið og gefa það. Nákvæmar leiðbeiningar um gjöf undir húð fylgja með þessum fylgiseðli (sjá kaflann „HVERNIG Á SJÚKLINGUR AÐ GEFA SÉR INTRONA SJÁLFUR“, sem er að finna í lok þessa fylgiseðils).

Til innrennslis:

Lyfið til innrennslis verður að útbúa rétt fyrir notkun. Nota má hvaða stærð sem er af hettuglasi til að mæla réttan skammt; samt sem áður má endanlegur styrkur interferons í natríumklóríðlausninni ekki vera minni en 0,3 milljónir a.e./ml. Viðeigandi skammtur af IntronA er dreginn úr hettuglasinu/(-glösunum) og bætt út í 50 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar í PVC-poka eða glærflösku fyrir inngjöf í bláæð, og lyfið gefið á 20 mínútum.

Ekki má gefa annað lyf með IntronA í innrennsli.

Einn skammtur af IntronA er gefinn á hverjum tilteknum degi. IntronA er gefið annaðhvort daglega (5 eða 7 sinnum í viku), eða þrisvar í viku, annan hvern dag, t.d. á mánudegi, miðvikudegi og föstudegi. Interferon getur valdið óvenjulegri þreytu; sjúklingur sem gefur sér lyfið sjálfur eða gefur það barni, skal því gefa það rétt fyrir svefn.

IntronA verður að nota nákvæmlega eftir fyrirmælum læknis. Ekki má nota meira en ráðlagðan skammt og IntronA skal nota eins lengi og lækni hefur gefið fyrirmæli um.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Leita skal til lækni eða heilbrigðisstarfsmanns eins fljótt og auðið er.

Ef gleymist að nota IntronA

Sjúklingur, sem gefur sér lyfið sjálfur eða sá sem sér um að gefa barni IntronA í samsettri meðferð með ríbavírini, verður að gefa ráðlagðan skammt um leið og munað er eftir honum og halda meðferðinni síðan áfram eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota. Ef sjúklingur á að nota lyfið daglega og hefur fyrir slysi gleymt einum dagskammti á hann að halda meðferð áfram næsta dag á venjulegan hátt. Ef þörf krefur skal leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þó svo að ekki sé víst að allar þessar aukaverkanir komi ekki fyrir gæti verið þörf á lækni meðferð ef til þeirra kæmi.

Geðræn vandamál og truflanir í miðtaugakerfi:

Sumir verða þunglyndir þegar þeir fá IntronA eitt og sér eða í samsettri meðferð með ríbavírini og í sumum tilvikum hefur fólk fengið hugsanir sem beinast að því að ógna lífi annarra, sjálfsvígshugsanir eða sýnt árásgjarna hegðun (sem beinist stundum gegn öðrum). Nokkrir sjúklingar hafa jafnvel tekið eigið líf. Gættu þess að leita neyðaraðstoðar ef þú verður var/vör við þunglyndi, sjálfsvígshugsanir eða breytingar á hegðun. Kannski hentar þér að fá einhvern í fjölskyldunni eða náinn vin til að hjálpa þér að fylgjast með merkjum um þunglyndi eða breytta hegðun.

Börnum og unglingum er sérstaklega hætt við þunglyndi þegar þau fá IntronA og ríbavírinn. Hafa skal tafarlaust samband við lækinn eða leita neyðaraðstoðar ef þau sýna merki um óvenjulega hegðun, eru döpur eða hafa löngun til að skaða sig eða aðra.

Vöxtur og þroski (börn og unglingar):

Við samsetta meðferð í eitt ár með IntronA og ríbavírini uxu eða þyngdust sum börn og unglingar ekki eins mikið og búist var við. Sum börnin höfðu ekki náð áætlaðri hæð 10-12 árum eftir að meðferð lauk.

Ef einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum koma fyrir skal hætta notkun IntronA og láta lækni strax vita, fara á bráðamóttöku eða næsta sjúkrahús:

- bólga á höndum, fótum, ökkul, andliti, vörum, munni eða hálsi sem getur valdið kyngingar- eða öndunarerfiðleikum; ofsakláði; yfirlið.

Þetta eru allt mjög alvarlegar aukaverkanir. Ef vart verður við þessar aukaverkanir getur verið um alvarleg ofnæmisviðbrögð af völdum IntronA að ræða. Sjúklingur getur nauðsynlega þurft læknishjálp eða innlög á sjúkrahús. Þessar alvarlegu aukaverkanir koma örsjaldan fyrir.

Hafa skal strax samband við lækni ef einhver eftirtalinna aukaverkana kemur fyrir:

- þrjóstverkur eða viðvarandi og slæmur hósti, óreglulegur eða hraður hjartsláttur; mæði, ringlun, skortur á árvekni, dofi eða náladofi eða verkir í höndum eða fótum, flog (krampi), svefn-, hugsunar- eða einbeitingarörðugleikar, breyting á andlegu ástandi, sjálfsvígshugsanir, tilraun til sjálfsvígs, breytt hegðun eða árásgjarni (sem beinist stundum gegn öðrum), ofskynjanir, slæmir magaverkir, svartar eða tjörulíkar hægðir, blóð í hægðum eða þvagi, miklar blóðnasir, fölvi, hátt sykurmagn í blóði, hiti eða kuldahrollur sem byrjar nokkrum vikum eftir að meðferð hefst, verkur í mjóðaki eða síðu, erfiðleikar með þvaglát, kvillar tengdir augum, sjón eða heyrn, heyrnartap, mikill eða sársaukafullur roði eða sár á húð eða slímhúð.

Þetta geta verið merki um alvarlegar aukaverkanir sem geta þarfnast tafarlausrar lækni meðferðar. Læknirinn mun athuga blóð þitt til að kanna hvort fjöldi hvítra blóðkorna (frumur sem vinna gegn sýkingum) og rauðra blóðkorna (frumur sem bera járn og súrefni), blóðflagna (blóðstorkufrumur) og

gildi annarra rannsókna séu ásættanleg. Greint hefur verið frá meðalalvarlegri og yfirleitt tímabundinni fækkun allra þriggja blóðkornanna, þ.e. hvítra blóðkorna, rauðra blóðkorna og blóðflagna.

Í byrjun meðferðar með IntronA geta komið fram influensulík einkenni með hita, þreytu, höfuðverk, vöðvaverk, liðverk og kuldahrolli/skjálfta. Læknirinn gæti ráðlagt sjúklingi að taka parasetamól ef hann finnur fyrir þessum einkennum.

Hugsanlegar aukaverkanir sem nefndar eru hér fyrir neðan eru flokkaðar eftir tíðni:

Mjög algengar	(koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10)
Algengar	(koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100)
Sjaldgæfar	(koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 1.000)
Mjög sjaldgæfar	(koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 10.000)
Koma örsjaldan fyrir	(koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000)
Tíðni ekki þekkt	(ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir:

Aukaverkanir sem mjög oft er tilkynnt um:

Verkur, bólga og roði eða sködduð húð á stungustað, hárlos, sundl, breyting á matarlyst, maga- eða kvíðverkir, niðurgangur, ógleði, veirusýking, þunglyndi, tilfinningalegur óstöðugleiki, svefnleysi, kvíði, særindi í hálsi og sársauki við að kyngja, þreyta, kuldahrollur/skjálfti, hiti, flensulík einkenni, almenn vanlíðan, höfuðverkur, þyngdartap, uppköst, skapstygð, máttleysi, skapsveiflur, hósti (stundum slæmur), mæði, kláði, þurr húð, útbrot, skyndilegur og mikill vöðvaverkur, liðverkur, verkur í stoðvef og stoðkerfi, breytingar á niðurstöðum blóðrannsókna, þar með talið minnkaður fjöldi hvítra blóðkorna. Minnkaður vaxtarhraði hjá sumum börnum (hæð og þyngd).

Aukaverkanir sem oft er tilkynnt um:

Þorsti, vökvaskortur, hár blóðþrýstingur, mígreni, bólgnir kirtlar, andlitsroði, tíðavandamál, minnkuð kynhvöt, kvillar í leggöngum, verkur í brjóstum, verkur í eistum, skjaldkirtilsvandamál, rautt tannhold, munnþurrkur, roði eða sár í munni eða á tungu, tannþína eða tannkvillar, herpes simplex (frunsur), breytt bragðskyn, magakvilli, meltingartruflanir (brjóstsviði), hægðatregða, lifrarstækkun (lifrarkvillar, stundum alvarlegir), linar hægðir, undirmiga hjá börnum, skútabólga (bólga í ennis- eða kinnholum), berkjubólga, augnverkur, kvillar í tárakirtlum, tárubólga (rauð augu), uppnám, syfja, svefnganga, hegðunarvandamál, taugaóstyrkur, stíflað nef eða nefrennsli, hnerri, hröð öndun, fölvi eða rauð húð, marblettir, húð- eða naglakvillar, psoriasis (nýtilkominn eða versnandi), aukin svitamyndun, tíðari þvaglátsþörf, litlar titrandi hreyfingar, minnkað snertiskyn, liðagigt.

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í sjaldgæfum tilvikum:

Bakteríusýking, náladofi og gollurshússbólga (bólga í gollurshúsi umhverfis hjarta).

Aukaverkanir sem mjög sjaldan er tilkynnt um:

Lungnabólga

Aukaverkanir sem örsjaldan er tilkynnt um:

Lágur blóðþrýstingur, þrútið andlit, sykursýki, sinadráttur, bakverkur, nýrnakvillar, taugaskemmd, tannholdsblæðing, vanmyndunarblóðleysi. Greint hefur verið frá rauðkornskímfrumnafæð (pure red cell aplasia), ástand þar sem líkaminn hættir eða minnkar framleiðslu á rauðum blóðkornum. Þetta veldur alvarlegu blóðleysi sem lýsir sér meðal annars með óvenjulegri þreytu og orkuleysi. Í örfáum tilvikum hefur verið skýrt frá sarklíki (sjúkdómi sem einkennist af þrálátum hita, þyngdartapi, liðverkjum og liðbólgu, sárum á húð og bólgnum eitlum). Meðvitundarleysi hefur örsjaldan komið fyrir, aðallega hjá eldri sjúklingum á meðferð með stórum skammti. Greint hefur verið frá tilvikum heilaslags. Ef einhver þessara einkenna koma fram á strax að hafa samband við lækninn.

Tíðni aukaverkana ekki þekkt:

Greint hefur verið frá tannholdskvillum og tannkvillum, litabreytingu á tungu, breytingu á andlegu ástandi, meðvitundarleysi, bráðum ofnæmisviðbrögðum, m.a. ofsakláða; ofnæmisbjúg (þroti á

höndum, fótum, ökkum, andliti, vörum, munni eða hálsi, sem getur valdið kyngingar- eða öndunarerfiðleikum), berkjuþrengingum og bráðaofnæmi (alvarleg ofnæmisviðbrögð um allan líkamann), en tíðnin er óþekkt.

Eftir notkun IntronA hefur að auki verið greint frá Vogt-Koyanagi-Harada-heilkenni (sjálfsnæmisbólusjúkdómur sem hefur áhrif á augu, húð og himnur í eyrum, heila og mænu), hugsunum sem beinast að því að ógna lífi annarra, oflæti (óhóflegur eða óeðlilegur ákafi), geðhvörfum (lyndisröskun sem einkennist af sveiflum á milli dapurleika og æsings), hjartabilun, vökva í kringum hjarta (vökvasöfnun á milli gollurshúss (sem er himnan sem umlykur hjartað) og hjartans), bandvefsmyndun í lungum (örmyndun í lungum) og endurvirkjun lifrabólgu B hjá sjúklingum með samtímis sýkingu af lifrabólgu C og lifrabólgu B veiru (lifrabólga B sjúkdómur kemur fram að nýju).

Lungnaháþrýstingur – sjúkdómur með alvarlegri þrengingu í lungnaæðum sem leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi í æðum sem flytja blóð frá hjarta til lungna. Þetta getur einkum komið fyrir hjá sjúklingum með áhættuþætti svo sem HIV-sýkingu eða alvarlega lungnakvilla (skorpulífur). Þessi aukaverkun getur komið fram á ýmsum tímum meðan á meðferð stendur, einkum nokkrum mánuðum eftir að meðferð með IntronA hefst.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á IntronA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Í stuttan tíma, þegar um ferðalag er að ræða, má geyma lyfið utan kælis við 25°C eða lægri hita í allt að 7 daga fyrir notkun. Setja má lyfið aftur í kæli hvenær sem er innan þessa 7 daga tímabils. Ef lyfið er ekki notað innan þessa 7 daga tímabils á að farga því.

Eftir opnun má geyma lyfið að hámarki í 28 daga við 2°C – 8°C.

Ekki skal nota lyfið ef sýnileg merki eru um skemmdir á IntronA.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

IntronA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er interferon alfa-2b framleitt með samrunaerfðatækni. Hvert hettuglas inniheldur 18 milljónir a.e. í 3 ml lausn.
- Önnur innihaldsefni eru vatnsfrítt tvínatríumfosfat, natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat, tvínatríum edetat, natríumklóríð, m-kresól, pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf.
- Einn ml af lausn inniheldur 6 milljón a.e. af interferon alfa-2b

Lýsing á útliti IntronA og pakkningastærðir

IntronA fæst sem stungu- eða innrennslislyf, lausn

Tæra og litlausa lausnin er í glerhettuglasi.

IntronA er fáanlegt í níu mismunandi pakkningastærðum:

- Pakkning með 1 hettuglasi
- Pakkning með 1 hettuglasi, 6 x 1 ml sprautum, 6 sprautunálum og 12 hreinsipurrkum
- Pakkning með 1 hettuglasi, 6 x 1 ml sprautum með áfastri nál og nálarvörn og 12 hreinsipurrkum
- Pakkning með 2 hettuglösum
- Pakkning með 2 hettuglösum, 12 x 1 ml sprautum, 12 sprautunálum og 24 hreinsipurrkum
- Pakkning með 2 hettuglösum, 12 x 1 ml sprautum með áfastri nál og nálarvörn og 24 hreinsipurrkum
- Pakkning með 12 hettuglösum
- Pakkning með 12 hettuglösum, 72 x 1 ml sprautum, 72 sprautunálum og 144 hreinsipurrkum
- Pakkning með 12 hettuglösum, 72 x 1 ml sprautum með áfastri nál og nálarvörn og 144 hreinsipurrkum

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@merck.com

France

MSD France

Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: +385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.

Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: +39 06 361911

medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: +4021 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 5204201

msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 (0) 77 5700488

medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

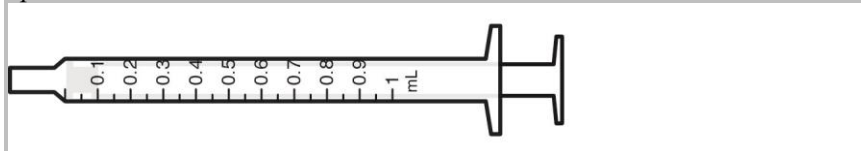
Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annarsstaðar**Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

HVERNIG Á AÐ GEFA SJÁLFUM SÉR INTRONA

Sprauta með lausri nál



Hér á eftir eru leiðbeiningar um hvernig á að gefa sjálfum sér IntronA. Lesið leiðbeiningarnar vandlega og fylgið þeim stig af stigi. Læknir eða aðstoðarmaður hans munu veita leiðbeiningar um hvernig á að bera sig að við gjöf IntronA. Reyndu ekki að gefa sjálfum/sjálfri þér lyfið nema þú sért fullviss að þú skiljir hvernig á að framkvæma inndælingu og hvaða reglum á að fylgja.

Undirbúningur

Hafið allt sem til þarf við höndina áður en byrjað er:

- hettuglas með IntronA stungulyfi;
- sprautu (t.d. 1 ml);
- nál til inndælingar undir húð (t.d. 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 tommu]);
- hreinsipurrku.

Þvoið hendur vandlega.

Ráðlagður skammtur af IntronA útbúinn

Fjarlægið hettuna af hettuglasinu. Ef um fjölskammtahettuglas er að ræða, þarf eingöngu að fjarlægja hettuna þegar fyrsti skammtur er útbúinn. Hreinsið yfirborð gúmmifappans, sem er á hettuglasinu, með hreinsipurrku.

Takið sprautuna úr umbúðunum. Snertið ekki sprautuoddinn. Takið nálina og komið henni fyrir á sprautuoddinum.

Fjarlægið nálarhettuna án þess að snerta nálina og fyllið sprautuna með lofti með því að draga stimpilinn að þeim stað sem sýnir þann skammt sem læknir hefur ávísað.

Haldið hettuglasinu uppréttu án þess að snerta efsta hluta hettuglassins sem búið var að hreinsa.

Stingið nálinni í gegnum tappa hettuglassins, sem inniheldur IntronA-launsina, og dælið lofti í það.

Hvolfið hettuglasinu með sprautunni í. Gangið úr skugga um að nálaroddurinn sé í IntronA-launsinni.

Hin höndin er laus og með henni er stimpillinn hreyfður. Togið stimpilinn hægt aftur og dragið þann skammt, sem læknir hefur ávísað, upp í sprautuna.

Dragið nálina úr hettuglasinu og athugið hvort loftbólur séu í sprautunni. Ef loftbólur eru til staðar, dragið stimpilinn örlítið út; bankið létt á sprautuna, með nálina upp á við, þar til að loftbólurnar hverfa. Ýtið stimplinum hægt aftur á réttan skammt.

Það rúmmál sem draga skal upp miðað við skammt:

Rúmmál (ml)	Samsvarandi skammtur (milljónir a.e.) af IntronA 18 milljónir a.e./3 ml stungu- eða innrennslislyf, lausn
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Komið nálarhettunni aftur fyrir og leggið sprautuna með áfastri nálinni á flatt yfirborð.

Athugið að lausnin á að vera við stofuhita að 25°C. Ef lausnin er köld, skal hita sprautuna í lófanum. Skoðið lausnina fyrir gjöf; hún á að vera tær og litlaus. Notið ekki lausnina ef hún er mislit eða inniheldur einhverjar agnir. Nú er lausnin tilbúin til inndælingar.

Inndæling lausnarinnar

Veljið stungustað. Bestu stungustaðirnir eru vefir með fitulagi milli húðar og vöðva: læri, utanverður upphandleggur (ef þessi staður er valinn þarf hugsanlega aðstoð annars aðila), kviður (nema nafli eða mitti). Ef einstaklingur er óvenju grannur skal einungis gefa lyfið í lærið eða upphandlegginn. Skipta skal um stungustað við hverja gjöf lyfsins.

Sóttthreinsið stungustaðinn. Bíðið þar til svæðið þornar. Fjarlægið nálarhettuna. Takið um húðfellinguna með annarri hendinni. Haldið á sprautunni með hinni hendinni á sama hátt og haldið er á blýanti. Stingið nálinni í húðfellinguna með því að mynda 45 til 90° horn. Sprautið lausninni inn með því að þrýsta stimplinum gætilega alla leið niður.

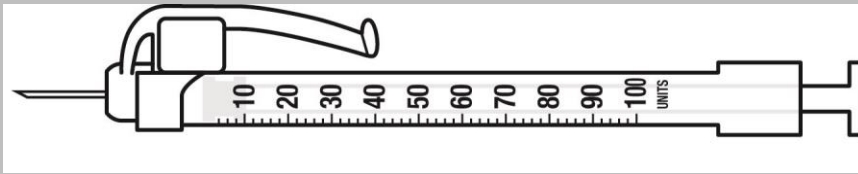
Dragið nálina beint úr húðinni. Þrýstið á stungustaðinn með þurrku eða sæfðri grisju í nokkrar sekúndur ef nauðsyn krefur. Nuddið ekki stungustaðinn. Setjið plástur yfir ef blæðir.

Farga verður einnota hettuglasi, lykjunni og öllum einnota búnaði sem notaður hefur verið. Komið sprautunni og nálinni fyrir á öruggan hátt í lokuðu íláti. Ef hettuglasið er fjölskammta skal það sett aftur í kæli.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

HVERNIG Á AÐ GEFA SJÁLFUM SÉR INTRONA

Sprauta með áfasteri nál og nálarvörn



Hér á eftir eru leiðbeiningar um hvernig á að gefa sjálfum sér IntronA. Lesið leiðbeiningarnar vandlega og fylgið þeim stig af stigi. Læknir eða aðstoðarmaður hans munu veita leiðbeiningar um hvernig á að bera sig að við gjöf IntronA. Reyndu ekki að gefa sjálfum/sjálfri þér lyfið nema þú sért fullviss að þú skiljir hvernig á að framkvæma inndælingu og og hvaða reglum á að fylgja.

Undirbúningur

Hafið allt sem til þarf við höndina áður en byrjað er:

- hettuglas með IntronA stungulyfi;
- 1 ml sprautu með áfasteri nál og nálarvörn (BD SafetyGlide sprauta);
- hreinsipurrku.

Þvoið hendur vandlega.

Ráðlagður skammtur af IntronA útbúinn

Fjarlægið hettuna af hettuglasinu. Ef um fjölskammtahettuglas er að ræða, þarf eingöngu að fjarlægja hettuna þegar fyrsti skammtur er útbúinn. Hreinsið yfirborð gummítappans, sem er á hettuglasinu, með hreinsipurrku.

Takið sprautuna úr umbúðunum. Snúið nálarvörninni til að fláinn á nálaroddinum snúi rétt eða svo það sjáist á kvarðann á sprautunni.

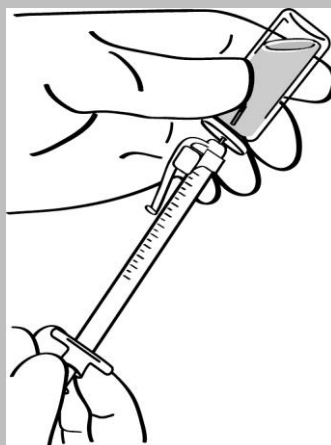
Fjarlægið nálarhettuna án þess að snerta nálina og fyllið sprautuna með lofti með því að draga stimpilinn að þeim stað sem sýnir þann skammt sem læknirinn hefur ávísað.

Haldið hettuglasinu uppréttu án þess að snerta efsta hluta hettuglassins sem búið var að hreinsa.

Stingið nálinni í gegnum tappa hettuglassins, sem inniheldur IntronA-launsina, og dælið lofti í það.

Hvolfið hettuglasinu með sprautunni í. Gangið úr skugga um að nálaroddurinn sé í IntronA-launsinni.

Hin höndin er laus og með henni er stimpillinn hreyfður. Togið stimpilinn hægt aftur og dragið þann skammt, sem læknirinn hefur ávísað, upp í sprautuna (mynd A).



Mynd A

Dragið nálina úr hettuglasinu og athugið hvort loftbólur séu í sprautunni. Ef loftbólur eru til staðar, dragið stimpilinn örlítið út; bankið létt á sprautuna, með nálina upp á við, þar til að loftbólurnar hverfa. Ýtið stimplinum hægt aftur á réttan skammt.

Það rúmmál sem draga skal upp miðað við skammt:

Rúmmál (ml)	Samsvarandi skammtur (milljónir a.e.) af IntronA 18 milljónir a.e./3 ml stungu- eða innrennslislyf, lausn
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

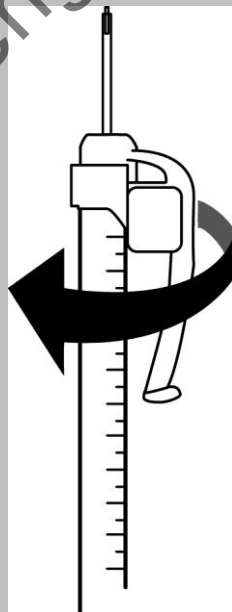
Komið nálarhettunni aftur fyrir og leggið sprautuna með áfastri nálinni á flatt yfirborð.

Athugið að lausnin á að vera við stofuhita að 25°C. Ef lausnin er köld, skal hita sprautuna í lófanum. Skoðið lausnina fyrir gjöf; hún á að vera tær og litlaus. Notið ekki lausnina ef hún er mislit eða inniheldur einhverjar agnir. Nú er lausnin tilbúin til inndælingar.

Inndæling lausnarinnar

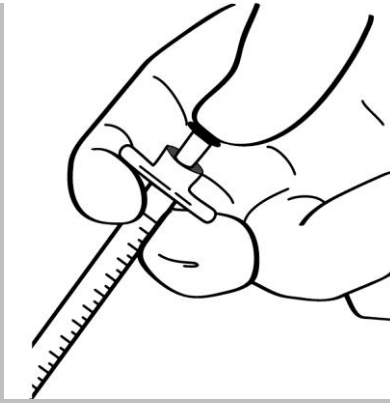
Veljið stungustað. Bestu stungustaðirnir eru vefir með fitulagi milli húðar og vöðva: læri, utanverður upphandleggur (ef þessi staður er valinn þarf hugsanlega aðstoð annars aðila), kviður (nema nafli eða mitti). Ef einstaklingur er óvenju grannur skal einungis gefa lyfið í lærið eða upphandlegginn. Skipta skal um stungustað við hverja gjöf lyfsins.

Sóttgreinsið stungustaðinn. Bíðið þar til svæðið þornar. Fjarlægið nálarhettuna. Til þæginda fyrir notanda er hægt að snúa nálarvörninni til að auðvelda inndælingu (mynd B).



Mynd B

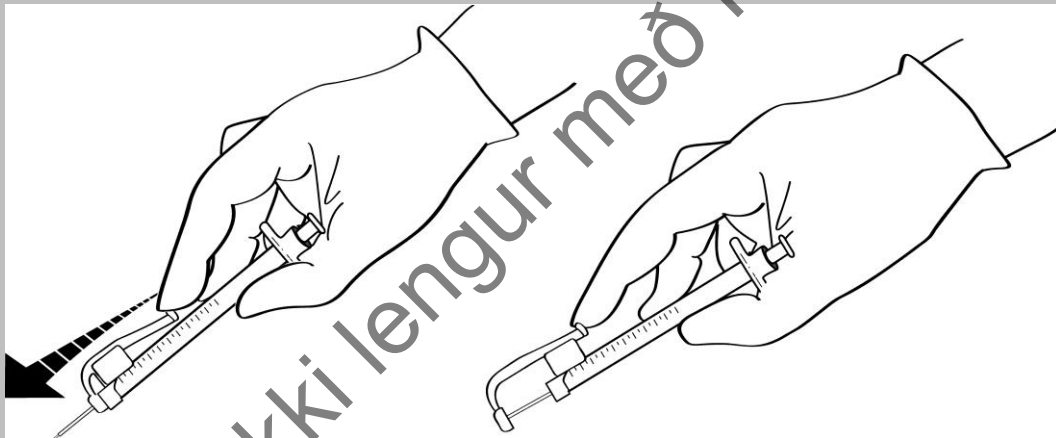
Takið um húðfellinguna með annarri hendinni. Haldið á sprautunni með hinni hendinni á sama hátt og haldið er á blýanti. Stingið nálinni í húðfellinguna með því að mynda 45 til 90° horn. Sprautið lausninni inn með því að þrýsta stimplinum gætilega alla leið niður (mynd C).



Mynd C

Dragið nálina beint úr húðinni. Þrýstið á stungustaðinn með þurrku eða sæfðri grisju í nokkrar sekúndur ef nauðsyn krefur. Nuddið ekki stungustaðinn. Setjið plástur yfir ef blæðir.

Farga verður einnota hettuglasi og öllum einnota búnaði sem notaður hefur verið til inndælingar. Virkið öryggisbúnað nálarinnar eftir að nálin hefur verið fjarlægð af stungustað með því að færa þrýstistöngina alveg fram eins langt og hægt er þannig að oddurinn á nálinni er hulin (mynd D). Staðfestið sjónrænt hvort þrýstistöngin hafi að fullu færst fram og að nálaroddurinn sé hulin. Ef það tekst ekki að virkja öryggisbúnaðinn skal farga sprautunni með áföstu nálinni á öruggan hátt í lokað ílát. Ef hettuglasið er fjölskammta skal það sett aftur í kæli.



Mynd D

Viðurkenndur umboðsmaður:
BD, Laagstraat 57, B-9140
Temse, Belgia

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

IntronA 25 milljónir a.e./2,5 ml stungu- eða innrennslislyf, lausn interferon alfa-2b

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um IntronA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota IntronA
3. Hvernig nota á IntronA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á IntronA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um IntronA og við hverju það er notað

IntronA (interferon alfa-2b) hefur áhrif á svörun ónæmiskerfis líkamans og gerir það hæfara til að takast á við sýkingar og alvarlega sjúkdóma.

IntronA er notað fyrir fullorðna sjúklinga til meðhöndlunar á tilteknum blóðsjúkdómum, sjúkdómum í beinmerg, eitlum eða í húð og sem geta dreifst um líkamann. Þessir sjúkdómar geta m.a. verið hárfurmuhvítblæði, langvinnt kyrningahvítblæði, mergæxli, hnútótt eitilfrumukrabbamein, silfurfrumuæxli og illkynja sortuæxli.

IntronA er einnig notað til meðhöndlunar hjá fullorðnum á langvinnri lifrabólgu B eða C, sem er veirusýking í lifur.

IntronA er notað í samsettri meðferð ásamt ríbavírini hjá börnum 3 ára og eldri og unglingum sem hafa ekki verið meðhöndlaðir áður við langvinnri lifrabólgu C.

2. Áður en byrjað er að nota IntronA

Ekki má nota IntronA

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir interferon alfa-2b eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með alvarlegan hjartasjúkdóm
- ef þú ert með lélega nýrna- eða lifrarstarfsemi
- ef þú ert með langt genginn lifrasjúkdóm sem fylgir lifrabilun (vanstarfsemi lifrar)
- ef þú ert með lifrabólgu og hefur nýlega verið í ónæmisbælandi lyfjameðferð (annarri en skammtíameðferð með barksterum)
- ef þú hefur einhvern tíma fengið flog (rykkjakrampa)
- ef þú hefur einhvern tíma verið með sjálfsnæmissjúkdóm eða gengist undir líffæraflutning og ert á ónæmisbælandi lyfjameðferð (ónæmiskerfið hjálpar til við að vernda fólk gegn sýkingum)
- ef þú ert með skjaldkirtilssjúkdóm sem er ekki haldið nógu vel niðri
- ef þú ert á meðferð með telbivúdíni (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða IntronA“).

Börn og unglingar:

- ef þú hefur átt við alvarleg tauga- eða geðvandamál að stríða, eins og alvarlegt þunglyndi eða sjálfsvígshugsanir

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en IntronA er notað.

- ef þú ert barnshafandi eða hefur það í hyggju (sjá kaflann „Meðganga og brjóstagið“)
- ef þú ert að fá meðferð við geðsjúkdómi eða hefur fengið meðferð við einhverjum tauga- eða geðsjúkdómi, þar á meðal þunglyndi (t.d. dapurleikatilfinning) eða sjálfsvígs- eða manndrápshugleiðingar (sjá kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“). Ekki á að nota interferon alfa-2b hjá börnum og unglingum sem eru með eða hafa verið með alvarlega geðsjúkdóma (sjá kaflann „Ekki má nota IntronA“)
- ef þú ert með skorpulifur eða aðra lifrarkvilla (aðra en lifrabólgu B eða C)
- ef þú ert með psoriasis, það getur versnað meðan á meðferð með IntronA stendur
- við notkun IntronA getur hætta á sýkingu aukist tímabundið. Leitaðu læknis ef þig grunar að þú sért með sýkingu
- ef þú færð einkenni kvefs eða annarrar öndunarfærasýkingar, eins og hita, hósta eða öndunarerfiðleika, skaltu láta lækni vita
- ef þú tekur eftir óvenjulegum blæðingum eða marblettum skaltu hafa strax samband við lækni
- ef þú færð einkenni alvarlegs ofnæmis (eins og öndunarerfiðleika, hvæsandi öndun eða ofsakláða) meðan þú ert á meðferð með lyfinu skaltu strax hafa samband við lækni
- ef þú ert einnig í meðferð við HIV (sjá kaflann „Notkun annarra lyfja samhliða IntronA“)
- ef þú ert með eða hefur verið með lifrabólgu B veirusýkingu, þar sem lækinn kann að vilja fylgjast nánar með þér.
- ef þú hefur gengist undir annaðhvort nýrna- eða lifrargræðslu gæti meðferð með interferoni aukið líkurnar á höfnun. Ræða skal þetta við lækinn.

Tilkynnt hefur verið um tann- og tannholdssjúkdóma, sem geta leitt til tannmissis, hjá sjúklingum sem fá samsetta meðferð með IntronA og ríbavírini. Að auki getur munnþurrkur haft skaðleg áhrif á tennur og munnslímhúð við langvarandi samsetta meðferð með IntronA og ríbavírini. Sjúklingar ættu að bursta tennurnar vandlega tvisvar á dag og fara reglulega í tannskoðun. Auk þess geta sumir sjúklingar fengið uppköst. Ef þú færð uppköst skaltu gæta þess að skola munninn vandlega á eftir.

Láta skal lækinn vita ef sjúklingur hefur einhvern tíma fengið hjartaáfall eða einhvern annan hjartasjúkdóm, ef vitað er að sjúklingur hafi átt við öndunarerfiðleika að stríða eða fengið lungnabólgu, blóðstorkuvandamál, lifrarsjúkdóm, skjaldkirtilssjúkdóm, sykursýki eða of háan/lágan blóðþrýsting.

Láta skal lækinn vita ef sjúklingur hefur einhvern tíma verið í meðferð vegna þunglyndis eða átt við önnur geðræn vandamál að stríða, ringlun, meðvitundarleysi, sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígstillraunir eða hefur einhvern tíma misnotað vímuefni (t.d. áfengi eða lyf).

Láta skal lækni vita ef sjúklingur notar kínverska jurtalyfið shosaikoto.

Notkun annarra lyfja samhliða IntronA

IntronA eykur áhrif efna sem hafa slævandi áhrif á taugakerfið, sem getur hugsanlega valdið syfju. Þess vegna verður að leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi varðandi samtímis notkun áfengis, svefnlyfja, róandi lyfja eða sterkra verkjalyfja.

Látið lækinn vita ef sjúklingur tekur teófýllin eða amínófýllin við astma og um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils, þar sem hugsanlega þarf að breyta skömmtum þeirra meðan á meðferð með IntronA stendur.

Sjúklingar sem einnig eru HIV-sýktir: Blóðsýring og versnun á starfsemi lifrar eru aukaverkanir sem tengjast hávirkri andréttróveirumeðferð (HARM), sem er HIV-meðferð. Ef þú ert í HARM-meðferð getur meðferð með IntronA og ríbavírini til viðbótar aukið hættuna á blóðsýringu eða lifrabílu. Læknirinn mun fylgjast með merkjum og einkennum þessara sjúkdóma (lesið einnig fylgiseðil fyrir

ríbavírinn). Að auki geta sjúklingar sem eru á samsettri meðferð með IntronA og ríbavírinni ásamt zídóvídíninu verið í aukinni hættu á blóðleysi (fá rauð blóðkorn).

Ef þú tekur telbívúdín ásamt pegýleruðu interferóni alfa-2a, eða einhverri gerð af interferóni sem gefið er með inndælingu, er aukin hættu á því að þú fái úttaugakvilla (dofa, náladofa og/eða sviðatilfinningu í handleggi og/eða fótleggi). Einnig getur verið um alvarlegri einkenni að ræða. Því má ekki nota IntronA í samsettri meðferð með telbívúdín.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Notkun IntronA með mat eða drykk eða áfengi

Þegar þú ert í meðferð með IntronA gæti lækinn sagt þér að drekka meiri vökva en áður til að koma í veg fyrir lágþrýsting.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Í dýrarannsóknum hefur interferon stundum valdið fósturláti. Áhrif lyfsins á þungaðar konur eru ekki þekkt.

Ef sjúklingur er á samsettri meðferð með IntronA og ríbavírinni getur ríbavírinn haft mjög skaðleg áhrif á fóstur, þess vegna verða bæði kvenkyns og karlkyns sjúklingar að gæta yrtustu varúðar í kynlífi ef einhverjar líkur eru á þungun:

- Ef þú ert **stúlka** eða **kona** á barneignaraldri verður þungunarpróf að vera neikvætt áður en meðferð hefst. Þú verður síðan að gangast undir þungunarpróf einu sinni í mánuði meðan á meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að henni lýkur. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á ríbavírinn-meðferð stendur og í 4 mánuði eftir að henni lýkur. Þú getur rætt þessi mál við lækinn.
- Ef þú ert **karlmaður** sem tekur ríbavírinn skaltu ekki hafa kynmök við þungaða konu nema þú notir smokka. Það minnkar líkur á að ríbavírinn komist inn í líkama konunnar. Ef kvenkyns maki þinn er ekki þungaður en er á barneignaraldri, verður hann að fara í þungunarpróf í hverjum mánuði meðan á meðferð stendur og í 7 mánuði eftir að henni lýkur. Þú getur rætt þessi mál við lækinn. Ef þú ert karlkyns sjúklingur verður þú eða maki þinn að nota örugga getnaðarvörn meðan þú tekur ríbavírinn og í 7 mánuði eftir að meðferð lýkur. Þú getur rætt þessi mál við lækinn.

Ekki er vitað hvort lyfið skilst út í brjóstamjólk. Þess vegna má ekki hafa barn á brjósti meðan á IntronA-meðferð stendur. Ef um samsetta meðferð með ríbavírinni er að ræða skal athuga sérstaklega upplýsingar um lyf sem innihalda ríbavírinn.

Akstur og notkun véla

Sjúklingur má hvorki aka né stjórna vélum ef hann finnur fyrir syfju, þreytu eða ringlun við notkun lyfsins.

IntronA inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í 2,5 ml, þ.e.a.s. er nær natríumfrítt.

3. Hvernig nota á IntronA

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Lækinn hefur ávísað IntronA eingöngu fyrir þig og við þínum sjúkdómi, ekki má gefa öðrum lyfið.

Lækinn hefur ákvarðað nákvæman skammt af IntronA til gjafar samkvæmt þínum þörfum. Skammtar eru mismunandi eftir því hvaða sjúkdóm er verið að meðhöndla.

Ef sjúklingur gefur sér lyfið sjálfur verður hann að ganga úr skugga um að skammturinn sem hann fær sé sá sami og lækni ávísaði honum. Skammta sem gefa á þrisvar í viku er best að gefa annan hvern dag.

Venjulegur byrjunarskammtur við sérhverjum sjúkdómi er eftirfarandi. Skammtar geta þó verið mismunandi eftir einstaklingum og lækni getur breytt skammtinum eftir sérstökum þörfum þínum:

Langvinn lifrabólga B: 5 til 10 milljónir a.e. þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð.

Langvinn lifrabólga C: *Fullorðnir*: 3 milljónir a.e. þrisvar í viku (annan hvern dag) gefið undir húð í samsettri meðferð með ríbavírini eða eitt og sér.

Börn 3 ára og eldri og unglingar: 3 milljónir a.e./m² þrisvar í viku (annan hvern dag) gefið undir húð í samsettri meðferð með ríbavírini (lesið einnig fylgiseðil fyrir ríbavírinn).

Hárfrumuhvítblæði: 2 milljónir a.e./m² þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð.

Langvinnt kyrningahvítblæði: 4-5 milljónir a.e./m² daglega gefið undir húð.

Mergæxli: 3 milljónir a.e./m², þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð.

Hnúttótt eitelfrumukrabbamein: Viðbótarmeðferð við krabbameinslyfjameðferð: 5 milljónir a.e. þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð.

Silfurfrumuæxli: 5 milljónir a.e. þrisvar í viku (annan hvern dag) undir húð.

Illkynja sortuæxli, upphafsmeðferð: 20 milljónir a.e./m² gefið í æð daglega, 5 daga vikunnar í 4 vikur. Viðhaldsmeðferð: 10 milljónir a.e./m² þrisvar í viku (annan hvern dag) gefið undir húð.

Læknirinn getur ávísað öðrum skömmtum af IntronA einu sér eða ásamt öðrum lyfjum (t.d. cytarabíni, ríbavírini). Ef lækni ávísar IntronA ásamt öðru lyfi er nauðsynlegt að sjúklingur lesi fylgiseðil lyfsins sem nota á samhliða. Lækni ákveður skammta- og meðferðaráætlun eftir þörfum hvers sjúklings fyrir sig. Leita verður til læknis eða lyfjafræðings ef sjúklingi finnst áhrifin af IntronA of mikil eða lítil.

Notkun undir húð:

Yfirleitt er IntronA gefið undir húð. Það þýðir að IntronA er gefið með stuttri nál í fituvef rétt undir húðinni. Ef sjúklingur gefur sér lyfið sjálfur er honum kennt að útbúa lyfið og gefa það. Nákvæmar leiðbeiningar um gjöf undir húð fylgja með þessum fylgiseðli (sjá kaflann „HVERNIG Á SJÚKLINGUR AÐ GEFA SÉR INTRONA SJÁLFUR“, sem er að finna í lok þessa fylgiseðils).

Til innrennslis:

Lyfið til innrennslis verður að útbúa rétt fyrir notkun. Nota má hvaða stærð sem er af hettuglasi til að mæla réttan skammt; samt sem áður má endanlegur styrkur interferons í natríumklóríðlausninni ekki vera minni en 0,3 milljónir a.e./ml. Viðeigandi skammtur af IntronA er dreginn úr hettuglasinu/(-glösunum) og bætt út í 50 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar í PVC-poka eða glerflösku fyrir inngjöf í bláæð, og lyfið gefið á 20 mínútum.

Ekki má gefa annað lyf með IntronA í innrennsli.

Einn skammtur af IntronA er gefinn á hverjum tilteknum degi. IntronA er gefið annaðhvort daglega (5 eða 7 sinnum í viku), eða þrisvar í viku, annan hvern dag, t.d. á mánudegi, miðvikudegi og föstudegi. Interferon getur valdið óvenjulegri þreytu; sjúklingur sem gefur sér lyfið sjálfur eða gefur það barni, skal því gefa það rétt fyrir svefn.

IntronA verður að nota nákvæmlega eftir fyrirmælum læknis. Ekki má nota meira en ráðlagðan skammt og IntronA skal nota eins lengi og lækni hefur gefið fyrirmæli um.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Leita skal til læknis eða heilbrigðisstarfsmanns eins fljótt og auðið er.

Ef gleymist að nota IntronA

Sjúklingur, sem gefur sér lyfið sjálfur eða sá sem sér um að gefa barni IntronA í samsettri meðferð með ríbavírini, verður að gefa ráðlagðan skammt um leið og munað er eftir honum og halda meðferðinni síðan áfram eins og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota. Ef sjúklingur á að nota lyfið daglega og hefur fyrir slysn gleymt einum dagskammti á hann að halda meðferð áfram næsta dag á venjulegan hátt. Ef þörf krefur skal leita ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þó svo að ekki sé víst að allar þessar aukaverkanir komi ekki fyrir gæti verið þörf á lækni meðferð ef til þeirra kæmi.

Geðræn vandamál og truflanir í miðtaugakerfi:

Sumir verða þunglyndir þegar þeir fá IntronA eitt og sér eða í samsettri meðferð með ríbavírini og í sumum tilvikum hefur fólk fengið hugsanir sem beinast að því að ógna lífi annarra, sjálfsvígshugsanir eða sýnt árásgjarna hegðun (sem beinist stundum gegn öðrum). Nokkrir sjúklingar hafa jafnvel tekið eigið líf. Gættu þess að leita neyðaraðstoðar ef þú verður var/vör við þunglyndi, sjálfsvígshugsanir eða breytingar á hegðun. Kannski hentar þér að fá einhvern í fjölskyldunni eða náinn vin til að hjálpa þér að fylgjast með merkjum um þunglyndi eða breytta hegðun.

Börnum og unglingum er sérstaklega hætt við þunglyndi þegar þau fá IntronA og ríbavírinn. Hafa skal tafarlaust samband við lækinn eða leita neyðaraðstoðar ef þau sýna merki um óvenjulega hegðun, eru döpur eða hafa löngun til að skaða sig eða aðra.

Vöxtur og þroski (börn og unglingar):

Við samsetta meðferð í eitt ár með IntronA og ríbavírini uxu eða þyngdust sum börn og unglingar ekki eins mikið og búist var við. Sum börnin höfðu ekki náð áætlaðri hæð 10-12 árum eftir að meðferð lauk.

Ef einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum koma fyrir skal hætta notkun IntronA og láta lækni strax vita, fara á bráðamóttöku eða næsta sjúkrahús:

- bólga á höndum, fótum, öxlum, andliti, vörum, munni eða hálsi sem getur valdið kyngingar- eða öndunarerfiðleikum, ofsakláði; yfirlið.

Þetta eru allt mjög alvarlegar aukaverkanir. Ef vart verður við þessar aukaverkanir getur verið um alvarleg ofnæmisviðbrögð af völdum IntronA að ræða. Sjúklingur getur nauðsynlega þurft læknishjálp eða innlögn á sjúkrahús. Þessar alvarlegu aukaverkanir koma örsjaldan fyrir.

Hafa skal strax samband við lækni ef einhver eftirtalinna aukaverkana kemur fyrir:

- brjóstverkur eða viðvarandi og slæmur hósti, óreglulegur eða hraður hjartsláttur; mæði, ringlun, skortur á árvekni, dofi eða náladofi eða verkir í höndum eða fótum, flog (krampi), svefn-, hugsunar- eða einbeitingarörðugleikar, breyting á andlegu ástandi, sjálfsvígshugsanir, tilraun til sjálfsvígs, breytt hegðun eða árásgjarni (sem beinist stundum gegn öðrum), ofskynjanir, slæmir magaverkir, svartar eða tjörulíkar hægðir, blóð í hægðum eða þvagi, miklar blóðnasir, fölvi, hátt sykurmagn í blóði, hiti eða kuldahrollur sem byrjar nokkrum vikum eftir að meðferð hefst, verkur í mjóbaki eða síðu, erfiðleikar með þvaglát, kvillar tengdir augum, sjón eða heyrn, heyrnartap, mikill eða sársaukafullur roði eða sár á húð eða slímhúð.

Þetta geta verið merki um alvarlegar aukaverkanir sem geta þarfnast tafarlausrar lækni meðferðar. Læknirinn mun athuga blóð þitt til að kanna hvort fjöldi hvítra blóðkorna (frumur sem vinna gegn sýkingum) og rauðra blóðkorna (frumur sem bera járn og súrefni), blóðflagna (blóðstorkufrumur) og gildi annarra rannsókna séu ásættanleg. Greint hefur verið frá meðalalvarlegri og yfirleitt tímabundinni fækkun allra þriggja blóðkornanna, þ.e. hvítra blóðkorna, rauðra blóðkorna og blóðflagna.

Í byrjun meðferðar með IntronA geta komið fram inflúensulík einkenni með hita, þreytu, höfuðverk, vöðvaverk, liðverk og kuldahrolli/skjálfta. Læknirinn gæti ráðlagt sjúklingi að taka parasetamol ef hann finnur fyrir þessum einkennum.

Hugsanlegar aukaverkanir sem nefndar eru hér fyrir neðan eru flokkaðar eftir tíðni:

Mjög algengar	(koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10)
Algengar	(koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100)
Sjaldgæfar	(koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 1.000)
Mjög sjaldgæfar	(koma fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 10.000)
Koma örsjaldan fyrir	(koma fyrir hjá færri en 1 af hverjum 10.000)
Tíðni ekki þekkt	(ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir:

Aukaverkanir sem mjög oft er tilkynnt um:

Verkur, bólga og roði eða sködduð húð á stungustað, hárlös, sundl, breyting á matarlyst, maga- eða kviðverkir, niðurgangur, ógleði, veirusýking, þunglyndi, tilfinningalegur óstöðugleiki, svefnleysi, kviði, særindi í hálsi og sársauki við að kyngja, þreyta, kuldahrollur/skjálfti, hiti, flensulík einkenni, almenn vanlíðan, höfuðverkur, þyngdartap, uppköst, skapstygð, máttleysi, skapsveiflur, hósti (stundum slæmur), mæði, kláði, þurr húð, útbrot, skyndilegur og mikill vöðvaverkur, liðverkur, verkur í stoðvef og stoðkerfi, breytingar á niðurstöðum blóðrannsóknna, þar með talið minnkaður fjöldi hvítra blóðkorna. Minnkaður vaxtarhraði hjá sumum börnum (hæð og þyngd).

Aukaverkanir sem oft er tilkynnt um:

Þorsti, vöskvaskortur, hár blóðþrýstingur, mígreni, bólgur kirtla, andlitsroði, tíðavandamál, minnkuð kynhvöt, kvillar í leggöngum, verkur í brjóstum, verkur í eistum, skjaldkirtilsvandamál, rautt tannhold, munnþurrkur, roði eða sár í munni eða á tungu, tannþína eða tannkvillar, herpes simplex (frunsur), breytt bragðskyn, magakvilli, meltingartruflanir (brjóstsviði), hægðatregða, lifrarstækkun (lifrarkvillar, stundum alvarlegir), linar hægðir, undirmiga hjá börnum, skútabólga (bólga í ennis- eða kinnholum), berkjubólga, augnverkur, kvillar í tárakirtlum, tárubólga (rauð augu), uppnám, syfja, svefnanga, hegðunarvandamál, taugaóstyrkur, stíflað nef eða nefrennsli, hnerri, hröð öndun, fölvi eða rauð húð, marblettir, húð- eða naglakvillar, psoriasis (nýttlkominn eða versnandi), aukin svitamyndun, tíðari þvaglátsþörf, litlar titrandi hreyfingar, minnkað snertiskyn, liðagigt.

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í sjaldgæfum tilvikum:

Bakteríusýking, náladofi og gollurshússbólga (bólga í gollurshúsi umhverfis hjarta).

Aukaverkanir sem mjög sjaldan er tilkynnt um:

Lungnabólga.

Aukaverkanir sem örsjaldan er tilkynnt um:

Lágur blóðþrýstingur, þrútið andlit, sykursýki, sinadráttur, bakverkur, nýrnakvillar, taugaskemmd, tannholdsblæðing, vanmyndunarblóðleysi. Greint hefur verið frá rauðkornskimfrumnafeð (pure red cell aplasia), ástand þar sem líkaminn hættir eða minnkar framleiðslu á rauðum blóðkornum. Þetta veður alvarlegu blóðleysi sem lýsir sér meðal annars með óvenjulegri þreytu og orkuleysi.

Í örfáum tilvikum hefur verið skýrt frá sarklíki (sjúkdómi sem einkennist af þrálátum hita, þyngdartapi, liðverkjum og liðbólgu, sárum á húð og bólgnum eitlum). Meðvitundarleysi hefur örsjaldan komið fyrir, aðallega hjá eldri sjúklingum á meðferð með stórum skammti. Greint hefur verið frá tilvikum heilaslags. Ef einhver þessara einkenna koma fram á strax að hafa samband við lækninn.

Tíðni aukaverkana ekki þekkt:

Greint hefur verið frá tannholdskvillum og tannkvillum, litabreytingu á tungu, breytingu á andlegu ástandi, meðvitundarleysi, bráðum ofnæmisviðbrögðum, m.a. ofsakláða; ofnæmisbjúg (þroti á höndum, fótum, ökkum, andliti, vörum, munni eða hálsi, sem getur valdið kyngingar- eða

öndunarerfiðleikum), berkjuþrengingum og bráðaofnæmi (alvarleg ofnæmisviðbrögð um allan líkamann), en tíðnin er óþekkt.

Eftir notkun IntronA hefur að auki verið greint frá Vogt-Koyanagi-Harada-heilkenni (sjálfsnæmisbólusjúkdómur sem hefur áhrif á augu, húð og himnur í eyrum, heila og mænu), hugsunum sem beinast að því að ógna lífi annarra, oflæti (óhóflegur eða óeðlilegur ákafi), geðhvörfum (lyndisröskun sem einkennist af sveiflum á milli dapurleika og æsings), hjartabilun, vökva í kringum hjarta (vökvasöfnun á milli gollurshúss (sem er himnan sem umlykur hjartað) og hjartans), bandvefsmyndun í lungum (örmyndun í lungum) og endurvirkjun lifrabólgu B hjá sjúklingum með samtímis sýkingu af lifrabólgu C og lifrabólgu B veiru (lifrabólga B sjúkdómur kemur fram að nýju).

Lungnaháþrýstingur – sjúkdómur með alvarlegri þrengingu í lungnaæðum sem leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi í æðum sem flytja blóð frá hjarta til lungna. Þetta getur einkum komið fyrir hjá sjúklingum með áhættuþætti svo sem HIV-sýkingu eða alvarlega lungnakvilla (skorpulífur). Þessi aukaverkun getur komið fram á ýmsum tímum meðan á meðferð stendur, einkum nokkrum mánuðum eftir að meðferð með IntronA hefst.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á IntronA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

Má ekki frjósa.

Í stuttan tíma, þegar um ferðalag er að ræða, má geyma lyfið utan kælis við 25°C eða lægri hita í allt að 7 daga fyrir notkun. Setja má lyfið aftur í kæli hvenær sem er innan þessa 7 daga tímabils. Ef lyfið er ekki notað innan þessa 7 daga tímabils á að farga því.

Eftir opnun má geyma lyfið að hámarki í 28 daga við 2°C – 8°C.

Ekki skal nota lyfið ef sýnileg merki eru um skemmdir á IntronA.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

IntronA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er interferon alfa-2b framleitt með samrunaerfðatækni. Hvert hettuglas inniheldur 25 milljónir a.e. í 2,5 ml lausn.
- Önnur innihaldsefni eru vatnsfrítt tvínatríumfosfat, natríumtvíhýdrógenfosfateinhýdrat, tvínatríum edetat, natríumklóríð, m-kresól, pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf.
- Einn ml af lausn inniheldur 10 milljón a.e. af interferon alfa-2b

Lýsing á útliti IntronA og pakkningastærðir

IntronA fæst sem stungu- eða innrennslislyf, lausn
Tæra og litlausa lausnin er í glerhettuglasi.

IntronA er fáanlegt í tólf mismunandi pakkningastærðum:

- Pakkning með 1 hettuglasi
- Pakkning með 1 hettuglasi, 6 x 1 ml sprautum, 6 sprautunálum og 12 hreinsipurrkum
- Pakkning með 1 hettuglasi, 6 x 1 ml sprautum með áfastri nál og nálarvörn og 12 hreinsipurrkum
- Pakkning með 1 hettuglasi, 6 x 1 ml sprautum með áfastri nál og 12 hreinsipurrkum
- Pakkning með 2 hettuglösum
- Pakkning með 2 hettuglösum, 12 x 1 ml sprautum, 12 sprautunálum og 24 hreinsipurrkum
- Pakkning með 2 hettuglösum, 12 x 1 ml sprautum með áfastri nál og nálarvörn og 24 hreinsipurrkum
- Pakkning með 2 hettuglösum, 12 x 1 ml sprautum með áfastri nál og 24 hreinsipurrkum
- Pakkning með 12 hettuglösum
- Pakkning með 12 hettuglösum, 72 x 1 ml sprautum, 72 sprautunálum og 144 hreinsipurrkum
- Pakkning með 12 hettuglösum, 72 x 1 ml sprautum með áfastri nál og nálarvörn og 144 hreinsipurrkum
- Pakkning með 12 hettuglösum, 72 x 1 ml sprautum með áfastri nál og 144 hreinsipurrkum

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@merck.com

France

MSD France

Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: +385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.

Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: +39 06 361911

medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: +4021 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: +386 1 5204201

msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 (0) 77 5700488

medicinsinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

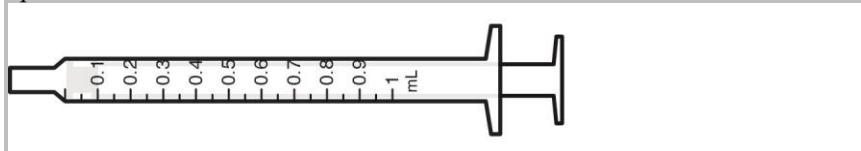
Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annarsstaðar**Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

HVERNIG Á AÐ GEFA SJÁLFUM SÉR INTRONA

Sprauta með lausri nál



Hér á eftir eru leiðbeiningar um hvernig á að gefa sjálfum sér IntronA. Lesið leiðbeiningarnar vandlega og fylgið þeim stig af stigi. Læknir eða aðstoðarmaður hans munu veita leiðbeiningar um hvernig á að bera sig að við gjöf IntronA. Reyndu ekki að gefa sjálfum/sjálfri þér lyfið nema þú sért fullviss að þú skiljir hvernig á að framkvæma inndælingu og hvaða reglum á að fylgja.

Undirbúningur

Hafið allt sem til þarf við höndina áður en byrjað er:

hettuglas með IntronA stungulyfi;

sprautu (t.d. 1 ml);

nál til inndælingar undir húð (t.d. 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 tommu]);

hreinsipurrku.

Þvoið hendur vandlega.

Ráðlagður skammtur af IntronA útbúinn

Fjarlægið hettuna af hettuglasinu. Ef um fjölskammtahettuglas er að ræða, þarf eingöngu að fjarlægja hettuna þegar fyrsti skammtur er útbúinn. Hreinsið yfirborð gúmmifappans, sem er á hettuglasinu, með hreinsipurrku.

Takið sprautuna úr umbúðunum. Snertið ekki sprautuoddinn. Takið nálina og komið henni fyrir á sprautuoddinum.

Fjarlægið nálarhettuna án þess að snerta nálina og fyllið sprautuna með lofti með því að draga stimpilinn að þeim stað sem sýnir þann skammt sem læknir hefur ávísað.

Haldið hettuglasinu uppréttu án þess að snerta efsta hluta hettuglassins sem búið var að hreinsa.

Stingið nálinni í gegnum tappa hettuglassins, sem inniheldur IntronA-launsina, og dælið lofti í það.

Hvolfið hettuglasinu með sprautunni í. Gangið úr skugga um að nálaroddurinn sé í IntronA-launsinni.

Hin höndin er laus og með henni er stimpillinn hreyfður. Togið stimpilinn hægt aftur og dragið þann skammt, sem læknir hefur ávísað, upp í sprautuna.

Dragið nálina úr hettuglasinu og athugið hvort loftbólur séu í sprautunni. Ef loftbólur eru til staðar, dragið stimpilinn örlítið út; bankið létt á sprautuna, með nálina upp á við, þar til að loftbólurnar hverfa. Ýtið stimplinum hægt aftur á réttan skammt.

Það rúmmál sem draga skal upp miðað við skammt:

Rúmmál (ml)	Samsvarandi skammtur (milljónir a.e.) af IntronA 25 milljónir a.e./2,5 ml stungu- eða innrennslislyf, lausn
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	15
2	20
2,5	25

Komið nálarhettunni aftur fyrir og leggið sprautuna með áfastri nálinni á flatt yfirborð.

Athugið að lausnin á að vera við stofuhita að 25°C. Ef lausnin er köld, skal hita sprautuna í lófanum. Skoðið lausnina fyrir gjöf; hún á að vera tær og litlaus. Notið ekki lausina ef hún er mislit eða inniheldur einhverjar agnir. Nú er lausnin tilbúin til inndælingar.

Inndæling lausnarinnar

Veljið stungustað. Bestu stungustaðirnir eru vefir með fitulagi milli húðar og vöðva: læri, utanverður upphandleggur (ef þessi staður er valinn þarf hugsanlega aðstoð annars aðila), kviður (nema nafli eða mitti). Ef einstaklingur er óvenju grannur skal einungis gefa lyfið í lærið eða upphandlegginn. Skipta skal um stungustað við hverja gjöf lyfsins.

Sóttthreinsið stungustaðinn. Bíðið þar til svæðið þornar. Fjarlægið nálarhettuna. Takið um húðfellinguna með annarri hendinni. Haldið á sprautunni með hinni hendinni á sama hátt og haldið er á blýanti. Stingið nálinni í húðfellinguna með því að mynda 45 til 90° horn. Sprautið lausninni inn með því að þrýsta stimplinum gætilega alla leið niður.

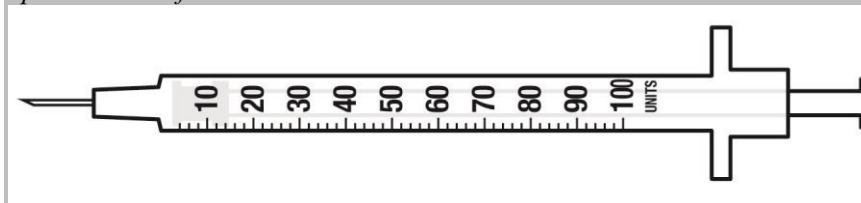
Dragið nálina beint úr húðinni. Þrýstið á stungustaðinn með þurrku eða sæfðri grisju í nokkrar sekúndur ef nauðsyn krefur. Nuddið ekki stungustaðinn. Setjið plástur yfir ef blæðir.

Farga verður einnota hettuglasi, lykjunni og öllum einnota búnaði sem notaður hefur verið. Komið sprautunni og nálinni fyrir á öruggan hátt í lokuðu íláti. Ef hettuglasið er fjölskammta skal það sett aftur í kæli.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

HVERNIG Á AÐ GEFA SJÁLFUM SÉR INTRONA

Sprauta með áfastri nál



Hér á eftir eru leiðbeiningar um hvernig á að gefa sjálfum sér IntronA. Lesið leiðbeiningarnar vandlega og fylgið þeim stig af stigi. Læknir eða aðstoðarmaður hans munu veita leiðbeiningar um hvernig á að bera sig að við gjöf IntronA. Reyndu ekki að gefa sjálfum/sjálfri þér lyfið nema þú sért fullviss að þú skiljir hvernig á að framkvæma inndælingu og hvaða reglum á að fylgja.

Undirbúningur

Hafið allt sem til þarf við höndina áður en byrjað er:

- hettuglas með IntronA stungulyfi;
- sprautu með áfastri nál til inndælingar undir húð;
- hreinsipurrku.

Þvoið hendur vandlega.

Ráðlagður skammtur af IntronA útbúinn

Fjarlægjið hettuna af hettuglasinu. Ef um fjölskammtahettuglas er að ræða, þarf eingöngu að fjarlægja hettuna þegar fyrsti skammtur er útbúinn. Hreinsið yfirborð gúmmitappans, sem er á hettuglasinu, með hreinsipurrku.

Takið sprautuna úr umbúðunum. Tryggið að nálin með nálarhettunni sé fyllilega fest á sprautuna með því að þrýsta meðan nálarhettunni er snúið.

Fjarlægjið nálarhettuna án þess að snerta nálina og fyllið sprautuna með lofti með því að draga stimpilinn að þeim stað sem sýnir þann skammt sem læknir hefur ávísað.

Haldið hettuglasinu uppréttu án þess að snerta efsta hluta hettuglassins sem búið var að hreinsa.

Stingið nálinni í gegnum tappa hettuglassins, sem inniheldur IntronA-launsina, og dælið lofti í það.

Hvolfið hettuglasinu með sprautunni í. Gangið úr skugga um að nálaroddurinn sé í IntronA-launsinni.

Hin höndin er laus og með henni er stimpillinn hreyfður. Togið stimpilinn hægt aftur og dragið þann skammt, sem læknir hefur ávísað, upp í sprautuna.

Dragið nálina úr hettuglasinu og athugið hvort loftbólur séu í sprautunni. Ef loftbólur eru til staðar, dragið stimpilinn örlítið út; bankið létt á sprautuna, með nálina upp á við, þar til að loftbólurnar hverfa. Ýtið stimplinum hægt aftur á réttan skammt.

Það rúmmál sem draga skal upp miðað við skammt:

Rúmmál (ml)	Samsvarandi skammtur (milljónir a.e.) af IntronA 25 milljónir a.e./2,5 ml stungu- eða innrennslislyf, lausn
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	15
2	20
2,5	25

Komið nálarhettunni aftur fyrir og leggið sprautuna með áfastri nálinni á flatt yfirborð.

Athugið að lausnin á að vera við stofuhita að 25°C. Ef lausnin er köld, skal hita sprautuna í lófanum. Skoðið lausnina fyrir gjöf; hún á að vera tær og litlaus. Notið ekki lausina ef hún er mislit eða inniheldur einhverjar agnir. Nú er lausnin tilbúin til inndælingar.

Inndæling lausnarinnar

Veljið stungustað. Bestu stungustaðirnir eru vefir með fitulagi milli húðar og vöðva: læri, utanverður upphandleggur (ef þessi staður er valinn þarf hugsanlega aðstoð annars aðila), kviður (nema nafli eða mitti). Ef einstaklingur er óvenju grannur skal einungis gefa lyfið í lærið eða upphandlegginn. Skipta skal um stungustað við hverja gjöf lyfsins.

Sóttthreinsið stungustaðinn. Bíðið þar til svæðið þornar. Fjarlægið nálarhettuna. Takið um húðfellinguna með annarri hendinni. Haldið á sprautunni með hinni hendinni á sama hátt og haldið er á blýanti. Stingið nálinni í húðfellinguna með því að mynda 45 til 90° horn. Sprautið lausninni inn með því að þrýsta stimplinum gætilega alla leið niður.

Dragið nálina beint úr húðinni. Þrýstið á stungustaðinn með þurrku eða sæfðri grisju í nokkrar sekúndur ef nauðsyn krefur. Nuddið ekki stungustaðinn. Setjið plástur yfir ef blæðir.

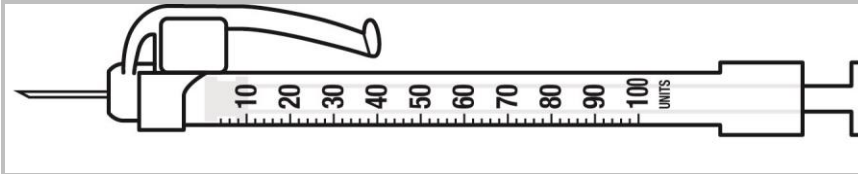
Farga verður einnota hettuglasi og öllum einnota búnaði sem notaður hefur verið til inndælingar.

Komið sprautunni og nálinni fyrir á öruggan hátt í lokuðu íláti. Ef hettuglasið er fjölskammta skal það sett aftur í kæli.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

HVERNIG Á AÐ GEFA SJÁLFUM SÉR INTRONA

Sprauta með áfastri nál og nálarvörn



Hér á eftir eru leiðbeiningar um hvernig á að gefa sjálfum sér IntronA. Lesið leiðbeiningarnar vandlega og fylgið þeim stig af stigi. Læknir eða aðstoðarmaður hans munu veita leiðbeiningar um hvernig á að bera sig að við gjöf IntronA. Reyndu ekki að gefa sjálfum/sjálfri þér lyfið nema þú skiljir hvernig á að framkvæma inndælingu og hvaða reglum á að fylgja.

Undirbúningur

Hafið allt sem til þarf við höndina áður en byrjað er:

- hettuglas með IntronA stungulyfi;
- 1 ml sprautu með áfastri nál og nálarvörn (BD SafetyGlide sprauta);
- hreinsipurrku.

Þvoið hendur vandlega.

Ráðlagður skammtur af IntronA útbúinn

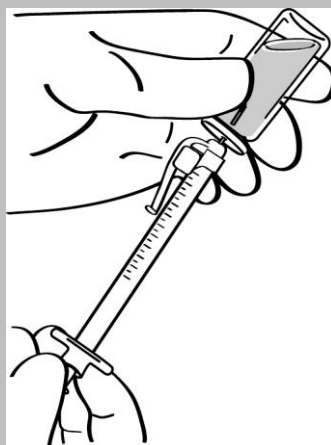
Fjarlægið hettuna af hettuglasinu. Ef um fjölskammtahettuglas er að ræða, þarf eingöngu að fjarlægja hettuna þegar fyrsti skammturinn er undirbúinn. Hreinsið yfirborð gúmmítappans, sem er á hettuglasinu sem inniheldur IntronA lausnina, með hreinsipurrku.

Takið sprautuna úr umbúðunum. Snúið nálarvörninni til að fláinn á nálaroddinum snúi rétt eða svo það sjáist á kvarðann á sprautunni.

Fjarlægið nálarhettuna án þess að snerta nálina og fyllið sprautuna með lofti með því að draga stimpilinn að þeim stað sem sýnir þann skammt sem læknirinn hefur ávísað.

Haldið IntronA hettuglasinu uppréttu án þess að snerta efsta hluta hettuglassins sem búið var að hreinsa.

Stingið nálinni í gegnum tappa hettuglassins, sem inniheldur IntronA-lausnina, og dælið lofti í það. Hvolfið hettuglasinu með sprautunni. Gangið úr skugga um að nálaroddurinn sé í IntronA-lausninni. Hin höndin er laus og með henni er stimpillinn hreyfður. Togið stimpilinn hægt aftur og dragið þann skammt, sem læknirinn hefur ávísað, upp í sprautuna (mynd A).



Mynd A

Dragið nálina úr hettuglasinu og athugið hvort loftbólur séu í sprautunni. Ef loftbólur eru til staðar, dragið stimpilinn örlítið út; bankið létt á sprautuna, með nálina upp á við, þar til að loftbólurnar hverfa. Ýtið stimplinum hægt aftur á réttan skammt.

Það rúmmál sem draga skal upp miðað við skammt:

Rúmmál (ml)	Samsvarandi skammtur (milljónir a.e.) af IntronA 18 milljónir a.e./3 ml stungu- eða innrennslislyf, lausn
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

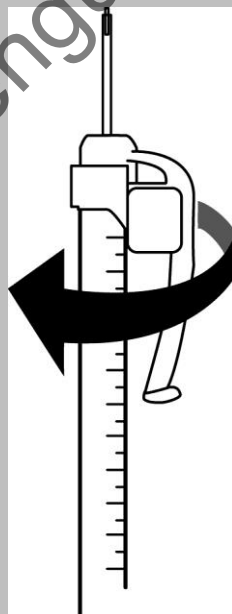
Komið nálarhettunni aftur fyrir og leggið sprautuna með áfastri nálinni á flatt yfirborð.

Athugið að lausnin á að vera við stofuhita að 25°C. Ef lausnin er köld, skal hita sprautuna í lófanum. Skoðið lausnina fyrir gjöf; hún á að vera tær og litlaus. Notið ekki lausnina ef hún er mislit eða inniheldur einhverjar agnir. Nú er lausnin tilbúin til inndælingar.

Inndæling lausnarinnar

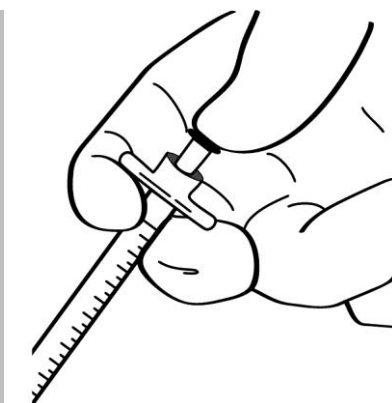
Veljið stungustað. Bestu stungustaðirnir eru vefir með fitulagi milli húðar og vöðva: læri, utanverður upphandleggur (ef þessi staður er valinn þarf hugsanlega aðstoð annars aðila), kviður (nema nafli eða mitti). Ef einstaklingur er óvenju grannur skal einungis gefa lyfið í lærið eða upphandlegginn. Skipta skal um stungustað við hverja gjöf lyfsins.

Sóttthreinsið stungustaðinn. Bíðið þar til svæðið þornar. Fjarlægið nálarhettuna. Til þæginda fyrir notanda er hægt að snúa nálarvörninni til að auðvelda inndælingu (mynd B).



Mynd B

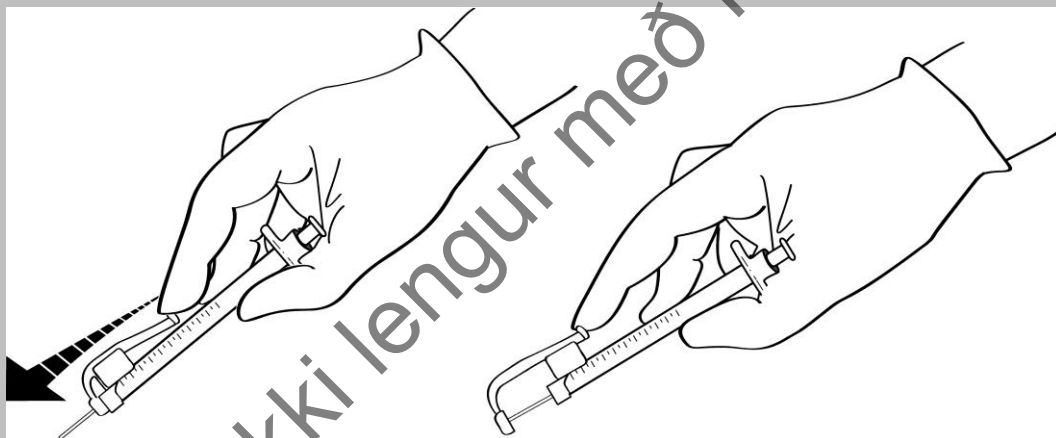
Takið um húðfellinguna með annarri hendinni. Haldið á sprautunni með hinni hendinni á sama hátt og haldið er á blýanti. Stingið nálinni í húðfellinguna með því að mynda 45 til 90° horn. Sprautið lausninni inn með því að þrýsta stimplinum gætilega alla leið niður (mynd C).



Mynd C

Dragið nálina beint úr húðinni. Þrýstið á stungustaðinn með þurrku eða sæfðri grisju í nokkrar sekúndur ef nauðsyn krefur. Nuddið ekki stungustaðinn. Setjið plástur yfir ef blæðir.

Farga verður einnota hettuglasi og öllum einnota búnaði sem notaður hefur verið til inndælingar. Virkið öryggisbúnað nálarinnar eftir að nálin hefur verið fjarlægð af stungustað með því að færa þrýstistöngina alveg fram eins langt og hægt er þannig að oddurinn á nálinni er hulin (mynd D). Staðfestið sjónrænt hvort þrýstistöngin hafi að fullu færst fram og að nálaroddurinn sé hulin. Ef það tekst ekki að virkja öryggisbúnaðinn skal farga sprautunni með áföstu nálinni á öruggan hátt í lokað ílát. Ef hettuglasið er fjölskammta skal það sett aftur í kæli.



Mynd D

Viðurkenndur umboðsmaður:
BD, Laagstraat 57, B-9140
Temse, Belgia