

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

IntronA 3 miljun IU/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wiehed ta' soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni filh 3 miljun IU ta' interferon alfa-2b rikombinanti magħmul fl-*E. coli* bit-teknoloġija ta' DNA rikombinanti, go 0.5 mL ta' soluzzjoni.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni.
Soluzzjoni ċara u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Epatite B kronika

Il-kura ta' pazjenti adulti li għandhom l-epatite B kronika assoċjata ma' evidenza ta' replikazzjoni virali tal-epatite B (preżenza ta' DNA tal-virus tal-epatite B (HBV-DNA) u antiġen tal-epatite B (HBeAg), alanine aminotransferase (ALT) għoli u infjammazzjoni u/jew fibrozi attiva fil-fwied li tkun ikkonfermata b'mod istoloġiku.

Epatite Ċ kronika

Qabel tibda l-kura b'IntronA, għandhom jiġu kkunsidrati r-riżultati mill-provi kliniċi li jqabblu IntronA ma' interferon pegilat (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti adulti

IntronA huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti li għandhom l-epatite Ċ kronika u għandhom transaminases għoljin mingħajr dikompensazzjoni tal-fwied u li huma pożittivi għall-RNA tal-virus tal-epatite Ċ (HCV-RNA) (ara sezzjoni 4.4).

L-aħjar mod kif tuża IntronA f'din l-indikazzjoni huwa flimkien ma' ribavirin.

Tfal minn 3 snin 'l fuq u adolexxenti

IntronA huwa indikat biex jintuża, f'kors ta' kombinazzjoni ma' ribavirin, għall-kura ta' tfal minn 3 snin 'l fuq u adolexxenti, li għandhom epatite Ċ kronika, li ma gietx ikkurata qabel, mingħajr dikompensazzjoni tal-fwied, u li huma pożittivi għall-HCV-RNA.

Meta tkun qed tittiehed id-deċiżjoni biex il-kura tiġi differita sakemm isiru adulti, huwa importanti li jkun ikkunsidrat il-fatt li l-kura kombinata ikkawżat inibizzjoni tat-tkabbir li f'xi pazjenti wasslet għal tnaqqis fit-tul finali bħala adulti. Id-deċiżjoni jekk għandhiex tingħata l-kura għandha tittiehed skont il-każ (ara sezzjoni 4.4).

Lewkimja tal-hairy cell

Il-kura ta' pazjenti bil-lewkimja tal-Hairy cell.

Lewkimja tal-mudullun kronika

Monoterapija

Kura ta' pazjenti adulti bil-kromosoma ta' Philadelphia jew lewkimja kronika majeloġena pożittiva għat-traslokazzjoni bcr/abl.

L-esperjenza klinika tindika li rispons maġġuri/minuri ematoloġiku u ċitoġenetiku jista' jinkiseb fil-maġġoranza tal-pazjenti kkurati. Rispons ċitoġenetiku maġġuri huwa definit bħala < 34 % ċelluli Ph+ lewkimici fil-mudullun, filwaqt li rispons minuri huwa $\geq 34 \%$, iżda < 90 % ċelluli Ph+ fil-mudullun.

Terapija kombinata

Il-kombinazzjoni ta' interferon alfa-2b ma' cytarabine (Ara-C) mogħtija matul l-ewwel 12-il xahar ta' kura kien muri li jżid b'mod sinifikanti r-rata ta' risponsi ċitoġenetici maġġuri u li jtaqwal b'mod sinifikanti s-sopravivenza ġenerali wara tliet snin meta mqabbel mal-monoterapija b'interferon alfa-2b.

Majeloma multipla

Bħala terapija ta' manteniment f'pazjenti li rnexxielhom jiksbu tnaqqis fil-mard oġġettiv (aktar minn 50 % tnaqqis fil-proteina tal-majeloma) wara kimoterapija ta' induzzjoni inizjali.

L-esperjenza klinika attwali tindika li t-terapija ta' manteniment b'interferon alfa-2b ittaqwal il-fażi għolja ta' stabbiltà; madankollu, l-effetti fuq is-sopravivenza ġenerali ma kinux murija b'mod konkluziv.

Limfoma follikulari

Kura ta' limfoma follikulari b'ammont għoli ta' tumor bħala kura aġġuntiva ma' kimoterapija ta' induzzjoni kombinata xierqa bħal kors li jixbah lil CHOP. Ammont għoli ta' tumor huwa definit bħala li jkollu mill-inqas wiehied minn dawn li ġejjin: massa kbira ta' tumor (> 7 ċm), l-involvement ta' tliet siti nodali jew aktar (kull wiehied ta' > 3 ċm), sintomi sistematiċi (telf ta' piż $> 10 \%$, deni ta' $> 38^{\circ}\text{C}$ għal aktar minn 8 ijiem, jew għaraq matul il-lejl), splenomegalija lil hemm miż-żokra, imblukkar ta' organu maġġuri jew sindrome ta' kompressjoni, involvement orbitali jew epidurali, effużjoni seruża, jew lewkimja.

Tumur karċinojde

Kura ta' tumuri karċinojdi b'metastasi fin-nodi limfatiċi jew tal-fwied u bis-"sindrome karċinojde".

Melanoma malinna

Bħala terapija aġġuntiva f'pazjenti li huma hielsa mill-mard wara l-kirurgija iżda li jinsabu f'riskju għoli li jirkadu b'mod sistematiku, eż., pazjenti b'involvement primarju jew rikorrenti (kliniku jew patoloġiku) tan-nodi limfatiċi.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda minn tabib li għandu esperjenza fl-immaniġġjar tal-marda.

Mhux il-forom tad-dożi u qawwiet kollha huma adattati għal xi indikazzjonijiet. Id-doża u l-qawwa adattati għandhom jintgħażlu.

Jekk jiżviluppaw avvenimenti avversi matul il-kors tal-kura b'IntronA għal kwalunkwe indikazzjoni, ibdel id-doża jew waqqaf it-terapija temporanjament sakemm l-avvenimenti avversi jbattu. Jekk tiżviluppa intolleranza persistenti jew rikorrenti wara aġġustament adegwat fid-doża, jew il-marda tavvanza, waqqaf il-kura b'IntronA. Skont id-diskrezzjoni tat-tabib, il-pazjent jista' jagħti d-doża lilu nnifsu għall-korsijiet ta' doži ta' manteniment mogħtija taħt il-ġilda.

Epatite B kronika

Id-doża rakkomandata hija fil-medda ta' 5 u 10 miljun IU mogħtija taħt il-ġilda tliet darbiet fil-ġimgħa (darba kull jumejn) għal perjodu ta' 4 sa 6 xhur.

Id-doża mogħtija għanda titnaqqas b'50 % f'każ li jseħħu problemi ematoloġiċi (ċelluli bojod tad-dem $< 1,500/\text{mm}^3$, granulociti $< 1,000/\text{mm}^3$, tromboċiti $< 100,000/\text{mm}^3$). Il-kura għandha titwaqqaf

f'każ ta' lewkopenija severa ($< 1,200/\text{mm}^3$), newtropenija severa ($< 750/\text{mm}^3$) jew tromboċitopenija severa ($< 70,000/\text{mm}^3$).

Għall-pazjenti kollha, jekk ma jidhirx titjib tal-HBV-DNA fis-serum wara 3 sa 4 xhur ta' kura (bid-doża massima ttollerata), waqqaf it-terapija b'IntronA.

Epatite Ċ kronika

Adulti

IntronA jingħata taħt il-ġilda f'doża ta' 3 miljun IU tliet darbiet fil-ġimgħa (darba kull jumejn) lill-pazjenti adulti, kemm jekk jingħata bħala monoterapija kif ukoll flimkien ma' ribavirin.

Tfal ta' 3 snin jew akbar u adolexxenti

IntronA 3 MIU/m² jingħata taħt il-ġilda 3 darbiet fil-ġimgħa (darba kull jumejn) flimkien mal-kapsuli ribavirin jew soluzzjoni orali li tittiehed mill-ħalq f'żewġ dożi maqsuma kuljum mal-ikel (filgħodu u filgħaxija).

(Ara l-SPC tal-kapsuli ribavirin għad-doża tal-kapsuli ribavirin u l-linji gwida għal tibdil fid-doża għal terapija kombinata. Għal pazjenti pedjatriċi li jiżnu < 47 kg jew li ma jistgħux jiblgħu kapsuli, ara l-SPC tas-soluzzjoni orali ribavirin.)

Pazjenti li jirkadu (adulti)

IntronA jingħata flimkien ma' ribavirin. Ibbażat fuq ir-rizultati tal-provi kliniċi, li fihom dejta disponibbli għal 6 xhur ta' kura, huwa rakkomandat li l-pazjenti jkunu kkurati b'IntronA flimkien ma' ribavirin għal 6 xhur.

Pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat (adulti)

L-effikaċja ta' IntronA titjeb meta jkun mogħti flimkien ma' ribavirin. IntronA għandu jingħata waħdu l-aktar f'każijiet ta' intolleranza jew ta' kontraindikazzjoni għal ribavirin.

- IntronA flimkien ma' ribavirin

Ibbażat fuq ir-rizultati tal-provi kliniċi, li fihom dejta disponibbli għal 12-il xahar ta' kura, huwa rakkomandat li l-pazjenti jkunu kkurati b'IntronA flimkien ma' ribavirin għal mill-inqas 6 xhur.

Il-kura għandha titkompla għal perjodu iehor ta' 6 xhur (i.e., għal total ta' 12-il xahar) f'pazjenti li juru HCV-RNA negattiv f'xahar 6, u b'genotip virali 1 (kif stabbilit f'kampjun ta' qabel il-kura) u b'ammont virali għoli qabel il-kura.

Fatturi pronjostiċi negattiv ohrajn (età ta' > 40 sena, sess maskili, fibrozi bridging) għandhom ikunu kkunsidrati sabiex it-terapija tkun estiża għal 12-il xahar.

Waqgħ il-provi kliniċi, il-pazjenti li ma wrewx rispons viroloġiku wara 6 xhur ta' kura (HCV-RNA inqas mil-limitu li jista' jkun imkejjel) ma sarux responders sostnuti viroloġiċi (HCV-RNA inqas mil-limitu li jista' jkun imkejjel sitt xhur wara l-waqfien tal-kura).

- IntronA waħdu

L-aħjar tul ta' żmien tat-terapija b'IntronA waħdu għadu ma kienx stabbilit għal kollox, iżda terapija ta' bejn 12 u 18-il xahar hija rakkomandata.

Huwa rakkomandat li l-pazjenti jkunu kkurati b'IntronA waħdu għal mill-inqas 3 sa 4 xhur, f'liema punt l-istat tal-HCV-RNA għandu jkun stabbilit. Il-kura għandha titkompla f'pazjenti li juru HCV-RNA negattiv.

Pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat (tfal u adolexxenti)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' IntronA flimkien ma' ribavirin kienu studjati fi tfal u adolexxenti li ma kinux ġew ikkurati qabel għal epatite Ċ kronika.

Tul tal-kura għal tfal u adolexxenti

- Ġenotip 1: It-tul ta' kura rakkomandat huwa sena. Pazjenti li ma jiksbox rispons viroloġiku sat-12-il ġimgha x'aktarx li ma jsirux responders viroloġiċi sostnuti (valur ta' tbassir negattiv 96 %). Għalhekk, huwa rakkomandat li pazjenti tfal u adolexxenti li qed jirċievu l-kombinazzjoni IntronA/ribavirin titwaqqfilhom it-terapija jekk l-HCV-RNA tagħhom jinżel għal $< 2 \log_{10}$ meta mqabbel ma' qabel il-kura, jew jekk ikollhom HCV-RNA li jista' jitkejjel f' ġimgha 24.
- Ġenotip 2/3: It-tul ta' kura rakkomandat huwa 24 ġimgha.

Lewkimja tal-Hairy cell

Id-doża rakkomandata hija ta' 2 miljun IU/m² mogħtija taħt il-ġilda tliet darbiet fil-ġimgha (darba kull jumejn) kemm għall-pazjenti splenektomizzati kif ukoll għal dawk li mhumiex. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti bil-lewkimja tal-hairy cell, in-normalizzazzjoni ta' kwantità varjabbli ematoloġika waħda jew aktar isseħħ fi żmien xahar sa xahrejn ta' kura b'IntronA. Titjib fit-tliet kwantitajiet varjabbli ematoloġiċi kollha (l-għadd tal-granuloċiti, l-għadd tal-plejtlits u l-livell tal-emoglobina) jista' jkollhom bżonn sitt xhur jew aktar. Dan il-kors għandu jtkompla hliet jekk il-marda ma tavanżax f'daqqa u jew tidher intolleranza severa.

Lewkimja tal-mudullun kronika

Id-doża rakkomandat ta' IntronA hi ta' 4 sa 5 miljun IU/m² mogħtija kuljum taħt il-ġilda. Intwera li xi pazjenti bbenefikaw minn 5 miljun IU/m² ta' IntronA mogħtija kuljum taħt il-ġilda flimkien ma' 20 mg/m² ta' cytarabine (Ara-C) mogħtija kuljum taħt il-ġilda għal 10 ijiem kull xahar (sa doża massima ta' 40 mg kuljum). Meta l-għadd taċ-ċelluli bojod fid-demm ikun ikkontrollat, agħti d-doża massima ttollerata ta' IntronA (4 sa 5 miljun IU/m² kuljum) biex ikun sostnut it-tnaqqis tal-mard ematoloġiku.

Il-kura b'IntronA għandha titwaqqaf wara 8 sa 12-il ġimgha ta' kura jekk ma twassalx għal mill-inqas tnaqqis tal-mard ematoloġiku parzjali jew għal tnaqqis klinikament sinifikattiv fiċ-ċelluli.

Majeloma multipla

Terapija ta' manteniment

Fil-pazjenti li jinsabu fil-fażi għolja stabbli (aktar minn 50 % tnaqqis tal-proteina tal-majeloma) wara kimoterapija tal-induzzjoni inizjali, interferon alfa-2b jista' jingħata bħala monoterapija, taħt il-ġilda, f'doża ta' 3 miljun IU/m² tliet darbiet fil-ġimgha (darba kull jumejn).

Linfoma follikulari

Bħala zieda mal-kimoterapija, interferon alfa-2b jista' jingħata taħt il-ġilda, f'doża ta' 5 miljun IU tliet darbiet fil-ġimgha (darba kull jumejn) għal tul ta' 18-il xahar. Korsijiet li jixbhu lil dak ta' CHOP huma rakkomandati, iżda hemm disponibbli biss esperjenza klinika bis-CHVP (kombinazzjoni ta' cyclophosphamide, doxorubicin, teniposide u prednisolone).

Tumur karċinojde

Id-doża normali hi ta' 5 miljun IU (3 sa 9 miljun IU) mogħtija taħt il-ġilda tliet darbiet fil-ġimgha (darba kull jumejn). Pazjenti b'mard avanzat jistgħu jehtiegu doża ta' kuljum ta' 5 miljun IU. Il-kura għandha tkun imwaqqfa b'mod temporanju waqt u wara l-kirurgija. It-terapija tista' titkompla għal sakemm il-pazjent jibqa' jirrispondi għall-kura b'interferon alfa-2b.

Melanoma malinna

Bħala terapija tal-induzzjoni, interferon alfa-2b jingħata għal-vina b'doża ta' 20 miljun IU/m² kuljum għal hamest ijiem fil-ġimgha għal perjodu ta' erba' ġimghat; id-doża kkalkulata ta' interferon alfa-2b tiżdied ma' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni u tingħata bħala infużjoni ta' 20 minuta (ara sezzjoni 6.6). Bħala kura ta' manteniment, id-doża rakkomandata hi ta' 10 miljun IU/m² mogħtija taħt il-ġilda tliet darbiet fil-ġimgha (darba kull jumejn) għal 48 ġimgha.

Jekk jiżviluppaw avvenimenti avversi severi matul il-kura b'interferon alfa-2b, speċjalment jekk il-granuloċiti jonqsu għal $< 500/\text{mm}^3$ jew l-alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase (ALT/AST) jogħlew għal > 5 darbiet tal-limitu ta' fuq tan-normal, waqqaf il-kura b'mod temporanju sakemm l-avveniment avvers ibatti. Il-kura b'interferon alfa-2b għandha terġa' tinbeda b'50 % tad-

doża ta' qabel. Jekk l-intolleranza tippersisti wara l-aġġustament fid-doża jew jekk il-granuloċiti jonqsu għal $< 250/\text{mm}^3$ jew l-ALT/AST jogħlew għal > 10 darbiet tal-limitu ta' fuq tan-normal, waqqaf it-terapija b'interferon alfa-2b.

Għalkemm l-aħjar doża (minima) għal benefiċċju kliniku sħiħ mhijiex magħrufa, il-pazjenti għandhom ikunu kkurati bid-doża rakkomandata, bi tnaqqis fid-doża minhabba t-tossiċità kif deskritt.

IntronA jista' jingħata b'siringi billi jintużaw jew siringi tal-ħġieġ jew tal-plastik li jintużaw darba u jintremew.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1
- Storja medika ta' mard sever tal-qalb li kien jeżisti minn qabel, eż., insuffiċjenza kongestiva tal-qalb mhux ikkontrollata, infart mijokardjaku riċenti, disturbi aritmici severi
- Funzjoni hażina severa renali jew epatika; inkluża dik ikkaġunata minn metastasi
- Epilessija u/jew funzjoni compromessa tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) (ara sezzjoni 4.4)
- Epatite kronika b'ċirrozi dikumpensata tal-fwied
- Epatite kronika f'pazjenti li qegħdin jew li riċentement kienu qegħdin ikunu kkurati b'sustanzi immunosoppressivi, bl-esklużjoni tat-twaqqif għal żmien qasir ta' kortikosteroidi
- Epatite awtoimmuni; jew storja medika ta' mard awtoimmuni; pazjenti immunosoppressi li rċivew trapjant.
- Mard tat-tirojde li kien jeżisti minn qabel, hlief jekk ma jkunx jista' jiġi kkontrollat b'kura konvenzjonali
- Kombinazzjoni ta' IntronA ma' telbivudine.

Tfal u adolexxenti

- Eżistenza, jew storja medika ta' kundizzjoni psikjatrika severa, l-aktar dipressjoni severa, ħsibijiet dwar suwiċidju jew attentat ta' suwiċidju.

Terapija kombinata ma' ribavirin

Ara wkoll l-SPC ta' ribavirin jekk IntronA ikun se jingħata flimkien ma' ribavirin f'pazjenti b'epatite C kronika.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawżjonijiet għall-użu

Sistema psikjatrika u sistema nervuża ċentrali (CNS)

Effetti severi tas-CNS, l-aktar dipressjoni, ħsibijiet ta' suwiċidju u attentat ta' suwiċidju ġew osservati f'xi pazjenti waqt terapija b'IntronA, u anki wara li twaqqfet il-kura, l-aktar waqt il-perjodu ta' follow-up ta' 6 xhur. Fost it-tfal u adolexxenti kkurati b'IntronA f'kombinazzjoni ma' ribavirin, ħsibijiet dwar suwiċidju jew attentat ta' suwiċidju kienu rrapportati aktar ta' spiss meta mqabbla ma' pazjenti adulti (2.4 % vs 1 %) waqt il-kura u waqt il-perjodu ta' follow-up ta' 6 xhur wara l-kura. Bħal f'pazjenti adulti, it-tfal u l-adolexxenti kellhom avvenimenti avversi oħra (eż., dipressjoni, reazzjonijiet emozzjonali eċċessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata, u nġhas). Effetti oħra fuq is-CNS li jinkludu mġiba aggressiva (kultant indirizzata lejn l-oħrajn bħal ħsibijiet dwar omiċidju), disturbi bipolari, manija, konfużjoni u tibdil fl-istat mentali deħru b'alpha interferons. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib għal kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' disturbi psikjatriċi. Jekk jidhru dawn is-sintomi, is-serjetà potenzjali ta' dawn l-effetti mhux mixtieqa għandha tiġi kkunsidrata mit-tabib li jkun qed jordna dawn il-mediċini u l-htieġa ta' mmaniġġjar terapewtiku adegwat għandha tkun ikkunsidrata. Jekk is-sintomi psikjatriċi jippersistu jew imorru għall-aġġar, jew jiġi identifikat li hemm ħsibijiet dwar suwiċidju, huwa rakkomandat li l-kura b'IntronA titwaqqaf, u l-pazjent jiġi segwit, b'intervent psikjatriku kif ikun xieraq.

Pazjenti li għandhom bħalissa jew li għandhom storja medika ta' kundizzjonijiet psikjatriċi severi:
 Jekk kura b'interferon alfa-2b tkun iġġudikata li hi neċessarja f'pazjenti adulti li għandhom bħalissa jew li għandhom storja medika ta' kundizzjonijiet psikjatriċi severi, din għandha tinbeda biss wara li jkun gie żgurat li jkun hemm immaniġġjar terapewtiku u dijanjostiku individwalizzat adattat.

- L-użu ta' interferon alfa-2b fi tfal u adolexxenti li għandhom bħalissa jew li għandhom storja medika ta' kundizzjonijiet psikjatriċi severi huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti li jużaw/jabbużaw sustanzi (drogi):

Pazjenti infettati b'HCV li għandhom ukoll disturb ta' użu ta' sustanzi/drogi (alkohol, cannabis, eċċ.) huma f'riskju akbar li jiżviluppaw disturbi psikjatriċi jew li disturb psikjatriċi diġà eżistenti jaggravaw meta jiġu kkurati b'alpha interferon. Jekk jiġi iġġudikat li kura b'alpha interferon tkun mehtieġa f'dawn il-pazjenti, il-preżenza ta' komorbiditajiet psikjatriċi u l-potenzjal li jintużaw sustanzi/drogi oħra għandu jiġi evalwat b'attenzjoni u mmaniġġjat b'mod adegwat qabel ma tinbeda t-terapija. Jekk mehtieġ, wieħed għandu jikkunsidra approċċ interdixxiplinarju li jinkludi persuna li tiehu hsieb il-kura mentali jew speċjalista tal-vizzji biex jevalwaw, jikkuraw u jsegwu l-pazjent. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib waqt it-terapija u anke wara li l-kura titwaqqaf. Huwa rrakkomandat intervent bikri meta disturb psikjatriċi u l-użu ta' sustanzi/drogi jiżviluppaw mill-ġdid jew jidhru għall-ewwel darba.

Popolazzjoni ta' tfal u adolexxenti: Tkabbir u żvilupp (epatite Ċ kronika)

Waqt il-kors ta' terapija kombinata b'interferon (standard u pegilat)/ribavirin li dam sa 48 ġimgħa f'pazjenti ta' etajiet minn 3 sa 17-il sena, telf tal-piż u inibizzjoni tat-tkabbir kienu komuni (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Id-dejta fuq żmien itwal disponibbli dwar tfal ikkurati bit-terapija kombinata b'interferon/ribavirin standard jindikaw ukoll li jkun hemm ittardjar sostanzjali fir-rata ta' tkabbir (tnaqqis ta' > 15 percentile fit-tul meta mqabbel mal-linja bażi) f'21% tat-tfal (n=20) minkejja li kienu ilhom aktar minn 5 snin li twaqqfitilhom il-kura. It-tul finali bħala adulti kien disponibbli għal 14 minn dawk it-tfal u wera li 12 komplew juru defiċjenzi fit-tul > 15-il punt perċentwali, 10 sa 12-il sena wara t-tmiem tal-kura.

Stima tal-benefiċċju/riskju fit-tfal skont il-każ:

Il-benefiċċju mistenni tal-kura għandu jintiżen bir-reqqa kontra s-sejbiet dwar is-sigurtà osservati għat-tfal u adolexxenti fil-provi kliniċi (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

- Huwa importanti li tikkunsidra li l-kura kombinata kkawżat inibizzjoni tat-tkabbir li f'xi pazjenti wasslet għal tnaqqis fit-tul finali bħala adulti.
- Ir-riskju għandu jintiżen kontra l-karatteristiċi tal-marda tat-tifel/tifla, bħal evidenza li l-marda qed tavvanza (l-aktar fibrozi), komorbiditajiet li jistgħu jkollhom influwenza negattiva fuq il-progressjoni tal-marda (bħal koinfezzjoni bl-HIV), kif ukoll fatturi pronjostiċi tar-rispons, (ġenotip tal-HCV u ammont virali).

Kull meta jkun possibbli, it-tifel/tifla għandhom jiġu kkurati wara l-qabża tat-tkabbir tal-pubertà, sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' inibizzjoni tat-tkabbir. M'hemmx dejta dwar l-effetti fit-tul fuq il-maturazzjoni sesswali.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva akuta (eż. urtikarja, anġjoedima, bronkokostrizzjoni, anafilassi) għal interferon alfa-2b ġew osservati b'mod rari waqt it-terapija b'IntronA. Jekk tiżviluppa xi reazzjoni bħal xi waħda minn dawn, waqqaf il-medicina u ibda terapija medika xierqa. Raxx temporanju ma jehtieġx li titwaqqaf il-kura.

Esperjenzi avversi inkluż titwil tal-markaturi tal-koagulazzjoni u anormalitajiet tal-fwied

Esperjenzi avversi minn moderati sa severi jistgħu jkunu jehtieġu bidla fil-kors tad-doża tal-pazjent, jew f'xi każijiet, il-waqfien tat-terapija b'IntronA.

Waqqaf il-kura b'IntronA f'pazjenti b'epatite kronika li jiżviluppaw titwil tal-markaturi tal-koagulazzjoni li jista' jindika dikumpensazzjoni tal-fwied.

Kwalunkwe pazjent li jiżviluppa anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied waqt il-kura b'IntronA għandu jkun immonitorjat mill-qrib u l-kura titwaqqaf jekk is-sinjali u s-sintomi javvanzaw.

Pressjoni baxxa

Pressjoni baxxa hafna tista' ssehh waqt t-terapija b'IntronA jew sa jumejn wara t-terapija, u tista' tkun tehtieg kura ta' appogg.

Htiega ta' idratazzjoni adegwata

Idratazzjoni adegwata trid tinzamm f'pazjenti li jkunu qed jircievu terapija b'IntronA billi pressjoni baxxa hafna relatata ma' nuqqas ta' fluwidu giet osservata f'xi pazjenti. Tista' tkun mehtiega s-sostituzzjoni tal-fluwidi.

Deni

Filwaqt li d-deni jista' jkun assoċjat mas-sindrome li jixbah l-influenza, li kien irrappurtat ta' spiss waqt it-terapija b'interferon, kawzi oħrajn ta' deni persistenti jridu jiġu esklużi.

Pazjenti b'kundizzjonijiet li jindebbolixxu

IntronA għandu jintuza b'attenzjoni f'pazjenti b'kundizzjonijiet mediċi ta' indeboliment, bħal dawk bi storja medika ta' mard pulmonari (eż., mard pulmonari ostruttiv kroniku) jew dijabete mellitus suxxettibbli għal ketoacidozi. Attenzjoni għandha wkoll tingħata lill-pazjenti bi problemi ta' koagulazzjoni (eż., tromboflebite, emboliżmu pulmonari) jew majelosoppressjoni severa.

Kundizzjonijiet tal-pulmun

Infiltrati pulmonarji, pulmonite, u pneumonja, li kultant wasslu għall-mewt, ġew osservati b'mod rari f'pazjenti kkurati b'interferon alpha, inklużi dawk ikkurati b'IntronA. L-etjoloġija ma kinitx definita. Dawn is-sintomi kienu rrappurtati aktar ta' spiss meta shosaikoto, mediċina tal-ħxejjex Ċiniża, ingħatat fl-istess hin ma' interferon alpha (ara sezzjoni 4.5). Kwalunkwe pazjent li jiżviluppa deni, sogħla, qtuġh ta' nifs jew sintomi oħra respiratorji trid issirlu X-ray tas-sider. Jekk l-X-ray turi infiltrati pulmonarji jew ikun hemm evidenza ta' indeboliment fil-funzjoni tal-pulmun, il-pazjent għandu jkun immonitorjat mill-qrib, u, jekk mehtieg, jitwaqqaf interferon alpha. Filwaqt li dan kien irrappurtat aktar ta' spiss f'pazjenti b'epatite C kronika kkurati b'interferon alpha, kien ukoll irrappurtat f'pazjenti b'mard onkoloġiku kkurati b'interferon alpha. It-twaqqif minnufih tal-ġhoti ta' interferon alpha, u kura b'kortikosteroidi jidher li huma assoċjati mal-fejtan ta' avvenimenti avversi pulmonari.

Avvenimenti avversi okulari

Avvenimenti avversi okulari (ara sezzjoni 4.8) li jinkludu emorraġġi tar-retina, tara tikek qishom tajjar, distakk seruż tar-retina, u ostfuzzjoni f'arterja jew vena tar-retina, kienu irrappurtati f'każijiet rari wara l-kura b'interferon alpha. Il-pazjenti kollha għandu jsirilhom eżami tal-ghajnejn fil-linja bażi. Kwalunkwe pazjent li jilmenta minn bidliet f'kemmi jara ċar jew fil-kamp viżiv, jew li jirrapporta sintomi oħra oftalmoloġiċi waqt il-kura b'IntronA, irid jagħmel eżami komplet tal-ghajnejn immedjatament. Eżamijiet tal-vista perjodiċi waqt it-terapija b'IntronA huma rakkomandati speċjalment f'pazjenti li għandhom disturbi li jistgħu jkunu assoċjati ma' retinopatija, bħal dijabete mellitus u pressjoni għolja. It-twaqqif ta' IntronA għandu jkun ikkunsidrat f'pazjenti li jiżviluppaw disturbi oftalmoloġiċi godda jew disturbi oftalmoloġiċi li jmorruhom għall-aġar.

Obtundation, koma u anormalitajiet kardijaċi

Obtundation u koma iktar sinifikanti, inklużi każijiet ta' enċefelopatija, ġew osservati f'xi pazjenti, ġeneralment anzjani, ikkurati b'dozi aktar għoljin. Filwaqt li dawn l-effetti huma ġeneralment reversibbli, xi pazjenti damu sa tliet ġimgħat biex fiequ b'mod shih. F'każijiet rari hafna, sehħew aċċessjonijiet b'dozi għoljin ta' IntronA.

Pazjenti b'anormalitajiet kardijaċi li kienu jeżistu minn qabel

Pazjenti adulti bi storja medika ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, infart mijokardjaku u/jew disturbi aritmici fil-passat jew kurrenti, li jehtiegu terapija b'IntronA, għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib. Huwa rakkomandat li dawk il-pazjenti li jkollhom anormalitajiet kardijaċi li kienu jeżistu minn qabel u/jew li jinsabu fi stadju avanzat ta' kanċer, isirilulhom elettrokardjogrammi qabel u matul il-kors tal-kura. Aritmiji kardijaċi (primarjament sopraventrikulari) normalment jirrispondu għal terapija konvenzjonali iżda jistgħu jkunu jehtiegu t-twaqqif tat-terapija ta' IntronA. M'hemmx deġta dwar tfal jew adolexxenti bi storja medika ta' mard kardijaku.

Ipertrigliceridemija

Ipertrigliceridemija u l-aggravament tal-ipertrigliceridemija, kultant sever, kienu osservati. Għalhekk huwa rakkomandat li l-livelli tal-lipidi jkunu mmonitorjati b'attenzjoni.

Pazjenti bi psorjasi u sarkojdoži

Minhabba rapporti li interferon alpha jharrax mard psorjatiku u sarkojdoži f'pazjenti li kienu jeżistu minn qabel, l-użu ta' IntronA f'pazjenti bi psorjasi jew sarkojdoži hu rakkomandat biss jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali.

Rifjut ta' trapjant tal-kliwi u tal-fwied

Dejta preliminari tindika li t-terapija b'interferon alpha tista' tkun assoċjata ma' rata miżjuda ta' rifjut ta' trapjant tal-kliwi. Rifjut ta' trapjant tal-fwied kien irrappurtat ukoll.

Awtoantikorpi u disturbi awtoimmunitarji

L-iżvilupp ta' awtoantikorpi u disturbi awtoimmuni kienu rrappurtati waqt il-kura b'interferon alpha. Pazjenti li huma predisposti għall-iżvilupp ta' disturbi awtoimmuni jistgħu jkunu f'riskju miżjud. Pazjenti b'sinjali jew b'sintomi kompatibbli ma' disturbi awtoimmuni għandhom ikunu evalwati b'attenzjoni, u l-benefiċċju-riskju tat-tkomplija tat-terapija b'interferon għandu jiġi evalwat mill-ġdid (ara wkoll sezzjoni 4.4 Epatite Ċ kronika, Monoterapija (anormalitajiet tat-tirojde) u sezzjoni 4.8). Każijiet tas-sindrome Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) kienu rrappurtati f'pazjenti b'epatite Ċ kronika kkurati b'interferon. Dan is-sindrome huwa disturb infjammatorju granulomatuż li jaffettwa l-għajnejn, is-sistema tas-smigh, il-meningi u l-ġilda. Jekk ikun hemm suspett li hemm is-sindrome VKH, il-kura antivirali għandha titwaqqaf u tiġi diskussa terapija b'kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.8).

Kimoterapija fl-istess hin

L-ghoti ta' IntronA flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra (eż., Ara-C, cyclophosphamide, doxorubicin, teniposide) jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' tossiċità (severità u tul), li jista' jkun ta' theddida għall-ħajja jew fatali minhabba l-prodott mediċinali li jkun ingħata miegħu fl-istess hin. L-aktar avvenimenti avversi komuni rrappurtati li huma potenzjalment ta' theddida għall-ħajja jew fatali jinkludu mukożite, dijarea, newtropenija, indeboliment tal-kliwi, u disturbi fl-elettroliti. Minhabba r-riskju ta' żieda fit-tossiċità, huma meħtieġa aġġustamenti bir-reqqa tad-dożi ta' IntronA u tas-sustanzi kimoterapewtiċi mogħtija fl-istess hin (ara sezzjoni 4.5). Meta IntronA jintuża ma' hydroxyurea, il-frekwenza u s-severità ta' vaskulite tal-ġilda jistgħu jizjeddu.

Epatite Ċ kronika

Terapija kombinata ma' ribavirin

Ara wkoll l-SPC ta' ribavirin jekk IntronA ikun ser jingħata flimkien ma' ribavirin f'pazjenti li għandhom epatite Ċ kronika.

Il-pazjenti kollha fl-istudji dwar epatite Ċ kronika sarilhom bijopsija tal-fwied qabel ma kienu inkluzi, iżda f'ċerti każijiet (i.e. pazjenti b'ġenotipi 2 u 3), il-kura tista' tkun possibbli mingħajr konferma istoloġika. Għandhom ikunu kkonsultati l-linji gwida attwali dwar il-kura biex ikun deċiż jekk hemmx il-ħtieġa għal bijopsija tal-fwied qabel il-bidu tal-kura.

Monoterapija

B'mod mhux frekwenti, pazjenti kkurati b'IntronA għal epatite Ċ kronika żviluppaw anormalitajiet fit-tirojde, jew ipotirojdiżmu jew ipertirojdiżmu. Fi provi kliniċi bl-użu tat-terapija b'IntronA, 2.8 % tal-pazjenti kollha żviluppaw anormalitajiet tat-tirojde. L-anormalitajiet kienu kkontrollati b'terapija konvenzjonali għal disfunzjoni tat-tirojde. Il-mekkaniżmu li bih IntronA jista' jibdel l-istat tat-tirojde mhuwiex magħruf. Qabel tibda t-terapija b'IntronA għall-kura ta' epatite Ċ kronika, evalwa l-livelli tal-ormon li jistimula t-tirojde (TSH) fis-serum. Kwalunkwe anormalità tat-tirojde li tinstab f'dak l-istadju trid tkun ikkurata b'terapija konvenzjonali. Il-kura b'IntronA tista' tinbeda jekk il-livelli ta' TSH jistgħu jinżammu fil-medda normali bil-medikazzjoni. Stabbilixxi l-livelli ta' TSH jekk, matul il-kors tat-terapija b'IntronA, pazjent jiżviluppa sintomi konsistenti ma' disfunzjoni possibbli tat-tirojde. Fil-preżenza ta' disfunzjoni tat-tirojde, il-kura b'IntronA tista' titkompla jekk il-livelli ta' TSH jistgħu jinżammu fil-medda normali bil-medikazzjoni. It-twaqqif tat-terapija ta' IntronA ma reġġax lura d-

disfunzjoni tat-tirojde li tkun seħħet matul il-kura (ara wkoll Monitoraġġ supplimentari tat-tirojde speċifiku għal tfal u adolexxenti).

Monitoraġġ supplimentari tat-tirojde speċifiku għal tfal u adolexxenti

Madwar 12 % tat-tfal ikkurati b'terapija kombinata b'interferon alfa-2b u ribavirin żviluppaw zieda fit-ormon li jstimula t-tirojde (TSH). 4 % oħra kellhom tnaqqis temporanju taħt il-limitu ta' taħt tan-normal. Qabel tinbeda t-terapija b'IntronA, il-livelli ta' TSH iridu jiġu evalwati u kwalunkwe anormalità tat-tirojde li tinstab f'dak il-ħin għandha tiġi kkurata b'terapija konvenzjonali. Terapija b'IntronA tista' tinbeda jekk il-livelli ta' TSH ikunu jistgħu jinżammu fil-medda normali permezz tal-medikazzjoni. Disfunzjoni tat-tirojde waqt il-kura b'interferon alfa-2b u ribavirin kienet osservata. Jekk jinstabu anormalitajiet tat-tirojde, l-istat tat-tirojde tal-pazjent għandu jiġi evalwat u kkurat hekk kif ikun klinikament xieraq. Tfal u adolexxenti għandhom jiġu mmonitorjati kull 3 xhur għal evidenza ta' disfunzjoni tat-tirojde (eż. TSH).

Koinfezzjoni b'HCV/HIV

Pazjenti koinfettati bl-HIV u li qed jirċievu Terapija AntiRetrovirali Attiva Hafna (HAART) jistgħu jkunu f'riskju akbar li jiżviluppaw aċidożi lattika. Għandha tintuża attenzjoni meta jiżiedu IntronA u ribavirin mat-terapija HAART (ara l-SPC ta' ribavirin). Pazjenti kkurati b'terapija kombinata ta' IntronA u ribavirin u zidovudine jistgħu jkunu f'riskju akbar li jiżviluppaw anemija. Pazjenti koinfettati li għandhom ċirrozi avanzata u li jkunu qed jirċievu HAART, jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' dikompensazzjoni tal-fwied u mewt. Iż-żieda ta' kura b'interferoni alpha waħidhom jew flimkien ma' ribavirin jista' jżid ir-riskju f'dan sottogrupp ta' pazjenti.

Koinfezzjoni b'HCV/HBV

Gew irrappurtati każijiet ta' riattivazzjoni tal-epatite B (xi whud b'konsegwenzi severi) f'pazjenti koinfettati bil-virusijiet tal-epatite B u Ċ ikkurati b'interferon. Il-frekwenza ta' riattivazzjoni bħal din tidher li hija baxxa. Il-pazjenti kollha għandhom jiġu skrinjati għall-epatite B qabel jibdew kura b'interferon għall-epatite Ċ; il-pazjenti koinfettati bl-epatite B u Ċ għandhom imbagħad jiġu mmonitorjati u mmanigġjati skont il-linji gwida kliniċi attwali.

Disturbi tas-snien u disturbi perijodontali

Disturbi tas-snien u disturbi perijodontali, li jistgħu jwasslu għal telf tas-snien, kienu rappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu terapija kombinata ta' IntronA u ribavirin. Minbarra hekk, halq xott jista' jagħmel ħsara lis-snien u l-membrani mukużi tal-halq waqt kura fit-tul bil-kombinazzjoni ta' IntronA u ribavirin. Il-pazjenti għandhom jaħslu snienhom sew darbtejn kuljum u jmorru għal eżamijiet tas-snien b'mod regolari. Minbarra hekk, xi pazjenti jistgħu jirremettu. Jekk isseħħ din ir-reazzjoni, għandhom jingħataw parir sabiex jaħslu halqhom sew wara.

Testijiet tal-Laboratorju

Testijiet ematoloġiċi standard u tal-komponenti kimiċi tad-dem (għadd totali u differenzjali tad-dem, għadd tal-plejlits, elettroliti, enzimi tal-fwied, proteina fis-serum, bilirubina fis-serum u kreatinina fis-serum) għandhom isiru lill-pazjenti kollha qabel u b'mod perijodiku matul il-kura sistemika b'IntronA.

Matul il-kura għal epatite B jew Ċ, l-iskeda rakkomandata għat-testijiet hija f'gimghat numru 1, 2, 4, 8, 12, 16, u wara dan il-perjodu kull xahrejn, tul iż-żmien kollu tal-kura. Jekk matul it-terapija b'IntronA l-ALT jogħla f'daqqa u jilhaq jew jaqbeż id-doppju tal-livelli fil-linja bażi, it-terapija b'IntronA tista' titkompla ħlief jekk ikunu osservati sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza tal-fwied. Waqt il-qabża kbira fl-ALT, it-testijiet li ġejjin tal-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu mmonitorati f'intervalli ta' ġimagħtejn: ALT, ħin tal-protrombin, alkaline phosphatase, albumina u bilirubina.

F'pazjenti kkurati għal melanoma malinna, il-funzjoni tal-fwied u l-għadd u d-differenzjal taċ-ċelluli bojod tad-dem (WBC) iridu jiġu mmonitorjati kull ġimgha matul il-fażi tal-induzzjoni tat-terapija u kull xahar matul il-fażi ta' manteniment tat-terapija.

Effett fuq il-fertilità

Interferon jista' jindebbolixxi l-fertilità (ara sezzjoni 4.6 u sezzjoni 5.3).

Tagħrif importanti dwar xi whud mill-ingredjenti ta' IntronA

Dan il-prodotti mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg), għal kull 0.5 mL, i.e. jista' jitqies "mingħajr sodium".

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fl-adulti.

Narkotiċi, ipnotizzanti jew sedattivi iridu jingħataw b'attenzjoni meta jkunu użati fl-istess hin ma' IntronA.

Interazzjonijiet bejn IntronA u prodotti mediċinali oħra għadhom ma kinux evalwati għal kollox. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jingħata IntronA flimkien ma' sustanzi oħra potenzjalement majelosoppressivi.

L-interferoni jistgħu jaffettwaw il-proċess metaboliku ossidattiv. Dan irid ikun ikkunsidrat waqt terapija fl-istess hin ma' prodotti mediċinali li jkunu metabolizzati minn din ir-rotta, bħal ma huma d-derivattivi ta' xanthine, theophylline jew aminophylline. Matul it-terapija fl-istess hin ma' sustanzi ta' xanthine, il-livelli ta' theophylline fis-serum iridu jkunu mmonitorjati, u d-doża tkun aġġustata jekk ikun meħtieġ.

Infiltrati pulmonari, pulmonite, u pnemonja, li xi kultant wasslu għall-mewt, kienu osservati b'mod rari f'pazjenti kkurati b'interferon alpha, inklużi dawk jkkurati b'IntronA. L-etjoloġija ma kinetx definita. Dawn is-sintomi kienu rrapportati aktar ta' spiss meta shosaikoto, mediċina tal-ħxejjex Ċiniża, ingħatat fl-istess hin ma' interferon alpha (ara sezzjoni 4.4).

L-ghoti ta' IntronA flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra (eż., Ara-C, cyclophosphamide, doxorubicin, teniposide) jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' tossiċità (severità u tul) (ara sezzjoni 4.4).

Ara wkoll l-SPC ta' ribavirin jekk IntronA ikun se jingħata f'kombinazzjoni ma' ribavirin lil pazjenti b'epatite C kronika.

Prova klinika li kienet qed tinvestiga l-kombinazzjoni ta' telbivudine, 600 mg kuljum, ma' interferon alfa-2a pegilat, 180 mikrogramma darba fil-ġimgħa permezz ta' għoti taħt il-ġilda, tindika li din il-kombinazzjoni hija assoċjata ma' żieda fir-riskju li tiżviluppa newropatija periferali. Il-mekkaniżmu wara dawn l-avvenimenti mhux magħruf (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.5 tal-SPC ta' telbivudine). Minbarra hekk, is-sigurtà u l-effikaċja ta' telbivudine f'kombinazzjoni mal-interferoni għall-kura ta' epatite B kronika ma ġewx muriġa. Għalhekk, il-kombinazzjoni ta' IntronA ma' telbivudine hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura.

Konċentrazzjonijiet imnaqsa ta' estradiol u ta' progesterone fis-serum kienu rrapportati fin-nisa kkurati b'interferon tal-lewkoċiti tal-bniedem.

IntronA għandu jintuża b'attenzjoni f'irġiel fertili.

Terapija kombinata ma' ribavirin

Ribavirin jikkawża difetti tat-twelid serji meta jinghata waqt it-tqala. Ghandha tittiehed kawtela partikulari sabiex tiġi evitata t-tqala f'pazjenti nisa jew siehba nisa ta' pazjenti rġiel li jkunu qed jieħdu IntronA f'kombinazzjoni ma' ribavirin. Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura u fl-4 xhur ta' wara t-twaqqif tal-kura. Pazjenti rġiel jew is-siehba nisa tagħhom għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura u għal 7 xhur wara t-twaqqif tal-kura (ara l-SPC ta' ribavirin).

Tqala

M'hemmx dejta biżżejjed dwar l-użu ta' interferon alfa-2b f'nisa waqt it-tqala. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. IntronA m'għandux jintuża waqt it-tqala ħlief jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu.

Terapija kombinata ma' ribavirin

Terapija b'ribavirin hija kontraindikata f'nisa li huma tqal.

Treddigh

Mhux magħruf jekk il-komponenti ta' dan il-prodott mediċinali jiġux eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi fit-trabi li qegħdin jerdgħu, it-treddigh għandu jitwaqqaf qabel tinbeda l-kura.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Il-pazjenti għandhom ikunu avżati li jistgħu jiżviluppaw gheja kbira, ngħas jew konfużjoni waqt il-kura b'IntronA, u għalhekk hu rakkomandat li jevitaw li jsuqu jew li jhaddmu makkinarju.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ara l-SPC ta' ribavirin għall-effetti mhux mixtieqa konnessi ma' ribavirin jekk IntronA ikun se jinghata flimkien ma' ribavirin lil pazjenti b'epatite C kronika.

Fi provi kliniċi magħmula fuq medda wiesgħa ta' indikazzjonijiet u b'medda wiesgħa ta' doži (minn 6 MIU/m²/ġimgħa għal lewkimja tal-hairy cell sa 100 MIU/m²/ġimgħa għal melanoma), l-aktar effetti mhux mixtieqa li kienu rrapportati b'mod komuni kienu deni, gheja kbira, uġiġħ ta' ras u wġiġħ fil-muskoli. Id-deni u l-gheja ta' spiss kienu reversibbli fi żmien 72 siegħa wara l-interruzzjoni jew il-waqfien tal-kura.

Adulti

Fi provi kliniċi li saru fil-popolazzjoni bl-epatite C fejn il-pazjenti kienu kkurati b'IntronA wahdu jew flimkien ma' ribavirin għal sena. Il-pazjenti kollha f'dawn il-provi rċivew 3 MIU ta' IntronA tliet darbiet fil-ġimgħa. F'**Tabella 1** il-frekwenza ta' pazjenti li rrapportaw effetti mhux mixtieqa (konnessi mal-kura) hija pprezentata minn provi kliniċi f'pazjenti li qatt ma rċivew kura fil-passat ikkurati għal sena. Is-severità kienet ġeneralment minn ħafifa sa moderata. Ir-reazzjonijiet avversi elenkati f'**Tabella 1** huma bbażati fuq l-esperjenza minn provi kliniċi u ta' wara t-tqegħid fis-suq. Fost il-klassijiet tas-sistemi tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taħt it-titli tal-frekwenza bl-użu tal-kategoriji li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi rrapportati waqt provi kliniċi jew bl-użu wara t-tqegħid fis-suq ta' IntronA wahdu jew ma' ribavirin	
Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet avversi

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet Komuni hafna: Komuni: Mhux komuni: Rari: Mhux magħruf:	Faringite*, infezzjoni virali* Bronkite, sinusite, herpes simplex (reżistenza), rinite Infezzjoni batterjali Pnewmonja [§] , sepsi Riattivazzjoni tal-epatite B f'pazjenti koinfettati b'HCV/HBV
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika Komuni hafna: Komuni: Rari hafna: Mhux magħruf:	Lewkopenija Tromboċitopenija, limfadenopatija, limfopenija Anemija aplastika Aplasija pura taċ-ċelluli homor, purpura tromboċitopenika idjopatika, purpura trombocitopenika tromboċitopenika
Disturbi fis-sistema immuni[§] Rari hafna: Mhux magħruf:	Sarkojdozi, aggravaement tas-sarkojdozi Lupus erythematosus sistemiku, vaskulite, artrite reumatika (għida jew taggrava), sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada, reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva akuti li jinkludu urtikarja, anġjoedema, bronkokostrizzjoni, anafilassi [§]
Disturbi fis-sistema endokrinarja Komuni: Rari hafna:	Ipotijroidiżmu [§] , ipertijroidiżmu [§] Dijabete, dijabete aggrava
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni Komuni hafna: Komuni: Rari hafna:	Anoressija Ipokalcimija, deidratazzjoni, iperuricemija, għatx Iperglicemija, ipertrigliceridemija [§] , žieda fl-aptit
Disturbi psikjatriċi[§] Komuni hafna: Komuni: Rari: Rari hafna: Mhux magħruf	Dipressjoni, nuqqas ta' rqaq, ansjetà, reazzjonijiet emozzjonali eċċessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata*, aġitazzjoni, nervożità Konfużjoni, disturbi tal-irqad, tnaqqis fil-libido Hsibijiet dwar suwiċidju Suwiċidju, attentati ta' suwiċidju, imġiba aggressiva (kultant indirizzata lejn l-oħrajn), psikozi inklużi allucinazzjonijiet Hsibijiet dwar omiċidji, tibdil fl-istat mentali [§] , manija, disturbi bipolari
Disturbi fis-sistema nervuża[§] Komuni hafna: Komuni: Mhux komuni: Rari hafna: Mhux magħruf:	Sturdament, uġiġħ ta' ras, indeboliment tal- koncentrazzjoni, ħalq xott Tregħid, parasteżija, ipoesteżija, emigranja, fwawar, nġhas, tibdil tat-togħma Newropatija periferali Emorraġija ċerebrovaskulari, iskemija ċerebrovaskulari, aċċessjoni, koxjenza indebolita, enċefalopatija Mononewropatiji, koma [§]

Disturbi fl-ghajnejn Komuni hafna: Komuni: Rari: Mhux maghruf:	Vista mċajpra Konguntivite, vista anormali, disturbi fil-glandola tad-dmugh, uġiġh fl-ghajnejn Emorraġiji fir-retina [§] , retinopatiji (inkluża edima makulari), ostruzzjoni f'arterja jew vina tar-retina [§] , nevrte ottika, papilloedima, tnaqqis fiċ-ċarezza viżiva jew fil-kamp viżiv, tara tikek qishom tajjar [§] Distakk seruż tar-retina
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika Komuni: Rari hafna:	Vertigo, tisfir fil-widnejn Telf tas-smiġh, disturbi tas-smiġh
Disturbi fil-qalb Komuni: Mhux komuni: Rari: Rari hafna: Mhux maghruf:	Palpitazzjoni, takikardija Perikardite Kardjomijopatija Infart majokardijaku, iskemija kardijaka Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, effużjoni perikardijaka, aritmija
Disturbi vaskulari Komuni: Rari hafna:	Pressjoni gholja Iskemija periferali, pressjoni baxxa [§]
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali Komuni hafna: Komuni: Rari hafna:	Dispneja*, soġħla* Epistassi, disturbi respiratorji, kongestjoni fl-imnieher, rinoreja, soġħla mhux produttiva Infiltrati pulmonari [§] , pnemonite [§]
Disturbi gastro-intestinali Komuni hafna: Komuni: Rari hafna: Mhux maghruf:	Tqalligh/rimettar, uġiġh fl-addome, dijarea, stomatite, dispepsija Stomatite ulċerattiva, uġiġh fil-parti tal-lemin ta' fuq, glossite, ġingivite, stitikezza, ippurgar mahlul Pankreatite, kolite iskemika, kolite ulċerattiva, fsada tal-ħanek Disturbi perijodontali NOS, disturbi fis-snien NOS [§] , pigmentazzjoni tal-ilsien
Disturbi fil-fwied u fil-marrara Komuni: Rari hafna:	Epatomegalija Epatotossicità, (inkluż fatalità)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda Komuni hafna: Komuni: Rari hafna:	Alopeċja, ħakk*, ġilda xotta*, raxx*, żieda fl-gharaq Psorjasi (ġdida jew taggrava) [§] , raxx makulopapulari, raxx erimatuż, ekzema, eritema, disturb tal-ġilda Sindrome ta' Stevens Johnson, nekrolisi epidermali tossika, <i>erythema multiforme</i>
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi Komuni hafna: Komuni: Rari hafna:	Mijalgja, artralġja, uġiġh muskoluskelettriku Artrite Rabdomijoloži, mijosite, bugħawwieġ fir-riglejn, uġiġh fid-dahar

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja Komuni: Rari hafna:	Frekwenza urinarja Kollass renali, insufficjenza renali, sindrome nefrotiku
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider Komuni:	Amenorrea, ugigh fis-sider, dismenorrea, menorrageja, disturbi mestrwali, disturbi fil-vagina
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata Komuni hafna: Komuni: Rari hafna:	Infjammazzjoni tas-sit mnejn tinghata l-injezzjoni, reazzjoni tas-sit mnejn tinghata l-injezzjoni*, gheja, tertir, deni [§] , sintomi bhal tal-influenza [§] , astenja, irritabilita, ugigh fis-sider, thossok ma tiflahx Ugigh tas-sit mnejn tinghata l-injezzjoni Nekrozi tas-sit mnejn tinghata l-injezzjoni, edema tal-wicċ
Investigazzjonijiet Komuni hafna	Tnaqqis fil-piz

*Dawn l-avvenimenti kienu komuni biss b'IntronA wahdu

§Ara sezzjoni 4.4

Dawn l-effetti mhux mixtieqa kienu wkoll irrappurtati b'IntronA wahdu.

L-effetti mhux mixtieqa li dehru b'epatite Ċ huma rappreżentattivi ta' dawk irrappurtati meta IntronA jinghata f'indikazzjonijiet oħra, b'xi židiet anticipati fl-inċidenza konnessi mad-doża. Pereżempju, fi provi ta' kura addizzjonali b'doża għolja ta' IntronA f'pazjenti b'melanoma, inċidenzi ta' gheja, denia, ugigh fil-muskoli, newtropenija/anemija, anoreksja, tqalligh u rimettar, dijarea, tertir ta' bard, sintomi li jixbhu l-influenza, dipressjoni, alopeċja, tibdil fit-togħma, u sturdament kienu akbar milli fil-provi tal-epatite Ċ. Is-severità ždiedet ukoll b'terapija b'doża għolja (Grad 3 u 4 tal-WHO, f'66 % u 14 % tal-pazjenti, rispettivament), imqabbla mas-severità minn hafifa sa moderata normalment assoċjata ma' doži baxxi. Effetti mhux mixtieqa kienu ġeneralment immaniġġjati b'aġġustament fid-doża.

Avvenimenti avversi kardjovaskulari (CVS), b'mod partikulari aritmija, dehru li kienu korrelati l-aktar ma' mard tas-CVS li kien jeżisti minn qabel u ma' terapija fil-passat b'sustanzi kardjotossiċi (ara sezzjoni 4.4).

Kardjomijopatija, li tista' tkun riversibbli bit-twaqqif ta' interferon alpha, kienet irrappurtata b'mod rari f'pazjenti li ma kellhomx evidenza minn qabel ta' mard tal-qalb (ara sezzjoni 4.4).

Varjetà kbira ta' problemi awtoimmunitarji u ta' problemi medjati mill-immunità kienu rrappurtati b'interferon alpha, u jinkludu disturbi tat-tirojde, *lupus erythematosus* sistemiku, artrite reumatika (għida jew taggrava), purpura idjopatika u tromboċitopenika trombocitika, vaskulite, u newropatiji li jinkludu mononewropatiji (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet tal-laboratorju klinikament sinifikanti, li l-aktar li jsehhu f'doži ta' aktar minn 10 miljun IU kuljum, jinkludu t-tnaqqis fl-għadd tal-granuloċiti u taċ-ċelluli bojod tad-demem; tnaqqis fil-livell tal-emoglobina u tal-għadd tal-plejtlits; židiet fil-livelli ta' alkaline phosphatase, LDH, krejatinina fis-serum u tan-nitroġenu tal-urea fis-serum. Panċitopenija moderata u li s-soltu tkun riversibbli kienet irrappurtata. Žieda fil-livelli ta' ALT/AST (SGPT/SGOT) fis-serum kienu nnutati bhala anormalità f'xi individwi mhux bl-epatite u wkoll f'xi pazjenti b'epatite B kronika li kkoinċidiet mat-tnehhija ta' DNAP virali.

Popolazzjoni tat-tfal u adolexxenti

Epatite Ċ Kronika - Terapija kombinata b'ribavirin

Fi provi kliniċi b'118-il tifel u tifla u adolexxenti (3 sa 16-il sena), 6 % waqqfu t-terapija minhabba reazzjonijiet avversi. B'mod ġenerali, il-profil ta' reazzjonijiet avversi fil-popolazzjoni limitata tat-tfal u adolexxenti kien jixbah lil dak tal-adulti, għalkemm hemm thassib speċifiku għat-tfal dwar l-

inibizzjoni tat-tkabbir, għax tnaqqis fil-percentile tat-tul (medja ta' tnaqqis tal-percentile ta' 9 fil-mija) u fil-percentile tal-piż (medja ta' tnaqqis tal-percentile ta' 13 fil-mija) ġew osservati waqt il-kura. Fil-5 snin ta' follow-up wara l-perjodu ta' kura, it-tfal kellhom medja ta' tul ta' 44th percentile, li kienet taht il-medjan tal-popolazzjoni normattiva u inqas mill-medja tat-tul tagħhom fil-linja bażi (48th percentile). Għoxrin (21 %) mis-97 tifel u tifla kellhom tnaqqis ta' > 15 percentile fit-tul tagħhom, li minnhom 10 mill-20 tifel u tifla kellhom tnaqqis ta' > 30 percentile fil-mija tnaqqis fil-percentile tat-tul tagħhom minn meta nbdiet il-kura sat-tmiem tal-follow-up fit-tul (sa 5 snin). It-tul finali bħala adulti kien disponibbli għal 14 minn dawk it-tfal u wera li 12 komplew juru defiċjenzi fit-tul > 15-il punt perċentwali, 10 sa 12-il sena wara t-tmiem tal-kura. Waqt terapija kombinata li damet sa 48 ġimgħa b'IntronA u ribavirin, ġiet osservata inibizzjoni tat-tkabbir dehret li f'xi pazjenti wasslet għal tnaqqis fit-tul finali bħala adulti. B'mod partikulari, tnaqqis fil-medja tal-percentile tat-tul mil-linja bażi sat-tmiem tal-follow-up fit-tul kien l-aktar prominenti fi tfal li kienu għadhom ma laħqux il-pubertà (ara sezzjoni 4.4).

Minbarra hekk, hsibijiet dwar suwiċidju jew attentati ta' suwiċidju kienu rrapportati aktar ta' spiss meta mqabbla ma' pazjenti adulti (2.4 % vs 1 %) waqt il-kura u fis-6 xhur tal-follow-up wara l-kura. Bhal f'pazjenti adulti, tfal u adolexxenti kellhom avvenimenti avversi psikjatriċi oħrajn (eż. dipressjoni, reazzjonijiet emozzjonali eċċessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata, u nġhas) (ara sezzjoni 4.4). Minbarra hekk, disturbi fis-sit mnejn tingħata l-injezzjoni, deni, anoressija, rimettar u reazzjonijiet emozzjonali eċċessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata sehhew aktar ta' spiss fi tfal u adolexxenti meta mqabbla ma' pazjenti adulti. Tibdil fid-doża kien mehtieg fi 30 % tal-pazjenti, bl-aktar mod komuni għal anemija u newtropenija.

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati f'**Tabella 2** huma bbażati fuq esperjenza minn żewġ provi kliniċi multicentriċi fuq tfal u adolexxenti. Fil-klassijiet tas-sistemi tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taht it-titli tal-frekwenza bl-użu tal-kategoriji li ġejjin: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitnizzlu skont is-serjetà ta' tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitnizzlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Tabella 2 Reazzjonijiet avversi rrapportati b' mod komuni hafna u komuni fi provi kliniċi fuq pazjenti tfal u adolexxenti kkurati b' IntronA f' kombinazzjoni ma' ribavirin	
Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet Avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet Komuni hafna: Komuni:	Infezzjoni virali, faringite Infezzjonijiet fungali, infezzjoni batterjali, infezzjoni pulmonari, otite medja, axxess fis-sniem, herpes simplex, infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina, gastroenterite
Neoplażmi benigni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi eċċi u polipi) Komuni:	Neoplażmu (mhux speċifikat)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika Komuni hafna: Komuni:	Anemija, newtropenija Tromboċitopenija, limfadenopatija
Disturbi fis-sistema endokrinarja Komuni hafna: Komuni:	Ipotijrojdiżmu ^s Ipertijrojdiżmu ^s , virilizmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni Komuni hafna: Komuni:	Anoressija Ipertrigliceridemija ^s , iperuricemija, zieda fl-aptit

Disturbi psikjatriċi^s Komuni ħafna: Komuni:	Dipressjoni, reazzjonijiet emozzjonali eċċessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata, nuqqas ta' rqaq Hsibijiet li tagħmel suwiċidju, reazzjoni aggressiva, konfużjoni, disturb fl-imġiba, aġitazzjoni, ħmar il-lejl, ansjetà, nervożità, disturb fl-irqad, holm anormali, apatija
Disturbi fis-sistema nervuża^s Komuni ħafna: Komuni:	Uġiġħ ta' ras, sturdament Iperkinesija, tregħid, disfonija, parasteżija, ipoasteżija, iperaesteżija, indeboliment tal-konċentrazzjoni, nġhas
Disturbi fl-ġhajnejn Komuni:	Konguntivite, uġiġħ fl-ġhajnejn, vista anormali, disturb fil-glandola tad-dmugh
Disturbi vaskulari Komuni:	Fwawar, pallidità
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali Komuni:	Dispneja, takipnea, epistassi, sogħla, kongestjoni fl-imnieher, irritazzjoni fl-imnieher, rinorrea, ġhatis
Disturbi gastro-intestinali Komuni ħafna: Komuni:	Dijarea, rimettar, tqalligh, uġiġħ fl-addome Ulċera fil-ħalq, stomatite ulċerattiva, stomatite, uġiġħ fil-parti tal-lemm ta' fuq, dispepsja, glossite, rifluss gastroesofagali, disturb fir-rektum, disturb gastrointestinali, stitikezza, ippurgar maħlul, uġiġħ fis-sniem, disturb fis-sniem
Disturbi fil-fwied u fil-marrara Komuni:	Funzjoni epatika anormali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda Komuni ħafna: Komuni:	Alopecija, raxx Reazzjoni ta' fotosensittività, raxx makulopapulari, ekżema, akne, disturb fil-ġilda, disturb fid-dwiefer, tibdil fil-lewn tal-ġilda, ħakk, ġilda xotta, ħmura, tbengil, żieda fl-ġharaq
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi Komuni ħafna:	Artralġja, mijalġja, uġiġħ muskolskelettriku
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka Komuni:	Enurezi, disturbi tal-awrina, inkontinenza tal-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider Komuni:	<u>Nisa:</u> amenorrea, menorraġja, disturbi mestrwali, disturbi fil-vaġina <u>Rġiel:</u> uġiġħ fit-testikoli
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata Komuni ħafna: Komuni:	Infjammazzjoni tas-sit mnejn tingħata l-injezzjoni, reazzjoni tas-sit mnejn tingħata l-injezzjoni, għeja, tregħid, deni ^s , sintomi bħal tal-influenza ^s , thossok ma tiflahx, irritabilità Uġiġħ fis-sider, astenja, edima, uġiġħ tas-sit mnejn tingħata l-injezzjoni

Investigazzjonijiet Komuni ħafna:	Tnaqqis fir-rata ta' tkabbir (tnaqqis fit-tul u/jew piż għall-età tal-individwu) §
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura Komuni:	Laċerazzjoni tal-ġilda

§ Ara sezzjoni 4.4

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#)

4.9 Doża eċċessiva

Ma kien irrappurtat l-ebda każ ta' doża eċċessiva li wassal għal manifestazzjonijiet kliniċi akuti. Madankollu, bħal kwalunkwe kompost farmakoloġikament attiv, huwa indikat li tinghata kura sintomatika b' monitoraġġi frekwenti tas-sinjali vitali u osservazzjoni mill-qrib tal-pazjent.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: interferon alfa-2b, Kodiċi ATC: L03A B05

IntronA huwa formulazzjoni sterili u stabbli ta' interferon alfa-2b ippurifikat sa grad għoli ħafna magħmul b'tekniki ta' DNA rikombinanti. Interferon alfa-2b rikombinanti huwa proteina li tinhall fl-ilma u għandu piż molekulari ta' madwar 19,300 dalton. Huwa jinkiseb minn klonu ta' *E. coli*, li għandu go fih ibridu plażmidu magħmul ġenetikament li hu mdawwar ma' ġene ta' interferon alfa-2b minn lewkoċiti umani.

L-attività ta' IntronA hija espressa f' termini ta' IU, b' 1 mg ta' proteina ta' interferon alfa-2b rikombinanti li tikkorrispondi għal 2.6×10^8 IU. L-Unitajiet Internazzjonali huma stabbiliti bil-paragun bejn l-attività ta' interferon alfa-2b rikombinanti u l-attività tal-preparazzjoni ta' referenza internazzjonali ta' interferon tal-lewkoċiti tal-bniedem stabbilita mill-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa.

L-interferoni huma familja ta' molekuli zġhar ta' proteina b'piżijiet molekulari ta' madwar 15,000 sa 21,000 dalton. Dawn ikunu magħmula u mnixxija miċ-ċelluli b'rispons għal infezzjonijiet virali jew għal indutturi sintetiċi u bijoloġiċi varji. Kienu identifikati tliet klassijiet ewlenin ta' interferoni: alpha, beta u gamma. Dawn it-tliet klassijiet ewlenin fihom infushom mhumie x omoġeni u jista' jkun fihom diversi speċi molekulari differenti ta' interferon. Kienu identifikati aktar minn 14-il interferon alpha umani ġenetikament distinti. IntronA kien ikklassifikat bħala interferon alfa-2b rikombinanti.

L-interferoni jwettqu l-attivitàjiet ċellulari tagħhom billi jeħlu ma' riċetturi speċifiċi tal-membrana fuq il-wiċċ taċ-ċellula. Ir-riċetturi ta' interferon uman, kif iżolati minn ċelluli limfoblastojdi (Daudi) tal-bniedem, jidhru li huma proteini asimmetriċi ħafna. Huma juru selettività għal interferoni tal-bniedem iżda mhux għal dawk li ġejjin mill-ġrieden, u dan jissuġġerixxi speċifiċità għall-ispeċi. Studji b'interferoni ohra wrew speċifiċità għall-ispeċi. Madankollu, ċerti speċi ta' xadini, eż. ix-xadini tar-razza rhesus, huma suxxettibbli għal stimolazzjoni farmakodinamika meta jkunu esposti għal interferoni umani ta' tip 1.

Ir-riżultati ta' diversi studji jissuġġerixxu li, għaladarba jeħel mal-membrana taċ-ċellula, interferon jagħti bidu għal sekwenza kumplessa ta' avvenimenti intraċellulari li jinkludu l-induzzjoni ta' ċerti

enzimi. Huwa maħsub li dan il-proċess huwa responsabbli, għall-inqas parzjalment, għad-diversi risponsi ċellulari għal interferon, fosthom l-inibizzjoni tar-replikazzjoni tal-virus f' ċelluli infettati minn virus, it-trażżin tal-proliferazzjoni taċ-ċelluli u attivitajiet immunomodulattivi bħal ma huma l-attività fagoċitika tal-makrofaġi u ż-żieda taċ-ċitotossicità speċifika tal-limfoċiti għaċ-ċelluli fil-mira. Kwalunkwe waħda minn dawn l-attivitajiet, jew kollha kemm huma, jistgħu jikkontribwixxu għall-effetti terapewtiċi ta' interferon.

Interferon alfa-2b rikombinanti wera effetti antiproliferattivi fi studji fejn intużaw kemm sistemi ta' kultura ta' ċelluli umani kif ukoll tal-annimali kif ukoll xenografts ta' tumur uman fl-annimali. Huwa wera attività immunomodulatorja sinifikattiva *in vitro*.

Interferon alfa-2b rikombinanti jinibixxi wkoll ir-replikazzjoni virali *in vitro* u *in vivo*. Għalkemm il-mod eżatt ta' azzjoni antivirali ta' interferon alfa-2b rikombinanti mhuwiex magħruf, jidher li dan jibdel il-metaboliżmu taċ-ċellula ospitu. Din l-azzjoni tinibixxi r-replikazzjoni virali jew jekk ir-replikazzjoni sseħh, il-virjoni proġeni ma jkunux jistgħu joħorġu miċ-ċellula.

Epatite B kronika

L-esperjenza klinika attwali f'pazjenti li jibqgħu fuq interferon alfa-2b għal 4 sa 6 xhur tindika li t-terapija tista' tipproduċi l-eliminazzjoni tal-HBV-DNA fis-serum. Kien osservat li jib fl-istologija tal-fwied. F'pazjenti adulti bi tnaqqis ta' HBeAg u ta' HBV-DNA, kien osservat tnaqqis sinifikattiv fil-morbidità u fil-mortalità.

Interferon alfa-2b (6 MIU/m² tliet darbiet fil-ġimgħa għal 6 xhur) ingħata lil tfal b'epatite B attiva kronika. Minhabba difett fil-metodoloġija, l-effettività ma setgħetx tkun murija. Barra dan, it-tfal ikkurati b'interferon alfa-2b kellhom rata mnaqqsa ta' tkabbir u kienu osservati xi każijiet ta' dipressjoni.

Epatite C kronika f'pazjenti adulti

F'pazjenti adulti li jkunu qed jirċievu interferon f'kombinazzjoni ma' ribavirin, ir-rata ta' rispons sostnut li nkisbet hija ta' 47 %. Effikaċja superjuri ntweriet bil-kombinazzjoni ta' interferon pegilat ma' ribavirin (rata ta' rispons sostnut ta' 61 % inkisbet fi studju li sar fuq pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat b'doża ta' ribavirin ta' > 10.6 mg/kg, p < 0.01).

IntronA waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ribavirin kien studjat f'4 provi kliniċi ta' Fażi III li fihom il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali f'2,552 pazjent b'epatite C kronika li qatt ma ħadu interferon fil-passat. Il-provi qabblu l-effikaċja ta' IntronA użat waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ribavirin. L-effikaċja kienet definita bħala rispons viroloġiku sostnut, 6 xhur wara t-tmiem tal-kura. Il-pazjenti eligibbli għal dawn il-provi kellhom epatite C kronika kkonfermata minn assaġġ pożittiv (>100 kopja/mL) tar-reazzjoni katina ta' polimerase (PCR) HCV-RNA, bijopsija tal-fwied konsistenti ma' dijanjosi istoloġika ta' epatite kronika bla ebda kawża oħra għall-epatite kronika, u ALT anormali fis-serum.

IntronA ingħata f'doża ta' 3 MIU tliet darbiet fil-ġimgħa bħala monoterapija jew f'kombinazzjoni ma' ribavirin. Il-maġġoranza tal-pazjenti f'dawn il-provi kliniċi kienu kkurtati għal sena. Il-pazjenti kollha kienu segwiti għal 6 xhur addizzjonali wara t-tmiem tal-kura biex ikun determinat ir-rispons viroloġiku sostnut. Ir-rati ta' rispons viroloġiku sostnut għall-gruppi ta' kura kkurati għal sena b'IntronA waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ribavirin (minn żewġ studji) huma murija f'**Tabella 3**.

L-għoti flimkien ta' IntronA ma' ribavirin zied l-effikaċja ta' IntronA f'pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat b'mill-inqas bid-doppju għall-kura ta' epatite C kronika. Ġenotip ta' HCV u l-ammont virali fil-linja bazi huma fatturi ta' pronjości li huma magħrufin li jaffettwaw ir-rati ta' rispons. Iż-żieda fir-rata ta' rispons għall-kombinazzjoni ta' IntronA + ribavirin, imqabbla ma' IntronA waħdu, tinzamm fis-sottogruppi kollha. Il-benefiċċju relattiv tat-terapija kombinata b'IntronA + ribavirin hi b'mod partikulari sinifikattiva fis-sottogrupp ta' pazjenti li huma l-aktar diffiċli biex ikunu kkurati (ġenotip 1 u ammont għoli ta' virus) (**Tabella 3**).

Ir-rati ta' rispons f'dawn il-provi żdiedu meta l-pazjenti kienu konformi mal-kura. Irrispettivament mill-ġenotip, il-pazjenti li rċewu IntronA f'kombinazzjoni ma' ribavirin u rċewu $\geq 80\%$ tal-kura tagħhom kellhom rispons sostnut oghla 6 xhur wara sena ta' kura minn dawk li ħadu $< 80\%$ tal-kura tagħhom (56 % vs. 32 % fil-prova C/I98-580).

Tabella 3 Rati ta' rispons viroloġiku sostnut b'IntronA + ribavirin (sena waħda ta' kura) skont il-ġenotip u l-ammont virali			
Ġenotip ta' HCV	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Il-Ġenotipi Kollha	16 %	41 %	47 %
Ġenotip 1	9 %	29 %	33 %
Ġenotip 1 ≤ 2 miljun kopja/mL	25 %	33 %	45 %
Ġenotip 1 > 2 miljun kopja/mL	3 %	27 %	29 %
Ġenotip 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MIU 3 darbiet fil-ġimgħa)

I/R IntronA (3 MIU 3 darbiet fil-ġimgħa) + ribavirin (1,000/1,200 mg/jum)

Pazjenti koinfettati b'HCV/HIV

Saru żewġ provi f'pazjenti koinfettati b'HIV u HCV. B'mod globali, fiż-żewġ studji, il-pazjenti li rċewu IntronA flimkien ma' ribavirin, kellhom anqas ċans li jirrispondu minn pazjenti li rċewu interferon alfa-2b pegilat flimkien ma' ribavirin. Ir-rispons għall-kura f'dawn iż-żewġ provi qed jidher f'**Tabella 4**. Studju 1 (RIBAVIC; P01017) kien studju li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, multicentriku li ingaġġa 412-il pazjent adult li ma kinux ingħataw kura fil-passat b'epatite Ċ kronika li kienu koinfettati b'HIV. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu jew interferon alfa-2b pegilat (1.5 µg/kg/ġimgħa) flimkien ma' ribavirin (800 mg/jum) jew inkella IntronA (3 MIU TIW) flimkien ma' ribavirin (800 mg/jum) għal 48 ġimgħa b'perjodu ta' follow-up ta' 6 xhur. Studju 2 (P02080) kien studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, b'ċentru wiehed li rreġistra 95 pazjent adult li ma kinux ingħataw kura fil-passat, b'epatite Ċ kronika li kienu koinfettati b'HIV. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali sabiex jirċievu interferon alfa-2b pegilat (100 jew 150 µg/ġimgħa skont il-piż) flimkien ma' ribavirin (800-1,200 mg/jum skont il-piż) jew IntronA (3 MIU TIW) flimkien ma' ribavirin (800 mg-1,200 mg/jum skont il-piż). It-terapija damet 48 ġimgħa b'perjodu ta' follow-up ta' 6 xhur hlief għall-pazjenti li kienu infettati b'ġenotipi 2 jew 3 u ammont virali ta' $< 800,000$ IU/mL (Amplicor) li kienu kkurati għal 24 ġimgħa b'perjodu ta' 6 xhur follow-up.

Tabella 4 Rispons viroloġiku sostnut ibbażat fuq il-ġenotip wara IntronA f'kombinazzjoni ma' ribavirin kontra interferon alfa-2b pegilat flimkien ma' ribavirin f'pazjenti koinfettati b'HCV/HIV						
	Studju 1¹			Studju 2²		
	interferon alfa-2b pegilat (1.5 µg/kg/ġimgha) + ribavirin (800 mg)	IntronA (3 MIU TIW) + ribavirin (800 mg)	Valur p ^a	interferon alfa-2b pegilat (100 jew 150 ^c µg/ġimgha) + ribavirin (800-1,200 mg) ^d	IntronA (3 MIU TIW) + ribavirin (800-1,200 mg) ^d	Valur p ^b
Kollha	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0.047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0.017
Ġenotip 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0.006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0.007
Ġenotip 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0.88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0.730

MIU = miljun unità internazzjonali; TIW = tliet darbiet fil-ġimgha.

a: valur p ibbażat fuq test *Cochran-Mantel Haenszel Chi square*.

b: valur p ibbażat fuq it-test *chi-square*.

c: individwi < 75 kg irċiew 100 µg/ġimgha ta' interferon alfa-2b pegilat u individwi ≥ 75 kg irċiew 150 µg/ġimgha ta' interferon alfa-2b pegilat.

d: dożi ta' ribavirin kien 800 mg għal pazjenti < 60 kg, 1,000 mg għal pazjenti li jżnu 60-75 kg, u 1,200 mg għal pazjenti li jżnu > 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.

Pazjenti li jirkadu

Total ta' 345 pazjent ta' interferon alpha li rkadew kienu kkurati f'żewġ provi kliniċi b'monoterapija ta' IntronA jew flimkien ma' ribavirin. F'dawn il-pazjenti, iż-żieda ta' ribavirin ma' IntronA żiedet b'sa 10 darbiet l-effettività ta' IntronA użat waħdu fil-kura ta' epatite Ċ kronika (48.6 % vs. 4.7 %). Dan it-titjib fl-effikaċja kien jinkludi t-tnaqqis ta' HCV fis-serum (< 100 kopja/mL bil-PCR), titjib fl-infjammazzjoni epatika, u normalizzazzjoni tal-ALT, u kien sostnut meta tkejjel 6 xhur wara t-tmiem tal-kura.

Dejta dwar l-effikaċja fit-tul ta' żmien

Fi studju kbir, 1,071 pazjent ġew irreġistrati wara kura fi studju b'interferon alfa-2b mhux pegilat jew b'interferon alfa-2b mhux pegilat/ribavirin sabiex jiġi evalwat kemm idum ir-rispons viroloġiku sostnut u jiġi evalwat l-impatt ta' negattività virali kontinwa fuq ir-riżultati kliniċi. 462 pazjent lestew mill-anqas 5 snin ta' follow-up fit-tul u 12 biss minn dawk li wrew rispons sostnut minn 492 pazjent irkadew waqt dan l-istudju.

L-istima Kaplan-Meier għal rispons sostnut fuq 5 snin għall-pazjenti kollha huwa 97 % b'Intervall ta' Kunfidenza ta' 95 % ta' [95 %, 99 %].

SVR wara l-kura ta' HCV kronika b'interferon alfa-2b mhux pegilat (b'ribavirin jew minghajru) jirriżulta fi tnehhija fit-tul tal-virus li wasslet għal riżoluzzjoni tal-infezzjoni epatika u 'fejqa' kliniku minn HCV kronika. Madankollu, dan ma jipprekludix li jkun hemm avvenimenti epatiċi f'pazjenti li jkollhom ċirrozi (inkluz epatokarċinoma).

Epatite Ċ kronika fil-popolazzjoni ta' tfal u adolexxenti

Tliet provi kliniċi saru fuq tfal u adolexxenti; tnejn b'interferon standard u ribavirin u wieħed b'interferon pegilat u ribavirin. Pazjenti li rċiew IntronA ma' ribavirin kellom anqas probabbiltà li jkollhom rispons minn pazjenti li rċiew interferon pegilat alfa-2b u ribavirin.

Tfal u adolexxenti minn 3 sa 16-il sena b'epatite Ċ kronika kumpensata u HCV-RNA li jista' jitkejjel (evalwat minn laboratorju ċentrali b'assaġġ ta' RT-PCR ibbażat fuq riċerka) ġew irreġistrati f'żewġ provi multiċentriċi u rċiew IntronA 3 MIU/m² 3 darbiet fil-ġimgha ma' ribavirin 15 mg/kg kuljum

għal sena, segwiti minn 6 xhur ta' follow-up wara l-kura. Total ta' 118-il pazjent ġew irregistrati: 57 % irġiel, 80 % Kawkasi, u 78 % b'ġenotip 1, 64 % li kellhom ≤ 12 -il sena. Il-popolazzjoni rreġistrata kienet fil-parti l-kbira tikkonsisti minn tfal b'epatite Ċ ħafifa sa moderata. Fiz-żewġ provi multiċentriċi, ir-rati ta' rispons viroloġiku sostnut fit-tfal u adolexxenti kienu simili għal dawk fl-adulti. Minhabba nuqqas ta' dejta f'dawn iż-żewġ provi multiċentriċi għal tfal bi progressjoni severa tal-marda, u l-potenzjal għal effetti mhux mixtieqa, il-benefiċċju/riskju tal-kombinazzjoni ta' ribavirin u interferon alfa-2b għandha tiġi kkunsidrata bl-attenzjoni f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4 u 4.8).

Sommarju tar-riżultati tal-istudju qiegħed f'**Tabella 5**

Tabella 5 Rispons viroloġiku sostnut fi tfal u adolexxenti li ma kinux ikkurati qabel.	
	IntronA 3 MIU/m² 3 darbiet fil-ġimgħa ribavirin 15 mg/kg/jum
Rispons Globali ^a (n=118)	54 (46 %)*
Ġenotip 1 (n=92)	33 (36 %)*
Ġenotip 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Numru (%) ta' pazjenti

^aDefinit bħala HCV-RNA taht il-limitu li jista' jitkejjel b'assaġġ RT-PCR ibbażat fuq riċerka fl-aħħar tal-kura u waqt il-perjodu ta' follow-up

Dejta dwar l-effikaċja fit-tul ta' żmien

Fi studju follow-up li dam ta' hames snin, osservazzjonali, 97 pazjent pedjatriku b'epatite Ċ kronika kienu rreġistrati wara kura fil-provi multiċentriċi bi standard interferon. Sebghin fil-mija (68/97) tal-individwi kollha rreġistrati temmew dan l-istudju li minnhom 75 % (42/56) kellhom rispons sostnut. L-għan tal-istudju kien sabiex tiġi evalwata l-durabilità tar-rispons viroloġiku sostnut (SVR) kull sena u sabiex ikun evalwat l-impatt tan-negattività virali kontinwa fuq ir-riżultati kliniċi għal pazjenti li kellhom rispons sostnut wara 24 ġimgħa ta' kura tal-kura ta' 48 ġimgħa b'interferon alfa-2b u ribavirin. L-individwi pedjatriċi kollha hlief għal wiehed baqgħu b'rispons viroloġiku sostnut waqt il-perjodu ta' follow-up fit-tul wara li temmew il-kura b'interferon alfa-2b flimkien ma' ribavirin. L-istima Kaplan-Meier għar-rispons sostnut kontinwu fuq 5 snin huwa 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] għal pazjenti pedjatriċi kkurati b'interferon alfa-2b u ribavirin. Minbarra hekk, 98 % (51/52) b'livelli ALT normali fil-ġimgħa ta' follow-up 24 żammew livelli normali ta' ALT sa l-aħħar viżta tagħhom. SVR wara kura ta' HCV kroniku b'interferon alfa-2b mhux pegilat ma' ribavirin irriżulta fi tneħħija fit-tul tal-virus li wasslet għall-fejtan tal-infezzjoni epatika u 'kura' klinika minn HCV kronika. Madankollu dan ma jipprekludix l-okkorrenza ta' avvenimenti epatiċi f'pazjenti b'ċirrozi (inkluża epatokarċinoma).

Riżultati mill-prova klinika li saret b'interferon alfa-2b pegilat u ribavirin

Fi prova multiċentrika, tfal u adolexxenti 3 sa 17-il sena b'epatite Ċ kronika kumpensata u HCV-RNA li jista' jitkejjel kienu kkurati b'peginterferon alfa-2b pegilat 60 µg/m² flimkien ma' ribavirin 15 mg/kg kuljum darba fil-ġimgħa għal 24 jew 48 ġimgħa, skont il-ġenotip tal-HCV u l-ammont virali fil-linja bażi. Il-pazjenti kollha kellhom jiġu segwiti għal 24 ġimgħa wara l-kura. Total ta' 107 pazjent irċievew kura li minnhom 52 % kienu nisa, 89 % Kawkasi, 67 % b'HCV Ġenotip 1 u 63 % li kellhom < 12 -il sena. Il-popolazzjoni li ġiet irreġistrata kienet tikkonsisti l-aktar fi tfal b'epatite Ċ ħafifa sa moderata. Minhabba nuqqas ta' dejta fi tfal bi progressjoni severa tal-marda, u l-potenzjal għal effetti mhux mixtieqa, il-benefiċċju/riskju tal-kombinazzjoni ta' peginterferon alfa-2b ma' ribavirin jehtieg li jiġi kkunsidrat b'attenzjoni f'din il-popolazzjoni (ara l-SPC ta' peginterferon alfa-2b u ribavirin, sezzjoni 4.4). Ir-riżultati tal-istudju jidhru fil-qosor f'**Tabella 6**.

Tabella 6 Rati ta' rispons viroloġiku sostnut ($n^{a,b}$ (%)) fi tfal u adolexxenti li ma kinux ikkurati qabel skont il-ġenotip u tul tal-kura – L-individwi kollha $n = 107$		
	24 ġimgha	48 ġimgha
Ġenotipi kollha	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Ġenotip 1	-	38/72 (53 %)
Ġenotip 2	14/15 (93 %)	-
Ġenotip 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Ġenotip 4	-	4/5 (80 %)

a: Rispons għall-kura kien definit bħala HCV-RNA li ma jistax jitkejjel wara 24 ġimgha wara l-kura, bil-limitu t'isfel li jista' jitkejjel = 125 IU/mL.

b: n = numru ta' dawkl li kellhom rispons/numru ta' individwi b'ġenotip speċifiku, u t-tul ta' kura li ġie assenjat.

c: Pazjenti b'ġenotip 3 u ammont virali baxx ($< 600,000$ IU/mL) kellhom jirċievu 24 ġimgha ta' kura filwaqt li dawkl b'ġenotip 3 u ammont virali għoli ($\geq 600,000$ IU/mL) kellhom jirċievu 48 ġimgha ta' kura.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' IntronA kienet studjata f'voluntiera b'saħħithom wara dozi waħidhom ta' 5 miljun IU/m² mogħtija taħt il-ġilda, 10 miljun IU mogħtija taħt il-ġilda, 5 miljun IU/m² mogħtija ġol-muskoli u bħala infużjoni ta' 30 minuta ġol-vina. Il-konċentrazzjonijiet medji ta' interferon fis-serum wara l-injezzjonijiet taħt il-ġilda u ġol-muskoli kienu komparabbli. Is- C_{max} intlaħqet minn tlieta sa 12-il siegħa wara d-doża l-baxxa u minn sitta sa tmien siegħat wara d-doża l-għolja. Il-half lives tal-eliminazzjoni tal-injezzjonijiet ta' interferon kienu ta' madwar sagħtejn sa tliet siegħat, u sitta sa seba' siegħat, rispettivament. Il-livelli fis-serum kienu inqas mil-limitu li jistgħu jitkejlu 16 u 24 siegħa, rispettivament, wara l-injezzjoni. Kemm l-ghoti taħt il-ġilda kif ukoll dak ġol-muskoli rriżultaw f'bijodisponibilità ta' aktar minn 100 %.

Wara l-ghoti ġol-vina, il-livelli ta' interferon fis-serum laħqu l-ogħla livell (135 sa 273 IU/mL) sat-tmien tal-infużjoni, imbagħad naqsu b'rata ftit aktar mghaġġla milli wara l-ghoti tal-prodott mediċinali taħt il-ġilda jew ġol-muskoli, u ma setghux jitkejlu aktar erba' siegħat wara l-infużjoni. Il-half life tal-eliminazzjoni kienet ta' madwar sagħtejn.

Il-livelli ta' interferon fl-awrina kienu taħt il-limitu li jista' jitkejjel wara kull waħda mit-tliet rotot tal-ghoti.

Fi provi kliniċi mmonitorjati ta' Schering-Plough, assaġġi ta' fatturi li jinnewtralizzaw interferon saru fuq kampjuni tas-serum ta' pazjenti li rċievu IntronA. Il-fatturi li jinnewtralizzaw interferon huma antikorpi li jinnewtralizzaw l-attività antivirali ta' interferon. L-inċidenza klinika ta' fatturi newtralizzanti li jżviluppaw fil-pazjenti bil-kanċer ikkurati sistemikament hi ta' 2.9 % u ta' 6.2 % fil-pazjenti b'epatite kronika. It-titres li jistgħu jitkejlu kienu baxxi kważi fil-każijiet kollha, u ma kinux assoċjati regolarment ma' telf ta' rispons jew ma' xi fenomenu awtoimmuni ieħor. F'pazjenti b'epatite, l-ebda telf ta' rispons ma' kien osservat, milli jidher minhabba t-titres baxxi.

Popolazzjoni tat-tfal u adolexxenti

Il-propjetajiet tal-farmakokinetika ta' dozi multipli għal injezzjoni ta' IntronA u kapsuli ta' ribavirin fi tfal u adolexxenti b'epatite C kronika, li kellhom bejn 5 u 16-il sena, qed jintwerew fil-qosor f'**Tabella 7**. Il-farmakokinetika ta' IntronA u ribavirin (normalizzat għad-doża) huma simili fl-adulti u tfal jew adolexxenti.

Tabella 7 Medja (% CV) tal-parametri farmakokinetiċi ta' doži multipli għal IntronA u kapsuli ta' ribavirin meta jingħataw lil tfal jew adolexxenti b'epatite Ċ kronika		
Parametru	Ribavirin 15 mg/kg/jum bhala 2 doži diviżi (n = 17)	IntronA 3 MIU/m ² 3 darbiet fil-gimgha (n = 54)
T _{max} (hr)	1.9 (83)	5.9 (36)
C _{max} (ng/mL)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Tneħħija apparenti L/siegħa/kg	0.27 (27)	Ma sarx

*AUC₁₂ (ng.hr/mL) għal ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/mL) għal IntronA

Trasferiment fil-fluwidu seminali

Kien studjat it-trasferiment seminali ta' ribavirin. Il-konċentrazzjoni ta' ribavirin fil-fluwidu seminali huwa madwar darbejn oghla meta mqabbel mas-serum. Madankollu, l-esponiment sistemiku għal ribavirin ta' siehba femminili wara kopulazzjoni sesswali ma' pazjent ikkurat kien stmat u jibqa' estremament limitat meta mqabbel mal-konċentrazzjoni terapewtika ta' ribavirin fil-plazma.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Għalkemm interferon hu ġeneralment rikonoxxut li huwa speċifiku għall-ispeċi, saru studji dwar it-tossicità fuq l-annimali. Injezzjonijiet ta' interferon alfa-2b rikombinanti uman għal sa tliet xhur ma wrew l-ebda evidenza ta' tossicità fil-ġrieden, fil-firien u fil-fniek. Dożaġġ ta' kuljum ta' 20 x 10⁶ IU/kg/jum għal 3 xhur mogħtija lil xadini tar-razza cynomolgus ma kkawża l-ebda tossicità importanti. It-tossicità ntweriet fix-xadini li ngħataw 100 x 10⁶ IU/kg/jum għal 3 xhur.

Fi studji dwar l-użu ta' interferon fi primati mhux umani, anormalitajiet taċ-ċiklu mestrwali kienu osservati (ara sezzjoni 4.4).

Ir-riżultati ta' studji dwar ir-riproduzzjoni fil-annimali jindikaw li interferon alfa-2b rikombinanti ma kienx teratoġeniku fil-firien jew fil-fniek, u lanqas ma kellu xi effett avvers fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp tal-fetu jew fuq il-kapaċità riproduttiva tal-frieħ ta' firien li rċievw il-kura. Interferon alfa-2b intwera li għandu effetti li jwasslu għal abort fil-*Macaca mulatta* (xadini tar-razza rhesus) b'doża ta' 90 u 180 darba iktar minn dik rakkomandata ta' 2 miljun IU/m² ġol-muskoli jew taħt il-ġilda. L-abort kien osservat fil-kategoriji kollha tad-doži (7.5 miljun, 15-il miljun u 30 miljun IU/kg), u kien statistikament sinifikanti meta mqabbel mal-kontroll fil-gruppi tad-doża medja u ta' dik għolja (li tikkorrispondi għal 90 u 180 darba tad-doża rakkomandata ta' 2 miljun IU/m² ġol-muskoli jew taħt il-ġilda). Doži għoljin ta' forom oħra ta' interferoni alpha u beta huma magħrufa li jipproduċu effetti relatati mad-doża li jwaqqfu l-ovulazzjoni u li jwasslu għal abort fix-xadini tar-razza rhesus.

Studji dwar il-mutaġenicità b'interferon alfa-2b ma wrew ebda avvenimenti avversi.

IntronA ma' ribavirin

Ma sarux studji f'annimali ġuvenili sabiex jiġu eżaminati l-effetti tal-kura b'interferon alfa-2b fuq it-tkabbir, żvilupp, maturazzjoni sesswali, u mġiba. Riżultati ta' qabel l-użu kliniku dwar it-tossicità wrew tnaqqis żgħir, relatat mad-doża, fit-tkabbir ġenerali ta' firien tat-twelid li ingħataw doża ta' ribavirin (ara sezzjoni 5.3 tal-SPC ta' Rebetol jekk IntronA ikun ser jingħata ma' ribavirin).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Disodium phosphate anhydrous
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Edetate disodium

Sodium chloride
M-cresol
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f' sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

18-il xahar.

Fil-perjodu ta' qabel ma jiskadi, għal skopijiet ta' trasport, is-soluzzjoni tista' tinżamm f'temperatura ta' 25°C jew anqas għal perjodu ta' mhux aktar minn sebat ijiem qabel l-użu. IntronA jista' jitpoġġa lura fil-frigġ fi kwalunkwe hin f'dawn is-sebat ijiem. Jekk il-prodott ma jintużax matul dawn is-sebat ijiem, ma jistax jitpoġġa lura fil-frigġ għal perjodu ġdid ta' hażna u għandu jintrema.

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen fi frigġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara l-ewwel ftuħ tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Soluzzjoni ta' 0.5 mL (li tikkorrispondi għal 3 MIU) miżmuma f'kunjett b'doża waħda (ħġieg ta' tip I) b'tapp (lasktu tal-halobutyl) f'sigill flip-off (aluminju) b'bonnet (polypropylene).

Daqsijiet ta' pakketti ta' 1.

IntronA jiġi b'ħala:

- Pakkett ta' 1 kunjett
- Pakkett ta' 1 kunjett, 1 siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 1 labra għall-injezzjoni u 1 tajjara għat-tindif
- Pakkett ta' 6 kunjetti, 6 siringi għall-injezzjonijiet ta' 1 mL, 6 labar għall-injezzjoni u 6 tajjar għat-tindif
- Pakkett ta' 12-il kunjett, 12-il siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 12-il labra għall-injezzjoni u 12-il tajjara għat-tindif

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Mhux il-forom kollha tad-dożi u qawwiet huma adattati għal xi indikazzjonijiet. Jekk jogħġbok kun żgur li tagħżel il-forma tad-doża u qawwa adattati.

IntronA, soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni, jista' jkun injettat immedjatement wara li jingibdu d-dożi adattati mill-kunjett b'siringa tal-injezzjoni sterili.

Istruzzjonijiet dettaljati dwar l-użu għal taħt il-ġilda tal-prodott huma pprovduti mal-fuljett ta' tagħrif (irreferi għal "Kif tinjetta lilek innifsek b'IntronA").

Preparazzjoni ta' IntronA għal infużjoni fil-vini: L-infużjoni għandha tkun ippreparata immedjatement qabel l-użu. Jista' jintuża kull daqs ta' kunjett biex titkejjel id-doża meħtieġa; madankollu, il-koncentrazzjoni finali ta' interferon fis-soluzzjoni ta' sodium chloride ma' tistax tkun inqas minn 0.3 miljun IU/mL. Id-doża adattata ta' IntronA tingibed mill-kunjett/i, tizdied ma' 50 mL ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride soluzzjoni għall-injezzjoni f'borża tal-PVC jew fi flixkun tal-ħġieg għall-użu ġol-vini, u tingħata fuq medda ta' 20 minuta.

L-ebda prodott mediċinali iehor m'ghandu jinghata fl-istess hin mal-infużjoni ta' IntronA.

Bhal fil-każ tal-prodotti mediċinali parenterali kollha, IntronA, soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni, għandha tiġi eżaminata għal xi frak u għal tibdil fil-kulur qabel tinghata. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara u bla kulur.

Kwalunkwe prodott mediċinali li ma jintużax għandu jintrema wara li titwaqqaf id-doża kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 9 ta' Marzu 2000
Data tal-aħħar tiġdid: 9 ta' Marzu 2010

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

IntronA 5 miljun IU/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wiehed ta' soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni fil 5 miljun IU ta' interferon alfa-2b rikombinanti magħmul fl-*E. coli* bit-teknoloġija ta' DNA rikombinanti, go 0.5 mL ta' soluzzjoni.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni.
Soluzzjoni ċara u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Epatite B kronika

Il-kura ta' pazjenti adulti li għandhom l-epatite B kronika assoċjata ma' evidenza ta' replikazzjoni virali tal-epatite B (preżenza ta' DNA tal-virus tal-epatite B (HBV-DNA) u antiġen tal-epatite B (HBeAg), alanine aminotransferase (ALT) għoli u infjammazzjoni u/jew fibrozi attiva fil-fwied li tkun ikkonfermata b'mod istoloġiku.

Epatite Ċ kronika

Qabel tibda l-kura b'IntronA, għandhom jiġu kkunsidrati r-riżultati mill-provi kliniċi li jqabblu IntronA ma' interferon pegilat (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti adulti

IntronA huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti li għandhom l-epatite Ċ kronika u għandhom transaminases għoljin mingħajr dikompensazzjoni tal-fwied u li huma pożittivi għall-RNA tal-virus tal-epatite Ċ (HCV-RNA) (ara sezzjoni 4.4).

L-aħjar mod kif tuża IntronA f'din l-indikazzjoni huwa flimkien ma' ribavirin.

Tfal minn 3 snin 'l fuq u adolexxenti

IntronA huwa indikat biex jintuża, f'kors ta' kombinazzjoni ma' ribavirin, għall-kura ta' tfal minn 3 snin 'l fuq u adolexxenti, li għandhom epatite Ċ kronika, li ma gietx ikkurata qabel, mingħajr dikompensazzjoni tal-fwied, u li huma pożittivi għall-HCV-RNA.

Meta tkun qed tittiehed id-deċiżjoni biex il-kura tiġi differita sakemm isiru adulti, huwa importanti li jkun ikkunsidrat il-fatt li l-kura kombinata ikkawżat inibizzjoni tat-tkabbir li f'xi pazjenti wasslet għal tnaqqis fit-tul finali bħala adulti. Id-deċiżjoni jekk għandhiex tingħata l-kura għandha tittiehed skont il-każ (ara sezzjoni 4.4).

Lewkimja tal-hairy cell

Il-kura ta' pazjenti bil-lewkimja tal-Hairy cell.

Lewkimja tal-mudullun kronika

Monoterapija

Kura ta' pazjenti adulti bil-kromosoma ta' Philadelphia jew lewkimja kronika majeloġena pożittiva għat-traslokazzjoni bcr/abl.

L-esperjenza klinika tindika li rispons maġġuri/minuri ematoloġiku u ċitoġenetiku jista' jinkiseb fil-maġġoranza tal-pazjenti kkurati. Rispons ċitoġenetiku maġġuri huwa definit bħala < 34 % ċelluli Ph+ lewkimici fil-mudullun, filwaqt li rispons minuri huwa ≥ 34 %, iżda < 90 % ċelluli Ph+ fil-mudullun.

Terapija kombinata

Il-kombinazzjoni ta' interferon alfa-2b ma' cytarabine (Ara-C) mogħtija matul l-ewwel 12-il xahar ta' kura kien muri li jżid b'mod sinifikanti r-rata ta' risponsi ċitoġenetici maġġuri u li jtaqwal b'mod sinifikanti s-sopravivenza ġenerali wara tliet snin meta mqabbel mal-monoterapija b'interferon alfa-2b.

Majeloma multipla

Bħala terapija ta' manteniment f'pazjenti li rnexxielhom jiksbu tnaqqis fil-mard oġġettiv (aktar minn 50 % tnaqqis fil-proteina tal-majeloma) wara kimoterapija ta' induzzjoni inizjali.

L-esperjenza klinika attwali tindika li t-terapija ta' manteniment b'interferon alfa-2b ittaqwal il-fażi għolja ta' stabbiltà; madankollu, l-effetti fuq is-sopravivenza ġenerali ma kinux murija b'mod konkluziv.

Limfoma follikulari

Kura ta' limfoma follikulari b'ammont għoli ta' tumor bħala kura aġġuntiva ma' kimoterapija ta' induzzjoni kombinata xierqa bħal kors li jixbah lil CHOP. Ammont għoli ta' tumor huwa definit bħala li jkollu mill-inqas wiehed minn dawn li ġejjin: massa kbira ta' tumor (> 7 ċm), l-involvement ta' tliet siti nodali jew aktar (kull wiehed ta' > 3 ċm), sintomi sistematiċi (telf ta' piż > 10 %, deni ta' > 38°C għal aktar minn 8 ijiem, jew għaraq matul il-lejl), splenomegalija lil hemm miż-żokra, imblukkar ta' organu maġġuri jew sindrome ta' kompressjoni, involvement orbitali jew epidurali, effużjoni seruża, jew lewkimja.

Tumur karċinojde

Kura ta' tumuri karċinojdi b'metastasi fin-nodi limfatiċi jew tal-fwied u bis-"sindrome karċinojde".

Melanoma malinna

Bħala terapija aġġuntiva f'pazjenti li huma hielsa mill-mard wara l-kirurgija iżda li jinsabu f'riskju għoli li jirkadu b'mod sistematiku, eż., pazjenti b'involvement primarju jew rikorrenti (kliniku jew patoloġiku) tan-nodi limfatiċi.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda minn tabib li għandu esperjenza fl-immaniġġjar tal-marda.

Mhux il-forom tad-dożi u qawwiet kollha huma adattati għal xi indikazzjonijiet. Id-doża u l-qawwa adattati għandhom jintgħażlu.

Jekk jiżviluppaw avvenimenti avversi matul il-kors tal-kura b'IntronA għal kwalunkwe indikazzjoni, ibdel id-doża jew waqqaf it-terapija temporanjament sakemm l-avvenimenti avversi jbattu. Jekk tiżviluppa intolleranza persistenti jew rikorrenti wara aġġustament adegwat fid-doża, jew il-marda tavvanza, waqqaf il-kura b'IntronA. Skont id-diskrezzjoni tat-tabib, il-pazjent jista' jagħti d-doża lilu nnifsu għall-korsijiet ta' doži ta' manteniment mogħtija taħt il-ġilda.

Epatite B kronika

Id-doża rakkomandata hija fil-medda ta' 5 u 10 miljun IU mogħtija taħt il-ġilda tliet darbiet fil-ġimgħa (darba kull jumejn) għal perjodu ta' 4 sa 6 xhur.

Id-doża mogħtija għanda titnaqqas b'50 % f'każ li jseħħu problemi ematoloġiċi (ċelluli bojod tad-dem $< 1,500/\text{mm}^3$, granulociti $< 1,000/\text{mm}^3$, tromboċiti $< 100,000/\text{mm}^3$). Il-kura għandha titwaqqaf

f'każ ta' lewkopenija severa ($< 1,200/\text{mm}^3$), newtropenija severa ($< 750/\text{mm}^3$) jew tromboċitopenija severa ($< 70,000/\text{mm}^3$).

Għall-pazjenti kollha, jekk ma jidhirx titjib tal-HBV-DNA fis-serum wara 3 sa 4 xhur ta' kura (bid-doża massima ttollerata), waqqaf it-terapija b'IntronA.

Epatite Ċ kronika

Adulti

IntronA jingħata taħt il-ġilda f'doża ta' 3 miljun IU tliet darbiet fil-ġimgħa (darba kull jumejn) lill-pazjenti adulti, kemm jekk jingħata bħala monoterapija kif ukoll flimkien ma' ribavirin.

Tfal ta' 3 snin jew akbar u adolexxenti

IntronA 3 MIU/m² jingħata taħt il-ġilda 3 darbiet fil-ġimgħa (darba kull jumejn) flimkien mal-kapsuli ribavirin jew soluzzjoni orali li tittiehed mill-ħalq f'żewġ dożi maqsuma kuljum mal-ikel (filgħodu u filgħaxija).

(Ara l-SPC tal-kapsuli ribavirin għad-doża tal-kapsuli ribavirin u l-linji gwida għal tibdil fid-doża għal terapija kombinata. Għal pazjenti pedjatriċi li jiżnu < 47 kg jew li ma jistgħux jiblgħu kapsuli, ara l-SPC tas-soluzzjoni orali ribavirin.)

Pazjenti li jirkadu (adulti)

IntronA jingħata flimkien ma' ribavirin. Ibbażat fuq ir-rizultati tal-provi kliniċi, li fihom dejta disponibbli għal 6 xhur ta' kura, huwa rakkomandat li l-pazjenti jkunu kkurati b'IntronA flimkien ma' ribavirin għal 6 xhur.

Pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat (adulti)

L-effikaċja ta' IntronA titjeb meta jkun mogħti flimkien ma' ribavirin. IntronA għandu jingħata waħdu l-aktar f'każijiet ta' intolleranza jew ta' kontraindikazzjoni għal ribavirin.

- IntronA flimkien ma' ribavirin

Ibbażat fuq ir-rizultati tal-provi kliniċi, li fihom dejta disponibbli għal 12-il xahar ta' kura, huwa rakkomandat li l-pazjenti jkunu kkurati b'IntronA flimkien ma' ribavirin għal mill-inqas 6 xhur.

Il-kura għandha titkompla għal perjodu iehor ta' 6 xhur (i.e., għal total ta' 12-il xahar) f'pazjenti li juru HCV-RNA negattiv f'xahar 6, u b'genotip virali 1 (kif stabbilit f'kampjun ta' qabel il-kura) u b'ammont virali għoli qabel il-kura.

Fatturi pronjostiċi negattiv ohrajn (età ta' > 40 sena, sess maskili, fibrozi bridging) għandhom ikunu kkunsidrati sabiex it-terapija tkun estiża għal 12-il xahar.

Waq t il-provi kliniċi, il-pazjenti li ma wrewx rispons viroloġiku wara 6 xhur ta' kura (HCV-RNA inqas mil-limitu li jista' jkun imkejjel) ma sarux responders sostnuti viroloġiċi (HCV-RNA inqas mil-limitu li jista' jkun imkejjel sitt xhur wara l-waqfien tal-kura).

- IntronA waħdu

L-aħjar tul ta' żmien tat-terapija b'IntronA waħdu għadu ma kienx stabbilit għal kollox, iżda terapija ta' bejn 12 u 18-il xahar hija rakkomandata.

Huwa rakkomandat li l-pazjenti jkunu kkurati b'IntronA waħdu għal mill-inqas 3 sa 4 xhur, f'liema punt l-istat tal-HCV-RNA għandu jkun stabbilit. Il-kura għandha titkompla f'pazjenti li juru HCV-RNA negattiv.

Pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat (tfal u adolexxenti)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' IntronA flimkien ma' ribavirin kienu studjati fi tfal u adolexxenti li ma kinux ġew ikkurati qabel għal epatite Ċ kronika.

Tul tal-kura għal tfal u adolexxenti

- Ġenotip 1: It-tul ta' kura rakkomandat huwa sena. Pazjenti li ma jiksbox rispons viroloġiku sat-12-il ġimgha x'aktarx li ma jsirux responders viroloġiċi sostnuti (valur ta' tbassir negattiv 96 %). Għalhekk, huwa rakkomandat li pazjenti tfal u adolexxenti li qed jirċievu l-kombinazzjoni IntronA/ribavirin titwaqqfilhom it-terapija jekk l-HCV-RNA tagħhom jinżel għal $< 2 \log_{10}$ meta mqabbel ma' qabel il-kura, jew jekk ikollhom HCV-RNA li jista' jitkejjel f' ġimgha 24.
- Ġenotip 2/3: It-tul ta' kura rakkomandat huwa 24 ġimgha.

Lewkimja tal-Hairy cell

Id-doża rakkomandata hija ta' 2 miljun IU/m² mogħtija taħt il-ġilda tliet darbiet fil-ġimgha (darba kull jumejn) kemm għall-pazjenti splenektomizzati kif ukoll għal dawk li mhumiex. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti bil-lewkimja tal-*hairy cell*, in-normalizzazzjoni ta' kwantità varjabbli ematoloġika waħda jew aktar isseħħ fi żmien xahar sa xahrejn ta' kura b'IntronA. Titjib fit-tliet kwantitajiet varjabbli ematoloġiċi kollha (l-għadd tal-granuloċiti, l-għadd tal-plejtlits u l-livell tal-emoglobina) jista' jkollhom bżonn sitt xhur jew aktar. Dan il-kors għandu jtkompla hliet jekk il-marda ma tavanżax f'daqqa u jew tidher intolleranza severa.

Lewkimja tal-mudullun kronika

Id-doża rakkomandat ta' IntronA hi ta' 4 sa 5 miljun IU/m² mogħtija kuljum taħt il-ġilda. Intwera li xi pazjenti bbenefikaw minn 5 miljun IU/m² ta' IntronA mogħtija kuljum taħt il-ġilda flimkien ma' 20 mg/m² ta' cytarabine (Ara-C) mogħtija kuljum taħt il-ġilda għal 10 ijiem kull xahar (sa doża massima ta' 40 mg kuljum). Meta l-għadd taċ-ċelluli bojod fid-demm ikun ikkontrollat, agħti d-doża massima ttollerata ta' IntronA (4 sa 5 miljun IU/m² kuljum) biex ikun sostnut it-tnaqqis tal-mard ematoloġiku.

Il-kura b'IntronA għandha titwaqqaf wara 8 sa 12-il ġimgha ta' kura jekk ma twassalx għal mill-inqas tnaqqis tal-mard ematoloġiku parzjali jew għal tnaqqis klinikament sinifikattiv fiċ-ċelluli.

Majeloma multipla

Terapija ta' manteniment

Fil-pazjenti li jinsabu fil-fażi għolja stabbli (aktar minn 50 % tnaqqis tal-proteina tal-majeloma) wara kimoterapija tal-induzzjoni inizjali, interferon alfa-2b jista' jingħata bħala monoterapija, taħt il-ġilda, f'doża ta' 3 miljun IU/m² tliet darbiet fil-ġimgha (darba kull jumejn).

Linfoma follikulari

Bħala zieda mal-kimoterapija, interferon alfa-2b jista' jingħata taħt il-ġilda, f'doża ta' 5 miljun IU tliet darbiet fil-ġimgha (darba kull jumejn) għal tul ta' 18-il xahar. Korsijiet li jixbhu lil dak ta' CHOP huma rakkomandati, iżda hemm disponibbli biss esperjenza klinika bis-CHVP (kombinazzjoni ta' cyclophosphamide, doxorubicin, teniposide u prednisolone).

Tumur karċinojde

Id-doża normali hi ta' 5 miljun IU (3 sa 9 miljun IU) mogħtija taħt il-ġilda tliet darbiet fil-ġimgha (darba kull jumejn). Pazjenti b'mard avanzat jistgħu jehtiegu doża ta' kuljum ta' 5 miljun IU. Il-kura għandha tkun imwaqqfa b'mod temporanju waqt u wara l-kirurgija. It-terapija tista' titkompla għal sakemm il-pazjent jibqa' jirrispondi għall-kura b'interferon alfa-2b.

Melanoma malinna

Bħala terapija tal-induzzjoni, interferon alfa-2b jingħata għal-id-doża ta' 20 miljun IU/m² kuljum għal hamest ijiem fil-ġimgha għal perjodu ta' erba' ġimgħat; id-doża kkalkulata ta' interferon alfa-2b tiżdied ma' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni u tingħata bħala infużjoni ta' 20 minuta (ara sezzjoni 6.6). Bħala kura ta' manteniment, id-doża rakkomandata hi ta' 10 miljun IU/m² mogħtija taħt il-ġilda tliet darbiet fil-ġimgha (darba kull jumejn) għal 48 ġimgha.

Jekk jiżviluppaw avvenimenti avversi severi matul il-kura b'interferon alfa-2b, speċjalment jekk il-granuloċiti jonqsu għal $< 500/\text{mm}^3$ jew l-alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase (ALT/AST) jogħlew għal > 5 darbiet tal-limitu ta' fuq tan-normal, waqqaf il-kura b'mod temporanju sakemm l-avveniment avvers ibatti. Il-kura b'interferon alfa-2b għandha terġa' tinbeda b'50 % tad-

doża ta' qabel. Jekk l-intolleranza tippersisti wara l-aġġustament fid-doża jew jekk il-granuloċiti jonqsu għal $< 250/\text{mm}^3$ jew l-ALT/AST jogħlew għal > 10 darbiet tal-limitu ta' fuq tan-normal, waqqaf it-terapija b'interferon alfa-2b.

Għalkemm l-aħjar doża (minima) għal benefiċċju kliniku sħiħ mhijiex magħrufa, il-pazjenti għandhom ikunu kkurati bid-doża rakkomandata, bi tnaqqis fid-doża minhabba t-tossiċità kif deskritt.

IntronA jista' jingħata b'siringi billi jintużaw jew siringi tal-ħġieġ jew tal-plastik li jintużaw darba u jintremew.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1
- Storja medika ta' mard sever tal-qalb li kien jeżisti minn qabel, eż., insuffiċjenza kongestiva tal-qalb mhux ikkontrollata, infart mijokardjaku riċenti, disturbi aritmici severi
- Funzjoni hażina severa renali jew epatika; inkluża dik ikkaġunata minn metastasi
- Epilessija u/jew funzjoni compromessa tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) (ara sezzjoni 4.4)
- Epatite kronika b'ċirrozi dikompensata tal-fwied
- Epatite kronika f'pazjenti li qegħdin jew li riċentement kienu qegħdin ikunu kkurati b'sustanzi immunosoppressivi, bl-esklużjoni tat-twaqqif għal żmien qasir ta' kortikosteroidi
- Epatite awtoimmuni; jew storja medika ta' mard awtoimmuni; pazjenti immunosoppressi li rċivew trapjant.
- Mard tat-tirojde li kien jeżisti minn qabel, hlief jekk ma jkunx jista' jiġi kkontrollat b'kura konvenzjonali
- Kombinazzjoni ta' IntronA ma' telbivudine.

Tfal u adolexxenti

- Eżistenza, jew storja medika ta' kundizzjoni psikjatrika severa, l-aktar dipressjoni severa, ħsibijiet dwar suwiċidju jew attentat ta' suwiċidju.

Terapija kombinata ma' ribavirin

Ara wkoll l-SPC ta' ribavirin jekk IntronA ikun se jingħata flimkien ma' ribavirin f'pazjenti b'epatite C kronika.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sistema psikjatrika u sistema nervuża ċentrali (CNS)

Effetti severi tas-CNS, l-aktar dipressjoni, ħsibijiet ta' suwiċidju u attentat ta' suwiċidju ġew osservati f'xi pazjenti waqt terapija b'IntronA, u anki wara li twaqqfet il-kura, l-aktar waqt il-perjodu ta' follow-up ta' 6 xhur. Fost it-tfal u adolexxenti kkurati b'IntronA f'kombinazzjoni ma' ribavirin, ħsibijiet dwar suwiċidju jew attentati ta' suwiċidju kienu rappurtati aktar ta' spiss meta mqabbla ma' pazjenti adulti (2.4 % vs 1 %) waqt il-kura u waqt il-perjodu ta' follow-up ta' 6 xhur wara l-kura. Bħal f'pazjenti adulti, it-tfal u l-adolexxenti kellhom avvenimenti avversi oħra (eż., dipressjoni, reazzjonijiet emozzjonali eċċessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata, u nġhas). Effetti oħra fuq is-CNS li jinkludu mġiba aggressiva (kultant indirizzata lejn l-oħrajn bħal ħsibijiet dwar omiċidju), disturbi bipolari, manija, konfużjoni u tibdil fl-istat mentali dehru b'alpha interferons. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib għal kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' disturbi psikjatriċi. Jekk jidhru dawn is-sintomi, is-serjetà potenzjali ta' dawn l-effetti mhux mixtieqa għandha tiġi kkunsidrata mit-tabib li jkun qed jordna dawn il-mediċini u l-htieġa ta' mmaniġġjar terapewtiku adegwat għandha tkun ikkunsidrata. Jekk is-sintomi psikjatriċi jippersistu jew imorru għall-aġġar, jew jiġi identifikat li hemm ħsibijiet dwar suwiċidju, huwa rakkomandat li l-kura b'IntronA titwaqqaf, u l-pazjent jiġi segwit, b'intervent psikjatriku kif ikun xieraq.

Pazjenti li għandhom bħalissa jew li għandhom storja medika ta' kundizzjonijiet psikjatriċi severi:

Jekk kura b'interferon alfa-2b tkun iġġudikata li hi neċessarja f'pazjenti adulti li għandhom bħalissa jew li għandhom storja medika ta' kundizzjonijiet psikjatriċi severi, din għandha tinbeda biss wara li jkun gie żgurat li jkun hemm immaniġġjar terapewtiku u dijanjostiku individwalizzat adattat. L-użu ta' interferon alfa-2b fi tfal u adolexxenti li għandhom bħalissa jew li għandhom storja medika ta' kundizzjonijiet psikjatriċi severi huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti li jużaw/jabbużaw sustanzi (drogi):

Pazjenti infettati b'HCV li għandhom ukoll disturb ta' użu ta' sustanzi/drogi (alkohol, cannabis, eċċ.) huma f'riskju akbar li jiżviluppaw disturbi psikjatriċi jew li disturb psikjatriċi diġà eżistenti jaggravaw meta jiġu kkurati b'alpha interferon. Jekk jiġi iġġudikat li kura b'alpha interferon tkun mehtieġa f'dawn il-pazjenti, il-preżenza ta' komorbiditajiet psikjatriċi u l-potenzjal li jintużaw sustanzi/drogi oħra għandu jiġi evalwat b'attenzjoni u mmaniġġjat b'mod adegwat qabel ma tinbeda t-terapija. Jekk mehtieġ, wieħed għandu jikkunsidra approċċ interdixxiplinarju li jinkludi persuna li tiehu hsieb il-kura mentali jew speċjalista tal-vizzji biex jevalwaw, jikkuraw u jsegwu l-pazjent. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib waqt it-terapija u anke wara li l-kura titwaqqaf. Huwa rrakkomandat intervent bikri meta disturb psikjatriċi u l-użu ta' sustanzi/drogi jiżviluppaw mill-ġdid jew jidhru għall-ewwel darba.

Popolazzjoni ta' tfal u adolexxenti: Tkabbir u żvilupp (epatite Ċ kronika)

Waqt il-kors ta' terapija kombinata b'interferon (standard u pegilat)/ribavirin li dam sa 48 ġimgħa f'pazjenti ta' etajiet minn 3 sa 17-il sena, telf tal-piż u inibizzjoni tat-tkabbir kienu komuni (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Id-dejta fuq żmien itwal disponibbli dwar tfal ikkurati bit-terapija kombinata b'interferon/ribavirin standard jindikaw ukoll li jkun hemm ittardjar sostanzjali fir-rata ta' tkabbir (tnaqqis ta' > 15 percentile fit-tul meta mqabbel mal-linja bażi) f'21% tat-tfal (n=20) minkejja li kienu ilhom aktar minn 5 snin li twaqqfitilhom il-kura. It-tul finali bħala adulti kien disponibbli għal 14 minn dawk it-tfal u wera li 12 komplew juru defiċjenzi fit-tul > 15-il punt perċentwali, 10 sa 12-il sena wara t-tmiem tal-kura.

Stima tal-benefiċċju/riskju fit-tfal skont il-każ:

Il-benefiċċju mistenni tal-kura għandu jintiżen bir-reqqa kontra s-sejbiet dwar is-sigurtà osservati għat-tfal u adolexxenti fil-provi kliniċi (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

- Huwa importanti li tikkunsidra li l-kura kombinata kkawżat inibizzjoni tat-tkabbir li f'xi pazjenti wasslet għal tnaqqis fit-tul finali bħala adulti.
- Ir-riskju għandu jintiżen kontra l-karatteristiċi tal-marda tat-tifel/tifla, bħal evidenza li l-marda qed tavvanza (l-aktar fibrozi), komorbiditajiet li jistgħu jkollhom influwenza negattiva fuq il-progressjoni tal-marda (bħal koinfezzjoni bl-HIV), kif ukoll fatturi pronjoſtiċi tar-rispons, (ġenotip tal-HCV u ammont virali).

Kull meta jkun possibbli, it-tifel/tifla għandhom jiġu kkurati wara l-qabża tat-tkabbir tal-pubertà, sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' inibizzjoni tat-tkabbir. M'hemmx dejta dwar l-effetti fit-tul fuq il-maturazzjoni sesswali.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva akuta (eż. urtikarja, anġjoedima, bronkokostrizzjoni, anafilassi) għal interferon alfa-2b ġew osservati b'mod rari waqt it-terapija b'IntronA. Jekk tiżviluppa xi reazzjoni bħal xi waħda minn dawn, waqqaf il-medicina u ibda terapija medika xierqa. Raxx temporanju ma jehtieġx li titwaqqaf il-kura.

Esperjenzi avversi inkluż titwil tal-markaturi tal-koagulazzjoni u anormalitajiet tal-fwied

Esperjenzi avversi minn moderati sa severi jistgħu jkunu jehtieġu bidla fil-kors tad-doża tal-pazjent, jew f'xi każijiet, il-waqfien tat-terapija b'IntronA.

Waqqaf il-kura b'IntronA f'pazjenti b'epatite kronika li jiżviluppaw titwil tal-markaturi tal-koagulazzjoni li jista' jindika dikumpensazzjoni tal-fwied.

Kwalunkwe pazjent li jiżviluppa anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied waqt il-kura b'IntronA għandu jkun immonitorjat mill-qrib u l-kura titwaqqaf jekk is-sinjali u s-sintomi javvanzaw.

Pressjoni baxxa

Pressjoni baxxa hafna tista' ssehh waqt t-terapija b'IntronA jew sa jumejn wara t-terapija, u tista' tkun tehtieg kura ta' appogg.

Htiega ta' idratazzjoni adegwata

Idratazzjoni adegwata trid tinzamm f'pazjenti li jkunu qed jircievu terapija b'IntronA billi pressjoni baxxa hafna relatata ma' nuqqas ta' fluwidu giet osservata f'xi pazjenti. Tista' tkun mehtiega s-sostituzzjoni tal-fluwidi.

Deni

Filwaqt li d-deni jista' jkun assoċjat mas-sindrome li jixbah l-influenza, li kien irrappurtat ta' spiss waqt it-terapija b'interferon, kawzi oħrajn ta' deni persistenti jridu jiġu esklużi.

Pazjenti b'kundizzjonijiet li jindebbolixxu

IntronA għandu jintuza b'attenzjoni f'pazjenti b'kundizzjonijiet mediċi ta' indeboliment, bħal dawk bi storja medika ta' mard pulmonari (eż., mard pulmonari ostruttiv kroniku) jew dijabete mellitus suxxettibbli għal ketoacidozi. Attenzjoni għandha wkoll tingħata lill-pazjenti bi problemi ta' koagulazzjoni (eż., tromboflebite, emboliżmu pulmonari) jew majelosoppressjoni severa.

Kundizzjonijiet tal-pulmun

Infiltrati pulmonari, pulmonite, u pneumonja, li kultant wasslu għall-mewt, ġew osservati b'mod rari f'pazjenti kkurati b'interferon alpha, inklużi dawk ikkurati b'IntronA. L-etjoloġija ma kinitx definita. Dawn is-sintomi kienu rrappurtati aktar ta' spiss meta shosaikoto, mediċina tal-ħxejjex Ċiniża, ingħatat fl-istess ħin ma' interferon alpha (ara sezzjoni 4.5). Kwalunkwe pazjent li jiżviluppa deni, sogħla, qtuġh ta' nifs jew sintomi oħra respiratorji trid issirlu X-ray tas-sider. Jekk l-X-ray turi infiltrati pulmonari jew ikun hemm evidenza ta' indeboliment fil-funzjoni tal-pulmun, il-pazjent għandu jkun immonitorjat mill-qrib, u, jekk mehtieg, jitwaqqaf interferon alpha. Filwaqt li dan kien irrappurtat aktar ta' spiss f'pazjenti b'epatite C kronika kkurati b'interferon alpha, kien ukoll irrappurtat f'pazjenti b'mard onkoloġiku kkurati b'interferon alpha. It-twaqqif minnufih tal-ġhoti ta' interferon alpha, u kura b'kortikosteroidi jidher li huma assoċjati mal-fejtan ta' avvenimenti avversi pulmonari.

Avvenimenti avversi okulari

Avvenimenti avversi okulari (ara sezzjoni 4.8) li jinkludu emorraġiji tar-retina, tara tikek qishom tajjar, distakk seruż tar-retina, u ostruzzjoni f'arterja jew vina tar-retina, kienu irrappurtati f'każijiet rari wara l-kura b'interferon alpha. Il-pazjenti kollha għandu jsirilhom eżami tal-ghajnejn fil-linja bażi. Kwalunkwe pazjent li jilmenta minn bidliet f'kemmi jara ċar jew fil-kamp viżiv, jew li jirrapporta sintomi oħra oftalmoloġiċi waqt il-kura b'IntronA, irid jagħmel eżami komplet tal-ghajnejn immedjatament. Eżamijiet tal-vista perjodiċi waqt it-terapija b'IntronA huma rakkomandati speċjalment f'pazjenti li għandhom disturbi li jistgħu jkunu assoċjati ma' retinopatija, bħal dijabete mellitus u pressjoni għolja. It-twaqqif ta' IntronA għandu jkun ikkunsidrat f'pazjenti li jiżviluppaw disturbi oftalmoloġiċi godda jew disturbi oftalmoloġiċi li jmorruhom għall-aġar.

Obtundation, koma u anormalitajiet kardijaċi

Obtundation u koma iktar sinifikanti, inklużi każijiet ta' enċefelopatija, ġew osservati f'xi pazjenti, ġeneralment anzjani, ikkurati b'dozi aktar għoljin. Filwaqt li dawn l-effetti huma ġeneralment reversibbli, xi pazjenti damu sa tliet ġimgħat biex fiequ b'mod shih. F'każijiet rari hafna, sehħew aċċessjonijiet b'dozi għoljin ta' IntronA.

Pazjenti b'anormalitajiet kardijaċi li kienu jeżistu minn qabel

Pazjenti adulti bi storja medika ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, infart mijokardjaku u/jew disturbi aritmici fil-passat jew kurrenti, li jehtiegu terapija b'IntronA, għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib. Huwa rakkomandat li dawk il-pazjenti li jkollhom anormalitajiet kardijaċi li kienu jeżistu minn qabel u/jew li jinsabu fi stadju avanzat ta' kanċer, isirilulhom elettrokardjogrammi qabel u matul il-kors tal-kura. Aritmiji kardijaċi (primarjament sopraventrikulari) normalment jirrispondu għal terapija konvenzjonali iżda jistgħu jkunu jehtiegu t-twaqqif tat-terapija ta' IntronA. M'hemmx dejta dwar tfa' jew adolexxenti bi storja medika ta' mard kardijaku.

Ipertrigliceridemija

Ipertrigliceridemija u l-aggravament tal-ipertrigliceridemija, kultant sever, kienu osservati. Għalhekk huwa rakkomandat li l-livelli tal-lipidi jkunu mmonitorjati b'attenzjoni.

Pazjenti bi psorjasi u sarkojdoži

Minhabba rapporti li interferon alpha jharrax mard psorjatiku u sarkojdoži f'pazjenti li kienu jeżistu minn qabel, l-użu ta' IntronA f'pazjenti bi psorjasi jew sarkojdoži hu rakkomandat biss jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali.

Rifjut ta' trapjant tal-kliwi u tal-fwied

Dejta preliminari tindika li t-terapija b'interferon alpha tista' tkun assoċjata ma' rata miżjuda ta' rifjut ta' trapjant tal-kliwi. Rifjut ta' trapjant tal-fwied kien irrappurtat ukoll.

Awtoantikorpi u disturbi awtoimmunitarji

L-iżvilupp ta' awtoantikorpi u disturbi awtoimmuni kienu rrappurtati waqt il-kura b'interferon alpha. Pazjenti li huma predisposti għall-iżvilupp ta' disturbi awtoimmuni jistgħu jkunu f'riskju miżjud. Pazjenti b'sinjali jew b'sintomi kompatibbli ma' disturbi awtoimmuni għandhom ikunu evalwati b'attenzjoni, u l-benefiċċju-riskju tat-tkomplija tat-terapija b'interferon għandu jiġi evalwat mill-ġdid (ara wkoll sezzjoni 4.4 Epatite Ċ kronika, Monoterapija (anormalitajiet tat-tirojde) u sezzjoni 4.8). Każijiet tas-sindrome Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) kienu rrappurtati f'pazjenti b'epatite Ċ kronika kkurati b'interferon. Dan is-sindrome huwa disturb infjammatorju granulomatuż li jaffettwa l-għajnejn, is-sistema tas-smigh, il-meningi u l-ġilda. Jekk ikun hemm suspett li hemm is-sindrome VKH, il-kura antivirali għandha titwaqqaf u tiġi diskussa terapija b'kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.8).

Kimoterapija fl-istess hin

L-ghoti ta' IntronA flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra (eż., Ara-C, cyclophosphamide, doxorubicin, teniposide) jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' tossiċità (severità u tul), li jista' jkun ta' theddida għall-ħajja jew fatali minhabba l-prodott mediċinali li jkun ingħata miegħu fl-istess hin. L-aktar avvenimenti avversi komuni rrappurtati li huma potenzjalment ta' theddida għall-ħajja jew fatali jinkludu mukożite, dijarea, newtopenija, indeboliment tal-kliwi, u disturbi fl-elettroliti. Minhabba r-riskju ta' żieda fit-tossiċità, huma meħtieġa aġġustamenti bir-reqqa tad-dożi ta' IntronA u tas-sustanzi kimoterapewtiċi mogħtija fl-istess hin (ara sezzjoni 4.5). Meta IntronA jintuża ma' hydroxyurea, il-frekwenza u s-severità ta' vaskulite tal-ġilda jistgħu jiżdiedu.

Epatite Ċ kronika

Terapija kombinata ma' ribavirin

Ara wkoll l-SPC ta' ribavirin jekk IntronA ikun ser jingħata flimkien ma' ribavirin f'pazjenti li għandhom epatite Ċ kronika.

Il-pazjenti kollha fl-istudji dwar epatite Ċ kronika saritilhom bijopsija tal-fwied qabel ma kienu inkluzi, iżda f'ċerti każijiet (i.e. pazjenti b'ġenotipi 2 u 3), il-kura tista' tkun possibbli mingħajr konferma istoloġika. Għandhom ikunu kkonsultati l-linji gwida attwali dwar il-kura biex ikun deċiż jekk hemmx il-ħtieġa għal bijopsija tal-fwied qabel il-bidu tal-kura.

Monoterapija

B'mod mhux frekwenti, pazjenti kkurati b'IntronA għal epatite Ċ kronika żviluppaw anormalitajiet fit-tirojde, jew ipotirojdiżmu jew ipertirojdiżmu. Fi provi kliniċi bl-użu tat-terapija b'IntronA, 2.8 % tal-pazjenti kollha żviluppaw anormalitajiet tat-tirojde. L-anormalitajiet kienu kkontrollati b'terapija konvenzjonali għal disfunzjoni tat-tirojde. Il-mekkaniżmu li bih IntronA jista' jibdel l-istat tat-tirojde mhuwiex magħruf. Qabel tibda t-terapija b'IntronA għall-kura ta' epatite Ċ kronika, evalwa l-livelli tal-ormon li jistimula t-tirojde (TSH) fis-serum. Kwalunkwe anormalità tat-tirojde li tinstab f'dak l-istadju trid tkun ikkurata b'terapija konvenzjonali. Il-kura b'IntronA tista' tinbeda jekk il-livelli ta' TSH jistgħu jinżammu fil-medda normali bil-medikazzjoni. Stabbilixxi l-livelli ta' TSH jekk, matul il-kors tat-terapija b'IntronA, pazjent jiżviluppa sintomi konsistenti ma' disfunzjoni possibbli tat-tirojde. Fil-preżenza ta' disfunzjoni tat-tirojde, il-kura b'IntronA tista' titkompla jekk il-livelli ta' TSH jistgħu jinżammu fil-medda normali bil-medikazzjoni. It-twaqqif tat-terapija ta' IntronA ma reġġax lura d-

disfunzjoni tat-tirojde li tkun seħħet matul il-kura (ara wkoll Monitoraġġ supplimentari tat-tirojde speċifiku għal tfal u adolexxenti).

Monitoraġġ supplimentari tat-tirojde speċifiku għal tfal u adolexxenti

Madwar 12 % tat-tfal ikkurati b'terapija kombinata b'interferon alfa-2b u ribavirin żviluppaw zieda fit-ormon li jstimula t-tirojde (TSH). 4 % oħra kellhom tnaqqis temporanju taħt il-limitu ta' taħt tan-normal. Qabel tinbeda t-terapija b'IntronA, il-livelli ta' TSH iridu jiġu evalwati u kwalunkwe anormalità tat-tirojde li tinstab f'dak il-ħin għandha tiġi kkurata b'terapija konvenzjonali. Terapija b'IntronA tista' tinbeda jekk il-livelli ta' TSH ikunu jistgħu jinżammu fil-medda normali permezz tal-medikazzjoni. Disfunzjoni tat-tirojde waqt il-kura b'interferon alfa-2b u ribavirin kienet osservata. Jekk jinstabu anormalitajiet tat-tirojde, l-istat tat-tirojde tal-pazjent għandu jiġi evalwat u kkurat hekk kif ikun klinikament xieraq. Tfal u adolexxenti għandhom jiġu mmonitorjati kull 3 xhur għal evidenza ta' disfunzjoni tat-tirojde (eż. TSH).

Koinfezzjoni b'HCV/HIV

Pazjenti koinfettati bl-HIV u li qed jirċievu Terapija AntiRetrovirali Attiva Hafna (HAART) jistgħu jkunu f'riskju akbar li jiżviluppaw aċidożi lattika. Għandha tintuża attenzjoni meta jiżjedu IntronA u ribavirin mat-terapija HAART (ara l-SPC ta' ribavirin). Pazjenti kkurati b'terapija kombinata ta' IntronA u ribavirin u zidovudine jistgħu jkunu f'riskju akbar li jiżviluppaw anemija. Pazjenti koinfettati li għandhom ċirrozi avanzata u li jkunu qed jirċievu HAART, jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' dikompensazzjoni tal-fwied u mewt. Iż-żieda ta' kura b'interferoni alpha waħidhom jew flimkien ma' ribavirin jista' jżid ir-riskju f'dan sottogrupp ta' pazjenti.

Koinfezzjoni b'HCV/HBV

Gew irrappurtati każijiet ta' riattivazzjoni tal-epatite B (xi whud b'konsegwenzi severi) f'pazjenti koinfettati bil-virusijiet tal-epatite B u Ċ ikkurati b'interferon. Il-frekwenza ta' riattivazzjoni bħal din tidher li hija baxxa. Il-pazjenti kollha għandhom jiġu skrinjati għall-epatite B qabel jibdew kura b'interferon għall-epatite Ċ; il-pazjenti koinfettati bl-epatite B u Ċ għandhom imbagħad jiġu mmonitorjati u mmanigġjati skont il-linji gwida kliniċi attwali.

Disturbi tas-snien u disturbi perijodentali

Disturbi tas-snien u disturbi perijodentali, li jistgħu jwasslu għal telf tas-snien, kienu rappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu terapija kombinata ta' IntronA u ribavirin. Minbarra hekk, halq xott jista' jagħmel ħsara lis-snien u l-membrani mukużi tal-halq waqt kura fit-tul bil-kombinazzjoni ta' IntronA u ribavirin. Il-pazjenti għandhom jaħslu snienhom sew darbtejn kuljum u jmorru għal eżamijiet tas-snien b'mod regolari. Minbarra hekk, xi pazjenti jistgħu jirremettu. Jekk isseħħ din ir-reazzjoni, għandhom jingħataw parir sabiex jaħslu halqhom sew wara.

Testijiet tal-Laboratorju

Testijiet ematoloġiċi standard u tal-komponenti kimiċi tad-dem (għadd totali u differenzjali tad-dem, għadd tal-plejlits, elettroliti, enzimi tal-fwied, proteina fis-serum, bilirubina fis-serum u kreatinina fis-serum) għandhom isiru lill-pazjenti kollha qabel u b'mod perijodiku matul il-kura sistemika b'IntronA.

Matul il-kura għal epatite B jew Ċ, l-iskeda rakkomandata għat-testijiet hija f'gimghat numru 1, 2, 4, 8, 12, 16, u wara dan il-perjodu kull xahrejn, tul iż-żmien kollu tal-kura. Jekk matul it-terapija b'IntronA l-ALT jogħla f'daqqa u jilhaq jew jaqbeż id-doppju tal-livelli fil-linja bażi, it-terapija b'IntronA tista' titkompla ħlief jekk ikunu osservati sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza tal-fwied. Waqt il-qabża kbira fl-ALT, it-testijiet li ġejjin tal-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu mmonitorati f'intervalli ta' ġimagħtejn: ALT, ħin tal-protrombin, alkaline phosphatase, albumina u bilirubina.

F'pazjenti kkurati għal melanoma malinna, il-funzjoni tal-fwied u l-għadd u d-differenzjal taċ-ċelluli bojod tad-dem (WBC) iridu jiġu mmonitorjati kull ġimgha matul il-fażi tal-induzzjoni tat-terapija u kull xahar matul il-fażi ta' manteniment tat-terapija.

Effett fuq il-fertilità

Interferon jista' jindebbolixxi l-fertilità (ara sezzjoni 4.6 u sezzjoni 5.3).

Tagħrif importanti dwar xi whud mill-ingredjenti ta' IntronA

Dan il-prodotti mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg), għal kull 0.5 mL, i.e. jista' jitqies "mingħajr sodium".

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fl-adulti.

Narkotiċi, ipnotizzanti jew sedattivi iridu jingħataw b'attenzjoni meta jkunu użati fl-istess hin ma' IntronA.

Interazzjonijiet bejn IntronA u prodotti mediċinali oħra għadhom ma kinux evalwati għal kollox. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jingħata IntronA flimkien ma' sustanzi oħra potenzjalement majelosoppressivi.

L-interferoni jistgħu jaffettwaw il-proċess metaboliku ossidattiv. Dan irid ikun ikkunsidrat waqt terapija fl-istess hin ma' prodotti mediċinali li jkunu metabolizzati minn din ir-rotta, bħal ma huma d-derivattivi ta' xanthine, theophylline jew aminophylline. Matul it-terapija fl-istess hin ma' sustanzi ta' xanthine, il-livelli ta' theophylline fis-serum iridu jkunu mmonitorjati, u d-doża tkun aġġustata jekk ikun meħtieġ.

Infiltrati pulmonari, pulmonite, u pnemonja, li xi kultant wasslu għall-mewt, kienu osservati b'mod rari f'pazjenti kkurati b'interferon alpha, inklużi dawk jkkurati b'IntronA. L-etjoloġija ma kinetx definita. Dawn is-sintomi kienu rrapportati aktar ta' spiss meta shosaikoto, mediċina tal-ħxejjex Ċiniża, ingħatat fl-istess hin ma' interferon alpha (ara sezzjoni 4.4).

L-ghoti ta' IntronA flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra (eż., Ara-C, cyclophosphamide, doxorubicin, teniposide) jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' tossiċità (severità u tul) (ara sezzjoni 4.4).

Ara wkoll l-SPC ta' ribavirin jekk IntronA ikun se jingħata f'kombinazzjoni ma' ribavirin lil pazjenti b'epatite Ċ kronika.

Prova klinika li kienet qed tinvestiga l-kombinazzjoni ta' telbivudine, 600 mg kuljum, ma' interferon alfa-2a pegilat, 180 mikrogramma darba fil-ġimgħa permezz ta' għoti taħt il-ġilda, tindika li din il-kombinazzjoni hija assoċjata ma' żieda fir-riskju li tiżviluppa newropatija periferali. Il-mekkaniżmu wara dawn l-avvenimenti mhux magħruf (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.5 tal-SPC ta' telbivudine). Minbarra hekk, is-sigurtà u l-effikaċja ta' telbivudine f'kombinazzjoni mal-interferoni għall-kura ta' epatite B kronika ma ġewx muriġja. Għalhekk, il-kombinazzjoni ta' IntronA ma' telbivudine hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura.

Konċentrazzjonijiet imnaqsa ta' estradiol u ta' progesterone fis-serum kienu rrapportati fin-nisa kkurati b'interferon tal-lewkoċiti tal-bniedem.

IntronA għandu jintuża b'attenzjoni f'irġiel fertili.

Terapija kombinata ma' ribavirin

Ribavirin jikkawża difetti tat-twelid serji meta jinghata waqt it-tqala. Għandha tittiehed kawtela partikulari sabiex tiġi evitata t-tqala f'pazjenti nisa jew siehba nisa ta' pazjenti rġiel li jkunu qed jieħdu IntronA f'kombinazzjoni ma' ribavirin. Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura u fl-4 xhur ta' wara t-twaqqif tal-kura. Pazjenti rġiel jew is-siehba nisa tagħhom għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura u għal 7 xhur wara t-twaqqif tal-kura (ara l-SPC ta' ribavirin).

Tqala

M'hemmx dejta biżżejjed dwar l-użu ta' interferon alfa-2b f'nisa waqt it-tqala. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. IntronA m'għandux jintuża waqt it-tqala ħlief jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu.

Terapija kombinata ma' ribavirin

Terapija b'ribavirin hija kontraindikata f'nisa li huma tqal.

Treddigh

Mhux magħruf jekk il-komponenti ta' dan il-prodott mediċinali jiġux eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi fit-trabi li qegħdin jerdgħu, it-treddigh għandu jitwaqqaf qabel tinbeda l-kura.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Il-pazjenti għandhom ikunu avżati li jistgħu jiżviluppaw gheja kbira, ngħas jew konfużjoni waqt il-kura b'IntronA, u għalhekk hu rakkomandat li jevitaw li jsuqu jew li jhaddmu makkinarju.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ara l-SPC ta' ribavirin għall-effetti mhux mixtieqa konnessi ma' ribavirin jekk IntronA ikun se jinghata flimkien ma' ribavirin lil pazjenti b'epatite C kronika.

Fi provi kliniċi magħmula fuq medda wiesgħa ta' indikazzjonijiet u b' medda wiesgħa ta' doži (minn 6 MIU/m²/ġimgħa għal lewkimja tal-*hair cell* sa 100 MIU/m²/ġimgħa għal melanoma), l-aktar effetti mhux mixtieqa li kienu rrapportati b'mod komuni kienu deni, gheja kbira, uġigh ta' ras u wġigh fil-muskoli. Id-deni u l-gheja ta' spiss kienu reversibbli fi żmien 72 siegħa wara l-interruzzjoni jew il-waqfien tal-kura.

Adulti

Fi provi kliniċi li saru fil-popolazzjoni bl-epatite C fejn il-pazjenti kienu kkurati b'IntronA waħdu jew flimkien ma' ribavirin għal sena. Il-pazjenti kollha f'dawn il-provi rċievew 3 MIU ta' IntronA tliet darbiet fil-ġimgħa. F'**Tabella 1** il-frekwenza ta' pazjenti li rrapportaw effetti mhux mixtieqa (konnessi mal-kura) hija ppreżentata minn provi kliniċi f'pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat ikkurati għal sena. Is-severità kienet ġeneralment minn ħafifa sa moderata. Ir-reazzjonijiet avversi elenkati f'**Tabella 1** huma bbażati fuq l-esperjenza minn provi kliniċi u ta' wara t-tqegħid fis-suq. Fost il-klassijiet tas-sistemi tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taħt it-titli tal-frekwenza bl-użu tal-kategoriji li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi rrapportati waqt provi kliniċi jew bl-użu wara t-tqegħid fis-suq ta' IntronA waħdu jew ma' ribavirin	
Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni ħafna:	Faringite*, infezzjoni virali*
Komuni:	Bronkite, sinusite, herpes simplex (reżistenza), rinite

Mhux komuni: Rari: Mhux magħruf:	Infezzjoni batterjali Pnewmonja [§] , sepsi Riattivazzjoni tal-epatite B f'pazjenti koinfettati b'HCV/HBV
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika Komuni ħafna: Komuni: Rari ħafna: Mhux magħruf:	Lewkopenija Tromboċitopenija, limfadenopatija, limfopenija Anemija aplastika Aplasija pura taċ-ċelluli ħomor, purpura tromboċitopenika idjopatika, purpura trombocitopenika
Disturbi fis-sistema immuni[§] Rari ħafna: Mhux magħruf:	Sarkojdozi, aggravamement tas-sarkojdozi <i>Lupus erythematosus</i> sistemiku, vaskulite, artrite reumatika (ġdida jew taggrava), sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva akuti li jinkludu urtikarja, angjoedema, bronkokostrizzjoni, anafilassi [§]
Disturbi fis-sistema endokrinarja Komuni: Rari ħafna:	Ipotijirojdiżmu [§] , ipertijirojdiżmu [§] Dijabete, dijabete aggravata
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni Komuni ħafna: Komuni: Rari ħafna:	Anoressija Ipokalcimija, deidratazzjoni, iperuricemija, għatx Iperglicemija, ipertrigliceridemija [§] , zieda fl-aptit
Disturbi psikjatriċi[§] Komuni ħafna: Komuni: Rari: Rari ħafna: Mhux magħruf	Dipressjoni, nuqqas ta' rqad, ansjetà, reazzjonijiet emozzjonali eċċessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata*, aġitazzjoni, nervożità Konfużjoni, disturbi tal-irqad, tnaqqis fil-libido Hsibijiet dwar suwiċidju Suwiċidju, attentati ta' suwiċidju, imġiba aggressiva (kultant indirizzata lejn l-oħrajn), psikozi inklużi allucinazzjonijiet Hsibijiet dwar omiċidji, tibdil fl-istat mentali [§] , manija, disturbi bipolari
Disturbi fis-sistema nervuza[§] Komuni ħafna: Komuni: Mhux komuni: Rari ħafna: Mhux magħruf:	Sturdament, uġigh ta' ras, indeboliment tal-koncentrazzjoni, ħalq xott Tregħid, parasteżija, ipoesteżija, emigranja, fwawar, ngħas, tibdil tat-togħma Newropatija periferali Emorragija ċerebrovaskulari, iskemija ċerebrovaskulari, aċċessjoni, koxjenza indebolita, enċefalopatija Mononewropatiji, koma [§]
Disturbi fl-ghajnejn Komuni ħafna: Komuni: Rari: Mhux magħruf:	Vista mċajpra Konguntivite, vista anormali, disturbi fil-glandola tad-dmugh, uġigh fl-ghajnejn Emorragiji fir-retina [§] , retinopatiji (inkluża edima makulari), ostruzzjoni f'arterja jew vena tar-retina [§] , nevrite ottika, papilloedema, tnaqqis fiċ-ċarezza viżiva jew fil-kamp viżiv, tara tikek qishom tajjar [§] Distakk seruż tar-retina
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika Komuni: Rari ħafna:	Vertigo, tisfir fil-widnejn Telf tas-smigh, disturbi tas-smigh

Disturbi fil-qalb Komuni: Mhux komuni: Rari: Rari hafna: Mhux magħruf:	Palpitazzjoni, takikardija Perikardite Kardjomijopatija Infart majokardijaku, iskemija kardijaka Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, effużjoni perikardijaka, aritmija
Disturbi vaskulari Komuni: Rari hafna:	Pressjoni għolja Iskemija periferali, pressjoni baxxa [§]
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali Komuni hafna: Komuni: Rari hafna:	Dispneja*, sogħla* Epistassi, disturbi respiratorji, kongestjoni fl-imnieher, rinoreja, sogħla mhux produttiva Infiltrati pulmonari [§] , pnemonite [§]
Disturbi gastro-intestinali Komuni hafna: Komuni: Rari hafna: Mhux magħruf:	Tqalligh/rimettar, uġigh fl-addome, diġarea, stomatite, dispepsija Stomatite ulċerattiva, uġigh fil-parti tal-lemin ta' fuq, glossite, ġingivite, stitikezza, ippurgar mahlul Pankreatite, kolite iskemika, kolite ulċerattiva, fsada tal-hanek Disturbi perijodontali NOS, disturbi fis-sniien NOS [§] , pigmentazzjoni tal-ilsien
Disturbi fil-fwied u fil-marrara Komuni: Rari hafna:	Epatomegalija Epatotossicità, (inkluz fatalità)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda Komuni hafna: Komuni: Rari hafna:	Alopecja, ħakk*, ġilda xotta*, raxx*, zieda fl-għaraq Psorjasi (ġdida jew taggrava) [§] , raxx makulopapulari, raxx erimatuż, ekzema, eritema, disturb tal-ġilda Sindrome ta' Stevens Johnson, nekrolisi epidermali tossika, <i>erythema multiforme</i>
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi Komuni hafna: Komuni: Rari hafna:	Mijalgja, artralġja, uġigh muskoluskelettriku Artrite Rabdomijolozi, mijosite, bughawwieġ fir-riglejn, uġigh fid-dahar
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka Komuni: Rari hafna:	Frekwenza urinarka Kollass renali, insuffiċjenza renali, sindrome nefrotiku
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider Komuni:	Amenorrea, uġigh fis-sider, dismenorrea, menorraġġja, disturbi mestrwali, disturbi fil-vagina
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata Komuni hafna: Komuni: Rari hafna:	Infjammazzjoni tas-sit mnejn tingħata l-injezzjoni, reazzjoni tas-sit mnejn tingħata l-injezzjoni*, għeja, tertir, deni [§] , sintomi bħal tal-influenza [§] , astenja, irritabilità, uġigh fis-sider, thossok ma tiflahx Uġigh tas-sit mnejn tingħata l-injezzjoni Nekrozi tas-sit mnejn tingħata l-injezzjoni, edema tal-wieċ
Investigazzjonijiet	

Komuni ħafna	Tnaqqis fil-piż
--------------	-----------------

*Dawn l-avvenimenti kienu komuni biss b'IntronA wahdu

§Ara sezzjoni 4.4

Dawn l-effetti mhux mixtieqa kienu wkoll irrappurtati b'IntronA wahdu.

L-effetti mhux mixtieqa li dehru b'epatite Ċ huma rappreżentattivi ta' dawk irrappurtati meta IntronA jingħata f'indikazzjonijiet oħra, b'xi żidiet antiċipati fl-inċidenza konnessi mad-doża. Pereżempju, fi provi ta' kura addizzjonali b'doża għolja ta' IntronA f'pazjenti b'melanoma, inċidenzi ta' għeja, denia, ugiġh fil-muskoli, newtropenija/anemija, anoreksja, tqalligh u rimettar, dijarea, tertir ta' bard, sintomi li jixbhu l-influwenza, dipressjoni, alopeċja, tibdil fit-togħma, u sturdament kienu akbar milli fil-provi tal-epatite Ċ. Is-severità żdiedet ukoll b'terapija b'doża għolja (Grad 3 u 4 tal-WHO, f'66 % u 14 % tal-pazjenti, rispettivament), imqabbla mas-severità minn ħafifa sa moderata normalment assoċjata ma' doži baxxi. Effetti mhux mixtieqa kienu ġeneralment immaniġġjati b'aġġustament fid-doża.

Avvenimenti avversi kardjovaskulari (CVS), b'mod partikulari aritmija, dehru li kienu korrelati l-aktar ma' mard tas-CVS li kien jeżisti minn qabel u ma' terapija fil-passat b'sustanzi kardjotossiċi (ara sezzjoni 4.4).

Kardjomijopatija, li tista' tkun reversibbli bit-twaqqif ta' interferon alpha, kienet irrappurtata b'mod rari f'pazjenti li ma kellhomx evidenza minn qabel ta' mard tal-qalb (ara sezzjoni 4.4).

Varjetà kbira ta' problemi awtoimmunitarji u ta' problemi medjati mill-immunità kienu rrappurtati b'interferoni alpha, u jinkludu disturbi tat-tirojde, *lupus erythematosus* sistemiku, artrite reumatika (ġdida jew taggrava), purpura idjopatika u tromboċitopenika trombocitika, vaskulite, u newropatiji li jinkludu mononewropatiji (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet tal-laboratorju klinikament sinifikanti, li l-aktar li jseħħu f'doži ta' aktar minn 10 miljun IU kuljum, jinkludu t-tnaqqis fl-għadd tal-granuloċiti u taċ-ċelluli bojod tad-demm; tnaqqis fil-livell tal-emoglobina u tal-għadd tal-plejtlts; żidiet fil-livelli ta' alkaline phosphatase, LDH, kreatinina fis-serum u tan-nitroġenu tal-urea fis-serum. Panċitopenija moderata u li s-soltu tkun reversibbli kienet irrappurtata. Żieda fil-livelli ta' ALT/AST (SGPT/SGOT) fis-serum kienu nnutati bhala anormalità f'xi individwi mhux bl-epatite u wkoll f'xi pazjenti b'epatite B kronika li kkoinċidiet mat-tneħħija ta' DNAP virali.

Popolazzjoni tat-tfal u adolexxenti

Epatite Ċ Kronika - Terapija kombinata b'ribavirin

Fi provi kliniċi b'118-il tifel u tifla u adolexxenti (3 sa 16-il sena), 6 % waqqfu t-terapija minħabba reazzjonijiet avversi. B'mod ġenerali, il-profil ta' reazzjonijiet avversi fil-popolazzjoni limitata tat-tfal u adolexxenti kien jixbah lil dak tal-adulti, għalkemm hemm tħassib speċifiku għat-tfal dwar l-inibizzjoni tat-tkabbir, għax tnaqqis fil-percentile tat-tul (medja ta' tnaqqis tal-percentile ta' 9 fil-mija) u fil-percentile tal-piż (medja ta' tnaqqis tal-percentile ta' 13 fil-mija) ġew osservati waqt il-kura. Fil-5 snin ta' follow-up wara l-perjodu ta' kura, it-tfal kellhom medja ta' tul ta' 44th percentile, li kienet taħt il-medjan tal-popolazzjoni normattiva u inqas mill-medja tat-tul tagħhom fil-linja bażi (48th percentile). Ghoxrin (21 %) mis-97 tifel u tifla kellhom tnaqqis ta' > 15 percentile fit-tul tagħhom, li minnhom 10 mill-20 tifel u tifla kellhom tnaqqis ta' > 30 percentile fil-mija tnaqqis fil-percentile tat-tul tagħhom minn meta nbdiet il-kura sat-tmiem tal-follow-up fit-tul (sa 5 snin). It-tul finali bhala adulti kien disponibbli għal 14 minn dawk it-tfal u wera li 12 komplew juru defiċjenzi fit-tul > 15-il punt percentwali, 10 sa 12-il sena wara t-tmiem tal-kura. Waqt terapija kombinata li damet sa 48 ġimgħa b'IntronA u ribavirin, ġiet osservata inibizzjoni tat-tkabbir dehret li f'xi pazjenti wasslet għal tnaqqis fit-tul finali bhala adulti. B'mod partikulari, tnaqqis fil-medja tal-percentile tat-tul mil-linja bażi sat-tmiem tal-follow-up fit-tul kien l-aktar prominenti fi tfal li kienu għadhom ma laħqux il-pubertà (ara sezzjoni 4.4).

Minbarra hekk, ħsbijiet dwar suwiċidju jew attentati ta' suwiċidju kienu rrappurtati aktar ta' spiss meta mqabbla ma' pazjenti adulti (2.4 % vs 1 %) waqt il-kura u fis-6 xhur tal-follow-up wara l-kura. Bħal f'pazjenti adulti, tfal u adolexxenti kellhom avvenimenti avversi psikjatriċi oħrajn (eż. dipressjoni, reazzjonijiet emozzjonali eċċessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata, u ngħas) (ara sezzjoni 4.4).

Minbarra hekk, disturbi fis-sit mnejn tingħata l-injezzjoni, deni, anoressija, rimettar u reazzjonijiet emozzjonali eċċessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata sehħew aktar ta' spiss fi tfal u adolexxenti meta mqabbla ma' pazjenti adulti. Tibdil fid-doża kien mehtieg fi 30 % tal-pazjenti, bl-aktar mod komuni għal anemija u newtropenija.

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati f'**Tabella 2** huma bbażati fuq esperjenza minn żewġ provi kliniċi multicentriċi fuq tfal u adolexxenti. Fil-klassijiet tas-sistemi tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taht it-titli tal-frekwenza bl-użu tal-kategoriji li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serjetà ta' tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Tabella 2 Reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni ħafna u komuni fi provi kliniċi fuq pazjenti tfal u adolexxenti kkurati b'IntronA f'kombinazzjoni ma' ribavirin	
Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet Avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet Komuni ħafna: Komuni:	Infezzjoni virali, faringite Infezzjonijiet fungali, infezzjoni batterjali, infezzjoni pulmonari, otite medja, aċċess fis-sniien, herpes simplex, infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina, gastroenterite
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi) Komuni:	Neoplażmu (mhux speċifikat)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika Komuni ħafna: Komuni:	Anemija, newtropenija Tromboċitopenija, limfadenopatija
Disturbi fis-sistema endokrinarja Komuni ħafna: Komuni:	Ipotiroidiżmu [§] Iperitiroidiżmu [§] , viriliżmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni Komuni ħafna: Komuni:	Anoressija Ipertrigliceridemija [§] , iperuriċemija, żieda fl-aptit
Disturbi psikjatriċi[§] Komuni ħafna: Komuni:	Dipressjoni, reazzjonijiet emozzjonali eċċessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata, nuqqas ta' rqad Hsibijiet li tagħmel suwiċidju, reazzjoni aggressiva, konfużjoni, disturb fl-imġiba, aġitazzjoni, ħmar il-lejl, ansjetà, nervożità, disturb fl-irqad, ħolm anormali, apatija
Disturbi fis-sistema nervuża[§] Komuni ħafna: Komuni:	Ugħigh ta' ras, sturdament Iperkinesija, tregħid, disfonija, parasteżija, ipoasteżija, iperaesteżija, indeboliment tal-konċentrazzjoni, nġhas
Disturbi fl-għajnejn Komuni:	Konġuntivite, ugħigh fl-għajnejn, vista anormali, disturb fil-glandola tad-dmugh
Disturbi vaskulari Komuni:	Fwawar, pallidità
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali Komuni:	

	Dispneja, takipnea, epistassi, sogħla, kongestjoni fl-imnieher, irritazzjoni fl-imnieher, rinorrea, għatis
Disturbi gastro-intestinali Komuni ħafna: Komuni:	Dijarea, rimettar, tqalligh, uġigh fl-addome Ulċera fil-ħalq, stomatite ulċerattiva, stomatite, uġigh fil-parti tal-lemin ta' fuq, dispepsja, glossite, rifluss gastroesofagali, disturb fir-rektum, disturb gastrointestinali, stitikezza, ippurgar mahlul, uġigh fis-snien, disturb fis-snien
Disturbi fil-fwied u fil-marrara Komuni:	Funzjoni epatika anormali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda Komuni ħafna: Komuni:	Alopeċja, raxx Reazzjoni ta' fotosensittività, raxx makulopapulari, ekżema, akne, disturb fil-ġilda, disturb fid-dwiefer, tibdil fil-lewn tal-ġilda, ħakk, ġilda xotta, ħmura, tbengil, žieda fl-għaraq
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi Komuni ħafna:	Artralġja, mijalġja, uġigh muskolskelettriku
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka Komuni:	Enurezi, disturbi tal-awrina, inkontinenza tal-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider Komuni:	Nisa: amenorrea, menorragja, disturbi mestrwali, disturbi fil-vaġina Rġiel: uġigh fit-testikoli
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata Komuni ħafna: Komuni:	Infjammazzjoni tas-sit mnejn tingħata l-injezzjoni, reazzjoni tas-sit mnejn tingħata l-injezzjoni, għeja, tregħid, deni [§] , sintomi bħal tal-influwenza [§] , thossok ma tiflaħx, irritabilità Uġigh fis-sider, astenja, edima, uġigh tas-sit mnejn tingħata l-injezzjoni
Investigazzjonijiet Komuni ħafna:	Tnaqqis fir-rata ta' tkabbir (tnaqqis fit-tul u/jew piż għall-età tal-individwu) [§]
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura Komuni:	Laċerazzjoni tal-ġilda

[§] Ara sezzjoni 4.4

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#)

4.9 Doża eċċessiva

Ma kien irrappurtat l-ebda każ ta' doża eċċessiva li wassal għal manifestazzjonijiet kliniċi akuti. Madankollu, bħal kwalunkwe kompost farmakoloġikament attiv, huwa indikat li tingħata kura sintomatika b'monitoraġġi frekwenti tas-sinjali vitali u osservazzjoni mill-qrib tal-pazjent.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: interferon alfa-2b, Kodiċi ATC: L03A B05

IntronA huwa formulazzjoni sterili u stabbli ta' interferon alfa-2b ippurifikat sa grad għoli ħafna magħmul b'tekniki ta' DNA rikombinanti. Interferon alfa-2b rikombinanti huwa proteina li tinhall fl-ilma u għandu piż molekulari ta' madwar 19,300 dalton. Huwa jinkiseb minn klonu ta' *E. coli*, li għandu go fih ibridu plazmidu magħmul ġenetikament li hu mdawwar ma' ġene ta' interferon alfa-2b minn lewkoċiti umani.

L-attività ta' IntronA hija espressa f'termini ta' IU, b'1 mg ta' proteina ta' interferon alfa-2b rikombinanti li tikkorrispondi għal 2.6×10^8 IU. L-Unitajiet Internazzjonali huma stabbiliti bil-paragun bejn l-attività ta' interferon alfa-2b rikombinanti u l-attività tal-preparazzjoni ta' referenza internazzjonali ta' interferon tal-lewkoċiti tal-bniedem stabbilita mill-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa.

L-interferoni huma familja ta' molekuli żgħar ta' proteina b'piżijiet molekulari ta' madwar 15,000 sa 21,000 dalton. Dawn ikunu magħmula u mnixxija miċ-ċelluli b'rispons għal infezzjonijiet virali jew għal indutturi sintetiċi u bijoloġiċi varji. Kienu identifikati tliet klassijiet ewlenin ta' interferoni: alpha, beta u gamma. Dawn it-tliet klassijiet ewlenin fihom infushom mħumiex omoġeni u jista' jkun fihom diversi speċi molekulari differenti ta' interferon. Kienu identifikati aktar minn 14-il interferon alpha umani ġenetikament distinti. IntronA kien ikklassifikat bħala interferon alfa-2b rikombinanti.

L-interferoni jwettqu l-attivitajiet ċellulari tagħhom billi jgħid ma' riċetturi speċifiċi tal-membrana fuq il-wiċċ taċ-ċellula. Ir-riċetturi ta' interferon uman, kif iżolati minn ċelluli limfoblastojdi (Daudi) tal-bniedem, jidhru li huma proteini asimmetriċi ħafna. Huma juru selettività għal interferoni tal-bniedem iżda mhux għal dawki li gējjin mill-ġrieden, u dan jissuġġerixxi speċifiċità għall-ispeċi. Studji b'interferoni ohra wrew speċifiċità għall-ispeċi. Madankollu, ċerti speċi ta' xadini, eż. ix-xadini tar-razza rhesus, huma suxxettibbli għal stimolazzjoni farmakodinamika meta jkunu esposti għal interferoni umani ta' tip 1.

Ir-riżultati ta' diversi studji jissuġġerixxu li, għaladarba jehel mal-membrana taċ-ċellula, interferon jagħti bidu għal sekwenza kumplessa ta' avvenimenti intraċellulari li jinkludu l-induzzjoni ta' ċerti enzimi. Huwa maħsub li dan il-proċess huwa responsabbli, għall-inqas parzjalment, għad-diversi risponsi ċellulari għal interferon, fosthom l-inibizzjoni tar-replikazzjoni tal-virus f' ċelluli infettati minn virus, it-trażżin tal-proliferazzjoni taċ-ċelluli u attivitajiet immunomodulattivi bħal ma huma l-attività fagoċitika tal-makrofagi u ż-żieda taċ-ċitotossicità speċifika tal-limfoċiti għaċ-ċelluli fil-mira. Kwalunkwe waħda minn dawn l-attivitajiet, jew kollha kemm huma, jistgħu jikkontribwixxu għall-effetti terapewtiċi ta' interferon.

Interferon alfa-2b rikombinanti wera effetti antiproliferattivi fi studji fejn intużaw kemm sistemi ta' kultura ta' ċelluli umani kif ukoll tal-annimali kif ukoll xenografts ta' tumur uman fl-annimali. Huwa wera attività immunomodulatorja sinifikattiva *in vitro*.

Interferon alfa-2b rikombinanti jinibixxi wkoll ir-replikazzjoni virali *in vitro* u *in vivo*. Għalkemm il-mod eżatt ta' azzjoni antivirali ta' interferon alfa-2b rikombinanti mhux magħruf, jidher li dan jibdel il-metaboliżmu taċ-ċellula ospitu. Din l-azzjoni tinibixxi r-replikazzjoni virali jew jekk ir-replikazzjoni sseħħ, il-virjoni proġeni ma jkunux jistgħu joħorġu miċ-ċellula.

Epatite B kronika

L-esperjenza klinika attwali f'pazjenti li jibqgħu fuq interferon alfa-2b għal 4 sa 6 xhur tindika li t-terapija tista' tipproduċi l-eliminazzjoni tal-HBV-DNA fis-serum. Kien osservat titjib fl-istoloġija tal-fwied. F'pazjenti adulti bi tnaqqis ta' HBeAg u ta' HBV-DNA, kien osservat tnaqqis sinifikattiv fil-morbidità u fil-mortalità.

Interferon alfa-2b (6 MIU/m² tliet darbiet fil-ġimgħa għal 6 xhur) ingħata lil tfal b'epatite B attiva kronika. Minhabba difett fil-metodoloġija, l-effettività ma setgħetx tkun muriġja. Barra dan, it-tfal ikkurati b'interferon alfa-2b kellhom rata mnaqqsqa ta' tkabbir u kienu osservati xi każijiet ta' dipressjoni.

Epatite Ċ kronika f'pazjenti adulti

F'pazjenti adulti li jkunu qed jirċievu interferon f'kombinazzjoni ma' ribavirin, ir-rata ta' rispons sostnut li nkisbet hija ta' 47 %. Effikaċja superjuri ntweriet bil-kombinazzjoni ta' interferon pegilat ma' ribavirin (rata ta' rispons sostnut ta' 61 % inkisbet fi studju li sar fuq pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat b'doża ta' ribavirin ta' > 10.6 mg/kg, p < 0.01).

IntronA waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ribavirin kien studjat f'4 provi kliniċi ta' Fażi III li fihom il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali f'2,552 pazjent b'epatite Ċ kronika li qatt ma ħadu interferon fil-passat. Il-provi qabblu l-effikaċja ta' IntronA użat waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ribavirin. L-effikaċja kienet definita b'ħala rispons viroloġiku sostnut, 6 xhur wara t-tmiem tal-kura. Il-pazjenti eligibbli għal dawn il-provi kellhom epatite Ċ kronika kkonfermata minn assaġġ pożittiv (>100 kopji/mL) tar-reazzjoni katina ta' polimerase (PCR) HCV-RNA, bijopsija tal-fwied konsistenti ma' dijanjosi istoloġika ta' epatite kronika bla ebda kawża oħra għall-epatite kronika, u ALT anormali fis-serum.

IntronA ingħata f'doża ta' 3 MIU tliet darbiet fil-ġimgħa b'ħala monoterapija jew f'kombinazzjoni ma' ribavirin. Il-maġġoranza tal-pazjenti f'dawn il-provi kliniċi kienu kkurati għal sena. Il-pazjenti kollha kienu segwiti għal 6 xhur addizzjonali wara t-tmiem tal-kura biex ikun determinat ir-rispons viroloġiku sostnut. Ir-rati ta' rispons viroloġiku sostnut għall-gruppi ta' kura kkurati għal sena b'IntronA waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ribavirin (minn żewġ studji) huma muriġja f'**Tabella 3**.

L-ghoti flimkien ta' IntronA ma' ribavirin zied l-effikaċja ta' IntronA f'pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat b'mill-inqas bid-doppju għall-kura ta' epatite Ċ kronika. Ġenotip ta' HCV u l-ammont virali fil-linja bażi huma fatturi ta' pronjostiċi li huma magħrufin li jaffettwaw ir-rati ta' rispons. Iż-żieda fir-rata ta' rispons għall-kombinazzjoni ta' IntronA + ribavirin, imqabbla ma' IntronA waħdu, tinzamm fis-sottogruppi kollha. Il-benefiċċju relattiv tal-terapija kombinata b'IntronA + ribavirin hi b'mod partikulari sinifikattiva fis-sottogrupp ta' pazjenti li huma l-aktar diffiċli biex ikunu kkurati (ġenotip 1 u ammont għoli ta' virus) (**Tabella 3**).

Ir-rati ta' rispons f'dawn il-provi ziedu meta l-pazjenti kienu konformi mal-kura. Irrispettivament mill-ġenotip, il-pazjenti li rċievew IntronA f'kombinazzjoni ma' ribavirin u rċievew ≥ 80 % tal-kura tagħhom kellhom rispons sostnut oġġla 6 xhur wara sena ta' kura minn dawk li ħadu < 80 % tal-kura tagħhom (56 % vs. 32 % fil-prova C/I98-580).

Tabella 3 Rati ta' rispons viroloġiku sostnut b'IntronA + ribavirin (sena waħda ta' kura) skont il-ġenotip u l-ammont virali			
Ġenotip ta' HCV	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Il-Ġenotipi Kollha	16 %	41 %	47 %
Ġenotip 1	9 %	29 %	33 %
Ġenotip 1 ≤ 2 miljun kopja/mL	25 %	33 %	45 %

Ġenotip 1 > 2 miljun kopja/mL	3 %	27 %	29 %
Ġenotip 2/3	31 %	65 %	79 %

I Introna (3 MIU 3 darbiet fil-ġimgħa)

I/R Introna (3 MIU 3 darbiet fil-ġimgħa) + ribavirin (1,000/1,200 mg/jum)

Pazjenti koinfettati b'HCV/HIV

Saru żewġ provi f'pazjenti koinfettati b'HIV u HCV. B'mod globali, fiż-żewġ studji, il-pazjenti li rċewew Introna flimkien ma' ribavirin, kellhom anqas ċans li jirrispondu minn pazjenti li rċewew interferon alfa-2b pegilat flimkien ma' ribavirin. Ir-rispons għall-kura f'dawn iż-żewġ provi qed jidher f'**Tabella 4**. Studju 1 (RIBAVIC; P01017) kien studju li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, multicentriku li ingaġġa 412-il pazjent adult li ma kinux ingħataw kura fil-passat b'epatite Ċ kronika li kienu koinfettati b'HIV. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu jew interferon alfa-2b pegilat (1.5 µg/kg/ġimgħa) flimkien ma' ribavirin (800 mg/jum) jew inkella Introna (3 MIU TIW) flimkien ma' ribavirin (800 mg/jum) għal 48 ġimgħa b'perjodu ta' follow-up ta' 6 xhur. Studju 2 (P02080) kien studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, b'centru wiehed li rreġistra 95 pazjent adult li ma kinux ingħataw kura fil-passat, b'epatite Ċ kronika li kienu koinfettati b'HIV. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali sabiex jirċievu interferon alfa-2b pegilat (100 jew 150 µg/ġimgħa skont il-piż) flimkien ma' ribavirin (800-1,200 mg/jum skont il-piż) jew Introna (3 MIU TIW) flimkien ma' ribavirin (800 mg-1,200 mg/jum skont il-piż). It-terapija damet 48 ġimgħa b'perjodu ta' follow-up ta' 6 xhur flief għall-pazjenti li kienu infettati b'ġenotipi 2 jew 3 u ammont virali ta' < 800,000 IU/mL (Amplicor) li kienu kkurati għal 24 ġimgħa b'perjodu ta 6 xhur follow-up.

Tabella 4 Rispons viroloġiku sostnut ibbażat fuq il-ġenotip wara Introna f'kombinazzjoni ma' ribavirin kontra interferon alfa-2b pegilat flimkien ma' ribavirin f'pazjenti koinfettati b'HCV/HIV						
	Studju 1¹			Studju 2²		
	interferon alfa-2b pegilat (1.5 µg/kg/ġimgħa) + ribavirin (800 mg)	Introna (3 MIU TIW) + ribavirin (800 mg)	Valur p ^a	interferon alfa-2b pegilat (100 jew 150 ^c µg/ġimgħa) + ribavirin (800-1,200 mg) ^d	Introna (3 MIU TIW) + ribavirin (800-1,200 mg) ^d	Valur p ^b
Kollha	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0.047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0.017
Ġenotip 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0.006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0.007
Ġenotip 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0.88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0.730

MIU = miljun unità internazzjonali; TIW = tliet darbiet fil-ġimgħa.

a: valur p ibbażat fuq test *Cochran-Mantel Haenszel Chi square*.

b: valur p ibbażat fuq it-test *chi-square*.

c: individwi < 75 kg irċievu 100 µg/ġimgħa ta' interferon alfa-2b pegilat u individwi ≥ 75 kg irċievu 150 µg/ġimgħa ta' interferon alfa-2b pegilat.

d: dozi ta' ribavirin kien 800 mg għal pazjenti < 60 kg, 1,000 mg għal pazjenti li jiżnu 60-75 kg, u 1,200 mg għal pazjenti li jiżnu > 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.

Pazjenti li jirkadu

Total ta' 345 pazjent ta' interferon alfa li rkadew kienu kkurati f'żewġ provi kliniċi b'monoterapija ta' Introna jew flimkien ma' ribavirin. F'dawn il-pazjenti, iż-żieda ta' ribavirin ma' Introna żiedet

b'sa 10 darbiet l-effettività ta' IntronA użat waħdu fil-kura ta' epatite Ċ kronika (48.6 % vs. 4.7 %). Dan it-titjib fl-effikaċja kien jinkludi t-tnaqqis ta' HCV fis-serum (< 100 kopja/mL bil-PCR), titjib fl-infjammazzjoni epatika, u normalizzazzjoni tal-ALT, u kien sostnut meta tkejjel 6 xhur wara t-tmiem tal-kura.

Dejta dwar l-effikaċja fit-tul ta' żmien

Fi studju kbir, 1,071 pazjent ġew irreġistrati wara kura fi studju b'interferon alfa-2b mhux pegilat jew b'interferon alfa-2b mhux pegilat/ribavirin sabiex jiġi evalwat kemm idum ir-rispons viroloġiku sostnut u jiġi evalwat l-impatt ta' negattività virali kontinwa fuq ir-riżultati kliniċi. 462 pazjent lestew mill-anqas 5 snin ta' follow-up fit-tul u 12 biss minn dawk li wrew rispons sostnut minn 492 pazjent irkadew waqt dan l-istudju.

L-istima Kaplan-Meier għal rispons sostnut fuq 5 snin għall-pazjenti kollha huwa 97 % b'Intervall ta' Kunfidenza ta' 95 % ta' [95 %, 99 %].

SVR wara l-kura ta' HCV kronika b'interferon alfa-2b mhux pegilat (b'ribavirin jew mingħajru) jirriżulta fi tneħħija fit-tul tal-virus li wasslet għal riżoluzzjoni tal-infezzjoni epatika u 'fejqan' kliniku minn HCV kronika. Madankollu, dan ma jipprekludix li jkun hemm avvenimenti epatiċi f'pazjenti li jkollhom ċirrozi (inkluz epatokarċinoma).

Epatite Ċ kronika fil-popolazzjoni ta' tfal u adolexxenti

Tliet provi kliniċi saru fuq tfal u adolexxenti; tnejn b'interferon standard u ribavirin u wieħed b'interferon pegilat u ribavirin. Pazjenti li rċew IntronA ma' ribavirin kellom anqas probabbiltà li jkollhom rispons minn pazjenti li rċew interferon pegilat alfa-2b u ribavirin.

Tfal u adolexxenti minn 3 sa 16-il sena b'epatite Ċ kronika kumpensata u HCV-RNA li jista' jitkejjel (evalwat minn laboratorju ċentrali b'assaġġ ta' RT-PCR ibbażat fuq riċerka) ġew irreġistrati f'żewġ provi multiċentriċi u rċew IntronA 3 MIU/m² 3 darbiet fil-ġimgħa ma' ribavirin 15 mg/kg kuljum għal sena, segwiti minn 6 xhur ta' follow-up wara l-kura. Total ta' 118-il pazjent ġew irreġistrati: 57 % irġiel, 80 % Kawkasi, u 78 % b'ġenotip 1, 64 % li kellhom < 12-il sena. Il-popolazzjoni rreġistrata kienet fil-parti l-kbira tikkonsisti minn tfal b'epatite Ċ hafifa sa moderata. Fiż-żewġ provi multiċentriċi, ir-rati ta' rispons viroloġiku sostnut fit-tfal u adolexxenti kienu simili għal dawk fl-adulti. Minhabba nuqqas ta' dejta f'dawn iż-żewġ provi multiċentriċi għal tfal bi progressjoni severa tal-marda, u l-potenzjal għal effetti mhux mixtieqa, il-benefiċċju/riskju tal-kombinazzjoni ta' ribavirin u interferon alfa-2b għandha tiġi kkunsidrata bl-attenzjoni f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4 u 4.8).

Sommarju tar-riżultati tal-istudju qiegħed f'**Tabella 5**

Tabella 5	Rispons viroloġiku sostnut fi tfal u adolexxenti li ma kinux ikkurati qabel.
	IntronA 3 MIU/m² 3 darbiet fil-ġimgħa ribavirin 15 mg/kg/jum
Rispons Globali ^a (n=118)	54 (46 %)*
Ġenotip 1 (n=92)	33 (36 %)*
Ġenotip 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Numru (%) ta' pazjenti

^aDefinit bħala HCV-RNA taħt il-limitu li jista' jitkejjel b'assaġġ RT-PCR ibbażat fuq riċerka fl-aħħar tal-kura u waqt il-perjodu ta' follow-up

Dejta dwar l-effikaċja fuq tul ta' żmien

Fi studju follow-up li dam ta' hames snin, osservazzjonali, 97 pazjent pedjatriku b'epatite Ċ kronika kienu rreġistrati wara kura fil-provi multiċentriċi bi standard interferon. Sebghin fil-mija (68/97) tal-individwi kollha rreġistrati temmew dan l-istudju li minnhom 75 % (42/56) kellhom rispons sostnut. L-

għan tal-istudju kien sabiex tiġi evalwata d-durabilità tar-rispons viroloġiku sostnut (SVR) kull sena u sabiex ikun evalwat l-impatt tan-negattività virali kontinwa fuq ir-riżultati kliniċi għal pazjenti li kellhom rispons sostnut wara 24 ġimgħa ta' kura tal-kura ta' 48 ġimgħa b'interferon alfa-2b u ribavirin. L-individwi pedjatriċi kollha hliet għal wieħed baqqi b'rispons viroloġiku sostnut waqt il-perjodu ta' follow-up fit-tul wara li temmew il-kura b'interferon alfa-2b flimkien ma' ribavirin. L-istima Kaplan-Meier għar-rispons sostnut kontinwu fuq 5 snin huwa 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] għal pazjenti pedjatriċi kkurati b'interferon alfa-2b u ribavirin. Minbarra hekk, 98 % (51/52) b'livelli ALT normali fil-ġimgħa ta' follow-up 24 żammew livelli normali ta' ALT sa l-aħħar viżta tagħhom. SVR wara kura ta' HCV kroniku b'interferon alfa-2b mhux pegilat ma' ribavirin irriżulta fi tneħħija fit-tul tal-virus li wasslet għall-fejqaq tal-infezzjoni epatika u 'kura' klinika minn HCV kronika. Madankollu dan ma jipprekludix l-okkorrenza ta' avvenimenti epatiċi f'pazjenti b'ċirrozi (inkluża epatokarċinoma).

Riżultati mill-prova klinika li saret b'interferon alfa-2b pegilat u ribavirin

Fi prova multiċentrika, tfal u adolexxenti 3 sa 17-il sena b'epatite C kronika kumpensata u HCV-RNA li jista' jitkejjel kienu kkurati b'peginterferon alfa-2b pegilat 60 µg/m² flimkien ma' ribavirin 15 mg/kg kuljum darba fil-ġimgħa għal 24 jew 48 ġimgħa, skont il-ġenotip tal-HCV u l-ammont virali fil-linja bażi. Il-pazjenti kollha kellhom jiġu segwiti għal 24 ġimgħa wara l-kura. Total ta' 107 pazjent irċievu kura li minnhom 52 % kienu nisa, 89 % Kawkasi, 67 % b'HCV Ġenotip 1 u 63 % li kellhom < 12-il sena. Il-popolazzjoni li giet irregistrata kienet tikkonsisti l-aktar fi tfal b'epatite C hafifa sa moderata. Minhabba nuqqas ta' dejta fi tfal bi progressjoni severa tal-marda, u l-potenzjal għal effetti mhux mixtieqa, il-benefiċċju/riskju tal-kombinazzjoni ta' peginterferon alfa-2b ma' ribavirin jeħtieġ li jiġi kkunsidrat b'attenzjoni f'din il-popolazzjoni (ara l-SPC ta' peginterferon alfa-2b u ribavirin, sezzjoni 4.4). Ir-riżultati tal-istudju jidhru fil-qosor f'**Tabella 6**.

Tabella 6 Rati ta' rispons viroloġiku sostnut (n ^{a,b} (%)) fi tfal u adolexxenti li ma kinux ikkurati qabel skont il-ġenotip u tul tal-kura – L-individwi kollha n = 107		
	24 ġimgħa	48 ġimgħa
Ġenotipi kollha	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Ġenotip 1	-	38/72 (53 %)
Ġenotip 2	14/15 (93 %)	-
Ġenotip 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Ġenotip 4	-	4/5 (80 %)

a: Rispons għall-kura kien definit b'hala HCV-RNA li ma jistax jitkejjel wara 24 ġimgħa wara l-kura, bil-limitu t'isfel li jista' jitkejjel = 125 IU/mL.

b: n = numru ta' dawki li kellhom rispons/numru ta' individwi b'ġenotip speċifiku, u t-tul ta' kura li għie assenjat.

c: Pazjenti b'ġenotip 3 u ammont virali baxx (< 600,000 IU/mL) kellhom jirċievu 24 ġimgħa ta' kura filwaqt li dawki b'ġenotip 3 u ammont virali għoli (≥ 600,000 IU/mL) kellhom jirċievu 48 ġimgħa ta' kura.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' IntronA kienet studjata f'voluntiera b'saħħithom wara dozi waħidhom ta' 5 miljun IU/m² mogħtija taħt il-ġilda, 10 miljun IU mogħtija taħt il-ġilda, 5 miljun IU/m² mogħtija ġol-muskoli u b'hala infużjoni ta' 30 minuta ġol-vina. Il-konċentrazzjonijiet medji ta' interferon fis-serum wara l-injezzjonijiet taħt il-ġilda u ġol-muskoli kienu komparabbli. Is-C_{max} intlaħqet minn tlieta sa 12-il siegħa wara d-doża l-baxxa u minn sitta sa tmien sigħat wara d-doża l-għolja. Il-half lives tal-eliminazzjoni tal-injezzjonijiet ta' interferon kienu ta' madwar sagħtejn sa tliet sigħat, u sitta sa seba' sigħat, rispettivament. Il-livelli fis-serum kienu inqas mil-limitu li jistgħu jitkejlu 16 u 24 siegħa, rispettivament, wara l-injezzjoni. Kemm l-għoti taħt il-ġilda kif ukoll dak ġol-muskoli rriżultaw f'bijodisponibilità ta' aktar minn 100 %.

Wara l-għoti ġol-vina, il-livelli ta' interferon fis-serum laħqu l-ogħla livell (135 sa 273 IU/mL) sat-tmiem tal-infużjoni, imbagħad naqsu b'rata fit aktar mghaġġla milli wara l-għoti tal-prodott

medicinali taht il-gilda jew ġol-muskoli, u ma setgħux jitkejlu aktar erba' sigħat wara l-infuzjoni. Il-half life tal-eliminazzjoni kienet ta' madwar sagħtejn.

Il-livelli ta' interferon fl-awrina kienu taht il-limitu li jista' jitkejjel wara kull wahda mit-tliet rotot tal-ghoti.

Fi provi klinici mmonitorjati ta' Schering-Plough, assaġġi ta' fatturi li jinnewtralizzaw interferon saru fuq kampjuni tas-serum ta' pazjenti li rċievew IntronA. Il-fatturi li jinnewtralizzaw interferon huma antikorpi li jinnewtralizzaw l-attività antivirali ta' interferon. L-inċidenza klinika ta' fatturi newtralizzanti li jiżviluppaw fil-pazjenti bil-kanċer ikkurati sistemikament hi ta' 2.9 % u ta' 6.2 % fil-pazjenti b'epatite kronika. It-titres li jistgħu jitkejlu kienu baxxi kwazi fil-każijiet kollha, u ma kinux assoċjati regolarment ma' telf ta' rispons jew ma' xi fenomenu awtoimmuni iehor. F'pazjenti b'epatite, l-ebda telf ta' rispons ma' kien osservat, milli jidher minhabba t-titres baxxi.

Popolazzjoni tat-tfal u adolexxenti

Il-propjetajiet tal-farmakokinetika ta' doži multipli għal injezzjoni ta' IntronA u kapsuli ta' ribavirin fi tfal u adolexxenti b'epatite C kronika, li kellhom bejn 5 u 16-il sena, qed jintwerew fil-qosor f'**Tabella 7**. Il-farmakokinetika ta' IntronA u ribavirin (normalizzat għad-doża) huma simili fl-adulti u tfal jew adolexxenti.

Tabella 7 Medja (% CV) tal-parametri farmakokinetiċi ta' doži multipli għal IntronA u kapsuli ta' ribavirin meta jingħataw lil tfal jew adolexxenti b'epatite C kronika		
Parametru	Ribavirin 15 mg/kg/jum bħala 2 doži diviżi (n = 17)	IntronA 3 MIU/m ² 3 darbiet fil-ġimgħa (n = 54)
T _{max} (hr)	1.9 (83)	5.9 (36)
C _{max} (ng/mL)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Tneħħija apparenti L/siegha/kg	0.27 (27)	Ma sarx

*AUC₁₂ (ng.hr/mL) għal ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/mL) għal IntronA

Trasferiment fil-fluwidu seminali

Kien studjat it-trasferiment seminali ta' ribavirin. Il-konċentrazzjoni ta' ribavirin fil-fluwidu seminali huwa madwar darbejn oghla meta mqabbel mas-serum. Madankollu, l-esponiment sistemiku għal ribavirin ta' siehba femminili wara kopulazzjoni sesswali ma' pazjent ikkurat kien stmat u jibqa' estremament limitat meta mqabbel mal-konċentrazzjoni terapewtika ta' ribavirin fil-plażma.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Għalkemm interferon hu ġeneralment rikonoxxut li huwa speċifiku għall-ispeċi, saru studji dwar it-tossicità fuq l-annimali. Injezzjonijiet ta' interferon alfa-2b rikombinanti uman għal sa tliet xhur ma wrew l-ebda evidenza ta' tossicità fil-ġrieden, fil-firien u fil-fniek. Dożaġġ ta' kuljum ta' 20 x 10⁶ IU/kg/jum għal 3 xhur mogħtija lil xadini tar-razza cynomolgus ma kkawża l-ebda tossicità importanti. It-tossicità ntweriet fix-xadini li ngħataw 100 x 10⁶ IU/kg/jum għal 3 xhur.

Fi studji dwar l-użu ta' interferon fi primati mhux umani, anormalitajiet taċ-ċiklu mestrwali kienu osservati (ara sezzjoni 4.4).

Ir-riżultati ta' studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali jindikaw li interferon alfa-2b rikombinanti ma kienx teratoġeniku fil-firien jew fil-fniek, u l-anqas ma kellu xi effett avvers fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp tal-fetu jew fuq il-kapaċità riproduttiva tal-frieħ ta' firien li rċievew il-kura. Interferon alfa-2b intwera li għandu effetti li jwasslu għal abort fil-Macaca mulatta (xadini tar-razza rhesus) b'doża ta' 90 u 180 darba iktar minn dik rakkomandata ta' 2 miljun IU/m² ġol-muskoli jew taht il-gilda. L-abortion kien osservat fil-kategoriji kollha tad-doži (7.5 miljun, 15-il miljun u 30 miljun IU/kg), u kien statistikament sinifikanti meta mqabbel mal-kontroll fil-gruppi tad-doża medja u ta' dik għolja (li

tikkorrispondi għal 90 u 180 darba tad-doża rakkomandata ta' 2 miljun IU/m² ġol-muskoli jew taħt il-ġilda). Doži għoljin ta' forom oħra ta' interferoni alpha u beta huma magħrufa li jipproduċu effetti relatati mad-doża li jwaqqfu l-ovulazzjoni u li jwasslu għal abort fix-xadini tar-razza rhesus.

Studji dwar il-mutaġenicità b'interferon alfa-2b ma wrew ebda avvenimenti avversi.

IntronA ma' ribavirin

Ma sarux studji f'annimali ġuvenili sabiex jiġu eżaminati l-effetti tal-kura b'interferon alfa-2b fuq it-tkabbir, żvilupp, maturazzjoni sesswali, u mġiba. Riżultati ta' qabel l-użu kliniku dwar it-tossicità wrew tnaqqis żgħir, relatat mad-doża, fit-tkabbir ġenerali ta' firien tat-twelid li ingħataw doża ta' ribavirin (ara sezzjoni 5.3 tal-SPC ta' Rebetol jekk IntronA ikun ser jingħata ma' ribavirin).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Disodium phosphate anhydrous
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Edetate disodium
Sodium chloride
M-cresol
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

18-il xahar.

Fil-perjodu ta' qabel ma jiskadi, għal skopijiet ta' trasport, is-soluzzjoni tista' tinżamm f'temperatura ta' 25°C jew anqas għal perjodu ta' mhux aktar minn sebat ijiem qabel l-użu. IntronA jista' jitpoġġa lura fil-frigġ fi kwalunkwe hin f'dawn is-sebat ijiem. Jekk il-prodott ma jintużax matul dawn is-sebat ijiem, ma jistax jitpoġġa lura fil-frigġ għal perjodu għdid ta' hażna u għandu jintrema.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-frīża.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara l-ewwel ftuħ tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Soluzzjoni ta' 0.5 mL (li tikkorrispondi għal 5 MIU) miżmuma f'kunjett b'doża waħda (hġieg ta' tip I) b'tapp (lasktu tal-halobutyl) f'siġill flip-off (aluminju) b'bonnet (polypropylene).

Daqsijiet ta' pakketti ta' 1.

IntronA jiġi b'ħala:

- Pakkett ta' 1 kunjett
- Pakkett ta' 1 kunjett, 1 siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 1 labra għall-injezzjoni u 1 tajjara għat-tindif
- Pakkett ta' 6 kunjetti, 6 siringi għall-injezzjonijiet ta' 1 mL, 6 labar għall-injezzjoni u 6 tajjar għat-tindif

- Pakkett ta' 12-il kunjett, 12-il siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 12-il labra għall-injezzjoni u 12-il tadjara għat-tindif
- Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Mhux il-forom kollha tad-dożi u qawwiet huma adattati għal xi indikazzjonijiet. Jekk jogħġbok kun żgur li tagħzel il-forma tad-doża u qawwa adattati.

IntronA, soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni, jista' jkun injettat immedjament wara li jingibdu d-dożi adattati mill-kunjett b'siringa tal-injezzjoni sterili.

Istruzzjonijiet dettaljati dwar l-użu għal taht il-gilda tal-prodott huma pprovduti mal-fuljett ta' tagħrif (irreferi għal "Kif tinjetta lilek innifsek b'IntronA").

Preparazzjoni ta' IntronA għal infużjoni fil-vini: L-infużjoni għandha tkun ippreparata immedjament qabel l-użu. Jista' jintuza kull daqs ta' kunjett biex titkejjel id-doża meħtieġa; madankollu, il-koncentrazzjoni finali ta' interferon fis-soluzzjoni ta' sodium chloride ma' tistax tkun inqas minn 0.3 miljun IU/mL. Id-doża adattata ta' IntronA tingibed mill-kunjett/i, tiżdied ma' 50 mL ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride soluzzjoni għall-injezzjoni f'borża tal-PVC jew fi flixkun tal-ħġieġ għall-użu ġol-vini, u tingħata fuq medda ta' 20 minuta.

L-ebda prodott mediċinali ieħor m'għandu jingħata fl-istess hin mal-infużjoni ta' IntronA.

Bhal fil-każ tal-prodotti mediċinali parenterali kollha, IntronA, soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni, għandha tiġi eżaminata għal xi frak u għal tibdil fil-kulur qabel tingħata. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara u bla kulur.

Kwalunkwe prodott mediċinali li ma jintuza għandu jintrema wara li titwaqqaf id-doża kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

8. NUMRU(1) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 9 ta' Marzu 2000
Data tal-aħħar tiġdid: 9 ta' Marzu 2010

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

IntronA 10 miljun IU/mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wiehed ta' soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni filh 10 miljun IU ta' interferon alfa-2b rikombinanti magħmul fl-*E. coli* bit-teknoloġija ta' DNA rikombinanti, go 1 mL ta' soluzzjoni.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni.
Soluzzjoni ċara u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Epatite B kronika

Il-kura ta' pazjenti adulti li għandhom l-epatite B kronika assoċjata ma' evidenza ta' replikazzjoni virali tal-epatite B (preżenza ta' DNA tal-virus tal-epatite B (HBV-DNA) u antiġen tal-epatite B (HBeAg), alanine aminotransferase (ALT) għoli u infjammazzjoni u/jew fibrozi attiva fil-fwied li tkun ikkonfermata b'mod istoloġiku.

Epatite Ċ kronika

Qabel tibda l-kura b'IntronA, għandhom jigu kkunsidrati r-riżultati mill-provi kliniċi li jqabblu IntronA ma' interferon pegilat (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti adulti

IntronA huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti li għandhom l-epatite Ċ kronika u għandhom transaminases għoljin mingħajr dikompensazzjoni tal-fwied u li huma pożittivi għall-RNA tal-virus tal-epatite Ċ (HCV-RNA) (ara sezzjoni 4.4).

L-aħjar mod kif tuża IntronA f'din l-indikazzjoni huwa flimkien ma' ribavirin.

Tfal minn 3 snin 'l fuq u adolexxenti

IntronA huwa indikat biex jintuża, f'kors ta' kombinazzjoni ma' ribavirin, għall-kura ta' tfal minn 3 snin 'l fuq u adolexxenti, li għandhom epatite Ċ kronika, li ma gietx ikkurata qabel, mingħajr dikompensazzjoni tal-fwied, u li huma pożittivi għall-HCV-RNA.

Meta tkun qed tittiehed id-deċiżjoni biex il-kura tiġi differita sakemm isiru adulti, huwa importanti li jkun ikkunsidrat il-fatt li l-kura kombinata ikkawżat inibizzjoni tat-tkabbir li f'xi pazjenti wasslet għal tnaqqis fit-tul finali bħala adulti. Id-deċiżjoni jekk għandhiex tingħata l-kura għandha tittiehed skont il-każ (ara sezzjoni 4.4).

Lewkimja tal-hairy cell

Il-kura ta' pazjenti bil-lewkimja tal-Hairy cell.

Lewkimja tal-mudullun kronika

Monoterapija

Kura ta' pazjenti adulti bil-kromosoma ta' Philadelphia jew lewkimja kronika majeloġena pożittiva għat-traslokazzjoni bcr/abl.

L-esperjenza klinika tindika li rispons maġġuri/minuri ematoloġiku u ċitoġenetiku jista' jinkiseb fil-maġġoranza tal-pazjenti kkurati. Rispons ċitoġenetiku maġġuri huwa definit bħala < 34 % ċelluli Ph+ lewkiemiċi fil-mudullun, filwaqt li rispons minuri huwa $\geq 34 \%$, iżda < 90 % ċelluli Ph+ fil-mudullun.

Terapija kombinata

Il-kombinazzjoni ta' interferon alfa-2b ma' cytarabine (Ara-C) mogħtija matul l-ewwel 12-il xahar ta' kura kien muri li jżid b'mod sinifikanti r-rata ta' risponsi ċitoġenetiki maġġuri u li jtaqwal b'mod sinifikanti s-sopravivenza ġenerali wara tliet snin meta mqabbel mal-monoterapija b'interferon alfa-2b.

Majeloma multipla

Bħala terapija ta' manteniment f'pazjenti li rnexxielhom jiksibu tnaqqis fil-mard oġġettiv (aktar minn 50 % tnaqqis fil-proteina tal-majeloma) wara kimoterapija ta' induzzjoni inizjali.

L-esperjenza klinika attwali tindika li t-terapija ta' manteniment b'interferon alfa-2b ittaqwal il-fażi għolja ta' stabbiltà; madankollu, l-effetti fuq is-sopravivenza ġenerali ma kinux murija b'mod konkluziv.

Limfoma follikulari

Kura ta' limfoma follikulari b'ammont għoli ta' tumor bħala kura aġġuntiva ma' kimoterapija ta' induzzjoni kombinata xierqa bħal kors li jixbah lil CHOP. Ammont għoli ta' tumor huwa definit bħala li jkollu mill-inqas wieħed minn dawn li ġejjin: massa kbira ta' tumor (> 7 ċm), l-involvement ta' tliet siti nodali jew aktar (kull wieħed ta' > 3 ċm), sintomi sistematiċi (telf ta' piż $> 10 \%$, deni ta' $> 38^{\circ}\text{C}$ għal aktar minn 8 ijiem, jew għaraq matul il-lejl), splenomegalija lil hemm miż-żokra, imblukkar ta' organu maġġuri jew sindrome ta' kompressjoni, involvement orbitali jew epidurali, effużjoni seruża, jew lewkimja.

Tumur karċinojde

Kura ta' tumuri karċinojdi b'metastasi fin-nodi limfatiċi jew tal-fwied u bis-“sindrome karċinojde”.

Melanoma malinna

Bħala terapija aġġuntiva f'pazjenti li huma hielsa mill-mard wara l-kirurgija iżda li jinsabu f'riskju għoli li jirkadu b'mod sistematiku, eż., pazjenti b'involvement primarju jew rikorrenti (kliniku jew patoloġiku) tan-nodi limfatiċi.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda minn tabib li għandu esperjenza fl-immaniġġjar tal-marda.

Mhux il-forom tad-dożi u qawwiet kollha huma adattati għal xi indikazzjonijiet. Id-doża u l-qawwa adattati għandhom jintgħażlu.

Jekk jiżviluppaw avvenimenti avversi matul il-kors tal-kura b'IntronA għal kwalunkwe indikazzjoni, ibdel id-doża jew waqqaf it-terapija temporanjament sakemm l-avvenimenti avversi jbattu. Jekk tiżviluppa intolleranza persistenti jew rikorrenti wara aġġustament adegwat fid-doża, jew il-marda tavvanza, waqqaf il-kura b'IntronA. Skont id-diskrezzjoni tat-tabib, il-pazjent jista' jagħti d-doża lilu nnifsu għall-korsijiet ta' dożi ta' manteniment mogħtija taħt il-ġilda.

Epatite B kronika

Id-doża rakkomandata hija fil-medda ta' 5 u 10 miljun IU mogħtija taħt il-ġilda tliet darbiet fil-ġimgħa (darba kull jumejn) għal perjodu ta' 4 sa 6 xhur.

Id-doża mogħtija għanda titnaqqas b'50 % f'każ li jseħhu problemi ematoloġiċi (ċelluli bojod tad-dem $< 1,500/\text{mm}^3$, granulociti $< 1,000/\text{mm}^3$, tromboċiti $< 100,000/\text{mm}^3$). Il-kura għandha titwaqqaf

f'każ ta' lewkopenija severa ($< 1,200/\text{mm}^3$), newtropenija severa ($< 750/\text{mm}^3$) jew tromboċitopenija severa ($< 70,000/\text{mm}^3$).

Għall-pazjenti kollha, jekk ma jidhirx titjib tal-HBV-DNA fis-serum wara 3 sa 4 xhur ta' kura (bid-doża massima ttollerata), waqqaf it-terapija b'IntronA.

Epatite Ċ kronika

Adulti

IntronA jingħata taħt il-ġilda f'doża ta' 3 miljun IU tliet darbiet fil-ġimgħa (darba kull jumejn) lill-pazjenti adulti, kemm jekk jingħata bħala monoterapija kif ukoll flimkien ma' ribavirin.

Tfal ta' 3 snin jew akbar u adolexxenti

IntronA 3 MIU/m² jingħata taħt il-ġilda 3 darbiet fil-ġimgħa (darba kull jumejn) flimkien mal-kapsuli ribavirin jew soluzzjoni orali li tittiehed mill-ħalq f'żewġ dożi maqsuma kuljum mal-ikel (filgħodu u filgħaxija).

(Ara l-SPC tal-kapsuli ribavirin għad-doża tal-kapsuli ribavirin u l-linji gwida għal tibdil fid-doża għal terapija kombinata. Għal pazjenti pedjatriċi li jiżnu < 47 kg jew li ma jistghux jiblgħu kapsuli, ara l-SPC tas-soluzzjoni orali ribavirin.)

Pazjenti li jirkadu (adulti)

IntronA jingħata flimkien ma' ribavirin. Ibbażat fuq ir-rizultati tal-provi kliniċi, li fihom dejta disponibbli għal 6 xhur ta' kura, huwa rakkomandat li l-pazjenti jkunu kkurati b'IntronA flimkien ma' ribavirin għal 6 xhur.

Pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat (adulti)

L-effikaċja ta' IntronA titjeb meta jkun mogħti flimkien ma' ribavirin. IntronA għandu jingħata waħdu l-aktar f'każijiet ta' intolleranza jew ta' kontraindikazzjoni għal ribavirin.

- IntronA flimkien ma' ribavirin

Ibbażat fuq ir-rizultati tal-provi kliniċi, li fihom dejta disponibbli għal 12-il xahar ta' kura, huwa rakkomandat li l-pazjenti jkunu kkurati b'IntronA flimkien ma' ribavirin għal mill-inqas 6 xhur.

Il-kura għandha titkompla għal perjodu iehor ta' 6 xhur (i.e., għal total ta' 12-il xahar) f'pazjenti li juru HCV-RNA negattiv f'xahar 6, u b'genotip virali 1 (kif stabbilit f'kampjun ta' qabel il-kura) u b'ammont virali għoli qabel il-kura.

Fatturi pronjostiċi negattiv ohrajn (età ta' > 40 sena, sess maskili, fibrozi bridging) għandhom ikunu kkunsidrati sabiex it-terapija tkun estiża għal 12-il xahar.

Waqf il-provi kliniċi, il-pazjenti li ma wrewx rispons viroloġiku wara 6 xhur ta' kura (HCV-RNA inqas mil-limitu li jista' jkun imkejjel) ma sarux responders sostnuti viroloġiċi (HCV-RNA inqas mil-limitu li jista' jkun imkejjel sitt xhur wara l-waqfien tal-kura).

- IntronA waħdu

L-aħjar tul ta' żmien tat-terapija b'IntronA waħdu għadu ma kienx stabbilit għal kollox, iżda terapija ta' bejn 12 u 18-il xahar hija rakkomandata.

Huwa rakkomandat li l-pazjenti jkunu kkurati b'IntronA waħdu għal mill-inqas 3 sa 4 xhur, f'liema punt l-istat tal-HCV-RNA għandu jkun stabbilit. Il-kura għandha titkompla f'pazjenti li juru HCV-RNA negattiv.

Pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat (tfal u adolexxenti)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' IntronA flimkien ma' ribavirin kienu studjati fi tfal u adolexxenti li ma kinux ġew ikkurati qabel għal epatite Ċ kronika.

Tul tal-kura għal tfal u adolexxenti

- Ġenotip 1: It-tul ta' kura rakkomandat huwa sena. Pazjenti li ma jiksbox rispons viroloġiku sat-12-il ġimgha x'aktarx li ma jsirux responders viroloġiċi sostnuti (valur ta' tbassir negattiv 96 %). Għalhekk, huwa rakkomandat li pazjenti tfal u adolexxenti li qed jirċievu l-kombinazzjoni IntronA/ribavirin titwaqqfilhom it-terapija jekk l-HCV-RNA tagħhom jinżel għal $< 2 \log_{10}$ meta mqabbel ma' qabel il-kura, jew jekk ikollhom HCV-RNA li jista' jitkejjel f' ġimgha 24.
- Ġenotip 2/3: It-tul ta' kura rakkomandat huwa 24 ġimgha.

Lewkimja tal-Hairy cell

Id-doża rakkomandata hija ta' 2 miljun IU/m² mogħtija taħt il-ġilda tliet darbiet fil-ġimgha (darba kull jumejn) kemm għall-pazjenti splenektomizzati kif ukoll għal dawk li mhumiex. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti bil-lewkimja tal-*hairy cell*, in-normalizzazzjoni ta' kwantità varjabbli ematoloġika waħda jew aktar isseħħ fi żmien xahar sa xahrejn ta' kura b'IntronA. Titjib fit-tliet kwantitajiet varjabbli ematoloġiċi kollha (l-għadd tal-granuloċiti, l-għadd tal-plejtlits u l-livell tal-emoglobina) jista' jkollhom bżonn sitt xhur jew aktar. Dan il-kors għandu jtkompla hliet jekk il-marda ma tavanżax f'daqqa u jew tidher intolleranza severa.

Lewkimja tal-mudullun kronika

Id-doża rakkomandata ta' IntronA hi ta' 4 sa 5 miljun IU/m² mogħtija kuljum taħt il-ġilda. Intwera li xi pazjenti bbenefikaw minn 5 miljun IU/m² ta' IntronA mogħtija kuljum taħt il-ġilda flimkien ma' 20 mg/m² ta' cytarabine (Ara-C) mogħtija kuljum taħt il-ġilda għal 10 ijiem kull xahar (sa doża massima ta' 40 mg kuljum). Meta l-għadd taċ-ċelluli bojod fid-demm ikun ikkontrollat, agħti d-doża massima ttollerata ta' IntronA (4 sa 5 miljun IU/m² kuljum) biex ikun sostnut it-tnaqqis tal-mard ematoloġiku.

Il-kura b'IntronA għandha titwaqqaf wara 8 sa 12-il ġimgha ta' kura jekk ma twassalx għal mill-inqas tnaqqis tal-mard ematoloġiku parzjali jew għal tnaqqis klinikament sinifikattiv fiċ-ċelluli.

Majeloma multipla

Terapija ta' manteniment

Fil-pazjenti li jinsabu fil-fażi għolja stabbli (aktar minn 50 % tnaqqis tal-proteina tal-majeloma) wara kimoterapija tal-induzzjoni inizjali, interferon alfa-2b jista' jingħata bħala monoterapija, taħt il-ġilda, f'doża ta' 3 miljun IU/m² tliet darbiet fil-ġimgha (darba kull jumejn).

Linfoma follikulari

Bħala zieda mal-kimoterapija, interferon alfa-2b jista' jingħata taħt il-ġilda, f'doża ta' 5 miljun IU tliet darbiet fil-ġimgha (darba kull jumejn) għal tul ta' 18-il xahar. Korsijiet li jixbhu lil dak ta' CHOP huma rakkomandati, iżda hemm disponibbli biss esperjenza klinika bis-CHVP (kombinazzjoni ta' cyclophosphamide, doxorubicin, teniposide u prednisolone).

Tumur karċinojde

Id-doża normali hi ta' 5 miljun IU (3 sa 9 miljun IU) mogħtija taħt il-ġilda tliet darbiet fil-ġimgha (darba kull jumejn). Pazjenti b'mard avanzat jistgħu jehtiegu doża ta' kuljum ta' 5 miljun IU. Il-kura għandha tkun imwaqqfa b'mod temporanju waqt u wara l-kirurgija. It-terapija tista' titkompla għal sakemm il-pazjent jibqa' jirrispondi għall-kura b'interferon alfa-2b.

Melanoma malinna

Bħala terapija tal-induzzjoni, interferon alfa-2b jingħata għal-vina b'doża ta' 20 miljun IU/m² kuljum għal hamest ijiem fil-ġimgha għal perjodu ta' erba' ġimgħat; id-doża kkalkulata ta' interferon alfa-2b tiżdied ma' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni u tingħata bħala infużjoni ta' 20 minuta (ara sezzjoni 6.6). Bħala kura ta' manteniment, id-doża rakkomandata hi ta' 10 miljun IU/m² mogħtija taħt il-ġilda tliet darbiet fil-ġimgha (darba kull jumejn) għal 48 ġimgha.

Jekk jiżviluppaw avvenimenti avversi severi matul il-kura b'interferon alfa-2b, speċjalment jekk il-granuloċiti jonqsu għal $< 500/\text{mm}^3$ jew l-alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase (ALT/AST) jogħlew għal > 5 darbiet tal-limitu ta' fuq tan-normal, waqqaf il-kura b'mod temporanju sakemm l-avveniment avvers ibatti. Il-kura b'interferon alfa-2b għandha terġa' tinbeda b'50 % tad-

doża ta' qabel. Jekk l-intolleranza tippersisti wara l-aġġustament fid-doża jew jekk il-granuloċiti jonqsu għal $< 250/\text{mm}^3$ jew l-ALT/AST jogħlew għal > 10 darbiet tal-limitu ta' fuq tan-normal, waqqaf it-terapija b'interferon alfa-2b.

Għalkemm l-aħjar doża (minima) għal benefiċċju kliniku sħiħ mhijiex magħrufa, il-pazjenti għandhom ikunu kkurati bid-doża rakkomandata, bi tnaqqis fid-doża minhabba t-tossiċità kif deskritt.

IntronA jista' jingħata b'siringi billi jintużaw jew siringi tal-ħġieġ jew tal-plastik li jintużaw darba u jintremew.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1
- Storja medika ta' mard sever tal-qalb li kien jeżisti minn qabel, eż., insuffiċjenza kongestiva tal-qalb mhux ikkontrollata, infart mijokardjaku riċenti, disturbi aritmici severi
- Funzjoni hażina severa renali jew epatika; inkluża dik ikkaġunata minn metastasi
- Epilessija u/jew funzjoni kompromessa tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) (ara sezzjoni 4.4)
- Epatite kronika b'ċirrozi dikumpensata tal-fwied
- Epatite kronika f'pazjenti li qegħdin jew li riċentement kienu qegħdin ikunu kkurati b'sustanzi immunosoppressivi, bl-esklużjoni tat-twaqqif għal żmien qasir ta' kortikosterojdi
- Epatite awtoimmuni; jew storja medika ta' mard awtoimmuni; pazjenti immunosoppressi li rċivew trapjant.
- Mard tat-tirojde li kien jeżisti minn qabel, hlief jekk ma jkunx jista' jiġi kkontrollat b'kura konvenzjonali
- Kombinazzjoni ta' IntronA ma' telbivudine.

Tfal u adolexxenti

- Eżistenza, jew storja medika ta' kundizzjoni psikjatrika severa, l-aktar dipressjoni severa, ħsibijiet dwar suwiċidju jew attentat ta' suwiċidju.

Terapija kombinata ma' ribavirin

Ara wkoll l-SPC ta' ribavirin jekk IntronA ikun se jingħata flimkien ma' ribavirin f'pazjenti b'epatite C kronika.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sistema psikjatrika u sistema nervuża ċentrali (CNS)

Effetti severi tas-CNS, l-aktar dipressjoni, ħsibijiet ta' suwiċidju u attentat ta' suwiċidju ġew osservati f'xi pazjenti waqt terapija b'IntronA, u anki wara li twaqqfet il-kura, l-iktar waqt il-perjodu ta' follow-up ta' 6 xhur. Fost it-tfal u adolexxenti kkurati b'IntronA f'kombinazzjoni ma' ribavirin, ħsibijiet dwar suwiċidju jew attentat ta' suwiċidju kienu rappurtati aktar ta' spiss meta mqabbla ma' pazjenti adulti (2.4 % vs 1 %) waqt il-kura u waqt il-perjodu ta' follow-up ta' 6 xhur wara l-kura. Bħal f'pazjenti adulti, it-tfal u l-adolexxenti kellhom avvenimenti avversi oħra (eż., dipressjoni, reazzjonijiet emozzjonali eċċessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata, u nġhas). Effetti oħra fuq is-CNS li jinkludu mġiba aggressiva (kultant indirizzata lejn l-oħrajn bħal ħsibijiet dwar omiċidju), disturbi bipolari, manija, konfużjoni u tibdil fl-istat mentali dehru b'alpha interferons. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib għal kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' disturbi psikjatriċi. Jekk jidhru dawn is-sintomi, is-serjetà potenzjali ta' dawn l-effetti mhux mixtieqa għandha tiġi kkunsidrata mit-tabib li jkun qed jordna dawn il-mediċini u l-htieġa ta' mmaniġġjar terapewtiku adegwat għandha tkun ikkunsidrata. Jekk is-sintomi psikjatriċi jippersistu jew imorru għall-aġġar, jew jiġi identifikat li hemm ħsibijiet dwar suwiċidju, huwa rakkomandat li l-kura b'IntronA titwaqqaf, u l-pazjent jiġi segwit, b'intervent psikjatriku kif ikun xieraq.

Pazjenti li għandhom bħalissa jew li għandhom storja medika ta' kundizzjonijiet psikjatriċi severi:

Jekk kura b'interferon alfa-2b tkun iġġudikata li hi neċessarja f'pazjenti adulti li għandhom bħalissa jew li għandhom storja medika ta' kundizzjonijiet psikjatriċi severi, din għandha tinbeda biss wara li jkun gie żgurat li jkun hemm immaniġġjar terapewtiku u dijanjostiku individwalizzat adattat. L-użu ta' interferon alfa-2b fi tfal u adolexxenti li għandhom bħalissa jew li għandhom storja medika ta' kundizzjonijiet psikjatriċi severi huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti li jużaw/jabbużaw sustanzi (drogi):

Pazjenti infettati b'HCV li għandhom ukoll disturb ta' użu ta' sustanzi/drogi (alkohol, cannabis, eċċ.) huma f'riskju akbar li jiżviluppaw disturbi psikjatriċi jew li disturb psikjatriċi diġà eżistenti jaggravaw meta jiġu kkurati b'alpha interferon. Jekk jiġi iġġudikat li kura b'alpha interferon tkun mehtieġa f'dawn il-pazjenti, il-preżenza ta' komorbiditajiet psikjatriċi u l-potenzjal li jintużaw sustanzi/drogi oħra għandu jiġi evalwat b'attenzjoni u mmaniġġjat b'mod adegwat qabel ma tinbeda t-terapija. Jekk mehtieġ, wiehded għandu jikkunsidra approċċ interdixxiplinarju li jinkludi persuna li tiehu hsieb il-kura mentali jew speċjalista tal-vizzji biex jevalwaw, jikkuraw u jsegwu l-pazjent. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib waqt it-terapija u anke wara li l-kura titwaqqaf. Huwa rrakkomandat intervent bikri meta disturb psikjatriċi u l-użu ta' sustanzi/drogi jiżviluppaw mill-ġdid jew jidhru għall-ewwel darba.

Popolazzjoni ta' tfal u adolexxenti: Tkabbir u żvilupp (epatite Ċ kronika)

Waqt il-kors ta' terapija kombinata b'interferon (standard u pegilat)/ribavirin li dam sa 48 ġimgħa f'pazjenti ta' etajiet minn 3 sa 17-il sena, telf tal-piż u inibizzjoni tat-tkabbir kienu komuni (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Id-dejta fuq żmien itwal disponibbli dwar tfal ikkurati bit-terapija kombinata b'interferon/ribavirin standard jindikaw ukoll li jkun hemm ittardjar sostanzjali fir-rata ta' tkabbir (tnaqqis ta' > 15 percentile fit-tul meta mqabbel mal-linja bażi) f'21% tat-tfal (n=20) minkejja li kienu ilhom aktar minn 5 snin li twaqqfitilhom il-kura. It-tul finali bħala adulti kien disponibbli għal 14 minn dawk it-tfal u wera li 12 komplew juru defiċjenzi fit-tul > 15-il punt perċentwali, 10 sa 12-il sena wara t-tmiem tal-kura.

Stima tal-benefiċċju/riskju fit-tfal skont il-każ:

Il-benefiċċju mistenni tal-kura għandu jintiżen bir-reqqa kontra s-sejbiet dwar is-sigurtà osservati għat-tfal u adolexxenti fil-provi kliniċi (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

- Huwa importanti li tikkunsidra li l-kura kombinata kkawżat inibizzjoni tat-tkabbir li f'xi pazjenti wasslet għal tnaqqis fit-tul finali bħala adulti.
- Ir-riskju għandu jintiżen kontra l-karatteristiċi tal-marda tat-tifel/tifla, bħal evidenza li l-marda qed tavvanza (l-aktar fibrozi), komorbiditajiet li jistgħu jkollhom influwenza negattiva fuq il-progressjoni tal-marda (bħal koinfezzjoni bl-HIV), kif ukoll fatturi pronjostiċi tar-rispons, (ġenotip tal-HCV u ammont virali).

Kull meta jkun possibbli, it-tifel/tifla għandhom jiġu kkurati wara l-qabża tat-tkabbir tal-pubertà, sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' inibizzjoni tat-tkabbir. M'hemmx dejta dwar l-effetti fit-tul fuq il-maturazzjoni sesswali.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva akuta (eż. urtikarja, anġjoedima, bronkokostrizzjoni, anafilassi) għal interferon alfa-2b ġew osservati b'mod rari waqt it-terapija b'IntronA. Jekk tiżviluppa xi reazzjoni bħal xi waħda minn dawn, waqqaf il-medicina u ibda terapija medika xierqa. Raxx temporanju ma jehtieġx li titwaqqaf il-kura.

Esperjenzi avversi inkluż titwil tal-markaturi tal-koagulazzjoni u anormalitajiet tal-fwied

Esperjenzi avversi minn moderati sa severi jistgħu jkunu jehtieġu bidla fil-kors tad-doża tal-pazjent, jew f'xi każijiet, il-waqfien tat-terapija b'IntronA.

Waqqaf il-kura b'IntronA f'pazjenti b'epatite kronika li jiżviluppaw titwil tal-markaturi tal-koagulazzjoni li jista' jindika dikumpensazzjoni tal-fwied.

Kwalunkwe pazjent li jiżviluppa anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied waqt il-kura b'IntronA għandu jkun immonitorjat mill-qrib u l-kura titwaqqaf jekk is-sinjali u s-sintomi javvanzaw.

Pressjoni baxxa

Pressjoni baxxa hafna tista' ssehh waqt t-terapija b'IntronA jew sa jumejn wara t-terapija, u tista' tkun tehtieg kura ta' appogg.

Htiega ta' idratazzjoni adegwata

Idratazzjoni adegwata trid tinzamm f'pazjenti li jkunu qed jircievu terapija b'IntronA billi pressjoni baxxa hafna relatata ma' nuqqas ta' fluwidu giet osservata f'xi pazjenti. Tista' tkun mehtiega s-sostituzzjoni tal-fluwidi.

Deni

Filwaqt li d-deni jista' jkun assoċjat mas-sindrome li jixbah l-influenza, li kien irrappurtat ta' spiss waqt it-terapija b'interferon, kawzi oħrajn ta' deni persistenti jridu jiġu esklużi.

Pazjenti b'kundizzjonijiet li jindebbolixxu

IntronA għandu jintuza b'attenzjoni f'pazjenti b'kundizzjonijiet mediċi ta' indeboliment, bħal dawk bi storja medika ta' mard pulmonari (eż., mard pulmonari ostruttiv kroniku) jew dijabete mellitus suxxettibbli għal ketoacidozi. Attenzjoni għandha wkoll tingħata lill-pazjenti bi problemi ta' koagulazzjoni (eż., tromboflebite, emboliżmu pulmonari) jew majelosoppressjoni severa.

Kundizzjonijiet tal-pulmun

Infiltrati pulmonarji, pulmonite, u pneumonja, li kultant wasslu għall-mewt, ġew osservati b'mod rari f'pazjenti kkurati b'interferon alpha, inklużi dawk ikkurati b'IntronA. L-etjoloġija ma kinitx definita. Dawn is-sintomi kienu rrappurtati aktar ta' spiss meta shosaikoto, mediċina tal-ħxejjex Ċiniża, ingħatat fl-istess ħin ma' interferon alpha (ara sezzjoni 4.5). Kwalunkwe pazjent li jiżviluppa deni, sogħla, qtuġh ta' nifs jew sintomi oħra respiratorji trid issirlu X-ray tas-sider. Jekk l-X-ray turi infiltrati pulmonarji jew ikun hemm evidenza ta' indeboliment fil-funzjoni tal-pulmun, il-pazjent għandu jkun immonitorjat mill-qrib, u, jekk mehtieg, jitwaqqaf interferon alpha. Filwaqt li dan kien irrappurtat aktar ta' spiss f'pazjenti b'epatite C kronika kkurati b'interferon alpha, kien ukoll irrappurtat f'pazjenti b'mard onkoloġiku kkurati b'interferon alpha. It-twaqqif minnufih tal-ġhoti ta' interferon alpha, u kura b'kortikosteroidi jidher li huma assoċjati mal-fejqa ta' avvenimenti avversi pulmonari.

Avvenimenti avversi okulari

Avvenimenti avversi okulari (ara sezzjoni 4.8) li jinkludu emorraġġi tar-retina, tara tikek qishom tajjar, distakk seruż tar-retina, u ostfuzzjoni f'arterja jew vena tar-retina, kienu irrappurtati f'każijiet rari wara l-kura b'interferon alpha. Il-pazjenti kollha għandu jsirilhom eżami tal-ghajnejn fil-linja bażi. Kwalunkwe pazjent li jilmenta minn bidliet f'kemmi jara ċar jew fil-kamp viżiv, jew li jirrapporta sintomi oħra oftalmoloġiċi waqt il-kura b'IntronA, irid jagħmel eżami komplet tal-ghajnejn immedjatament. Eżamijiet tal-vista perjodiċi waqt it-terapija b'IntronA huma rakkomandati speċjalment f'pazjenti li għandhom disturbi li jistgħu jkunu assoċjati ma' retinopatija, bħal dijabete mellitus u pressjoni għolja. It-twaqqif ta' IntronA għandu jkun ikkunsidrat f'pazjenti li jiżviluppaw disturbi oftalmoloġiċi godda jew disturbi oftalmoloġiċi li jmorruhom għall-aġar.

Obtundation, koma u anormalitajiet kardijaċi

Obtundation u koma iktar sinifikanti, inklużi każijiet ta' enċefelopatija, ġew osservati f'xi pazjenti, ġeneralment anzjani, ikkurati b'dozi aktar għoljin. Filwaqt li dawn l-effetti huma ġeneralment reversibbli, xi pazjenti damu sa tliet ġimgħat biex fiequ b'mod shih. F'każijiet rari hafna, sehħew aċċessjonijiet b'dozi għoljin ta' IntronA.

Pazjenti b'anormalitajiet kardijaċi li kienu jeżistu minn qabel

Pazjenti adulti bi storja medika ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, infart mijokardjaku u/jew disturbi aritmici fil-passat jew kurrenti, li jehtiegu terapija b'IntronA, għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib. Huwa rakkomandat li dawk il-pazjenti li jkollhom anormalitajiet kardijaċi li kienu jeżistu minn qabel u/jew li jinsabu fi stadju avanzat ta' kanċer, isirulhom elettrokardjogrammi qabel u matul il-kors tal-kura. Aritmiji kardijaċi (primarjament sopraventrikulari) normalment jirrispondu għal terapija konvenzjonali iżda jistgħu jkunu jehtiegu t-twaqqif tat-terapija ta' IntronA. M'hemmx deġta dwar tfal jew adolexxenti bi storja medika ta' mard kardijaku.

Ipertrigliceridemija

Ipertrigliceridemija u l-aggravament tal-ipertrigliceridemija, kultant sever, kienu osservati. Għalhekk huwa rakkomandat li l-livelli tal-lipidi jkunu mmonitorjati b'attenzjoni.

Pazjenti bi psorjasi u sarkojdoži

Minhabba rapporti li interferon alpha jharrax mard psorjatiku u sarkojdoži f'pazjenti li kienu jeżistu minn qabel, l-użu ta' IntronA f'pazjenti bi psorjasi jew sarkojdoži hu rakkomandat biss jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali.

Rifjut ta' trapjant tal-kliwi u tal-fwied

Dejta preliminari tindika li t-terapija b'interferon alpha tista' tkun assoċjata ma' rata miżjuda ta' rifjut ta' trapjant tal-kliwi. Rifjut ta' trapjant tal-fwied kien irrappurtat ukoll.

Awtoantikorpi u disturbi awtoimmunitarji

L-iżvilupp ta' awtoantikorpi u disturbi awtoimmuni kienu rrappurtati waqt il-kura b'interferon alpha. Pazjenti li huma predisposti għall-iżvilupp ta' disturbi awtoimmuni jistgħu jkunu f'riskju miżjud. Pazjenti b'sinjali jew b'sintomi kompatibbli ma' disturbi awtoimmuni għandhom ikunu evalwati b'attenzjoni, u l-benefiċċju-riskju tat-tkomplija tat-terapija b'interferon għandu jiġi evalwat mill-ġdid (ara wkoll sezzjoni 4.4 Epatite Ċ kronika, Monoterapija (anormalitajiet tat-tirojde) u sezzjoni 4.8). Każijiet tas-sindrome Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) kienu rrappurtati f'pazjenti b'epatite Ċ kronika kkurati b'interferon. Dan is-sindrome huwa disturb infjammatorju granulomatuż li jaffettwa l-għajnejn, is-sistema tas-smigh, il-meningi u l-ġilda. Jekk ikun hemm suspett li hemm is-sindrome VKH, il-kura antivirali għandha titwaqqaf u tiġi diskussa terapija b'kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.8).

Kimoterapija fl-istess hin

L-ghoti ta' IntronA flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra (eż., Ara-C, cyclophosphamide, doxorubicin, teniposide) jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' tossiċità (severità u tul), li jista' jkun ta' theddida għall-ħajja jew fatali minhabba l-prodott mediċinali li jkun ingħata miegħu fl-istess hin. L-aktar avvenimenti avversi komuni rrappurtati li huma potenzjalment ta' theddida għall-ħajja jew fatali jinkludu mukożite, dijarea, newtopenija, indeboliment tal-kliwi, u disturbi fl-elettroliti. Minhabba r-riskju ta' żieda fit-tossiċità, huma meħtieġa aġġustamenti bir-reqqa tad-dożi ta' IntronA u tas-sustanzi kimoterapewtiċi mogħtija fl-istess hin (ara sezzjoni 4.5). Meta IntronA jintuża ma' hydroxyurea, il-frekwenza u s-severità ta' vaskulite tal-ġilda jistgħu jizjeddu.

Epatite Ċ kronika

Terapija kombinata ma' ribavirin

Ara wkoll l-SPC ta' ribavirin jekk IntronA ikun ser jingħata flimkien ma' ribavirin f'pazjenti li għandhom epatite Ċ kronika.

Il-pazjenti kollha fl-istudji dwar epatite Ċ kronika sarilhom bijopsija tal-fwied qabel ma kienu inkluzi, iżda f'ċerti każijiet (i.e. pazjenti b'ġenotipi 2 u 3), il-kura tista' tkun possibbli mingħajr konferma istoloġika. Għandhom ikunu kkonsultati l-linji gwida attwali dwar il-kura biex ikun deċiż jekk hemmx il-ħtieġa għal bijopsija tal-fwied qabel il-bidu tal-kura.

Monoterapija

B'mod mhux frekwenti, pazjenti kkurati b'IntronA għal epatite Ċ kronika żviluppaw anormalitajiet fit-tirojde, jew ipotirojdiżmu jew ipertirojdiżmu. Fi provi kliniċi bl-użu tat-terapija b'IntronA, 2.8 % tal-pazjenti kollha żviluppaw anormalitajiet tat-tirojde. L-anormalitajiet kienu kkontrollati b'terapija konvenzjonali għal disfunzjoni tat-tirojde. Il-mekkaniżmu li bih IntronA jista' jibdel l-istat tat-tirojde mhuwiex magħruf. Qabel tibda t-terapija b'IntronA għall-kura ta' epatite Ċ kronika, evalwa l-livelli tal-ormon li jistimula t-tirojde (TSH) fis-serum. Kwalunkwe anormalità tat-tirojde li tinstab f'dak l-istadju trid tkun ikkurata b'terapija konvenzjonali. Il-kura b'IntronA tista' tinbeda jekk il-livelli ta' TSH jistgħu jinżammu fil-medda normali bil-medikazzjoni. Stabbilixxi l-livelli ta' TSH jekk, matul il-kors tat-terapija b'IntronA, pazjent jiżviluppa sintomi konsistenti ma' disfunzjoni possibbli tat-tirojde. Fil-preżenza ta' disfunzjoni tat-tirojde, il-kura b'IntronA tista' titkompla jekk il-livelli ta' TSH jistgħu jinżammu fil-medda normali bil-medikazzjoni. It-twaqqif tat-terapija ta' IntronA ma reġġax lura d-

disfunzjoni tat-tirojde li tkun seħħet matul il-kura (ara wkoll Monitoraġġ supplimentari tat-tirojde speċifiku għal tfal u adolexxenti).

Monitoraġġ supplimentari tat-tirojde speċifiku għal tfal u adolexxenti

Madwar 12 % tat-tfal ikkurati b'terapija kombinata b'interferon alfa-2b u ribavirin żviluppaw żieda fit-tirojde li jstimula t-tirojde (TSH). 4 % oħra kellhom tnaqqis temporanju taħt il-limitu ta' taħt tan-normal. Qabel tinbeda t-terapija b'IntronA, il-livelli ta' TSH iridu jiġu evalwati u kwalunkwe anormalità tat-tirojde li tinstab f'dak il-ħin għandha tiġi kkurata b'terapija konvenzjonali. Terapija b'IntronA tista' tinbeda jekk il-livelli ta' TSH ikunu jistgħu jinżammu fil-medda normali permezz tal-medikazzjoni. Disfunzjoni tat-tirojde waqt il-kura b'interferon alfa-2b u ribavirin kienet osservata. Jekk jinstabu anormalitajiet tat-tirojde, l-istat tat-tirojde tal-pazjent għandu jiġi evalwat u kkurat hekk kif ikun klinikament xieraq. Tfal u adolexxenti għandhom jiġu mmonitorjati kull 3 xhur għal evidenza ta' disfunzjoni tat-tirojde (eż. TSH).

Koinfezzjoni b'HCV/HIV

Pazjenti koinfettati bl-HIV u li qed jirċievu Terapija AntiRetrovirali Attiva Hafna (HAART) jistgħu jkunu f'riskju akbar li jiżviluppaw aċidożi lattika. Għandha tintuża attenzjoni meta jiżjeddu IntronA u ribavirin mat-terapija HAART (ara l-SPC ta' ribavirin). Pazjenti kkurati b'terapija kombinata ta' IntronA u ribavirin u zidovudine jistgħu jkunu f'riskju akbar li jiżviluppaw anemija.

Pazjenti koinfettati li għandhom ċirrozi avanzata u li jkunu qed jirċievu HAART, jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' dikompensazzjoni tal-fwied u mewt. Iż-żieda ta' kura b'interferon alpha waħidhom jew flimkien ma' ribavirin jista' jżid ir-riskju f'dan sottogrupp ta' pazjenti.

Koinfezzjoni b'HCV/HBV

Gew irrappurtati każijiet ta' riattivazzjoni tal-epatite B (xi whud b'konsegwenzi severi) f'pazjenti koinfettati bil-virusijiet tal-epatite B u Ċ ikkurati b'interferon. Il-frekwenza ta' riattivazzjoni bħal din tidher li hija baxxa.

Il-pazjenti kollha għandhom jiġu skrinjati għall-epatite B qabel jibdew kura b'interferon għall-epatite Ċ; il-pazjenti koinfettati bl-epatite B u Ċ għandhom imbagħad jiġu mmonitorjati u mmanigġjati skont il-linji gwida kliniċi attwali.

Disturbi tas-snien u disturbi perijodontali

Disturbi tas-snien u disturbi perijodontali, li jistgħu jwasslu għal telf tas-snien, kienu rrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu terapija kombinata ta' IntronA u ribavirin. Minbarra hekk, halq xott jista' jagħmel ħsara lis-snien u l-membrani mukużi tal-halq waqt kura fit-tul bil-kombinazzjoni ta' IntronA u ribavirin. Il-pazjenti għandhom jaħslu snienhom sew darbtejn kuljum u jmorru għal eżamijiet tas-snien b'mod regolari. Minbarra hekk, xi pazjenti jistgħu jirremettu. Jekk isseħħ din ir-reazzjoni, għandhom jingħataw parir sabiex jaħslu halqhom sew wara.

Testijiet tal-Laboratorju

Testijiet ematoloġiċi standard u tal-komponenti kimiċi tad-dem (għadd totali u differenzjali tad-dem, għadd tal-plejlits, elettroliti, enzimi tal-fwied, proteina fis-serum, bilirubina fis-serum u kreatinina fis-serum) għandhom isiru lill-pazjenti kollha qabel u b'mod perijodiku matul il-kura sistemika b'IntronA.

Matul il-kura għal epatite B jew Ċ, l-iskeda rakkomandata għat-testijiet hija f'gimghat numru 1, 2, 4, 8, 12, 16, u wara dan il-perjodu kull xahrejn, tul iż-żmien kollu tal-kura. Jekk matul it-terapija b'IntronA l-ALT jogħla f'daqqa u jilhaq jew jaqbeż id-doppju tal-livelli fil-linja bażi, it-terapija b'IntronA tista' titkompla hliet jekk ikunu osservati sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza tal-fwied. Waqt il-qabża kbira fl-ALT, it-testijiet li ġejjin tal-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu mmonitorati f'intervalli ta' gimagħtejn: ALT, ħin tal-protrombin, alkaline phosphatase, albumina u bilirubina.

F'pazjenti kkurati għal melanoma malinna, il-funzjoni tal-fwied u l-għadd u d-differenzjal taċ-ċelluli bojod tad-dem (WBC) iridu jiġu mmonitorjati kull gimgha matul il-fażi tal-induzzjoni tat-terapija u kull xahar matul il-fażi ta' manteniment tat-terapija.

Effett fuq il-fertilità

Interferon jista' jindebbolixxi l-fertilità (ara sezzjoni 4.6 u sezzjoni 5.3).

Tagħrif importanti dwar xi whud mill-ingredjenti ta' IntronA

Dan il-prodotti mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg), għal kull 1 mL, i.e. jista' jitqies "mingħajr sodium".

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fl-adulti.

Narkotiċi, ipnotizzanti jew sedattivi iridu jingħataw b'attenzjoni meta jkunu użati fl-istess hin ma' IntronA.

Interazzjonijiet bejn IntronA u prodotti mediċinali oħra għadhom ma kinux evalwati għal kollox. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jingħata IntronA flimkien ma' sustanzi oħra potenzjament majelosoppressivi.

L-interferoni jistgħu jaffettwaw il-proċess metaboliku ossidattiv. Dan irid ikun ikkunsidrat waqt terapija fl-istess hin ma' prodotti mediċinali li jkunu metabolizzati minn din ir-rotta, bħal ma huma d-derivattivi ta' xanthine, theophylline jew aminophylline. Matul it-terapija fl-istess hin ma' sustanzi ta' xanthine, il-livelli ta' theophylline fis-serum iridu jkunu mmonitorjati, u d-doża tkun aġġustata jekk ikun meħtieġ.

Infiltrati pulmonari, pulmonite, u pnemonja, li xi kultant wasslu għall-mewt, kienu osservati b'mod rari f'pazjenti kkurati b'interferon alpha, inklużi dawk jkkurati b'IntronA. L-etjoloġija ma kinetx definita. Dawn is-sintomi kienu rrapportati aktar ta' spiss meta shosaikoto, mediċina tal-ħxejjex Ċiniża, ingħatat fl-istess hin ma' interferon alpha (ara sezzjoni 4.4).

L-ġhoti ta' IntronA flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra (eż., Ara-C, cyclophosphamide, doxorubicin, teniposide) jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' tossiċità (severità u tul) (ara sezzjoni 4.4).

Ara wkoll l-SPC ta' ribavirin jekk IntronA ikun se jingħata f'kombinazzjoni ma' ribavirin lil pazjenti b'epatite Ċ kronika.

Prova klinika li kienet qed tinvestiga l-kombinazzjoni ta' telbivudine, 600 mg kuljum, ma' interferon alfa-2a pegilat, 180 mikrogramma darba fil-ġimgħa permezz ta' ġhoti taħt il-ġilda, tindika li din il-kombinazzjoni hija assoċjata ma' żieda fir-riskju li tiżviluppa newropatija periferali. Il-mekkaniżmu wara dawn l-avvenimenti mhux magħruf (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.5 tal-SPC ta' telbivudine). Minbarra hekk, is-sigurtà u l-effikaċja ta' telbivudine f'kombinazzjoni mal-interferoni għall-kura ta' epatite B kronika ma ġewx muriġa. Għalhekk, il-kombinazzjoni ta' IntronA ma' telbivudine hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura.

Konċentrazzjonijiet imnaqsa ta' estradiol u ta' progesterone fis-serum kienu rrapportati fin-nisa kkurati b'interferon tal-lewkoċiti tal-bniedem.

IntronA għandu jintuża b'attenzjoni f'irġiel fertili.

Terapija kombinata ma' ribavirin

Ribavirin jikkawża difetti tat-twelid serji meta jinghata waqt it-tqala. Ghandha tittiehed kawtela partikulari sabiex tiġi evitata t-tqala f'pazjenti nisa jew siehba nisa ta' pazjenti rġiel li jkunu qed jieħdu IntronA f'kombinazzjoni ma' ribavirin. Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura u fl-4 xhur ta' wara t-twaqqif tal-kura. Pazjenti rġiel jew is-siehba nisa tagħhom għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura u għal 7 xhur wara t-twaqqif tal-kura (ara l-SPC ta' ribavirin).

Tqala

M'hemmx dejta biżżejjed dwar l-użu ta' interferon alfa-2b f'nisa waqt it-tqala. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. IntronA m'għandux jintuża waqt it-tqala ħlief jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu.

Terapija kombinata ma' ribavirin

Terapija b'ribavirin hija kontraindikata f'nisa li huma tqal.

Treddigh

Mhux magħruf jekk il-komponenti ta' dan il-prodott mediċinali jiġux eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi fit-trabi li qegħdin jerdgħu, it-treddigh għandu jitwaqqaf qabel tinbeda l-kura.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Il-pazjenti għandhom ikunu avżati li jistgħu jiżviluppaw gheja kbira, ngħas jew konfużjoni waqt il-kura b'IntronA, u għalhekk hu rakkomandat li jevitaw li jsuqu jew li jhaddmu makkinarju.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ara l-SPC ta' ribavirin għall-effetti mhux mixtieqa konnessi ma' ribavirin jekk IntronA ikun se jinghata flimkien ma' ribavirin lil pazjenti b'epatite C kronika.

Fi provi kliniċi magħmula fuq medda wiesgħa ta' indikazzjonijiet u b'medda wiesgħa ta' doži (minn 6 MIU/m²/gimgha għal lewkimja tal-hairy cell sa 100 MIU/m²/gimgha għal melanoma), l-aktar effetti mhux mixtieqa li kienu rrapportati b'mod komuni kienu deni, gheja kbira, uġiġħ ta' ras u wġiġħ fil-muskoli. Id-deni u l-gheja ta' spiss kienu reversibbli fi żmien 72 siegħa wara l-interruzzjoni jew il-waqfien tal-kura.

Adulti

Fi provi kliniċi li saru fil-popolazzjoni bl-epatite C fejn il-pazjenti kienu kkurati b'IntronA wahdu jew flimkien ma' ribavirin għal sena. Il-pazjenti kollha f'dawn il-provi rċivew 3 MIU ta' IntronA tliet darbiet fil-gimgha. F'**Tabella 1** il-frekwenza ta' pazjenti li rrapportaw effetti mhux mixtieqa (konnessi mal-kura) hija pprezentata minn provi kliniċi f'pazjenti li qatt ma rċivew kura fil-passat ikkurati għal sena. Is-severità kienet ġeneralment minn ħafifa sa moderata. Ir-reazzjonijiet avversi elenkati f'**Tabella 1** huma bbażati fuq l-esperjenza minn provi kliniċi u ta' wara t-tqegħid fis-suq. Fost il-klassijiet tas-sistemi tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taħt it-titli tal-frekwenza bl-użu tal-kategoriji li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi rrapportati waqt provi kliniċi jew bl-użu wara t-tqegħid fis-suq ta' IntronA wahdu jew ma' ribavirin	
Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet avversi

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet Komuni hafna: Komuni: Mhux komuni: Rari: Mhux magħruf:	Faringite*, infezzjoni virali* Bronkite, sinusite, herpes simplex (reżistenza), rinite Infezzjoni batterjali Pnewmonja [§] , sepsi Riattivazzjoni tal-epatite B f'pazjenti koinfettati b'HCV/HBV
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika Komuni hafna: Komuni: Rari hafna: Mhux magħruf:	Lewkopenija Tromboċitopenija, limfadenopatija, limfopenija Anemija aplastika Aplasija pura taċ-ċelluli homor, purpura tromboċitopenika idjopatika, purpura trombocitopenika
Disturbi fis-sistema immuni[§] Rari hafna: Mhux magħruf:	Sarkojdozi, aggravaement tas-sarkojdozi <i>Lupus erythematosus</i> sistemiku, vaskulite, artrite reumatika (għida jew taggrava), sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada, reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva akuti li jinkludu urtikarja, angjoedema, bronkokostrizzjoni, anafilassi [§]
Disturbi fis-sistema endokrinarja Komuni: Rari hafna:	Ipotijroidiżmu [§] , ipertijroidiżmu [§] Dijabete, dijabete aggravata
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni Komuni hafna: Komuni: Rari hafna:	Anoressija Ipokalcimija, deidratazzjoni, iperuricemija, għatx Iperglicemija, ipertrigliceridemija [§] , žieda fl-aptit
Disturbi psikjatriċi[§] Komuni hafna: Komuni: Rari: Rari hafna: Mhux magħruf	Dipressjoni, nuqqas ta' rqad, ansjetà, reazzjonijiet emozzjonali eċċessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata*, aġitazzjoni, nervożità Konfużjoni, disturbi tal-irqad, tnaqqis fil-libido Hsibijiet dwar suwiċidju Suwiċidju, attentati ta' suwiċidju, imġiba aggressiva (kultant indirizzata lejn l-oħrajn), psikozi inklużi allucinazzjonijiet Hsibijiet dwar omiċidji, tibdil fl-istat mentali [§] , manija, disturbi bipolari
Disturbi fis-sistema nervuża[§] Komuni hafna: Komuni: Mhux komuni: Rari hafna: Mhux magħruf:	Sturdament, uġiġħ ta' ras, indeboliment tal-koncentrazzjoni, ħalq xott Tregħid, parasteżija, ipoesteżija, emigranja, fwawar, nġhas, tibdil tat-toghma Newropatija periferali Emorraġija ċerebrovaskulari, iskemija ċerebrovaskulari, aċċessjoni, koxjenza indebolita, enċefalopatija Mononewropatiji, koma [§]

Disturbi fl-ghajnejn Komuni hafna: Komuni: Rari: Mhux magħruf:	Vista mċajpra Konguntivite, vista anormali, disturbi fil-glandola tad-dmugh, uġiġh fl-ghajnejn Emorraġiji fir-retina [§] , retinopatiji (inkluża edima makulari), ostruzzjoni f'arterja jew vina tar-retina [§] , nevrte ottika, papilloedima, tnaqqis fiċ-ċarezza viżiva jew fil-kamp viżiv, tara tikek qishom tajjar [§] Distakk seruż tar-retina
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika Komuni: Rari hafna:	Vertigo, tisfir fil-widnejn Telf tas-smiġh, disturbi tas-smiġh
Disturbi fil-qalb Komuni: Mhux komuni: Rari: Rari hafna: Mhux magħruf:	Palpitazzjoni, takikardija Perikardite Kardjomijopatija Infart majokardijaku, iskemija kardijaka Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, effużjoni perikardijaka, aritmija
Disturbi vaskulari Komuni: Rari hafna:	Pressjoni għolja Iskemija periferali, pressjoni baxxa [§]
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali Komuni hafna: Komuni: Rari hafna:	Dispneja*, soġħla* Epistassi, disturbi respiratorji, kongestjoni fl-imnieher, rinoreja, soġħla mhux produttiva Infiltrati pulmonari [§] , pnemonite [§]
Disturbi gastro-intestinali Komuni hafna: Komuni: Rari hafna: Mhux magħruf:	Tqalligh/rimettar, uġiġh fl-addome, dijarea, stomatite, dispepsija Stomatite ulċerattiva, uġiġh fil-parti tal-lemin ta' fuq, glossite, ġingivite, stitikezza, ippurgar mahlul Pankreatite, kolite iskemika, kolite ulċerattiva, fsada tal-ħanek Disturbi perijodontali NOS, disturbi fis-snien NOS [§] , pigmentazzjoni tal-ilsien
Disturbi fil-fwied u fil-marrara Komuni: Rari hafna:	Epatomegalija Epatotossicità, (inkluż fatalità)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda Komuni hafna: Komuni: Rari hafna:	Alopeċja, ħakk*, ġilda xotta*, raxx*, żieda fl-gharaq Psorjasi (ġdida jew taggrava) [§] , raxx makulopapulari, raxx erimatuż, ekzema, eritema, disturb tal-ġilda Sindrome ta' Stevens Johnson, nekrolisi epidermali tossika, <i>erythema multiforme</i>
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi Komuni hafna: Komuni: Rari hafna:	Mijalgja, artralġja, uġiġh muskoluskelettriku Artrite Rabdomijoloži, mijosite, bugħawwieġ fir-riglejn, uġiġh fid-dahar

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja Komuni: Rari hafna:	Frekwenza urinarja Kollass renali, insufficjenza renali, sindrome nefrotiku
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider Komuni:	Amenorrea, ugigh fis-sider, dismenorrea, menorrageja, disturbi mestrwali, disturbi fil-vagina
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata Komuni hafna: Komuni: Rari hafna:	Infjammazzjoni tas-sit mnejn tinghata l-injezzjoni, reazzjoni tas-sit mnejn tinghata l-injezzjoni*, gheja, tertir, deni [§] , sintomi bhal tal-influenza [§] , astenja, irritabilita, ugigh fis-sider, thossok ma tiflahx Ugigh tas-sit mnejn tinghata l-injezzjoni Nekrozi tas-sit mnejn tinghata l-injezzjoni, edema tal-wicċ
Investigazzjonijiet Komuni hafna	Tnaqqis fil-piż

*Dawn l-avvenimenti kienu komuni biss b'IntronA wahdu

§Ara sezzjoni 4.4

Dawn l-effetti mhux mixtieqa kienu wkoll irrappurtati b'IntronA wahdu.

L-effetti mhux mixtieqa li dehru b'epatite Ċ huma rappreżentattivi ta' dawk irrappurtati meta IntronA jinghata f'indikazzjonijiet oħra, b'xi židiet anticipati fl-inċidenza konnessi mad-doża. Pereżempju, fi provi ta' kura addizzjonali b'doża għolja ta' IntronA f'pazjenti b'melanoma, inċidenzi ta' gheja, denia, ugigh fil-muskoli, newtropenija/anemija, anoreksja, tqalligh u rimettar, dijarea, tertir ta' bard, sintomi li jixbhu l-influenza, dipressjoni, alopeċja, tibdil fit-togħma, u sturdament kienu akbar milli fil-provi tal-epatite Ċ. Is-severità ždiedet ukoll b'terapija b'doża għolja (Grad 3 u 4 tal-WHO, f'66 % u 14 % tal-pazjenti, rispettivament), imqabbla mas-severità minn hafifa sa moderata normalment assoċjata ma' doži baxxi. Effetti mhux mixtieqa kienu ġeneralment immaniġġjati b'aġġustament fid-doża.

Avvenimenti avversi kardjovaskulari (CVS), b'mod partikulari arritmija, dehru li kienu korrelati l-aktar ma' mard tas-CVS li kien jeżisti minn qabel u ma' terapija fil-passat b'sustanzi kardjotossiċi (ara sezzjoni 4.4).

Kardjomijopatija, li tista' tkun riversibbli bit-twaqqif ta' interferon alpha, kienet irrappurtata b'mod rari f'pazjenti li ma kellhomx evidenza minn qabel ta' mard tal-qalb (ara sezzjoni 4.4).

Varjetà kbira ta' problemi awtoimmunitarji u ta' problemi medjati mill-immunità kienu rrappurtati b'interferon alpha, u jinkludu disturbi tat-tirojde, *lupus erythematosus* sistemiku, artrite reumatika (għida jew taggrava), purpura idjopatika u tromboċitopenika trombocitika, vaskulite, u newropatiji li jinkludu mononewropatiji (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet tal-laboratorju klinikament sinifikanti, li l-aktar li jsehhu f'doži ta' aktar minn 10 miljun IU kuljum, jinkludu t-tnaqqis fl-għadd tal-granuloċiti u taċ-ċelluli bojod tad-demem; tnaqqis fil-livell tal-emoglobina u tal-għadd tal-plejtlits; židiet fil-livelli ta' alkaline phosphatase, LDH, krejatinina fis-serum u tan-nitroġenu tal-urea fis-serum. Panċitopenija moderata u li s-soltu tkun riversibbli kienet irrappurtata. Žieda fil-livelli ta' ALT/AST (SGPT/SGOT) fis-serum kienu nnutati bhala anormalità f'xi individwi mhux bl-epatite u wkoll f'xi pazjenti b'epatite B kronika li kkoinċidiet mat-tnehhija ta' DNAP virali.

Popolazzjoni tat-tfal u adolexxenti

Epatite Ċ Kronika - Terapija kombinata b'ribavirin

Fi provi kliniċi b'118-il tifel u tifla u adolexxenti (3 sa 16-il sena), 6 % waqqfu t-terapija minhabba reazzjonijiet avversi. B'mod ġenerali, il-profil ta' reazzjonijiet avversi fil-popolazzjoni limitata tat-tfal u adolexxenti kien jixbah lil dak tal-adulti, għalkemm hemm thassib speċifiku għat-tfal dwar l-

inibizzjoni tat-tkabbir, għax tnaqqis fil-percentile tat-tul (medja ta' tnaqqis tal-percentile ta' 9 fil-mija) u fil-percentile tal-piż (medja ta' tnaqqis tal-percentile ta' 13 fil-mija) ġew osservati waqt il-kura. Fil-5 snin ta' follow-up wara l-perjodu ta' kura, it-tfal kellhom medja ta' tul ta' 44th percentile, li kienet taht il-medjan tal-popolazzjoni normattiva u inqas mill-medja tat-tul tagħhom fil-linja bażi (48th percentile). Għoxrin (21 %) mis-97 tifel u tifla kellhom tnaqqis ta' > 15 percentile fit-tul tagħhom, li minnhom 10 mill-20 tifel u tifla kellhom tnaqqis ta' > 30 percentile fil-mija tnaqqis fil-percentile tat-tul tagħhom minn meta nbdiel il-kura sat-tmiem tal-follow-up fit-tul (sa 5 snin). It-tul finali bħala adulti kien disponibbli għal 14 minn dawk it-tfal u wera li 12 komplew juru defiċjenzi fit-tul > 15-il punt perċentwali, 10 sa 12-il sena wara t-tmiem tal-kura. Waqt terapija kombinata li damet sa 48 ġimgħa b'IntronA u ribavirin, ġiet osservata inibizzjoni tat-tkabbir dehret li f'xi pazjenti wasslet għal tnaqqis fit-tul finali bħala adulti. B'mod partikulari, tnaqqis fil-medja tal-percentile tat-tul mil-linja bażi sat-tmiem tal-follow-up fit-tul kien l-aktar prominenti fi tfal li kienu għadhom ma laħqux il-pubertà (ara sezzjoni 4.4).

Minbarra hekk, hsibijiet dwar suwiċidju jew attentati ta' suwiċidju kienu rrapportati aktar ta' spiss meta mqabbla ma' pazjenti adulti (2.4 % vs 1 %) waqt il-kura u fis-6 xhur tal-follow-up wara l-kura. Bhal f'pazjenti adulti, tfal u adolexxenti kellhom avvenimenti avversi psikjatriċi oħrajn (eż. dipressjoni, reazzjonijiet emozzjonali eċċessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata, u nġhas) (ara sezzjoni 4.4). Minbarra hekk, disturbi fis-sit mnejn tingħata l-injezzjoni, deni, anoressija, rimettar u reazzjonijiet emozzjonali eċċessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata sehhew aktar ta' spiss fi tfal u adolexxenti meta mqabbla ma' pazjenti adulti. Tibdil fid-doża kien mehtieg fi 30 % tal-pazjenti, bl-aktar mod komuni għal anemija u newtropenija.

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati f'**Tabella 2** huma bbażati fuq esperjenza minn żewġ provi kliniċi multicentriċi fuq tfal u adolexxenti. Fil-klassijiet tas-sistemi tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taht it-titli tal-frekwenza bl-użu tal-kategoriji li ġejjin: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitnizzlu skont is-serjetà ta' tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitnizzlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Tabella 2 Reazzjonijiet avversi rrapportati b' mod komuni hafna u komuni fi provi kliniċi fuq pazjenti tfal u adolexxenti kkurati b' IntronA f' kombinazzjoni ma' ribavirin	
Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet Avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet Komuni hafna: Komuni:	Infezzjoni virali, faringite Infezzjonijiet fungali, infezzjoni batterjali, infezzjoni pulmonari, otite medja, axxess fis-sniem, herpes simplex, infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina, gastroenterite
Neoplażmi benigni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi eċċi u polipi) Komuni:	Neoplażmu (mhux speċifikat)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika Komuni hafna: Komuni:	Anemija, newtropenija Tromboċitopenija, limfadenopatija
Disturbi fis-sistema endokrinarja Komuni hafna: Komuni:	Ipotijrojdiżmu ^s Ipertijrojdiżmu ^s , viriliżmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni Komuni hafna: Komuni:	Anoressija Ipertrigliceridemija ^s , iperuricemija, zieda fl-aptit

Disturbi psikjatriċi[§] Komuni ħafna: Komuni:	Dipressjoni, reazzjonijiet emozzjonali eċċessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata, nuqqas ta' rqaq Hsibijiet li tagħmel suwiċidju, reazzjoni aggressiva, konfużjoni, disturb fl-imġiba, aġitazzjoni, ħmar il-lejl, ansjetà, nervożità, disturb fl-irqad, holm anormali, apatija
Disturbi fis-sistema nervuża[§] Komuni ħafna: Komuni:	Uġiġħ ta' ras, sturdament Iperkinesija, tregħid, disfonija, parasteżija, ipoasteżija, iperaesteżija, indeboliment tal-konċentrazzjoni, nġhas
Disturbi fl-għajnejn Komuni:	Konguntivite, uġiġħ fl-għajnejn, vista anormali, disturb fil-glandola tad-dmugh
Disturbi vaskulari Komuni:	Fwawar, pallidità
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali Komuni:	Dispneja, takipnea, epistassi, sogħla, kongestjoni fl-imnieher, irritazzjoni fl-imnieher, rinorrea, għatis
Disturbi gastro-intestinali Komuni ħafna: Komuni:	Dijarea, rimettar, tqalligh, uġiġħ fl-addome Ulċera fil-ħalq, stomatite ulċerattiva, stomatite, uġiġħ fil-parti tal-lemm ta' fuq, dispepsja, glossite, rifluss gastroesofagali, disturb fir-rektum, disturb gastrointestinali, stitikezza, ippurgar maħlul, uġiġħ fis-sniem, disturb fis-sniem
Disturbi fil-fwied u fil-marrara Komuni:	Funzjoni epatika anormali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda Komuni ħafna: Komuni:	Alopecija, raxx Reazzjoni ta' fotosensittività, raxx makulopapulari, ekżema, akne, disturb fil-ġilda, disturb fid-dwiefer, tibdil fil-lewn tal-ġilda, ħakk, ġilda xotta, ħmura, tbengil, żieda fl-għaraq
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi Komuni ħafna:	Artralġja, mijalġja, uġiġħ muskolskelettriku
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka Komuni:	Enurezi, disturbi tal-awrina, inkontinenza tal-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider Komuni:	<u>Nisa:</u> amenorrea, menorraġja, disturbi mestrwali, disturbi fil-vaġina <u>Rġiel:</u> uġiġħ fit-testikoli
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata Komuni ħafna: Komuni:	Infjammazzjoni tas-sit mnejn tingħata l-injezzjoni, reazzjoni tas-sit mnejn tingħata l-injezzjoni, għeja, tregħid, deni [§] , sintomi bħal tal-influenza [§] , thossok ma tiflahx, irritabilità Uġiġħ fis-sider, astenja, edima, uġiġħ tas-sit mnejn tingħata l-injezzjoni

Investigazzjonijiet Komuni ħafna:	Tnaqqis fir-rata ta' tkabbir (tnaqqis fit-tul u/jew piż għall-età tal-individwu) §
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura Komuni:	Laċerazzjoni tal-ġilda

§ Ara sezzjoni 4.4

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma kien irrappurtat l-ebda każ ta' doża eċċessiva li wassal għal manifestazzjonijiet kliniċi akuti. Madankollu, bħal kwalunkwe kompost farmakoloġikament attiv, huwa indikat li tinghata kura sintomatika b' monitoraġġi frekwenti tas-sinjali vitali u osservazzjoni mill-qrib tal-pazjent.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: interferon alfa-2b, Kodiċi ATC: L03A B05

IntronA huwa formulazzjoni sterili u stabbli ta' interferon alfa-2b ippurifikat sa grad għoli ħafna magħmul b'tekniki ta' DNA rikombinanti. Interferon alfa-2b rikombinanti huwa proteina li tinhall fl-ilma u għandu piż molekulari ta' madwar 19,300 dalton. Huwa jinkiseb minn klonu ta' *E. coli*, li għandu go fih ibridu plażmidu magħmul ġenetikament li hu mdawwar ma' ġene ta' interferon alfa-2b minn lewkoċiti umani.

L-attività ta' IntronA hija espressa f' termini ta' IU, b' 1 mg ta' proteina ta' interferon alfa-2b rikombinanti li tikkorrispondi għal 2.6×10^8 IU. L-Unitajiet Internazzjonali huma stabbiliti bil-paragun bejn l-attività ta' interferon alfa-2b rikombinanti u l-attività tal-preparazzjoni ta' referenza internazzjonali ta' interferon tal-lewkoċiti tal-bniedem stabbilita mill-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa.

L-interferoni huma familja ta' molekuli zġhar ta' proteina b'piżijiet molekulari ta' madwar 15,000 sa 21,000 dalton. Dawn ikunu magħmula u mnixxija miċ-ċelluli b'rispons għal infezzjonijiet virali jew għal indutturi sintetiċi u bijoloġiċi varji. Kienu identifikati tliet klassijiet ewlenin ta' interferoni: alpha, beta u gamma. Dawn it-tliet klassijiet ewlenin fihom infushom mhumie x omoġeni u jista' jkun fihom diversi speċi molekulari differenti ta' interferon. Kienu identifikati aktar minn 14-il interferon alpha umani ġenetikament distinti. IntronA kien ikklassifikat bħala interferon alfa-2b rikombinanti.

L-interferoni jwettqu l-attivitàjiet ċellulari tagħhom billi jehlu ma' riċetturi speċifiċi tal-membrana fuq il-wiċċ taċ-ċellula. Ir-riċetturi ta' interferon uman, kif iżolati minn ċelluli limfoblastojdi (Daudi) tal-bniedem, jidhru li huma proteini asimmetriċi ħafna. Huma juru selettività għal interferoni tal-bniedem iżda mhux għal daw k li ġejjin mill-ġrieden, u dan jissuġġerixxi speċifiċità għall-ispeċi. Studji b'interferoni ohra wrew speċifiċità għall-ispeċi. Madankollu, ċerti speċi ta' xadini, eż. ix-xadini tar-razza rhesus, huma suxxettibbli għal stimolazzjoni farmakodinamika meta jkunu esposti għal interferoni umani ta' tip 1.

Ir-riżultati ta' diversi studji jissuġġerixxu li, għaladarba jehel mal-membrana taċ-ċellula, interferon jagħti bidu għal sekwenza kumplessa ta' avvenimenti intraċellulari li jinkludu l-induzzjoni ta' ċerti

enzimi. Huwa maħsub li dan il-proċess huwa responsabbli, għall-inqas parzjalment, għad-diversi risponsi ċellulari għal interferon, fosthom l-inibizzjoni tar-replikazzjoni tal-virus f' ċelluli infettati minn virus, it-trażżin tal-proliferazzjoni taċ-ċelluli u attivitajiet immunomodulattivi bħal ma huma l-attività fagoċitika tal-makrofaġi u ż-żieda taċ-ċitotossicità speċifika tal-limfoċiti għaċ-ċelluli fil-mira. Kwalunkwe waħda minn dawn l-attivitajiet, jew kollha kemm huma, jistgħu jikkontribwixxu għall-effetti terapewtiċi ta' interferon.

Interferon alfa-2b rikombinanti wera effetti antiproliferattivi fi studji fejn intużaw kemm sistemi ta' koltura ta' ċelluli umani kif ukoll tal-annimali kif ukoll xenografts ta' tumur uman fl-annimali. Huwa wera attività immunomodulatorja sinifikattiva *in vitro*.

Interferon alfa-2b rikombinanti jinibixxi wkoll ir-replikazzjoni virali *in vitro* u *in vivo*. Għalkemm il-mod eżatt ta' azzjoni antivirali ta' interferon alfa-2b rikombinanti mhuwiex magħruf, jidher li dan jibdel il-metaboliżmu taċ-ċellula ospitu. Din l-azzjoni tinibixxi r-replikazzjoni virali jew jekk ir-replikazzjoni ssehh, il-virjoni proġeni ma jkunux jistgħu joħorġu miċ-ċellula.

Epatite B kronika

L-esperjenza klinika attwali f'pazjenti li jibqgħu fuq interferon alfa-2b għal 4 sa 6 xhur tindika li t-terapija tista' tipproduċi l-eliminazzjoni tal-HBV-DNA fis-serum. Kien osservat tjiġb fl-istologija tal-fwied. F'pazjenti adulti bi tnaqqis ta' HBeAg u ta' HBV-DNA, kien osservat tnaqqis sinifikattiv fil-morbidità u fil-mortalità.

Interferon alfa-2b (6 MIU/m² tliet darbiet fil-gimgha għal 6 xhur) ingħata lil tfal b'epatite B attiva kronika. Minhabba difett fil-metodologija, l-effettività ma setgħetx tkun murija. Barra dan, it-tfal ikkurati b'interferon alfa-2b kellhom rata mnaqqsa ta' tkabbir u kienu osservati xi każijiet ta' dipressjoni.

Epatite Ċ kronika f'pazjenti adulti

F'pazjenti adulti li jkunu qed jirċievu interferon f'kombinazzjoni ma' ribavirin, ir-rata ta' rispons sostnut li nkisbet hija ta' 47 %. Effikaċja superjuri ntweriet bil-kombinazzjoni ta' interferon pegilat ma' ribavirin (rata ta' rispons sostnut ta' 61 % inkisbet fi studju li sar fuq pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat b'doża ta' ribavirin ta' > 10.6 mg/kg, p < 0.01).

IntronA waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ribavirin kien studjat f'4 provi kliniċi ta' Fażi III li fihom il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali f'2,552 pazjent b'epatite Ċ kronika li qatt ma ħadu interferon fil-passat. Il-provi qabblu l-effikaċja ta' IntronA użat waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ribavirin. L-effikaċja kienet definita bħala rispons viroloġiku sostnut, 6 xhur wara t-tmiem tal-kura. Il-pazjenti eligibbli għal dawn il-provi kellhom epatite Ċ kronika kkonfermata minn assaġġ pożittiv (>100 kopji/mL) tar-reazzjoni katina ta' polimerase (PCR) HCV-RNA, bijopsija tal-fwied konsistenti ma' dijanjosi istoloġika ta' epatite kronika bla ebda kawża oħra għall-epatite kronika, u ALT anormali fis-serum.

IntronA ingħata f'doża ta' 3 MIU tliet darbiet fil-gimgha bħala monoterapija jew f'kombinazzjoni ma' ribavirin. Il-maġġoranza tal-pazjenti f'dawn il-provi kliniċi kienu kkurtati għal sena. Il-pazjenti kollha kienu segwiti għal 6 xhur addizzjonali wara t-tmiem tal-kura biex ikun determinat ir-rispons viroloġiku sostnut. Ir-rati ta' rispons viroloġiku sostnut għall-gruppi ta' kura kkurati għal sena b'IntronA waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ribavirin (minn żewġ studji) huma murija f'**Tabella 3**.

L-għoti flimkien ta' IntronA ma' ribavirin zied l-effikaċja ta' IntronA f'pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat b'mill-inqas bid-doppju għall-kura ta' epatite Ċ kronika. Ġenotip ta' HCV u l-ammont virali fil-linja bazi huma fatturi ta' pronjości li huma magħrufin li jaffettwaw ir-rati ta' rispons. Iż-żieda fir-rata ta' rispons għall-kombinazzjoni ta' IntronA + ribavirin, imqabbla ma' IntronA waħdu, tinzamm fis-sottogruppi kollha. Il-benefiċċju relattiv tat-terapija kombinata b'IntronA + ribavirin hi b'mod partikulari sinifikattiva fis-sottogrupp ta' pazjenti li huma l-aktar diffiċli biex ikunu kkurati (ġenotip 1 u ammont għoli ta' virus) (**Tabella 3**).

Ir-rati ta' rispons f'dawn il-provi żdiedu meta l-pazjenti kienu konformi mal-kura. Irrispettivament mill-ġenotip, il-pazjenti li rċewu IntronA f'kombinazzjoni ma' ribavirin u rċewu $\geq 80\%$ tal-kura tagħhom kellhom rispons sostnut oghla 6 xhur wara sena ta' kura minn dawk li ħadu $< 80\%$ tal-kura tagħhom (56 % vs. 32 % fil-prova C/I98-580).

Tabella 3 Rati ta' rispons viroloġiku sostnut b'IntronA + ribavirin (sena waħda ta' kura) skont il-ġenotip u l-ammont virali			
Ġenotip ta' HCV	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Il-Ġenotipi Kollha	16 %	41 %	47 %
Ġenotip 1	9 %	29 %	33 %
Ġenotip 1 ≤ 2 miljun kopja/mL	25 %	33 %	45 %
Ġenotip 1 > 2 miljun kopja/mL	3 %	27 %	29 %
Ġenotip 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MIU 3 darbiet fil-ġimgħa)

I/R IntronA (3 MIU 3 darbiet fil-ġimgħa) + ribavirin (1,000/1,200 mg/jum)

Pazjenti koinfettati b'HCV/HIV

Saru żewġ provi f'pazjenti koinfettati b'HIV u HCV. B'mod globali, fiż-żewġ studji, il-pazjenti li rċewu IntronA flimkien ma' ribavirin, kellhom anqas ċans li jirrispondu minn pazjenti li rċewu interferon alfa-2b pegilat flimkien ma' ribavirin. Ir-rispons għall-kura f'dawn iż-żewġ provi qed jidher f'**Tabella 4**. Studju 1 (RIBAVIC; P01017) kien studju li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, multicentriku li ingaġġa 412-il pazjent adult li ma kinux ingħataw kura fil-passat b'epatite Ċ kronika li kienu koinfettati b'HIV. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu jew interferon alfa-2b pegilat (1.5 µg/kg/ġimgħa) flimkien ma' ribavirin (800 mg/jum) jew inkella IntronA (3 MIU TIW) flimkien ma' ribavirin (800 mg/jum) għal 48 ġimgħa b'perjodu ta' follow-up ta' 6 xhur. Studju 2 (P02080) kien studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, b'ċentru wiehed li rreġistra 95 pazjent adult li ma kinux ingħataw kura fil-passat, b'epatite Ċ kronika li kienu koinfettati b'HIV. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali sabiex jirċievu interferon alfa-2b pegilat (100 jew 150 µg/ġimgħa skont il-piż) flimkien ma' ribavirin (800-1,200 mg/jum skont il-piż) jew IntronA (3 MIU TIW) flimkien ma' ribavirin (800 mg-1,200 mg/jum skont il-piż). It-terapija damet 48 ġimgħa b'perjodu ta' follow-up ta' 6 xhur hlief għall-pazjenti li kienu infettati b'ġenotipi 2 jew 3 u ammont virali ta' $< 800,000$ IU/mL (Amplicor) li kienu kkurati għal 24 ġimgħa b'perjodu ta 6 xhur follow-up.

Tabella 4 Rispons viroloġiku sostnut ibbażat fuq il-ġenotip wara IntronA f'kombinazzjoni ma' ribavirin kontra interferon alfa-2b pegilat flimkien ma' ribavirin f'pazjenti koinfettati b'HCV/HIV						
	Studju 1¹			Studju 2²		
	interferon alfa-2b pegilat (1.5 µg/kg/ġimgha) + ribavirin (800 mg)	IntronA (3 MIU TIW) + ribavirin (800 mg)	Valur p ^a	interferon alfa-2b pegilat (100 jew 150 ^c µg/ġimgha) + ribavirin (800-1,200 mg) ^d	IntronA (3 MIU TIW) + ribavirin (800-1,200 mg) ^d	Valur p ^b
Kollha	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0.047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0.017
Ġenotip 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0.006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0.007
Ġenotip 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0.88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0.730

MIU = miljun unità internazzjonali; TIW = tliet darbiet fil-ġimgha.

a: valur p ibbażat fuq test *Cochran-Mantel Haenszel Chi square*.

b: valur p ibbażat fuq it-test *chi-square*.

c: individwi < 75 kg irċiew 100 µg/ġimgha ta' interferon alfa-2b pegilat u individwi ≥ 75 kg irċiew 150 µg/ġimgha ta' interferon alfa-2b pegilat.

d: dożi ta' ribavirin kien 800 mg għal pazjenti < 60 kg, 1,000 mg għal pazjenti li jżnu 60-75 kg, u 1,200 mg għal pazjenti li jżnu > 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.

Pazjenti li jirkadu

Total ta' 345 pazjent ta' interferon alpha li rkadew kienu kkurati f'żewġ provi kliniċi b'monoterapija ta' IntronA jew flimkien ma' ribavirin. F'dawn il-pazjenti, iż-żieda ta' ribavirin ma' IntronA żiedet b'sa 10 darbiet l-effettività ta' IntronA użat wahdu fil-kura ta' epatite Ċ kronika (48.6 % vs. 4.7 %). Dan it-titjib fl-effikaċja kien jinkludi t-tnaqqis ta' HCV fis-serum (< 100 kopja/mL bil-PCR), titjib fl-infjammazzjoni epatika, u normalizzazzjoni tal-ALT, u kien sostnut meta tkejjel 6 xhur wara t-tmiem tal-kura.

Dejta dwar l-effikaċja fit-tul ta' żmien

Fi studju kbir, 1,071 pazjent ġew irregistrati wara kura fi studju b'interferon alfa-2b mhux pegilat jew b'interferon alfa-2b mhux pegilat/ribavirin sabiex jiġi evalwat kemm idum ir-rispons viroloġiku sostnut u jiġi evalwat l-impatt ta' negattività virali kontinwa fuq ir-riżultati kliniċi. 462 pazjent lestew mill-anqas 5 snin ta' follow-up fit-tul u 12 biss minn dawk li wrew rispons sostnut minn 492 pazjent irkadew waqt dan l-istudju.

L-istima Kaplan-Meier għal rispons sostnut fuq 5 snin għall-pazjenti kollha huwa 97 % b'Intervall ta' Kunfidenza ta' 95 % ta' [95 %, 99 %].

SVR wara l-kura ta' HCV kronika b'interferon alfa-2b mhux pegilat (b'ribavirin jew minghajru) jirriżulta fi tnehhija fit-tul tal-virus li wasslet għal riżoluzzjoni tal-infezzjoni epatika u 'fejqa' kliniku minn HCV kronika. Madankollu, dan ma jipprekludix li jkun hemm avvenimenti epatiċi f'pazjenti li jkollhom ċirrozi (inkluz epatokarċinoma).

Epatite Ċ kronika fil-popolazzjoni ta' tfal u adolexxenti

Tliet provi kliniċi saru fuq tfal u adolexxenti; tnejn b'interferon standard u ribavirin u wieħed b'interferon pegilat u ribavirin. Pazjenti li rċiew IntronA ma' ribavirin kellom anqas probabbiltà li jkollhom rispons minn pazjenti li rċiew interferon pegilat alfa-2b u ribavirin.

Tfal u adolexxenti minn 3 sa 16-il sena b'epatite Ċ kronika kumpensata u HCV-RNA li jista' jitkejjel (evalwat minn laboratorju ċentrali b'assaġġ ta' RT-PCR ibbażat fuq riċerka) ġew irregistrati f'żewġ provi multiċentriċi u rċiew IntronA 3 MIU/m² 3 darbiet fil-ġimgha ma' ribavirin 15 mg/kg kuljum

għal sena, segwiti minn 6 xhur ta' follow-up wara l-kura. Total ta' 118-il pazjent ġew irregistrati: 57 % irġiel, 80 % Kawkasi, u 78 % b'ġenotip 1, 64 % li kellhom ≤ 12 -il sena. Il-popolazzjoni rreġistrata kienet fil-parti l-kbira tikkonsisti minn tfal b'epatite Ċ ħafifa sa moderata. Fiz-żewġ provi multiċentriċi, ir-rati ta' rispons viroloġiku sostnut fit-tfal u adolexxenti kienu simili għal dawk fl-adulti. Minhabba nuqqas ta' dejta f'dawn iż-żewġ provi multiċentriċi għal tfal bi progressjoni severa tal-marda, u l-potenzjal għal effetti mhux mixtieqa, il-benefiċċju/riskju tal-kombinazzjoni ta' ribavirin u interferon alfa-2b għandha tiġi kkunsidrata bl-attenzjoni f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4 u 4.8).

Sommarju tar-riżultati tal-istudju qiegħed f'**Tabella 5**

Tabella 5 Rispons viroloġiku sostnut fi tfal u adolexxenti li ma kinux ikkurati qabel.	
	IntronA 3 MIU/m² 3 darbiet fil-ġimgħa ribavirin 15 mg/kg/jum
Rispons Globali ^a (n=118)	54 (46 %)*
Ġenotip 1 (n=92)	33 (36 %)*
Ġenotip 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Numru (%) ta' pazjenti

^aDefinit bħala HCV-RNA taht il-limitu li jista' jitkejjel b'assaġġ RT-PCR ibbażat fuq riċerka fl-aħħar tal-kura u waqt il-perjodu ta' follow-up

Dejta dwar l-effikaċja fuq tul ta' żmien

Fi studju follow-up li dam ta' hames snin, osservazzjonali, 97 pazjent pedjatriku b'epatite Ċ kronika kienu rreġistrati wara kura fil-provi multiċentriċi bi standard interferon. Sebghin fil-mija (68/97) tal-individwi kollha rreġistrati temmew dan l-istudju li minnhom 75 % (42/56) kellhom rispons sostnut. L-għan tal-istudju kien sabiex tiġi evalwata l-durabilità tar-rispons viroloġiku sostnut (SVR) kull sena u sabiex ikun evalwat l-impatt tan-negattività virali kontinwa fuq ir-riżultati kliniċi għal pazjenti li kellhom rispons sostnut wara 24 ġimgħa ta' kura tal-kura ta' 48 ġimgħa b'interferon alfa-2b u ribavirin. L-individwi pedjatriċi kollha hlief għal wiehed baqgħu b'rispons viroloġiku sostnut waqt il-perjodu ta' follow-up fit-tul wara li temmew il-kura b'interferon alfa-2b flimkien ma' ribavirin. L-istima Kaplan-Meier għar-rispons sostnut kontinwu fuq 5 snin huwa 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] għal pazjenti pedjatriċi kkurati b'interferon alfa-2b u ribavirin. Minbarra hekk, 98 % (51/52) b'livelli ALT normali fil-ġimgħa ta' follow-up 24 żammew livelli normali ta' ALT sa l-aħħar viżta tagħhom. SVR wara kura ta' HCV kroniku b'interferon alfa-2b mhux pegilat ma' ribavirin irriżulta fi tneħħija fit-tul tal-virus li wasslet għall-fejtan tal-infezzjoni epatika u 'kura' klinika minn HCV kronika. Madankollu dan ma jipprekludix l-okkorrenza ta' avvenimenti epatiċi f'pazjenti b'ċirrozi (inkluża epatokarċinoma).

Riżultati mill-prova klinika li saret b'interferon alfa-2b pegilat u ribavirin

Fi prova multiċentrika, tfal u adolexxenti 3 sa 17-il sena b'epatite Ċ kronika kumpensata u HCV-RNA li jista' jitkejjel kienu kkurati b'peginterferon alfa-2b pegilat 60 µg/m² flimkien ma' ribavirin 15 mg/kg kuljum darba fil-ġimgħa għal 24 jew 48 ġimgħa, skont il-ġenotip tal-HCV u l-ammont virali fil-linja bażi. Il-pazjenti kollha kellhom jiġu segwiti għal 24 ġimgħa wara l-kura. Total ta' 107 pazjent irċievew kura li minnhom 52 % kienu nisa, 89 % Kawkasi, 67 % b'HCV Ġenotip 1 u 63 % li kellhom < 12 -il sena. Il-popolazzjoni li ġiet irreġistrata kienet tikkonsisti l-aktar fi tfal b'epatite Ċ ħafifa sa moderata. Minhabba nuqqas ta' dejta fi tfal bi progressjoni severa tal-marda, u l-potenzjal għal effetti mhux mixtieqa, il-benefiċċju/riskju tal-kombinazzjoni ta' peginterferon alfa-2b ma' ribavirin jeħtieġ li jiġi kkunsidrat b'attenzjoni f'din il-popolazzjoni (ara l-SPC ta' peginterferon alfa-2b u ribavirin, sezzjoni 4.4). Ir-riżultati tal-istudju jidhru fil-qosor f'**Tabella 6**.

Tabella 6 Rati ta' rispons viroloġiku sostnut ($n^{a,b}$ (%)) fi tfal u adolexxenti li ma kinux ikkurati qabel skont il-ġenotip u tul tal-kura – L-individwi kollha $n = 107$		
	24 ġimgha	48 ġimgha
Ġenotipi kollha	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Ġenotip 1	-	38/72 (53 %)
Ġenotip 2	14/15 (93 %)	-
Ġenotip 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Ġenotip 4	-	4/5 (80 %)

a: Rispons għall-kura kien definit bħala HCV-RNA li ma jistax jitkejjel wara 24 ġimgha wara l-kura, bil-limitu t'isfel li jista' jitkejjel = 125 IU/mL.

b: n = numru ta' dawkl li kellhom rispons/numru ta' individwi b'ġenotip speċifiku, u t-tul ta' kura li ġie assenjat.

c: Pazjenti b'ġenotip 3 u ammont virali baxx ($< 600,000$ IU/mL) kellhom jirċievu 24 ġimgha ta' kura filwaqt li dawkl b'ġenotip 3 u ammont virali għoli ($\geq 600,000$ IU/mL) kellhom jirċievu 48 ġimgha ta' kura.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' IntronA kienet studjata f'voluntiera b'saħħithom wara dozi waħidhom ta' 5 miljun IU/m² mogħtija taħt il-ġilda, 10 miljun IU mogħtija taħt il-ġilda, 5 miljun IU/m² mogħtija ġol-muskoli u bħala infużjoni ta' 30 minuta ġol-vina. Il-konċentrazzjonijiet medji ta' interferon fis-serum wara l-injezzjonijiet taħt il-ġilda u ġol-muskoli kienu komparabbli. Is- C_{max} intlaħqet minn tlieta sa 12-il siegħa wara d-doża l-baxxa u minn sitta sa tmien siegħat wara d-doża l-għolja. Il-half lives tal-eliminazzjoni tal-injezzjonijiet ta' interferon kienu ta' madwar sagħtejn sa tliet siegħat, u sitta sa seba' siegħat, rispettivament. Il-livelli fis-serum kienu inqas mil-limitu li jistgħu jitkejlu 16 u 24 siegħa, rispettivament, wara l-injezzjoni. Kemm l-ghoti taħt il-ġilda kif ukoll dak ġol-muskoli rriżultaw f'bijodisponibilità ta' aktar minn 100 %.

Wara l-ghoti ġol-vina, il-livelli ta' interferon fis-serum laħqu l-ogħla livell (135 sa 273 IU/mL) sat-tmien tal-infużjoni, imbagħad naqsu b'rata ftit aktar mghaġġla milli wara l-ghoti tal-prodott mediċinali taħt il-ġilda jew ġol-muskoli, u ma setghux jitkejlu aktar erba' siegħat wara l-infużjoni. Il-half life tal-eliminazzjoni kienet ta' madwar sagħtejn.

Il-livelli ta' interferon fl-awrina kienu taħt il-limitu li jista' jitkejjel wara kull waħda mit-tliet rotot tal-ghoti.

Fi provi kliniċi mmonitorjati ta' Schering-Plough, assaġġi ta' fatturi li jinnewtralizzaw interferon saru fuq kampjuni tas-serum ta' pazjenti li rċiew IntronA. Il-fatturi li jinnewtralizzaw interferon huma antikorpi li jinnewtralizzaw l-attività antivirali ta' interferon. L-inċidenza klinika ta' fatturi newtralizzanti li jizviluppaw fil-pazjenti bil-kanċer ikkurati sistemikament hi ta' 2.9 % u ta' 6.2 % fil-pazjenti b'epatite kronika. It-titres li jistgħu jitkejlu kienu baxxi kważi fil-każijiet kollha, u ma kinux assoċjati regolarment ma' telf ta' rispons jew ma' xi fenomenu awtoimmuni ieħor. F'pazjenti b'epatite, l-ebda telf ta' rispons ma' kien osservat, milli jidher minhabba t-titres baxxi.

Popolazzjoni tat-tfal u adolexxenti

Il-propjetajiet tal-farmakokinetika ta' dozi multipli għal injezzjoni ta' IntronA u kapsuli ta' ribavirin fi tfal u adolexxenti b'epatite C kronika, li kellhom bejn 5 u 16-il sena, qed jintwerew fil-qosor f'**Tabella 7**. Il-farmakokinetika ta' IntronA u ribavirin (normalizzat għad-doża) huma simili fl-adulti u tfal jew adolexxenti.

Tabella 7 Medja (% CV) tal-parametri farmakokinetiċi ta' dożi multipli għal IntronA u kapsuli ta' ribavirin meta jingħataw lil tfal jew adolexxenti b'epatite Ċ kronika		
Parametru	Ribavirin 15 mg/kg/jum bħala 2 dożi diviżi (n = 17)	IntronA 3 MIU/m ² 3 darbiet fil-gimgha (n = 54)
T _{max} (hr)	1.9 (83)	5.9 (36)
C _{max} (ng/mL)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Tneħħija apparenti L/siegħa/kg	0.27 (27)	Ma sarx

*AUC₁₂ (ng.hr/mL) għal ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/mL) għal IntronA

Trasferiment fil-fluwidu seminali

Kien studjat it-trasferiment seminali ta' ribavirin. Il-konċentrazzjoni ta' ribavirin fil-fluwidu seminali huwa madwar darbejn oghla meta mqabbel mas-serum. Madankollu, l-esponiment sistemiku għal ribavirin ta' siehba femminili wara kopulazzjoni sesswali ma' pazjent ikkurat kien stmat u jibqa' estremament limitat meta mqabbel mal-konċentrazzjoni terapewtika ta' ribavirin fil-plazma.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Għalkemm interferon hu ġeneralment rikonossut li huwa speċifiku għall-ispeċi, saru studji dwar it-tossicità fuq l-annimali. Injezzjonijiet ta' interferon alfa-2b rikombinanti uman għal sa tliet xhur ma wrew l-ebda evidenza ta' tossicità fil-ġrieden, fil-firien u fil-fniek. Dożagġ ta' kuljum ta' 20 x 10⁶ IU/kg/jum għal 3 xhur mogħtija lil xadini tar-razza cynomolgus ma kkawża l-ebda tossicità importanti. It-tossicità ntweriet fix-xadini li ngħataw 100 x 10⁶ IU/kg/jum għal 3 xhur.

Fi studji dwar l-użu ta' interferon fi primati mhux umani, anormalitajiet taċ-ċiklu mestrwali kienu osservati (ara sezzjoni 4.4).

Ir-riżultati ta' studji dwar ir-riproduzzjoni fil-annimali jindikaw li interferon alfa-2b rikombinanti ma kienx teratoġeniku fil-firien jew fil-fniek, u lanqas ma kellu xi effett avvers fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp tal-fetu jew fuq il-kapaċità riproduttiva tal-frieħ ta' firien li rċievw il-kura. Interferon alfa-2b intwera li għandu effetti li jwasslu għal abort fil-Macaca mulatta (xadini tar-razza rhesus) b'doża ta' 90 u 180 darba iktar minn dik rakkomandata ta' 2 miljun IU/m² ġol-muskoli jew taħt il-ġilda. L-abort kien osservat fil-kategoriji kollha tad-dożi (7.5 miljun, 15-il miljun u 30 miljun IU/kg), u kien statistikament sinifikanti meta mqabbel mal-kontroll fil-gruppi tad-doża medja u ta' dik għolja (li tikkorrispondi għal 90 u 180 darba tad-doża rakkomandata ta' 2 miljun IU/m² ġol-muskoli jew taħt il-ġilda). Dożi għoljin ta' forom oħra ta' interferoni alpha u beta huma magħrufa li jipproduċu effetti relatati mad-doża li jwaqqfu l-ovulazzjoni u li jwasslu għal abort fix-xadini tar-razza rhesus.

Studji dwar il-mutaġenicità b'interferon alfa-2b ma wrew ebda avvenimenti avversi.

IntronA ma' ribavirin

Ma sarux studji f'annimali ġuvenili sabiex jiġu eżaminati l-effetti tal-kura b'interferon alfa-2b fuq it-tkabbir, żvilupp, maturazzjoni sesswali, u mġiba. Riżultati ta' qabel l-użu kliniku dwar it-tossicità wrew tnaqqis żgħir, relatat mad-doża, fit-tkabbir ġenerali ta' firien tat-twelid li ingħataw doża ta' ribavirin (ara sezzjoni 5.3 tal-SPC ta' Rebetol jekk IntronA ikun ser jingħata ma' ribavirin).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Disodium phosphate anhydrous
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Edetate disodium

Sodium chloride
M-cresol
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f' sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

18-il xahar.

Fil-perjodu ta' qabel ma jiskadi, għal skopijiet ta' trasport, is-soluzzjoni tista' tinżamm f'temperatura ta' 25°C jew anqas għal perjodu ta' mhux aktar minn sebat ijiem qabel l-użu. IntronA jista' jitpoġġa lura fil-frigġ fi kwalunkwe ħin f'dawn is-sebat ijiem. Jekk il-prodott ma jintużax matul dawn is-sebat ijiem, ma jistax jitpoġġa lura fil-frigġ għal perjodu ġdid ta' hażna u għandu jintrema.

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fi frigġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara l-ewwel ftuħ tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Soluzzjoni ta' 0.5 mL (li tikkorrispondi għal 10 MIU) minn kull kunjett b'doża waħda (ħgieġ ta' tip I) b'tapp (lasktu tal-halobutyl) f'sigill flip-off (aluminju) b'bonnet (polypropylene).

Daqsijiet ta' pakketti ta' 1.

IntronA jiġi b'ħala:

- Pakkett ta' 1 kunjett
- Pakkett ta' 1 kunjett, 1 siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 1 labra għall-injezzjoni u 1 tajjara għat-tindif
- Pakkett ta' 6 kunjetti, 6 siringi għall-injezzjonijiet ta' 1 mL, 6 labar għall-injezzjoni u 6 tajjar għat-tindif
- Pakkett ta' 12-il kunjett, 12-il siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 12-il labra għall-injezzjoni u 12-il tajjara għat-tindif

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Mhux il-forom kollha tad-dożi u qawwiet huma adattati għal xi indikazzjonijiet. Jekk jogħġbok kun żgur li tagħżel il-forma tad-doża u qawwa adattati.

IntronA, soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni, jista' jkun injettat immedjatement wara li jingibdu d-dożi adattati mill-kunjett b'siringa tal-injezzjoni sterili.

Istruzzjonijiet dettaljati dwar l-użu għal taħt il-gilda tal-prodott huma pprovduti mal-fuljett ta' tagħrif (irreferi għal "Kif tinjetta lilek innifsek b'IntronA").

Preparazzjoni ta' IntronA għal infużjoni fil-vini: L-infużjoni għandha tkun ippreparata immedjatement qabel l-użu. Jista' jintuża kull daqs ta' kunjett biex titkejjel id-doża meħtieġa; madankollu, il-koncentrazzjoni finali ta' interferon fis-soluzzjoni ta' sodium chloride ma' tistax tkun inqas minn 0.3 miljun IU/mL. Id-doża adattata ta' IntronA tingibed mill-kunjett/i, tizdied ma' 50 mL ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride soluzzjoni għall-injezzjoni f'borża tal-PVC jew fi flixkun tal-ħgieġ għall-użu ġol-vini, u tingħata fuq medda ta' 20 minuta.

L-ebda prodott mediċinali iehor m'għandu jingħata fl-istess hin mal-infużjoni ta' IntronA.

Bhal fil-każ tal-prodotti mediċinali parenterali kollha, IntronA, soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni, għandha tiġi eżaminata għal xi frak u għal tibdil fil-kulur qabel tingħata. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara u bla kulur.

Kwalunkwe prodott mediċinali li ma jintużax għandu jintrema wara li titwaqqaf id-doża kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 9 ta' Marzu 2000
Data tal-aħħar tiġdid: 9 ta' Marzu 2010

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

IntronA 18-il miljun IU/3 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wiehed ta' soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni fih 18-il miljun IU ta' interferon alfa-2b rikombinanti magħmul fl-*E. coli* bit-teknoloġija ta' DNA rikombinanti, go 3 mL ta' soluzzjoni.

Millilitru wiehed fih 6 miljun IU interferon alfa-2b.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni.

Soluzzjoni ċara u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Epatite B kronika

Il-kura ta' pazjenti adulti li għandhom l-epatite B kronika assoċjata ma' evidenza ta' replikazzjoni virali tal-epatite B (preżenza ta' DNA tal-virus tal-epatite B (HBV-DNA) u antigen tal-epatite B (HBeAg), alanine aminotransferase (ALT) għoli u infjammazzjoni u/jew fibrozi attiva fil-fwied li tkun ikkonfermata b'mod istoloġiku.

Epatite Ċ kronika

Qabel tibda l-kura b'IntronA, għandhom jiġu kkunsidrati r-riżultati mill-provi kliniċi li jqabblu IntronA ma' interferon pegilat (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti adulti

IntronA huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti li għandhom l-epatite Ċ kronika u għandhom transaminases għoljin mingħajr dikumpensazzjoni tal-fwied u li huma pożittivi għall-RNA tal-virus tal-epatite Ċ (HCV-RNA) (ara sezzjoni 4.4).

L-aħjar mod kif tuża IntronA f'din l-indikazzjoni huwa flimkien ma' ribavirin.

Tfal minn 3 snin 'l fuq u adolexxenti

IntronA huwa indikat biex jintuża, f'kors ta' kombinazzjoni ma' ribavirin, għall-kura ta' tfal minn 3 snin 'il fuq u adolexxenti, li għandhom epatite Ċ kronika, li ma gietx ikkurata qabel, mingħajr dikumpensazzjoni tal-fwied, u li huma pożittivi għall-HCV-RNA.

Meta tkun qed tittiehed id-deċiżjoni biex il-kura tiġi differita sakemm isiru adulti, huwa importanti li jkun ikkunsidrat il-fatt li l-kura kombinata ikkawżat inibizzjoni tat-tkabbir li f'xi pazjenti wasslet għal tnaqqis fit-tul finali bħala adulti. Id-deċiżjoni jekk għandhiex tingħata l-kura għandha tittiehed skont il-każ (ara sezzjoni 4.4).

Lewkimja tal-hairy cell

Il-kura ta' pazjenti bil-lewkimja tal-Hairy cell.

Lewkimja tal-mudullun kronika

Monoterapija

Kura ta' pazjenti adulti bil-kromosoma ta' Philadelphia jew lewkimja kronika majeloġena pożittiva għat-traslokazzjoni bcr/abl.

L-esperjenza klinika tindika li rispons maġġuri/minuri ematoloġiku u ċitoġenetiku jista' jinkiseb fil-maġġoranza tal-pazjenti kkurati. Rispons ċitoġenetiku maġġuri huwa definit bħala < 34 % ċelluli Ph+ lewkimici fil-mudullun, filwaqt li rispons minuri huwa ≥ 34 %, iżda < 90 % ċelluli Ph+ fil-mudullun.

Terapija kombinata

Il-kombinazzjoni ta' interferon alfa-2b ma' cytarabine (Ara-C) mogħtija matul l-ewwel 12-il xahar ta' kura kien muri li jżid b'mod sinifikanti r-rata ta' risponsi ċitoġenetici maġġuri u li jtaqwal b'mod sinifikanti s-sopravivenza ġenerali wara tliet snin meta mqabbel mal-monoterapija b'interferon alfa-2b.

Majeloma multipla

Bħala terapija ta' manteniment f'pazjenti li rnexxielhom jiksbu tnaqqis fil-mard oġġettiv (aktar minn 50 % tnaqqis fil-proteina tal-majeloma) wara kimoterapija ta' induzzjoni inizjali.

L-esperjenza klinika attwali tindika li t-terapija ta' manteniment b'interferon alfa-2b ittaqwal il-fażi għolja ta' stabbiltà; madankollu, l-effetti fuq is-sopravivenza ġenerali ma kinux murija b'mod konkluziv.

Limfoma follikulari

Kura ta' limfoma follikulari b'ammont għoli ta' tumor bħala kura aġġuntiva ma' kimoterapija ta' induzzjoni kombinata xierqa bħal kors li jixbah lil CHOP. Ammont għoli ta' tumor huwa definit bħala li jkollu mill-inqas wieħed minn dawn li ġejjin: massa kbira ta' tumor (> 7 ċm), l-involvement ta' tliet siti nodali jew aktar (kull wieħed ta' > 3 ċm), sintomi sistematiċi (telf ta' piż > 10 %, deni ta' > 38°C għal aktar minn 8 ijiem, jew għaraq matul il-lejl), splenomegalija lil hemm miż-żokra, imblukkar ta' organu maġġuri jew sindrome ta' kompressjoni, involvement orbitali jew epidurali, effużjoni seruża, jew lewkimja.

Tumur karċinojde

Kura ta' tumuri karċinojdi b'metastasi fin-nodi limfatiċi jew tal-fwied u bis-“sindrome karċinojde”.

Melanoma malinna

Bħala terapija aġġuntiva f'pazjenti li huma hielsa mill-mard wara l-kirurgija iżda li jinsabu f'riskju għoli li jirkadu b'mod sistematiku, eż., pazjenti b'involvement primarju jew rikorrenti (kliniku jew patoloġiku) tan-nodi limfatiċi.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda minn tabib li għandu esperjenza fl-immaniġġjar tal-marda.

Mhux il-forom tad-dożi u qawwiet kollha huma adattati għal xi indikazzjonijiet. Id-doża u l-qawwa adattati għandhom jintgħażlu.

Jekk jiżviluppaw avvenimenti avversi matul il-kors tal-kura b'IntronA għal kwalunkwe indikazzjoni, ibdel id-doża jew waqqaf it-terapija temporanjament sakemm l-avvenimenti avversi jbattu. Jekk tiżviluppa intolleranza persistenti jew rikorrenti wara aġġustament adegwat fid-doża, jew il-marda tavvanza, waqqaf il-kura b'IntronA. Skont id-diskrezzjoni tat-tabib, il-pazjent jista' jagħti d-doża lilu nnifsu għall-korsijiet ta' dożi ta' manteniment mogħtija taħt il-ġilda.

Epatite B kronika

Id-doża rakkomandata hija fil-medda ta' 5 u 10 miljun IU mogħtija taħt il-ġilda tliet darbiet fil-ġimgħa (darba kull jumejn) għal perjodu ta' 4 sa 6 xhur.

Id-doża mogħtija għanda titnaqqas b'50 % f'każ li jseħhu problemi ematoloġiċi (ċelluli bojod tad-dem $< 1,500/\text{mm}^3$, granulociti $< 1,000/\text{mm}^3$, tromboċiti $< 100,000/\text{mm}^3$). Il-kura għandha titwaqqaf

f'każ ta' lewkopenija severa ($< 1,200/\text{mm}^3$), newtropenija severa ($< 750/\text{mm}^3$) jew tromboċitopenija severa ($< 70,000/\text{mm}^3$).

Għall-pazjenti kollha, jekk ma jidhirx titjib tal-HBV-DNA fis-serum wara 3 sa 4 xhur ta' kura (bid-doża massima ttollerata), waqqaf it-terapija b'IntronA.

Epatite Ċ kronika

Adulti

IntronA jingħata taħt il-ġilda f'doża ta' 3 miljun IU tliet darbiet fil-ġimgħa (darba kull jumejn) lill-pazjenti adulti, kemm jekk jingħata bħala monoterapija kif ukoll flimkien ma' ribavirin.

Tfal ta' 3 snin jew akbar u adolexxenti

IntronA 3 MIU/m² jingħata taħt il-ġilda 3 darbiet fil-ġimgħa (darba kull jumejn) flimkien mal-kapsuli ribavirin jew soluzzjoni orali li tittiehed mill-ħalq f'żewġ dożi maqsuma kuljum mal-ikel (filgħodu u filgħaxija).

(Ara l-SPC tal-kapsuli ribavirin għad-doża tal-kapsuli ribavirin u l-linji gwida għal tibdil fid-doża għal terapija kombinata. Għal pazjenti pedjatriċi li jiżnu < 47 kg jew li ma jistghux jiblgħu kapsuli, ara l-SPC tas-soluzzjoni orali ribavirin.)

Pazjenti li jirkadu (adulti)

IntronA jingħata flimkien ma' ribavirin. Ibbażat fuq ir-rizultati tal-provi kliniċi, li fihom dejta disponibbli għal 6 xhur ta' kura, huwa rakkomandat li l-pazjenti jkunu kkurati b'IntronA flimkien ma' ribavirin għal 6 xhur.

Pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat (adulti)

L-effikaċja ta' IntronA titjeb meta jkun mogħti flimkien ma' ribavirin. IntronA għandu jingħata waħdu l-aktar f'każijiet ta' intolleranza jew ta' kontraindikazzjoni għal ribavirin.

- IntronA flimkien ma' ribavirin

Ibbażat fuq ir-rizultati tal-provi kliniċi, li fihom dejta disponibbli għal 12-il xahar ta' kura, huwa rakkomandat li l-pazjenti jkunu kkurati b'IntronA flimkien ma' ribavirin għal mill-inqas 6 xhur.

Il-kura għandha titkompla għal perjodu iehor ta' 6 xhur (i.e., għal total ta' 12-il xahar) f'pazjenti li juru HCV-RNA negattiv f'xahar 6, u b'genotip virali 1 (kif stabbilit f'kampjun ta' qabel il-kura) u b'ammont virali għoli qabel il-kura.

Fatturi pronjostiċi negattiv ohrajn (età ta' > 40 sena, sess maskili, fibrozi bridging) għandhom ikunu kkunsidrati sabiex it-terapija tkun estiża għal 12-il xahar.

Waqt il-provi kliniċi, il-pazjenti li ma wrewx rispons viroloġiku wara 6 xhur ta' kura (HCV-RNA inqas mil-limitu li jista' jkun imkejjel) ma sarux responders sostnuti viroloġiċi (HCV-RNA inqas mil-limitu li jista' jkun imkejjel sitt xhur wara l-waqfien tal-kura).

- IntronA waħdu

L-aħjar tul ta' żmien tat-terapija b'IntronA waħdu għadu ma kienx stabbilit għal kollox, iżda terapija ta' bejn 12 u 18-il xahar hija rakkomandata.

Huwa rakkomandat li l-pazjenti jkunu kkurati b'IntronA waħdu għal mill-inqas 3 sa 4 xhur, f'liema punt l-istat tal-HCV-RNA għandu jkun stabbilit. Il-kura għandha titkompla f'pazjenti li juru HCV-RNA negattiv.

Pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat (tfal u adolexxenti)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' IntronA flimkien ma' ribavirin kienu studjati fi tfal u adolexxenti li ma kinux ġew ikkurati qabel għal epatite Ċ kronika.

Tul tal-kura għal tfal u adolexxenti

- Ġenotip 1: It-tul ta' kura rakkomandat huwa sena. Pazjenti li ma jiksbox rispons viroloġiku sat-12-il ġimgħa x'aktarx li ma jsirux responders viroloġiċi sostnuti (valur ta' tbassir negattiv 96 %). Għalhekk, huwa rakkomandat li pazjenti tfal u adolexxenti li qed jirċievu l-kombinazzjoni IntronA/ribavirin titwaqqfillhom it-terapija jekk l-HCV-RNA tagħhom jinżel għal $< 2 \log_{10}$ meta mqabbel ma' qabel il-kura, jew jekk ikollhom HCV-RNA li jista' jitkejjel f' ġimgħa 24.
- Ġenotip 2/3: It-tul ta' kura rakkomandat huwa 24 ġimgħa.

Lewkimja tal-Hairy cell

Id-doża rakkomandata hija ta' 2 miljun IU/m² mogħtija taħt il-ġilda tliet darbiet fil-ġimgħa (darba kull jumejn) kemm għall-pazjenti splenektomizzati kif ukoll għal dawk li mhumiex. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti bil-lewkimja tal-*hairy cell*, in-normalizzazzjoni ta' kwantità varjabbli ematoloġika waħda jew aktar isseħħ fi żmien xahar sa xahrejn ta' kura b'IntronA. Titjib fit-tliet kwantitajiet varjabbli ematoloġiċi kollha (l-għadd tal-granuloċiti, l-għadd tal-plejtlits u l-livell tal-emoglobina) jista' jkollhom bżonn sitt xhur jew aktar. Dan il-kors għandu jtkompla hliet jekk il-marda ma tavanżax f'daqqa u jew tidher intolleranza severa.

Lewkimja tal-mudullun kronika

Id-doża rakkomandata ta' IntronA hi ta' 4 sa 5 miljun IU/m² mogħtija kuljum taħt il-ġilda. Intwera li xi pazjenti bbenefikaw minn 5 miljun IU/m² ta' IntronA mogħtija kuljum taħt il-ġilda flimkien ma' 20 mg/m² ta' cytarabine (Ara-C) mogħtija kuljum taħt il-ġilda għal 10 ijiem kull xahar (sa doża massima ta' 40 mg kuljum). Meta l-għadd taċ-ċelluli bojod fid-demm ikun ikkontrollat, agħti d-doża massima ttollerata ta' IntronA (4 sa 5 miljun IU/m² kuljum) biex ikun sostnut it-tnaqqis tal-mard ematoloġiku.

Il-kura b'IntronA għandha titwaqqaf wara 8 sa 12-il ġimgħa ta' kura jekk ma twassalx għal mill-inqas tnaqqis tal-mard ematoloġiku parzjali jew għal tnaqqis klinikament sinifikattiv fiċ-ċelluli.

Majeloma multipla

Terapija ta' manteniment

Fil-pazjenti li jinsabu fil-fażi għolja stabbli (aktar minn 50 % tnaqqis tal-proteina tal-majeloma) wara kimoterapija tal-induzzjoni inizjali, interferon alfa-2b jista' jingħata bħala monoterapija, taħt il-ġilda, f'doża ta' 3 miljun IU/m² tliet darbiet fil-ġimgħa (darba kull jumejn).

Linfoma follikulari

Bħala zieda mal-kimoterapija, interferon alfa-2b jista' jingħata taħt il-ġilda, f'doża ta' 5 miljun IU tliet darbiet fil-ġimgħa (darba kull jumejn) għal tul ta' 18-il xahar. Korsijiet li jixbhu lil dak ta' CHOP huma rakkomandati, iżda hemm disponibbli biss esperjenza klinika bis-CHVP (kombinazzjoni ta' cyclophosphamide, doxorubicin, teniposide u prednisolone).

Tumur karċinojde

Id-doża normali hi ta' 5 miljun IU (3 sa 9 miljun IU) mogħtija taħt il-ġilda tliet darbiet fil-ġimgħa (darba kull jumejn). Pazjenti b'mard avanzat jistgħu jehtiegu doża ta' kuljum ta' 5 miljun IU. Il-kura għandha tkun imwaqqfa b'mod temporanju waqt u wara l-kirurgija. It-terapija tista' titkompla għal sakemm il-pazjent jibqa' jirrispondi għall-kura b'interferon alfa-2b.

Melanoma malinna

Bħala terapija tal-induzzjoni, interferon alfa-2b jingħata għal-id-doża ta' 20 miljun IU/m² kuljum għal hamest ijiem fil-ġimgħa għal perjodu ta' erba' ġimgħat; id-doża kkalkulata ta' interferon alfa-2b tiżdied ma' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni u tingħata bħala infużjoni ta' 20 minuta (ara sezzjoni 6.6). Bħala kura ta' manteniment, id-doża rakkomandata hi ta' 10 miljun IU/m² mogħtija taħt il-ġilda tliet darbiet fil-ġimgħa (darba kull jumejn) għal 48 ġimgħa.

Jekk jiżviluppaw avvenimenti avversi severi matul il-kura b'interferon alfa-2b, speċjalment jekk il-granuloċiti jonqsu għal $< 500/\text{mm}^3$ jew l-alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase (ALT/AST) jogħlew għal > 5 darbiet tal-limitu ta' fuq tan-normal, waqqaf il-kura b'mod temporanju sakemm l-avveniment avvers ibatti. Il-kura b'interferon alfa-2b għandha terġa' tinbeda b'50 % tad-

doża ta' qabel. Jekk l-intolleranza tippersisti wara l-aġġustament fid-doża jew jekk il-granuloċiti jonqsu għal $< 250/\text{mm}^3$ jew l-ALT/AST jogħlew għal > 10 darbiet tal-limitu ta' fuq tan-normal, waqqaf it-terapija b'interferon alfa-2b.

Għalkemm l-aħjar doża (minima) għal benefiċċju kliniku sħiħ mhijiex magħrufa, il-pazjenti għandhom ikunu kkurati bid-doża rakkomandata, bi tnaqqis fid-doża minhabba t-tossiċità kif deskritt.

IntronA jista' jingħata b'siringi billi jintużaw jew siringi tal-ħġieġ jew tal-plastik li jintużaw darba u jintremew.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1
- Storja medika ta' mard sever tal-qalb li kien jeżisti minn qabel, eż., insuffiċjenza kongestiva tal-qalb mhux ikkontrollata, infart mijokardjaku riċenti, disturbi aritmici severi
- Funzjoni hażina severa renali jew epatika; inkluzi dik ikkaġunata minn metastasi
- Epilessija u/jew funzjoni kompromessa tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) (ara sezzjoni 4.4)
- Epatite kronika b'ċirrozi dikumpensata tal-fwied
- Epatite kronika f'pazjenti li qegħdin jew li riċentement kienu qegħdin ikunu kkurati b'sustanzi immunosoppressivi, bl-eskluzjoni tat-twaqqif għal żmien qasir ta' kortikosterojdi
- Epatite awtoimmuni; jew storja medika ta' mard awtoimmuni; pazjenti immunosoppressi li rċivew trapjant.
- Mard tat-tirojde li kien jeżisti minn qabel, hlief jekk ma jkunx jista' jiġi kkontrollat b'kura konvenzjonali
- Kombinazzjoni ta' IntronA ma' telbivudine.

Tfal u adolexxenti

- Eżistenza, jew storja medika ta' kundizzjoni psikjatrika severa, l-aktar dipressjoni severa, ħsibijiet dwar suwiċidju jew attentat ta' suwiċidju.

Terapija kombinata ma' ribavirin

Ara wkoll l-SPC ta' ribavirin jekk IntronA ikun se jingħata flimkien ma' ribavirin f'pazjenti b'epatite C kronika.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sistema psikjatrika u sistema nervuża ċentrali (CNS)

Effetti severi tas-CNS, l-aktar dipressjoni, ħsibijiet ta' suwiċidju u attentat ta' suwiċidju ġew osservati f'xi pazjenti waqt terapija b'IntronA, u anki wara li twaqqfet il-kura, l-aktar waqt il-perjodu ta' follow-up ta' 6 xhur. Fost it-tfal u adolexxenti kkurati b'IntronA f'kombinazzjoni ma' ribavirin, ħsibijiet dwar suwiċidju jew attentat ta' suwiċidju kienu rappurtati aktar ta' spiss meta mqabbla ma' pazjenti adulti (2.4 % vs 1 %) waqt il-kura u waqt il-perjodu ta' follow-up ta' 6 xhur wara l-kura. Bħal f'pazjenti adulti, it-tfal u l-adolesxenti kellhom avvenimenti avversi oħra (eż., dipressjoni, reazzjonijiet emozzjonali eċċessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata, u nġhas). Effetti oħra fuq is-CNS li jinkludu mġiba aggressiva (kultant indirizzata lejn l-oħrajn bħal ħsibijiet dwar omiċidju), disturbi bipolari, manija, konfużjoni u tibdil fl-istat mentali dehru b'alpha interferons. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib għal kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' disturbi psikjatriċi. Jekk jidhru dawn is-sintomi, is-serjetà potenzjali ta' dawn l-effetti mhux mixtieqa għandha tiġi kkunsidrata mit-tabib li jkun qed jordna dawn il-mediċini u l-htieġa ta' mmaniġġjar terapewtiku adegwat għandha tkun ikkunsidrata. Jekk is-sintomi psikjatriċi jippersistu jew imorru għall-aġġar, jew jiġi identifikat li hemm ħsibijiet dwar suwiċidju, huwa rakkomandat li l-kura b'IntronA titwaqqaf, u l-pazjent jiġi segwit, b'intervent psikjatriku kif ikun xieraq.

Pazjenti li għandhom bħalissa jew li għandhom storja medika ta' kundizzjonijiet psikjatriċi severi:

Jekk kura b'interferon alfa-2b tkun iġġudikata li hi neċessarja f'pazjenti adulti li għandhom bħalissa jew li għandhom storja medika ta' kundizzjonijiet psikjatriċi severi, din għandha tinbeda biss wara li jkun gie żgurat li jkun hemm immaniġġjar terapewtiku u dijanjostiku individwalizzat adattat. L-użu ta' interferon alfa-2b fi tfal u adolexxenti li għandhom bħalissa jew li għandhom storja medika ta' kundizzjonijiet psikjatriċi severi huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti li jużaw/jabbużaw sustanzi (drogi):

Pazjenti infettati b'HCV li għandhom ukoll disturb ta' użu ta' sustanzi/drogi (alkohol, cannabis, eċċ.) huma f'riskju akbar li jiżviluppaw disturbi psikjatriċi jew li disturb psikjatriċi diġà eżistenti jaggravaw meta jiġu kkurati b'alpha interferon. Jekk jiġi iġġudikat li kura b'alpha interferon tkun mehtieġa f'dawn il-pazjenti, il-preżenza ta' komorbiditajiet psikjatriċi u l-potenzjal li jintużaw sustanzi/drogi oħra għandu jiġi evalwat b'attenzjoni u mmaniġġjat b'mod adegwat qabel ma tinbeda t-terapija. Jekk mehtieġ, wieħed għandu jikkunsidra approċċ interdixxiplinarju li jinkludi persuna li tiehu hsieb il-kura mentali jew speċjalista tal-vizzji biex jevalwaw, jikkuraw u jsegu l-pazjent. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib waqt it-terapija u anke wara li l-kura titwaqqaf. Huwa rrakkomandat intervent bikri meta disturb psikjatriċi u l-użu ta' sustanzi/drogi jiżviluppaw mill-ġdid jew jidhru għall-ewwel darba.

Popolazzjoni ta' tfal u adolexxenti: Tkabbir u żvilupp (epatite Ċ kronika)

Waqt il-kors ta' terapija kombinata b'interferon (standard u pegilat)/ribavirin li dam sa 48 ġimgħa f'pazjenti ta' etajiet minn 3 sa 17-il sena, telf tal-piż u inibizzjoni tat-tkabbir kienu komuni (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Id-dejta fuq żmien itwal disponibbli dwar tfal ikkurati bit-terapija kombinata b'interferon/ribavirin standard jindikaw ukoll li jkun hemm ittardjar sostanzjali fir-rata ta' tkabbir (tnaqqis ta' > 15 percentile fit-tul meta mqabbel mal-linja bażi) f'21% tat-tfal (n=20) minkejja li kienu ilhom aktar minn 5 snin li twaqqfitilhom il-kura. It-tul finali bħala adulti kien disponibbli għal 14 minn dawk it-tfal u wera li 12 komplew juru defiċjenzi fit-tul > 15-il punt perċentwali, 10 sa 12-il sena wara t-tmiem tal-kura.

Stima tal-benefiċċju/riskju fit-tfal skont il-każ:

Il-benefiċċju mistenni tal-kura għandu jintiżen bir-reqqa kontra s-sejbiet dwar is-sigurtà osservati għat-tfal u adolexxenti fil-provi kliniċi (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

- Huwa importanti li tikkunsidra li l-kura kombinata kkawżat inibizzjoni tat-tkabbir li f'xi pazjenti wasslet għal tnaqqis fit-tul finali bħala adulti.
- Ir-riskju għandu jintiżen kontra l-karatteristiċi tal-marda tat-tifel/tifla, bħal evidenza li l-marda qed tavvanza (l-aktar fibrozi), komorbiditajiet li jistgħu jkollhom influwenza negattiva fuq il-progressjoni tal-marda (bħal koinfezzjoni bl-HIV), kif ukoll fatturi pronjostiċi tar-rispons, (ġenotip tal-HCV u ammont virali).

Kull meta jkun possibbli, it-tifel/tifla għandhom jiġu kkurati wara l-qabża tat-tkabbir tal-pubertà, sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' inibizzjoni tat-tkabbir. M'hemmx dejta dwar l-effetti fit-tul fuq il-maturazzjoni sesswali.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva akuta (eż. urtikarja, anġjoedima, bronkokostrizzjoni, anafilassi) għal interferon alfa-2b ġew osservati b'mod rari waqt it-terapija b'IntronA. Jekk tiżviluppa xi reazzjoni bħal xi waħda minn dawn, waqqaf il-medicina u ibda terapija medika xierqa. Raxx temporanju ma jehtieġx li titwaqqaf il-kura.

Esperjenzi avversi inkluż titwil tal-markaturi tal-koagulazzjoni u anormalitajiet tal-fwied

Esperjenzi avversi minn moderati sa severi jistgħu jkunu jehtieġu bidla fil-kors tad-doża tal-pazjent, jew f'xi każijiet, il-waqfien tat-terapija b'IntronA.

Waqqaf il-kura b'IntronA f'pazjenti b'epatite kronika li jiżviluppaw titwil tal-markaturi tal-koagulazzjoni li jista' jindika dikumpensazzjoni tal-fwied.

Kwalunkwe pazjent li jiżviluppa anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied waqt il-kura b'IntronA għandu jkun immonitorjat mill-qrib u l-kura titwaqqaf jekk is-sinjali u s-sintomi javvanzaw.

Pressjoni baxxa

Pressjoni baxxa hafna tista' ssehh waqt t-terapija b'IntronA jew sa jumejn wara t-terapija, u tista' tkun tehtieg kura ta' appogg.

Htiega ta' idratazzjoni adegwata

Idratazzjoni adegwata trid tinzamm f'pazjenti li jkunu qed jircievu terapija b'IntronA billi pressjoni baxxa hafna relatata ma' nuqqas ta' fluwidu giet osservata f'xi pazjenti. Tista' tkun mehtiega s-sostituzzjoni tal-fluwidi.

Deni

Filwaqt li d-deni jista' jkun assoċjat mas-sindrome li jixbah l-influenza, li kien irrappurtat ta' spiss waqt it-terapija b'interferon, kawzi oħrajn ta' deni persistenti jridu jiġu esklużi.

Pazjenti b'kundizzjonijiet li jindebbolixxu

IntronA għandu jintuza b'attenzjoni f'pazjenti b'kundizzjonijiet mediċi ta' indeboliment, bħal dawk bi storja medika ta' mard pulmonari (eż., mard pulmonari ostruttiv kroniku) jew dijabete mellitus suxxettibbli għal ketoacidozi. Attenzjoni għandha wkoll tingħata lill-pazjenti bi problemi ta' koagulazzjoni (eż., tromboflebite, emboliżmu pulmonari) jew majelosoppressjoni severa.

Kundizzjonijiet tal-pulmun

Infiltrati pulmonari, pulmonite, u pneumonja, li kultant wasslu għall-mewt, ġew osservati b'mod rari f'pazjenti kkurati b'interferon alpha, inklużi dawk ikkurati b'IntronA. L-etjoloġija ma kinitx definita. Dawn is-sintomi kienu rrapportati aktar ta' spiss meta shosaikoto, mediċina tal-ħxejjex Ċiniża, ingħatat fl-istess hin ma' interferon alpha (ara sezzjoni 4.5). Kwalunkwe pazjent li jiżviluppa deni, sogħla, qtuġh ta' nifs jew sintomi oħra respiratorji trid issirlu X-ray tas-sider. Jekk l-X-ray turi infiltrati pulmonari jew ikun hemm evidenza ta' indeboliment fil-funzjoni tal-pulmun, il-pazjent għandu jkun immonitorjat mill-qrib, u, jekk mehtieg, jitwaqqaf interferon alpha. Filwaqt li dan kien irrappurtat aktar ta' spiss f'pazjenti b'epatite C kronika kkurati b'interferon alpha, kien ukoll irrappurtat f'pazjenti b'mard onkoloġiku kkurati b'interferon alpha. It-twaqqif minnufih tal-ġhoti ta' interferon alpha, u kura b'kortikosteroidi jidher li huma assoċjati mal-fejtan ta' avvenimenti avversi pulmonari.

Avvenimenti avversi okulari

Avvenimenti avversi okulari (ara sezzjoni 4.8) li jinkludu emorraġiji tar-retina, tara tikek qishom tajjar, distakk seruż tar-retina, u ostruzzjoni f'arterja jew vena tar-retina, kienu irrappurtati f'każijiet rari wara l-kura b'interferon alpha. Il-pazjenti kollha għandu jsirilhom eżami tal-ġhajnejn fil-linja bażi. Kwalunkwe pazjent li jilmenta minn bidliet f'kemmi jara ċar jew fil-kamp viżiv, jew li jirrapporta sintomi oħra oftalmoloġiċi waqt il-kura b'IntronA, irid jagħmel eżami komplet tal-ġhajnejn immedjatament. Eżamijiet tal-vista perjodiċi waqt it-terapija b'IntronA huma rakkomandati speċjalment f'pazjenti li għandhom disturbi li jistgħu jkunu assoċjati ma' retinopatija, bħal dijabete mellitus u pressjoni għolja. It-twaqqif ta' IntronA għandu jkun ikkunsidrat f'pazjenti li jiżviluppaw disturbi oftalmoloġiċi godda jew disturbi oftalmoloġiċi li jmorruhom għall-aġar.

Obtundation, koma u anormalitajiet kardijaċi

Obtundation u koma iktar sinifikanti, inklużi każijiet ta' enċefelopatija, ġew osservati f'xi pazjenti, ġeneralment anzjani, ikkurati b'dozi aktar għoljin. Filwaqt li dawn l-effetti huma ġeneralment reversibbli, xi pazjenti damu sa tliet ġimgħat biex fiequ b'mod shih. F'każijiet rari hafna, sehħew aċċessjonijiet b'dozi għoljin ta' IntronA.

Pazjenti b'anormalitajiet kardijaċi li kienu jeżistu minn qabel

Pazjenti adulti bi storja medika ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, infart mijokardjaku u/jew disturbi aritmici fil-passat jew kurrenti, li jehtiegu terapija b'IntronA, għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib. Huwa rakkomandat li dawk il-pazjenti li jkollhom anormalitajiet kardijaċi li kienu jeżistu minn qabel u/jew li jinsabu fi stadju avanzat ta' kanċer, isirulhom elettrokardjogrammi qabel u matul il-kors tal-kura. Aritmiji kardijaċi (primarjament sopraventrikulari) normalment jirrispondu għal terapija konvenzjonali iżda jistgħu jkunu jehtiegu t-twaqqif tat-terapija ta' IntronA. M'hemmx dejta dwar tfal jew adolexxenti bi storja medika ta' mard kardijaku.

Ipertrigliceridemija

Ipertrigliceridemija u l-aggravament tal-ipertrigliceridemija, kultant sever, kienu osservati. Għalhekk huwa rakkomandat li l-livelli tal-lipidi jkunu mmonitorjati b'attenzjoni.

Pazjenti bi psorjasi u sarkojdoži

Minhabba rapporti li interferon alpha jharrax mard psorjatiku u sarkojdoži f'pazjenti li kienu jeżistu minn qabel, l-użu ta' IntronA f'pazjenti bi psorjasi jew sarkojdoži hu rakkomandat biss jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali.

Rifjut ta' trapjant tal-kliwi u tal-fwied

Dejta preliminari tindika li t-terapija b'interferon alpha tista' tkun assoċjata ma' rata miżjuda ta' rifjut ta' trapjant tal-kliwi. Rifjut ta' trapjant tal-fwied kien irrappurtat ukoll.

Awtoantikorpi u disturbi awtoimmunitarji

L-iżvilupp ta' awtoantikorpi u disturbi awtoimmuni kienu rrappurtati waqt il-kura b'interferon alpha. Pazjenti li huma predisposti għall-iżvilupp ta' disturbi awtoimmuni jistgħu jkunu f'riskju miżjud. Pazjenti b'sinjali jew b'sintomi kompatibbli ma' disturbi awtoimmuni għandhom ikunu evalwati b'attenzjoni, u l-benefiċċju-riskju tat-tkomplija tat-terapija b'interferon għandu jiġi evalwat mill-ġdid (ara wkoll sezzjoni 4.4 Epatite Ċ kronika, Monoterapija (anormalitajiet tat-tirojde) u sezzjoni 4.8). Każijiet tas-sindrome Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) kienu rrappurtati f'pazjenti b'epatite Ċ kronika kkurati b'interferon. Dan is-sindrome huwa disturb infjammatorju granulomatuż li jaffettwa l-għajnejn, is-sistema tas-smiġh, il-meningi u l-ġilda. Jekk ikun hemm suspett li hemm is-sindrome VKH, il-kura antivirali għandha titwaqqaf u tiġi diskussa terapija b'kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.8).

Kimoterapija fl-istess hin

L-ghoti ta' IntronA flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra (eż., Ara-C, cyclophosphamide, doxorubicin, teniposide) jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' tossiċità (severità u tul), li jista' jkun ta' theddida għall-ħajja jew fatali minhabba l-prodott mediċinali li jkun ingħata miegħu fl-istess hin. L-aktar avvenimenti avversi komuni rrappurtati li huma potenzjalment ta' theddida għall-ħajja jew fatali jinkludu mukożite, dijarea, newtropenija, indeboliment tal-kliwi, u disturbi fl-elettroliti. Minhabba r-riskju ta' żieda fit-tossiċità, huma meħtieġa aġġustamenti bir-reqqa tad-dożi ta' IntronA u tas-sustanzi kimoterapewtiċi mogħtija fl-istess hin (ara sezzjoni 4.5). Meta IntronA jintuża ma' hydroxyurea, il-frekwenza u s-severità ta' vaskulite tal-ġilda jistgħu jizjeddu.

Epatite Ċ kronika

Terapija kombinata ma' ribavirin

Ara wkoll l-SPC ta' ribavirin jekk IntronA ikun ser jingħata flimkien ma' ribavirin f'pazjenti li għandhom epatite Ċ kronika.

Il-pazjenti kollha fl-istudji dwar epatite Ċ kronika saritilhom bijopsija tal-fwied qabel ma kienu inkluzi, iżda f'ċerti każijiet (i.e. pazjenti b'ġenotipi 2 u 3), il-kura tista' tkun possibbli mingħajr konferma istoloġika. Għandhom ikunu kkonsultati l-linji gwida attwali dwar il-kura biex ikun deċiż jekk hemmx il-ħtieġa għal bijopsija tal-fwied qabel il-bidu tal-kura.

Monoterapija

B'mod mhux frekwenti, pazjenti kkurati b'IntronA għal epatite Ċ kronika żviluppaw anormalitajiet fit-tirojde, jew ipotirojdiżmu jew ipertirojdiżmu. Fi provi kliniċi bl-użu tat-terapija b'IntronA, 2.8 % tal-pazjenti kollha żviluppaw anormalitajiet tat-tirojde. L-anormalitajiet kienu kkontrollati b'terapija konvenzjonali għal disfunzjoni tat-tirojde. Il-mekkaniżmu li bih IntronA jista' jibdel l-istat tat-tirojde mhuwiex magħruf. Qabel tibda t-terapija b'IntronA għall-kura ta' epatite Ċ kronika, evalwa l-livelli tal-ormon li jistimula t-tirojde (TSH) fis-serum. Kwalunkwe anormalità tat-tirojde li tinstab f'dak l-istadju trid tkun ikkurata b'terapija konvenzjonali. Il-kura b'IntronA tista' tinbeda jekk il-livelli ta' TSH jistgħu jinżammu fil-medda normali bil-medikazzjoni. Stabbilixxi l-livelli ta' TSH jekk, matul il-kors tat-terapija b'IntronA, pazjent jiżviluppa sintomi konsistenti ma' disfunzjoni possibbli tat-tirojde. Fil-preżenza ta' disfunzjoni tat-tirojde, il-kura b'IntronA tista' titkompla jekk il-livelli ta' TSH jistgħu jinżammu fil-medda normali bil-medikazzjoni. It-twaqqif tat-terapija ta' IntronA ma reġġax lura d-

disfunzjoni tat-tirojda li tkun seħħet matul il-kura (ara wkoll Monitoraġġ supplimentari tat-tirojda speċifiku għal tfal u adolexxenti).

Monitoraġġ supplimentari tat-tirojda speċifiku għal tfal u adolexxenti

Madwar 12 % tat-tfal ikkurati b'terapija kombinata b'interferon alfa-2b u ribavirin żviluppaw zieda fit-tirojda li jstimula t-tirojda (TSH). 4 % oħra kellhom tnaqqis temporanju taħt il-limitu ta' taħt tan-normal. Qabel tinbeda t-terapija b'IntronA, il-livelli ta' TSH iridu jiġu evalwati u kwalunkwe anormalità tat-tirojda li tinstab f'dak il-ħin għandha tiġi kkurata b'terapija konvenzjonali. Terapija b'IntronA tista' tinbeda jekk il-livelli ta' TSH ikunu jistgħu jinżammu fil-medda normali permezz tal-medikazzjoni. Disfunzjoni tat-tirojda waqt il-kura b'interferon alfa-2b u ribavirin kienet osservata. Jekk jinstabu anormalitajiet tat-tirojda, l-istat tat-tirojda tal-pazjent għandu jiġi evalwat u kkurat hekk kif ikun klinikament xieraq. Tfal u adolexxenti għandhom jiġu mmonitorjati kull 3 xhur għal evidenza ta' disfunzjoni tat-tirojda (eż. TSH).

Koinfezzjoni b'HCV/HIV

Pazjenti koinfettati bl-HIV u li qed jirċievu Terapija AntiRetrovirali Attiva Hafna (HAART) jistgħu jkunu f'riskju akbar li jiżviluppaw aċidożi lattika. Għandha tintuża attenzjoni meta jiżiedu IntronA u ribavirin mat-terapija HAART (ara l-SPC ta' ribavirin). Pazjenti kkurati b'terapija kombinata ta' IntronA u ribavirin u zidovudine jistgħu jkunu f'riskju akbar li jiżviluppaw anemija. Pazjenti koinfettati li għandhom ċirrozi avanzata u li jkunu qed jirċievu HAART, jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' dikompensazzjoni tal-fwied u mewt. Iż-żieda ta' kura b'interferon alpha waħidhom jew flimkien ma' ribavirin jista' jżid ir-riskju f'dan sottogrupp ta' pazjenti.

Koinfezzjoni b'HCV/HBV

Gew irrappurtati każijiet ta' riattivazzjoni tal-epatite B (xi whud b'konsegwenzi severi) f'pazjenti koinfettati bil-virusijiet tal-epatite B u Ċ ikkurati b'interferon. Il-frekwenza ta' riattivazzjoni bħal din tidher li hija baxxa. Il-pazjenti kollha għandhom jiġu skrinjati għall-epatite B qabel jibdew kura b'interferon għall-epatite Ċ; il-pazjenti koinfettati bl-epatite B u Ċ għandhom imbagħad jiġu mmonitorjati u mmanigġjati skont il-linji gwida kliniċi attwali.

Disturbi tas-snien u disturbi perijodontali

Disturbi tas-snien u disturbi perijodontali, li jistgħu jwasslu għal telf tas-snien, kienu rappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu terapija kombinata ta' IntronA u ribavirin. Minbarra hekk, halq xott jista' jagħmel ħsara lis-snien u l-membrani mukużi tal-halq waqt kura fit-tul bil-kombinazzjoni ta' IntronA u ribavirin. Il-pazjenti għandhom jaħslu snienhom sew darbtejn kuljum u jmorru għal eżamijiet tas-snien b'mod regolari. Minbarra hekk, xi pazjenti jistgħu jirremettu. Jekk isseħħ din ir-reazzjoni, għandhom jingħataw parir sabiex jaħslu halqhom sew wara.

Testijiet tal-Laboratorju

Testijiet ematoloġiċi standard u tal-komponenti kimiċi tad-demm (għadd totali u differenzjali tad-demm, għadd tal-plejlits, elettroliti, enzimi tal-fwied, proteina fis-serum, bilirubina fis-serum u kreatinina fis-serum) għandhom isiru lill-pazjenti kollha qabel u b'mod perijodiku matul il-kura sistemika b'IntronA.

Matul il-kura għal epatite B jew Ċ, l-iskeda rakkomandata għat-testijiet hija f'gimghat numru 1, 2, 4, 8, 12, 16, u wara dan il-perjodu kull xahrejn, tul iż-żmien kollu tal-kura. Jekk matul it-terapija b'IntronA l-ALT jogħla f'daqqa u jilhaq jew jaqbeż id-doppju tal-livelli fil-linja bażi, it-terapija b'IntronA tista' titkompla ħlief jekk ikunu osservati sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza tal-fwied. Waqt il-qabża kbira fl-ALT, it-testijiet li ġejjin tal-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati f'intervalli ta' ġimagħtejn: ALT, ħin tal-protrombin, alkaline phosphatase, albumina u bilirubina.

F'pazjenti kkurati għal melanoma malinna, il-funzjoni tal-fwied u l-għadd u d-differenzjal taċ-ċelluli bojod tad-demm (WBC) iridu jiġu mmonitorjati kull ġimgha matul il-fażi tal-induzzjoni tat-terapija u kull xahar matul il-fażi ta' manteniment tat-terapija.

Effett fuq il-fertilità

Interferon jista' jindebbolixxi l-fertilità (ara sezzjoni 4.6 u sezzjoni 5.3).

Tagħrif importanti dwar xi wħud mill-ingredjenti ta' IntronA

Dan il-prodotti mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg), għal kull 3 mL, i.e. jista' jitqies "mingħajr sodium".

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fl-adulti.

Narkotiċi, ipnotizzanti jew sedattivi iridu jingħataw b'attenzjoni meta jkunu użati fl-istess ħin ma' IntronA.

Interazzjonijiet bejn IntronA u prodotti mediċinali oħra għadhom ma kinux evalwati għal kollox. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jingħata IntronA flimkien ma' sustanzi oħra potenzjalement majelosoppressivi.

L-interferoni jistgħu jaffettwaw il-proċess metaboliku ossidattiv. Dan irid ikun ikkunsidrat waqt terapija fl-istess ħin ma' prodotti mediċinali li jkunu metabolizzati minn din ir-rotta, bħal ma huma d-derivattivi ta' xanthine, theophylline jew aminophylline. Matul it-terapija fl-istess ħin ma' sustanzi ta' xanthine, il-livelli ta' theophylline fis-serum iridu jkunu mmonitorjati, u d-doża tkun aġġustata jekk ikun meħtieġ.

Infiltrati pulmonari, pulmonite, u pnemonja, li xi kultant wasslu għall-mewt, kienu osservati b'mod rari f'pazjenti kkurati b'interferon alpha, inklużi dawk jkkurati b'IntronA. L-etjoloġija ma kinetx definita. Dawn is-sintomi kienu rrapportati aktar ta' spiss meta shosaikoto, mediċina tal-ħxejjex Ċiniża, ingħatat fl-istess ħin ma' interferon alpha (ara sezzjoni 4.4).

L-ġhoti ta' IntronA flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra (eż., Ara-C, cyclophosphamide, doxorubicin, teniposide) jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' tossiċità (severità u tul) (ara sezzjoni 4.4).

Ara wkoll l-SPC ta' ribavirin jekk IntronA ikun se jingħata f'kombinazzjoni ma' ribavirin lil pazjenti b'epatite Ċ kronika.

Prova klinika li kienet qed tinvestiga l-kombinazzjoni ta' telbivudine, 600 mg kuljum, ma' interferon alfa-2a pegilat, 180 mikrogramma darba fil-ġimgħa permezz ta' ġhoti taħt il-ġilda, tindika li din il-kombinazzjoni hija assoċjata ma' żieda fir-riskju li tiżviluppa newropatija periferali. Il-mekkaniżmu wara dawn l-avvenimenti mhux magħruf (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.5 tal-SPC ta' telbivudine). Minbarra hekk, is-sigurtà u l-effikaċja ta' telbivudine f'kombinazzjoni mal-interferoni għall-kura ta' epatite B kronika ma ġewx murija. Għalhekk, il-kombinazzjoni ta' IntronA ma' telbivudine hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura.

Konċentrazzjonijiet imnaqsa ta' estradiol u ta' progesterone fis-serum kienu rrapportati fin-nisa kkurati b'interferon tal-lewkoċiti tal-bniedem.

IntronA għandu jintuża b'attenzjoni f'irġiel fertili.

Terapija kombinata ma' ribavirin

Ribavirin jikkawża difetti tat-twelid serji meta jinghata waqt it-tqala. Ghandha tittiehed kawtela partikulari sabiex tiġi evitata t-tqala f'pazjenti nisa jew siehba nisa ta' pazjenti rġiel li jkunu qed jieħdu IntronA f'kombinazzjoni ma' ribavirin. Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura u fl-4 xhur ta' wara t-twaqqif tal-kura. Pazjenti rġiel jew is-siehba nisa tagħhom għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura u għal 7 xhur wara t-twaqqif tal-kura (ara l-SPC ta' ribavirin).

Tqala

M'hemmx dejta biżżejjed dwar l-użu ta' interferon alfa-2b f'nisa waqt it-tqala. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. IntronA m'għandux jintuża waqt it-tqala ħlief jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu.

Terapija kombinata ma' ribavirin

Terapija b'ribavirin hija kontraindikata f'nisa li huma tqal.

Treddigh

Mhux magħruf jekk il-komponenti ta' dan il-prodott mediċinali jiġux eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi fit-trabi li qegħdin jerdgħu, it-treddigh għandu jitwaqqaf qabel tinbeda l-kura.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Il-pazjenti għandhom ikunu avżati li jistgħu jiżviluppaw gheja kbira, ngħas jew konfużjoni waqt il-kura b'IntronA, u għalhekk hu rakkomandat li jevitaw li jsuqu jew li jhaddmu makkinarju.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ara l-SPC ta' ribavirin għall-effetti mhux mixtieqa konnessi ma' ribavirin jekk IntronA ikun se jinghata flimkien ma' ribavirin lil pazjenti b'epatite C kronika.

Fi provi kliniċi magħmula fuq medda wiesgħa ta' indikazzjonijiet u b'medda wiesgħa ta' doži (minn 6 MIU/m²/ġimgħa għal lewkimja tal-*hair cell* sa 100 MIU/m²/ġimgħa għal melanoma), l-aktar effetti mhux mixtieqa li kienu rrapportati b'mod komuni kienu deni, gheja kbira, uġiġħ ta' ras u wġiġħ fil-muskoli. Id-deni u l-gheja ta' spiss kienu reversibbli fi żmien 72 siegħa wara l-interruzzjoni jew il-waqfien tal-kura.

Adulti

Fi provi kliniċi li saru fil-popolazzjoni bl-epatite C fejn il-pazjenti kienu kkurati b'IntronA wahdu jew flimkien ma' ribavirin għal sena. Il-pazjenti kollha f'dawn il-provi rċivew 3 MIU ta' IntronA tliet darbiet fil-ġimgħa. F'**Tabella 1** il-frekwenza ta' pazjenti li rrapportaw effetti mhux mixtieqa (konnessi mal-kura) hija ppreżentata minn provi kliniċi f'pazjenti li qatt ma rċivew kura fil-passat ikkurati għal sena. Is-severità kienet ġeneralment minn ħafifa sa moderata. Ir-reazzjonijiet avversi elenkati f'**Tabella 1** huma bbażati fuq l-esperjenza minn provi kliniċi u ta' wara t-tqegħid fis-suq. Fost il-klassijiet tas-sistemi tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taħt it-titli tal-frekwenza bl-użu tal-kategoriji li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi rrapportati waqt provi kliniċi jew bl-użu wara t-tqegħid fis-suq ta' IntronA wahdu jew ma' ribavirin	
Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet avversi

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet Komuni hafna: Komuni: Mhux komuni: Rari: Mhux magħruf:	Faringite*, infezzjoni virali* Bronkite, sinusite, herpes simplex (reżistenza), rinite Infezzjoni batterjali Pnewmonja [§] , sepsi Riattivazzjoni tal-epatite B f'pazjenti koinfettati b'HCV/HBV
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika Komuni hafna: Komuni: Rari hafna: Mhux magħruf:	Lewkopenija Tromboċitopenija, limfadenopatija, limfopenija Anemija aplastika Aplasija pura taċ-ċelluli homor, purpura tromboċitopenika idjopatika, purpura trombotika tromboċitopenika
Disturbi fis-sistema immuni[§] Rari hafna: Mhux magħruf:	Sarkojdozi, aggravament tas-sarkojdozi Lupus erythematosus sistemiku, vaskulite, artrite reumatika (għida jew taggrava), sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada, reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva akuti li jinkludu urtikarja, anġjoedema, bronkokostrizzjoni, anafilassi [§]
Disturbi fis-sistema endokrinarja Komuni: Rari hafna:	Ipotijroidiżmu [§] , ipertijroidiżmu [§] Dijabete, dijabete aggravata
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni Komuni hafna: Komuni: Rari hafna:	Anoressija Ipokalcimija, deidratazzjoni, iperuricemija, għatx Iperglicemija, ipertrigliceridemija [§] , žieda fl-aptit
Disturbi psikjatriċi[§] Komuni hafna: Komuni: Rari: Rari hafna: Mhux magħruf	Dipressjoni, nuqqas ta' rqad, ansjetà, reazzjonijiet emozzjonali eċċessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata*, aġitazzjoni, nervożità Konfużjoni, disturbi tal-irqad, tnaqqis fil-libido Hsibijiet dwar suwiċidju Suwiċidju, attentati ta' suwiċidju, imġiba aggressiva (kultant indirizzata lejn l-oħrajn), psikozi inklużi allucinazzjonijiet Hsibijiet dwar omiċidji, tibdil fl-istat mentali [§] , manija, disturbi bipolari
Disturbi fis-sistema nervuża[§] Komuni hafna: Komuni: Mhux komuni: Rari hafna: Mhux magħruf:	Sturdament, uġiġħ ta' ras, indeboliment tal-koncentrazzjoni, ħalq xott Tregħid, parasteżija, ipoesteżija, emigranja, fwawar, nġhas, tibdil tat-toghma Newropatija periferali Emorraġija ċerebrovaskulari, iskemija ċerebrovaskulari, aċċessjoni, koxjenza indebolita, enċefalopatija Mononewropatiji, koma [§]

Disturbi fl-ghajnejn Komuni hafna: Komuni: Rari: Mhux magħruf:	Vista mċajpra Konguntivite, vista anormali, disturbi fil-glandola tad-dmugh, uġiġh fl-ghajnejn Emorraġiji fir-retina [§] , retinopatiji (inkluża edima makulari), ostruzzjoni f'arterja jew vina tar-retina [§] , nevrte ottika, papilloedima, tnaqqis fiċ-ċarezza viżiva jew fil-kamp viżiv, tara tikek qishom tajjar [§] Distakk seruż tar-retina
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika Komuni: Rari hafna:	Vertigo, tisfir fil-widnejn Telf tas-smiġh, disturbi tas-smiġh
Disturbi fil-qalb Komuni: Mhux komuni: Rari: Rari hafna: Mhux magħruf:	Palpitazzjoni, takikardija Perikardite Kardjomijopatija Infart majokardijaku, iskemija kardijaka Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, effużjoni perikardijaka, aritmija
Disturbi vaskulari Komuni: Rari hafna:	Pressjoni għolja Iskemija periferali, pressjoni baxxa [§]
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali Komuni hafna: Komuni: Rari hafna:	Dispneja*, soġħla* Epistassi, disturbi respiratorji, kongestjoni fl-imnieher, rinoreja, soġħla mhux produttiva Infiltrati pulmonari [§] , pnemonite [§]
Disturbi gastro-intestinali Komuni hafna: Komuni: Rari hafna: Mhux magħruf:	Tqalligh/rimettar, uġiġh fl-addome, dijarea, stomatite, dispepsija Stomatite ulċerattiva, uġiġh fil-parti tal-lemin ta' fuq, glossite, ġingivite, stitikezza, ippurgar mahlul Pankreatite, kolite iskemika, kolite ulċerattiva, fsada tal-ħanek Disturbi perijodontali NOS, disturbi fis-snien NOS [§] , pigmentazzjoni tal-ilsien
Disturbi fil-fwied u fil-marrara Komuni: Rari hafna:	Epatomegalija Epatotossicità, (inkluż fatalità)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda Komuni hafna: Komuni: Rari hafna:	Alopeċja, ħakk*, ġilda xotta*, raxx*, żieda fl-gharaq Psorjasi (ġdida jew taggrava) [§] , raxx makulopapulari, raxx erimatuż, ekzema, eritema, disturb tal-ġilda Sindrome ta' Stevens Johnson, nekrolisi epidermali tossika, <i>erythema multiforme</i>
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi Komuni hafna: Komuni: Rari hafna:	Mijalgja, artralġja, uġiġh muskoluskelettriku Artrite Rabdomijolozi, mijosite, bugħawwieġ fir-riglejn, uġiġh fid-dahar

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja Komuni: Rari hafna:	Frekwenza urinarja Kollass renali, insufficjenza renali, sindrome nefrotiku
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider Komuni:	Amenorrea, uġiġh fis-sider, dismenorrea, menorraġija, disturbi mestrwali, disturbi fil-vagina
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata Komuni hafna: Komuni: Rari hafna:	Infjammazzjoni tas-sit mnejn tinghata l-injezzjoni, reazzjoni tas-sit mnejn tinghata l-injezzjoni*, gheja, tertir, deni [§] , sintomi bhal tal-influenza [§] , astenja, irritabilita, uġiġh fis-sider, thossok ma tiflahx Uġiġh tas-sit mnejn tinghata l-injezzjoni Nekrozi tas-sit mnejn tinghata l-injezzjoni, edema tal-wicċ
Investigazzjonijiet Komuni hafna	Tnaqqis fil-piż

*Dawn l-avvenimenti kienu komuni biss b'IntronA wahdu

§Ara sezzjoni 4.4

Dawn l-effetti mhux mixtieqa kienu wkoll irrappurtati b'IntronA wahdu.

L-effetti mhux mixtieqa li dehru b'epatite Ċ huma rappreżentattivi ta' dawk irrappurtati meta IntronA jinghata f'indikazzjonijiet oħra, b'xi żidiet anticipati fl-inċidenza konnessi mad-doża. Pereżempju, fi provi ta' kura addizzjonali b'doża għolja ta' IntronA f'pazjenti b'melanoma, inċidenzi ta' gheja, denia, uġiġh fil-muskoli, newtropenija/anemija, anoreksja, tqalligh u rimettar, dijarea, tertir ta' bard, sintomi li jixbhu l-influenza, dipressjoni, alopeċja, tibdil fit-togħma, u sturdament kienu akbar milli fil-provi tal-epatite Ċ. Is-severità żdiedet ukoll b'terapija b'doża għolja (Grad 3 u 4 tal-WHO, f'66 % u 14 % tal-pazjenti, rispettivament), imqabbla mas-severità minn hafifa sa moderata normalment assoċjata ma' dozi baxxi. Effetti mhux mixtieqa kienu ġeneralment immaniġġjati b'aġġustament fid-doża.

Avvenimenti avversi kardjovaskulari (CVS), b'mod partikulari arritmija, dehru li kienu korrelati l-aktar ma' mard tas-CVS li kien jeżisti minn qabel u ma' terapija fil-passat b'sustanzi kardjotossiċi (ara sezzjoni 4.4).

Kardjomijopatia, li tista' tkun riversibbli bit-twaqqif ta' interferon alpha, kienet irrappurtata b'mod rari f'pazjenti li ma kellhomx evidenza minn qabel ta' mard tal-qalb (ara sezzjoni 4.4).

Varjetà kbira ta' problemi awtoimmunitarji u ta' problemi medjati mill-immunità kienu rrappurtati b'interferon alpha, u jinkludu disturbi tat-tirojde, *lupus erythematosus* sistemiku, artrite reumatika (ġdida jew taġġir), purpura idjopatika u tromboċitopenika trombocitika, vaskulite, u newropatiji li jinkludu mononewropatiji (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet tal-laboratorju klinikament sinifikanti, li l-aktar li jsejnhu f'dozi ta' aktar minn 10 miljun IU kuljum, jinkludu t-tnaqqis fl-għadd tal-granuloċiti u taċ-ċelluli bojod tad-demem; tnaqqis fil-livell tal-emoglobina u tal-għadd tal-plejtlits; żidiet fil-livelli ta' alkaline phosphatase, LDH, krejatinina fis-serum u tan-nitroġenu tal-urea fis-serum. Panċitopenija moderata u li s-soltu tkun riversibbli kienet irrappurtata. Żieda fil-livelli ta' ALT/AST (SGPT/SGOT) fis-serum kienu nnutati bhala anormalità f'xi individwi mhux bl-epatite u wkoll f'xi pazjenti b'epatite B kronika li kkoinċidiet mat-tnehhija ta' DNAP virali.

Popolazzjoni tat-tfal u adolexxenti

Epatite Ċ Kronika - Terapija kombinata b'ribavirin

Fi provi kliniċi b'118-il tifel u tifla u adolexxenti (3 sa 16-il sena), 6 % waqqfu t-terapija minhabba reazzjonijiet avversi. B'mod ġenerali, il-profil ta' reazzjonijiet avversi fil-popolazzjoni limitata tat-tfal u adolexxenti kien jixbah lil dak tal-adulti, għalkemm hemm thassib speċifiku għat-tfal dwar l-

inibizzjoni tat-tkabbir, għax tnaqqis fil-percentile tat-tul (medja ta' tnaqqis tal-percentile ta' 9 fil-mija) u fil-percentile tal-piż (medja ta' tnaqqis tal-percentile ta' 13 fil-mija) ġew osservati waqt il-kura. Fil-5 snin ta' follow-up wara l-perjodu ta' kura, it-tfal kellhom medja ta' tul ta' 44th percentile, li kienet taħt il-medjan tal-popolazzjoni normattiva u inqas mill-medja tat-tul tagħhom fil-linja bażi (48th percentile). Għoxrin (21 %) mis-97 tifel u tifla kellhom tnaqqis ta' > 15 percentile fit-tul tagħhom, li minnhom 10 mill-20 tifel u tifla kellhom tnaqqis ta' > 30 percentile fil-mija tnaqqis fil-percentile tat-tul tagħhom minn meta nbdiel il-kura sat-tmiem tal-follow-up fit-tul (sa 5 snin). It-tul finali bħala adulti kien disponibbli għal 14 minn dawk it-tfal u wera li 12 komplew juru defiċjenzi fit-tul > 15-il punt perċentwali, 10 sa 12-il sena wara t-tmiem tal-kura. Waqt terapija kombinata li damet sa 48 ġimgħa b'IntronA u ribavirin, ġiet osservata inibizzjoni tat-tkabbir dehret li f'xi pazjenti wasslet għal tnaqqis fit-tul finali bħala adulti. B'mod partikulari, tnaqqis fil-medja tal-percentile tat-tul mil-linja bażi sat-tmiem tal-follow-up fit-tul kien l-aktar prominenti fi tfal li kienu għadhom ma laħqux il-pubertà (ara sezzjoni 4.4).

Minbarra hekk, hsibijiet dwar suwiċidju jew attentati ta' suwiċidju kienu rrapportati aktar ta' spiss meta mqabbla ma' pazjenti adulti (2.4 % vs 1 %) waqt il-kura u fis-6 xhur tal-follow-up wara l-kura. Bhal f'pazjenti adulti, tfal u adolexxenti kellhom avvenimenti avversi psikjatriċi oħrajn (eż. dipressjoni, reazzjonijiet emozzjonali eċċessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata, u nġhas) (ara sezzjoni 4.4). Minbarra hekk, disturbi fis-sit mnejn tingħata l-injezzjoni, deni, anoressija, rimettar u reazzjonijiet emozzjonali eċċessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata sehhew aktar ta' spiss fi tfal u adolexxenti meta mqabbla ma' pazjenti adulti. Tibdil fid-doża kien mehtieg fi 30 % tal-pazjenti, bl-aktar mod komuni għal anemija u newtropenija.

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati f'**Tabella 2** huma bbażati fuq esperjenza minn żewġ provi kliniċi multicentriċi fuq tfal u adolexxenti. Fil-klassijiet tas-sistemi tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taħt it-titli tal-frekwenza bl-użu tal-kategoriji li ġejjin: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitnizzlu skont is-serjetà ta' tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitnizzlu lewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Tabella 2 Reazzjonijiet avversi rrapportati b' mod komuni hafna u komuni fi provi kliniċi fuq pazjenti tfal u adolexxenti kkurati b' IntronA f' kombinazzjoni ma' ribavirin	
Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet Avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet Komuni hafna: Komuni:	Infezzjoni virali, faringite Infezzjonijiet fungali, infezzjoni batterjali, infezzjoni pulmonari, otite medja, axxess fis-sniem, herpes simplex, infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina, gastroenterite
Neoplażmi benigni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi) Komuni:	Neoplażmu (mhux speċifikat)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika Komuni hafna: Komuni:	Anemija, newtropenija Tromboċitopenija, limfadenopatija
Disturbi fis-sistema endokrinarja Komuni hafna: Komuni:	Ipotijrojdiżmu ^s Ipertijrojdiżmu ^s , viriliżmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni Komuni hafna: Komuni:	Anoressija Ipertrigliceridemija ^s , iperuricemija, zieda fl-aptit

Disturbi psikiatriċi[§] Komuni ħafna: Komuni:	Dipressjoni, reazzjonijiet emozzjonali eċċessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata, nuqqas ta' rqaq Hsibijiet li tagħmel suwiċidju, reazzjoni aggressiva, konfużjoni, disturb fl-imġiba, aġitazzjoni, ħmar il-lejl, ansjetà, nervożità, disturb fl-irqad, holm anormali, apatija
Disturbi fis-sistema nervuża[§] Komuni ħafna: Komuni:	Uġiġħ ta' ras, sturdament Iperkinesija, tregħid, disfonija, parasteżija, ipoasteżija, iperaesteżija, indeboliment tal-konċentrazzjoni, nġhas
Disturbi fl-għajnejn Komuni:	Konguntivite, uġiġħ fl-għajnejn, vista anormali, disturb fil-glandola tad-dmugh
Disturbi vaskulari Komuni:	Fwawar, pallidità
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali Komuni:	Dispneja, takipnea, epistassi, sogħla, kongestjoni fl-imnieher, irritazzjoni fl-imnieher, rinorrea, għatis
Disturbi gastro-intestinali Komuni ħafna: Komuni:	Dijarea, rimettar, tqalligh, uġiġħ fl-addome Ulċera fil-ħalq, stomatite ulċerattiva, stomatite, uġiġħ fil-parti tal-lemm ta' fuq, dispepsja, glossite, rifluss gastroesofagali, disturb fir-rektum, disturb gastrointestinali, stitikezza, ippurgar maħlul, uġiġħ fis-sniem, disturb fis-sniem
Disturbi fil-fwied u fil-marrara Komuni:	Funzjoni epatika anormali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda Komuni ħafna: Komuni:	Alopecija, raxx Reazzjoni ta' fotosensittività, raxx makulopapulari, ekżema, akne, disturb fil-ġilda, disturb fid-dwiefer, tibdil fil-lewn tal-ġilda, ħakk, ġilda xotta, ħmura, tbengil, żieda fl-għaraq
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi Komuni ħafna:	Artralġja, mijalġja, uġiġħ muskolskelettriku
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria Komuni:	Enurezi, disturbi tal-awrina, inkontinenza tal-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider Komuni:	<u>Nisa:</u> amenorrea, menorraġja, disturbi mestrwali, disturbi fil-vaġina <u>Rġiel:</u> uġiġħ fit-testikoli
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata Komuni ħafna: Komuni:	Infjammazzjoni tas-sit mnejn tingħata l-injezzjoni, reazzjoni tas-sit mnejn tingħata l-injezzjoni, għeja, tregħid, deni [§] , sintomi bħal tal-influenza [§] , thossok ma tiflahx, irritabilità Uġiġħ fis-sider, astenja, edima, uġiġħ tas-sit mnejn tingħata l-injezzjoni

Investigazzjonijiet Komuni ħafna:	Tnaqqis fir-rata ta' tkabbir (tnaqqis fit-tul u/jew piż għall-età tal-individwu) §
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura Komuni:	Laċerazzjoni tal-ġilda

§ Ara sezzjoni 4.4

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma kien irrappurtat l-ebda każ ta' doża eċċessiva li wassal għal manifestazzjonijiet kliniċi akuti. Madankollu, bħal kwalunkwe kompost farmakoloġikament attiv, huwa indikat li tinghata kura sintomatika b' monitoraġġi frekwenti tas-sinjali vitali u osservazzjoni mill-qrib tal-pazjent.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: interferon alfa-2b, Kodiċi ATC: L03A B05

IntronA huwa formulazzjoni sterili u stabbli ta' interferon alfa-2b ippurifikat sa grad għoli ħafna magħmul b'tekniki ta' DNA rikombinanti. Interferon alfa-2b rikombinanti huwa proteina li tinhall fl-ilma u għandu piż molekulari ta' madwar 19,300 dalton. Huwa jinkiseb minn klonu ta' *E. coli*, li għandu go fih ibridu plażmidu magħmul ġenetikament li hu mdawwar ma' ġene ta' interferon alfa-2b minn lewkoċiti umani.

L-attività ta' IntronA hija espressa f' termini ta' IU, b' 1 mg ta' proteina ta' interferon alfa-2b rikombinanti li tikkorrispondi għal 2.6×10^8 IU. L-Unitajiet Internazzjonali huma stabbiliti bil-paragun bejn l-attività ta' interferon alfa-2b rikombinanti u l-attività tal-preparazzjoni ta' referenza internazzjonali ta' interferon tal-lewkoċiti tal-bniedem stabbilita mill-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa.

L-interferoni huma familja ta' molekuli zġhar ta' proteina b'piżijiet molekulari ta' madwar 15,000 sa 21,000 dalton. Dawn ikunu magħmula u mnixxija miċ-ċelluli b'rispons għal infezzjonijiet virali jew għal indutturi sintetiċi u bijoloġiċi varji. Kienu identifikati tliet klassijiet ewlenin ta' interferoni: alpha, beta u gamma. Dawn it-tliet klassijiet ewlenin fihom infushom mhumix omoġeni u jista' jkun fihom diversi speċi molekulari differenti ta' interferon. Kienu identifikati aktar minn 14-il interferon alpha umani ġenetikament distinti. IntronA kien ikklassifikat bħala interferon alfa-2b rikombinanti.

L-interferoni jwettqu l-attivitajiet ċellulari tagħhom billi jeħlu ma' riċetturi speċifiċi tal-membrana fuq il-wiċċ taċ-ċellula. Ir-riċetturi ta' interferon uman, kif izolati minn ċelluli limfoblastojdi (Daudi) tal-bniedem, jidhru li huma proteini asimmetriċi ħafna. Huma juru selettività għal interferoni tal-bniedem iżda mhux għal dawg li ġejjin mill-ġrieden, u dan jissuġġerixxi speċifiċità għall-ispeċi. Studji b'interferoni ohra wrew speċifiċità għall-ispeċi. Madankollu, ċerti speċi ta' xadini, eż. ix-xadini tar-razza rhesus, huma suxxettibbli għal stimolazzjoni farmakodinamika meta jkunu esposti għal interferoni umani ta' tip 1.

Ir-riżultati ta' diversi studji jissuġġerixxu li, għaladarba jeħel mal-membrana taċ-ċellula, interferon jagħti bidu għal sekwenza kumplessa ta' avvenimenti intraċellulari li jinkludu l-induzzjoni ta' ċerti

enzimi. Huwa maħsub li dan il-proċess huwa responsabbli, għall-inqas parzjalment, għad-diversi risponsi ċellulari għal interferon, fosthom l-inibizzjoni tar-replikazzjoni tal-virus f' ċelluli infettati minn virus, it-trażżin tal-proliferażżjoni taċ-ċelluli u attivitajiet immunomodulattivi bħal ma huma l-attività fagoċitika tal-makrofaġi u ż-żieda taċ-ċitotossicità speċifika tal-limfoċiti għaċ-ċelluli fil-mira. Kwalunkwe waħda minn dawn l-attivitajiet, jew kollha kemm huma, jistgħu jikkontribwixxu għall-effetti terapewtiċi ta' interferon.

Interferon alfa-2b rikombinanti wera effetti antiproliferattivi fi studji fejn intużaw kemm sistemi ta' kultura ta' ċelluli umani kif ukoll tal-animalli kif ukoll xenografts ta' tumur uman fl-animalli. Huwa wera attività immunomodulatorja sinifikattiva *in vitro*.

Interferon alfa-2b rikombinanti jinibixxi wkoll ir-replikazzjoni virali *in vitro* u *in vivo*. Għalkemm il-mod eżatt ta' azzjoni antivirali ta' interferon alfa-2b rikombinanti mhuwiex magħruf, jidher li dan jibdel il-metaboliżmu taċ-ċellula ospitu. Din l-azzjoni tinibixxi r-replikazzjoni virali jew jekk ir-replikazzjoni sseħh, il-virjoni proġeni ma jkunux jistgħu joħorġu miċ-ċellula.

Epatite B kronika

L-esperjenza klinika attwali f'pazjenti li jibqgħu fuq interferon alfa-2b għal 4 sa 6 xhur tindika li t-terapija tista' tipproduċi l-eliminazzjoni tal-HBV-DNA fis-serum. Kien osservat tiġib fl-istologija tal-fwied. F'pazjenti adulti bi tnaqqis ta' HBeAg u ta' HBV-DNA, kien osservat tnaqqis sinifikattiv fil-morbidità u fil-mortalità.

Interferon alfa-2b (6 MIU/m² tliet darbiet fil-ġimgħa għal 6 xhur) ingħata lil tfal b'epatite B attiva kronika. Minhabba difett fil-metodoloġija, l-effettività ma setgħetx tkun murija. Barra dan, it-tfal ikkurati b'interferon alfa-2b kellhom rata mnaqqsa ta' tkabbir u kienu osservati xi każijiet ta' dipressjoni.

Epatite Ċ kronika f'pazjenti adulti

F'pazjenti adulti li jkunu qed jirċievu interferon f'kombinazzjoni ma' ribavirin, ir-rata ta' rispons sostnut li nkisbet hija ta' 47 %. Effikaċja superjuri ntweriet bil-kombinazzjoni ta' interferon pegilat ma' ribavirin (rata ta' rispons sostnut ta' 61 % inkisbet fi studju li sar fuq pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat b'doża ta' ribavirin ta' > 10.6 mg/kg, p < 0.01).

IntronA waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ribavirin kien studjat f'4 provi kliniċi ta' Fażi III li fihom il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali f'2,552 pazjent b'epatite Ċ kronika li qatt ma ħadu interferon fil-passat. Il-provi qabblu l-effikaċja ta' IntronA użat waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ribavirin. L-effikaċja kienet definita bħala rispons viroloġiku sostnut, 6 xhur wara t-tmiem tal-kura. Il-pazjenti eligibbli għal dawn il-provi kellhom epatite Ċ kronika kkonfermata minn assaġġ pożittiv (>100 kopji/mL) tar-reazzjoni katina ta' polimerase (PCR) HCV-RNA, bijopsija tal-fwied konsistenti ma' dijanjosi istoloġika ta' epatite kronika bla ebda kawża oħra għall-epatite kronika, u ALT anormali fis-serum.

IntronA ingħata f'doża ta' 3 MIU tliet darbiet fil-ġimgħa bħala monoterapija jew f'kombinazzjoni ma' ribavirin. Il-maġġoranza tal-pazjenti f'dawn il-provi kliniċi kienu kkurtati għal sena. Il-pazjenti kollha kienu segwiti għal 6 xhur addizzjonali wara t-tmiem tal-kura biex ikun determinat ir-rispons viroloġiku sostnut. Ir-rati ta' rispons viroloġiku sostnut għall-gruppi ta' kura kkurati għal sena b'IntronA waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ribavirin (minn żewġ studji) huma murija f'**Tabella 3**.

L-għoti flimkien ta' IntronA ma' ribavirin zied l-effikaċja ta' IntronA f'pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat b'mill-inqas bid-doppju għall-kura ta' epatite Ċ kronika. Ġenotip ta' HCV u l-ammont virali fil-linja bazi huma fatturi ta' pronjości li huma magħrufin li jaffettwaw ir-rati ta' rispons. Iż-żieda fir-rata ta' rispons għall-kombinazzjoni ta' IntronA + ribavirin, imqabbla ma' IntronA waħdu, tinzamm fis-sottogruppi kollha. Il-benefiċċju relattiv tat-terapija kombinata b'IntronA + ribavirin hi b'mod partikulari sinifikattiva fis-sottogrupp ta' pazjenti li huma l-aktar diffiċli biex ikunu kkurati (ġenotip 1 u ammont għoli ta' virus) (**Tabella 3**).

Ir-rati ta' rispons f'dawn il-provi żdiedu meta l-pazjenti kienu konformi mal-kura. Irrispettivament mill-ġenotip, il-pazjenti li rċewu IntronA f'kombinazzjoni ma' ribavirin u rċewu $\geq 80\%$ tal-kura tagħhom kellhom rispons sostnut oghla 6 xhur wara sena ta' kura minn dawk li ħadu $< 80\%$ tal-kura tagħhom (56 % vs. 32 % fil-prova C/I98-580).

Tabella 3 Rati ta' rispons viroloġiku sostnut b'IntronA + ribavirin (sena waħda ta' kura) skont il-ġenotip u l-ammont virali			
Ġenotip ta' HCV	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Il-Ġenotipi Kollha	16 %	41 %	47 %
Ġenotip 1	9 %	29 %	33 %
Ġenotip 1 ≤ 2 miljun kopja/mL	25 %	33 %	45 %
Ġenotip 1 > 2 miljun kopja/mL	3 %	27 %	29 %
Ġenotip 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MIU 3 darbiet fil-ġimgħa)

I/R IntronA (3 MIU 3 darbiet fil-ġimgħa) + ribavirin (1,000/1,200 mg/jum)

Pazjenti koinfettati b'HCV/HIV

Saru żewġ provi f'pazjenti koinfettati b'HIV u HCV. B'mod globali, fiż-żewġ studji, il-pazjenti li rċewu IntronA flimkien ma' ribavirin, kellhom anqas ċans li jirrispondu minn pazjenti li rċewu interferon alfa-2b pegilat flimkien ma' ribavirin. Ir-rispons għall-kura f'dawn iż-żewġ provi qed jidher f'**Tabella 4**. Studju 1 (RIBAVIC; P01017) kien studju li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, multicentriku li ingaġġa 412-il pazjent adult li ma kinux ingħataw kura fil-passat b'epatite Ċ kronika li kienu koinfettati b'HIV. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu jew interferon alfa-2b pegilat (1.5 µg/kg/ġimgħa) flimkien ma' ribavirin (800 mg/jum) jew inkella IntronA (3 MIU TIW) flimkien ma' ribavirin (800 mg/jum) għal 48 ġimgħa b'perjodu ta' follow-up ta' 6 xhur. Studju 2 (P02080) kien studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, b'ċentru wiehed li rreġistra 95 pazjent adult li ma kinux ingħataw kura fil-passat, b'epatite Ċ kronika li kienu koinfettati b'HIV. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali sabiex jirċievu interferon alfa-2b pegilat (100 jew 150 µg/ġimgħa skont il-piż) flimkien ma' ribavirin (800-1,200 mg/jum skont il-piż) jew IntronA (3 MIU TIW) flimkien ma' ribavirin (800 mg-1,200 mg/jum skont il-piż). It-terapija damet 48 ġimgħa b'perjodu ta' follow-up ta' 6 xhur hlief għall-pazjenti li kienu infettati b'ġenotipi 2 jew 3 u ammont virali ta' $< 800,000$ IU/mL (Amplicor) li kienu kkurati għal 24 ġimgħa b'perjodu ta' 6 xhur follow-up.

Tabella 4 Rispons viroloġiku sostnut ibbażat fuq il-ġenotip wara IntronA f'kombinazzjoni ma' ribavirin kontra interferon alfa-2b pegilat flimkien ma' ribavirin f'pazjenti koinfettati b'HCV/HIV						
	Studju 1¹			Studju 2²		
	interferon alfa-2b pegilat (1.5 µg/kg/ġimgħa) + ribavirin (800 mg)	IntronA (3 MIU TIW) + ribavirin (800 mg)	Valur p ^a	interferon alfa-2b pegilat (100 jew 150 ^c µg/ġimgħa) + ribavirin (800-1,200 mg) ^d	IntronA (3 MIU TIW) + ribavirin (800-1,200 mg) ^d	Valur p ^b
Kollha	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0.047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0.017
Ġenotip 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0.006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0.007
Ġenotip 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0.88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0.730

MIU = miljun unità internazzjonali; TIW = tliet darbiet fil-ġimgħa.

a: valur p ibbażat fuq test *Cochran-Mantel Haenszel Chi square*.

b: valur p ibbażat fuq it-test *chi-square*.

c: individwi < 75 kg irċiew 100 µg/ġimgħa ta' interferon alfa-2b pegilat u individwi ≥ 75 kg irċiew 150 µg/ġimgħa ta' interferon alfa-2b pegilat.

d: dożi ta' ribavirin kien 800 mg għal pazjenti < 60 kg, 1,000 mg għal pazjenti li jżnu 60-75 kg, u 1,200 mg għal pazjenti li jżnu > 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.

Pazjenti li jirkadu

Total ta' 345 pazjent ta' interferon alpha li rkadew kienu kkurati f'żewġ provi kliniċi b'monoterapija ta' IntronA jew flimkien ma' ribavirin. F'dawn il-pazjenti, iż-żieda ta' ribavirin ma' IntronA żiedet b'sa 10 darbiet l-effettività ta' IntronA użat waħdu fil-kura ta' epatite Ċ kronika (48.6 % vs. 4.7 %). Dan it-titjib fl-effikaċja kien jinkludi t-tnaqqis ta' HCV fis-serum (< 100 kopja/mL bil-PCR), titjib fl-infjammazzjoni epatika, u normalizzazzjoni tal-ALT, u kien sostnut meta tkejjel 6 xhur wara t-tmiem tal-kura.

Dejta dwar l-effikaċja fit-tul ta' żmien

Fi studju kbir, 1,071 pazjent gew irreġistrati wara kura fi studju b'interferon alfa-2b mhux pegilat jew b'interferon alfa-2b mhux pegilat/ribavirin sabiex jiġi evalwat kemm idum ir-rispons viroloġiku sostnut u jiġi evalwat l-impatt ta' negattività virali kontinwa fuq ir-riżultati kliniċi. 462 pazjent lestew mill-anqas 5 snin ta' follow-up fit-tul u 12 biss minn dawk li wrew rispons sostnut minn 492 pazjent irkadew waqt dan l-istudju.

L-istima Kaplan-Meier għal rispons sostnut fuq 5 snin għall-pazjenti kollha huwa 97 % b'Intervall ta' Kunfidenza ta' 95 % ta' [95 %, 99 %].

SVR wara l-kura ta' HCV kronika b'interferon alfa-2b mhux pegilat (b'ribavirin jew minghajru) jirriżulta fi tnehhija fit-tul tal-virus li wasslet għal riżoluzzjoni tal-infezzjoni epatika u 'fejqa' kliniku minn HCV kronika. Madankollu, dan ma jipprekludix li jkun hemm avvenimenti epatiċi f'pazjenti li jkollhom ċirrozi (inkluz epatokarċinoma).

Epatite Ċ kronika fil-popolazzjoni ta' tfal u adolexxenti

Tliet provi kliniċi saru fuq tfal u adolexxenti; tnejn b'interferon standard u ribavirin u wieħed b'interferon pegilat u ribavirin. Pazjenti li rċiew IntronA ma' ribavirin kellom anqas probabbiltà li jkollhom rispons minn pazjenti li rċiew interferon pegilat alfa-2b u ribavirin.

Tfal u adolexxenti minn 3 sa 16-il sena b'epatite Ċ kronika kumpensata u HCV-RNA li jista' jitkejjel (evalwat minn laboratorju ċentrali b'assaġġ ta' RT-PCR ibbażat fuq riċerka) gew irreġistrati f'żewġ provi multiċentriċi u rċiew IntronA 3 MIU/m² 3 darbiet fil-ġimgħa ma' ribavirin 15 mg/kg kuljum

għal sena, segwiti minn 6 xhur ta' follow-up wara l-kura. Total ta' 118-il pazjent ġew irregistrati: 57 % irġiel, 80 % Kawkasi, u 78 % b'ġenotip 1, 64 % li kellhom ≤ 12 -il sena. Il-popolazzjoni rreġistrata kienet fil-parti l-kbira tikkonsisti minn tfal b'epatite Ċ ħafifa sa moderata. Fiz-żewġ provi multicentriċi, ir-rati ta' rispons viroloġiku sostnut fit-tfal u adolexxenti kienu simili għal dawk fl-adulti. Minhabba nuqqas ta' dejta f'dawn iż-żewġ provi multicentriċi għal tfal bi progressjoni severa tal-marda, u l-potenzjal għal effetti mhux mixtieqa, il-benefiċċju/riskju tal-kombinazzjoni ta' ribavirin u interferon alfa-2b għandha tiġi kkunsidrata bl-attenzjoni f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4 u 4.8).

Sommarju tar-riżultati tal-istudju qiegħed f'**Tabella 5**

Tabella 5 Rispons viroloġiku sostnut fi tfal u adolexxenti li ma kinux ikkurati qabel.	
	IntronA 3 MIU/m² 3 darbiet fil-ġimgħa ribavirin 15 mg/kg/jum
Rispons Globali ^a (n=118)	54 (46 %)*
Ġenotip 1 (n=92)	33 (36 %)*
Ġenotip 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Numru (%) ta' pazjenti

^aDefinit bħala HCV-RNA taht il-limitu li jista' jitkejjel b'assaġġ RT-PCR ibbażat fuq riċerka fl-aħħar tal-kura u waqt il-perjodu ta' follow-up

Dejta dwar l-effikaċja fuq tul ta' żmien

Fi studju follow-up li dam ta' hames snin, osservazzjonali, 97 pazjent pedjatriku b'epatite Ċ kronika kienu rreġistrati wara kura fil-provi multicentriċi bi standard interferon. Sebghin fil-mija (68/97) tal-individwi kollha rreġistrati temmew dan l-istudju li minnhom 75 % (42/56) kellhom rispons sostnut. L-għan tal-istudju kien sabiex tiġi evalwata l-durabilità tar-rispons viroloġiku sostnut (SVR) kull sena u sabiex ikun evalwat l-impatt tan-negattività virali kontinwa fuq ir-riżultati kliniċi għal pazjenti li kellhom rispons sostnut wara 24 ġimgħa ta' kura tal-kura ta' 48 ġimgħa b'interferon alfa-2b u ribavirin. L-individwi pedjatriċi kollha hlief għal wiehed baqgħu b'rispons viroloġiku sostnut waqt il-perjodu ta' follow-up fit-tul wara li temmew il-kura b'interferon alfa-2b flimkien ma' ribavirin. L-istima Kaplan-Meier għar-rispons sostnut kontinwu fuq 5 snin huwa 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] għal pazjenti pedjatriċi kkurati b'interferon alfa-2b u ribavirin. Minbarra hekk, 98 % (51/52) b'livelli ALT normali fil-ġimgħa ta' follow-up 24 żammew livelli normali ta' ALT sa l-aħħar viżta tagħhom. SVR wara kura ta' HCV kroniku b'interferon alfa-2b mhux pegilat ma' ribavirin irriżulta fi tneħħija fit-tul tal-virus li wasslet għall-fejqaq tal-infezzjoni epatika u 'kura' klinika minn HCV kronika. Madankollu dan ma jipprekludix l-okkorrenza ta' avvenimenti epatiċi f'pazjenti b'ċirrozi (inkluża epatokarċinoma).

Riżultati mill-prova klinika li saret b'interferon alfa-2b pegilat u ribavirin

Fi prova multicentrika, tfal u adolexxenti 3 sa 17-il sena b'epatite Ċ kronika kumpensata u HCV-RNA li jista' jitkejjel kienu kkurati b'peginterferon alfa-2b pegilat 60 µg/m² flimkien ma' ribavirin 15 mg/kg kuljum darba fil-ġimgħa għal 24 jew 48 ġimgħa, skont il-ġenotip tal-HCV u l-ammont virali fil-linja bażi. Il-pazjenti kollha kellhom jiġu segwiti għal 24 ġimgħa wara l-kura. Total ta' 107 pazjent irċievew kura li minnhom 52 % kienu nisa, 89 % Kawkasi, 67 % b'HCV Ġenotip 1 u 63 % li kellhom < 12 -il sena. Il-popolazzjoni li ġiet irreġistrata kienet tikkonsisti l-aktar fi tfal b'epatite Ċ ħafifa sa moderata. Minhabba nuqqas ta' dejta fi tfal bi progressjoni severa tal-marda, u l-potenzjal għal effetti mhux mixtieqa, il-benefiċċju/riskju tal-kombinazzjoni ta' peginterferon alfa-2b ma' ribavirin jehtieg li jiġi kkunsidrat b'attenzjoni f'din il-popolazzjoni (ara l-SPC ta' peginterferon alfa-2b u ribavirin, sezzjoni 4.4). Ir-riżultati tal-istudju jidhru fil-qosor f'**Tabella 6**.

Tabella 6 Rati ta' rispons viroloġiku sostnut ($n^{a,b}$ (%)) fi tfal u adolexxenti li ma kinux ikkurati qabel skont il-ġenotip u tul tal-kura – L-individwi kollha $n = 107$		
	24 ġimgha	48 ġimgha
Ġenotipi kollha	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Ġenotip 1	-	38/72 (53 %)
Ġenotip 2	14/15 (93 %)	-
Ġenotip 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Ġenotip 4	-	4/5 (80 %)

a: Rispons għall-kura kien definit bħala HCV-RNA li ma jistax jitkejjel wara 24 ġimgha wara l-kura, bil-limitu t'isfel li jista' jitkejjel = 125 IU/mL.

b: n = numru ta' dawkl li kellhom rispons/numru ta' individwi b'ġenotip speċifiku, u t-tul ta' kura li ġie assenjat.

c: Pazjenti b'ġenotip 3 u ammont virali baxx ($< 600,000$ IU/mL) kellhom jirċievu 24 ġimgha ta' kura filwaqt li dawkl b'ġenotip 3 u ammont virali għoli ($\geq 600,000$ IU/mL) kellhom jirċievu 48 ġimgha ta' kura.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' IntronA kienet studjata f'voluntiera b'saħħithom wara dozi waħidhom ta' 5 miljun IU/m² mogħtija taħt il-ġilda, 10 miljun IU mogħtija taħt il-ġilda, 5 miljun IU/m² mogħtija ġol-muskoli u bħala infużjoni ta' 30 minuta ġol-vina. Il-konċentrazzjonijiet medji ta' interferon fis-serum wara l-injezzjonijiet taħt il-ġilda u ġol-muskoli kienu komparabbli. Is- C_{max} intlaħqet minn tlieta sa 12-il siegħa wara d-doża l-baxxa u minn sitta sa tmien siegħat wara d-doża l-għolja. Il-half lives tal-eliminazzjoni tal-injezzjonijiet ta' interferon kienu ta' madwar sagħtejn sa tliet siegħat, u sitta sa seba' siegħat, rispettivament. Il-livelli fis-serum kienu inqas mil-limitu li jistgħu jitkejlu 16 u 24 siegħa, rispettivament, wara l-injezzjoni. Kemm l-ghoti taħt il-ġilda kif ukoll dak ġol-muskoli rriżultaw f'bijodisponibilità ta' aktar minn 100 %.

Wara l-ghoti ġol-vina, il-livelli ta' interferon fis-serum laħqu l-ogħla livell (135 sa 273 IU/mL) sat-tmien tal-infużjoni, imbagħad naqsu b'rata ftit aktar mghaġġla milli wara l-ghoti tal-prodott mediċinali taħt il-ġilda jew ġol-muskoli, u ma setghux jitkejlu aktar erba' siegħat wara l-infużjoni. Il-half life tal-eliminazzjoni kienet ta' madwar sagħtejn.

Il-livelli ta' interferon fl-awrina kienu taħt il-limitu li jista' jitkejjel wara kull waħda mit-tliet rotot tal-ghoti.

Fi provi kliniċi mmonitorjati ta' Schering-Plough, assaġġi ta' fatturi li jinnewtralizzaw interferon saru fuq kampjuni tas-serum ta' pazjenti li rċiew IntronA. Il-fatturi li jinnewtralizzaw interferon huma antikorpi li jinnewtralizzaw l-attività antivirali ta' interferon. L-inċidenza klinika ta' fatturi newtralizzanti li jżviluppaw fil-pazjenti bil-kanċer ikkurati sistemikament hi ta' 2.9 % u ta' 6.2 % fil-pazjenti b'epatite kronika. It-titres li jistgħu jitkejlu kienu baxxi kważi fil-każijiet kollha, u ma kinux assoċjati regolarment ma' telf ta' rispons jew ma' xi fenomenu awtoimmuni ieħor. F'pazjenti b'epatite, l-ebda telf ta' rispons ma' kien osservat, milli jidher minhabba t-titres baxxi.

Popolazzjoni tat-tfal u adolexxenti

Il-propjetajiet tal-farmakokinetika ta' dozi multipli għal injezzjoni ta' IntronA u kapsuli ta' ribavirin fi tfal u adolexxenti b'epatite C kronika, li kellhom bejn 5 u 16-il sena, qed jintwerew fil-qosor f'**Tabella 7**. Il-farmakokinetika ta' IntronA u ribavirin (normalizzat għad-doża) huma simili fl-adulti u tfal jew adolexxenti.

Tabella 7 Medja (% CV) tal-parametri farmakokinetiċi ta' dożi multipli għal IntronA u kapsuli ta' ribavirin meta jingħataw lil tfal jew adolexxenti b'epatite Ċ kronika		
Parametru	Ribavirin 15 mg/kg/jum bħala 2 dożi diviżi (n = 17)	IntronA 3 MIU/m ² 3 darbiet fil-gimgha (n = 54)
T _{max} (hr)	1.9 (83)	5.9 (36)
C _{max} (ng/mL)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Tneħħija apparenti L/siegħa/kg	0.27 (27)	Ma sarx

*AUC₁₂ (ng.hr/mL) għal ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/mL) għal IntronA

Trasferiment fil-fluwidu seminali

Kien studjat it-trasferiment seminali ta' ribavirin. Il-konċentrazzjoni ta' ribavirin fil-fluwidu seminali huwa madwar darbejn oghla meta mqabbel mas-serum. Madankollu, l-esponiment sistemiku għal ribavirin ta' siehba femminili wara kopulazzjoni sesswali ma' pazjent ikkurat kien stmat u jibqa' estremament limitat meta mqabbel mal-konċentrazzjoni terapewtika ta' ribavirin fil-plazma.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Għalkemm interferon hu ġeneralment rikonossut li huwa speċifiku għall-ispeċi, saru studji dwar it-tossicità fuq l-annimali. Injezzjonijiet ta' interferon alfa-2b rikombinanti uman għal sa tliet xhur ma wrew l-ebda evidenza ta' tossicità fil-ġrieden, fil-firien u fil-fniek. Dożagġ ta' kuljum ta' 20 x 10⁶ IU/kg/jum għal 3 xhur mogħtija lil xadini tar-razza cynomolgus ma kkawża l-ebda tossicità importanti. It-tossicità ntweriet fix-xadini li ngħataw 100 x 10⁶ IU/kg/jum għal 3 xhur.

Fi studji dwar l-użu ta' interferon fi primati mhux umani, anormalitajiet taċ-ċiklu mestrwali kienu osservati (ara sezzjoni 4.4).

Ir-riżultati ta' studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali jindikaw li interferon alfa-2b rikombinanti ma kienx teratoġeniku fil-firien jew fil-fniek, u lanqas ma kellu xi effett avvers fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp tal-fetu jew fuq il-kapaċità riproduttiva tal-frieħ ta' firien li rċievw il-kura. Interferon alfa-2b intwera li għandu effetti li jwasslu għal abort fil-Macaca mulatta (xadini tar-razza rhesus) b'doża ta' 90 u 180 darba iktar minn dik rakkomandata ta' 2 miljun IU/m² ġol-muskoli jew taħt il-ġilda. L-abort kien osservat fil-kategoriji kollha tad-dożi (7.5 miljun, 15-il miljun u 30 miljun IU/kg), u kien statistikament sinifikanti meta mqabbel mal-kontroll fil-gruppi tad-doża medja u ta' dik għolja (li tikkorrispondi għal 90 u 180 darba tad-doża rakkomandata ta' 2 miljun IU/m² ġol-muskoli jew taħt il-ġilda). Dożi għoljin ta' forom oħra ta' interferoni alpha u beta huma magħrufa li jipproduċu effetti relatati mad-doża li jwaqqfu l-ovulazzjoni u li jwasslu għal abort fix-xadini tar-razza rhesus.

Studji dwar il-mutaġenicità b'interferon alfa-2b ma wrew ebda avvenimenti avversi.

IntronA ma' ribavirin

Ma sarux studji f'annimali ġuvenili sabiex jiġu eżaminati l-effetti tal-kura b'interferon alfa-2b fuq it-tkabbir, żvilupp, maturazzjoni sesswali, u mġiba. Riżultati ta' qabel l-użu kliniku dwar it-tossicità wrew tnaqqis żgħir, relatat mad-doża, fit-tkabbir ġenerali ta' firien tat-twelid li ingħataw doża ta' ribavirin (ara sezzjoni 5.3 tal-SPC ta' Rebetol jekk IntronA ikun ser jingħata ma' ribavirin).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Disodium phosphate anhydrous
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Edetate disodium

Sodium chloride
M-cresol
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet dawk imsemmija f' sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Wara li jinfetah il-kontenitur għall-ewwel darba: L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu intweriet għal 28 jum f' 2°C – 8°C.

Mil-lat mikrobijologiku, ladarba jinfetah, il-prodott jista' jinħażen għal massimu ta' 28 jum f' 2°C - 8°C. Meta jinħażen għal perijodi u kundizzjonijiet differenti tkun ir-responsabbiltà ta' min qed jużah.

Fil-perjodu ta' qabel ma jiskadi, għal skopijiet ta' trasport, is-soluzzjoni tista' tinżamm f' temperatura ta' 25°C jew anqas għal perjodu ta' mhux aktar minn sebat ijiem qabel l-użu. IntronA jista' jitpoġġa lura fil-frigġ fi kwalunkwe hin f' dawn is-sebat ijiem. Jekk il-prodott ma jintużax matul dawn is-sebat ijiem, dan għandu jintrema.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara l-ewwel ftuħ tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Soluzzjoni ta' 3 ml (li tikkorrispondi għal 18 MIU) miżmuma f' kunjett b' doża waħda (ħgieġ ta' tip I) b' tapp (lasktu tal-halobutyl) f' sigill flip-off (aluminju) b' bonnet (polypropylene).

IntronA jigi bħala:

- Pakkett ta' 1 kunjett
- Pakkett ta' 1 kunjett, 6 siringi għall-injezzjoni ta' 1 mL, 6 labar tal-injezzjoni u 12-il tajjara għat-tindif
- Pakkett ta' 1 kunjett, 6 siringi għall-injezzjoni b' labra mwahħla u b' apparat ta' protezzjoni tal-labra ta' 1 mL u 12-il tajjara għat-tindif
- Pakkett ta' 2 kunjetti
- Pakkett ta' 2 kunjetti, 12-il siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 12-il labra għall-injezzjoni u 24 tajjara għat-tindif
- Pakkett ta' 2 kunjetti, 12-il siringa għall-injezzjoni b' labra mwahħla u b' apparat ta' protezzjoni tal-labra ta' 1 mL u 24 tajjara għat-tindif
- Pakkett ta' 12-il kunjett
- Pakkett ta' 12-il kunjett, 72 siringa tal-injezzjoni ta' 1 mL, 72 labra għall-injezzjoni u 144 tajjara għat-tindif
- Pakkett ta' 12-il kunjett, 72 siringa tal-injezzjoni b' labra mwahħla u b' apparat ta' protezzjoni tal-labra ta' 1 mL u 144 tajjara għat-tindif

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Mhux il-forom kollha tad-dożi u qawwiet huma adattati għal xi indikazzjonijiet. Jekk jogħġbok kun żgur li tagħżel il-forma tad-doża u qawwa adattati.

IntronA, soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni, jista' jkun injettat immedjatement wara li jingibdu d-dożi adattati mill-kunjett b'siringa tal-injezzjoni sterili.

Istruzzjonijiet dettaljati dwar l-użu għal taħt il-ġilda tal-prodott huma pprovduti mal-fuljett ta' tagħrif (irreferi għal "Kif tinjetta lilek innifsek b'IntronA").

Preparazzjoni ta' IntronA għal infużjoni fil-vini: L-infużjoni għandha tkun ippreparata immedjatement qabel l-użu. Jista' jintuża kull daqs ta' kunjett biex titkejjel id-doża meħtieġa; madankollu, il-koncentrazzjoni finali ta' interferon fis-soluzzjoni ta' sodium chloride ma' tistax tkun inqas minn 0.3 miljun IU/mL. Id-doża adattata ta' IntronA tingibed mill-kunjett/i, tiżdied ma' 50 mL ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride soluzzjoni għall-injezzjoni f'borża tal-PVC jew fi flixkun tal-ħġieġ għall-użu ġol-vini, u tingħata fuq medda ta' 20 minuta.

L-ebda prodott mediċinali ieħor m'għandu jingħata fl-istess hin mal-infużjoni ta' IntronA.

Bhal fil-każ tal-prodotti mediċinali parenterali kollha, IntronA, soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni, għandha tiġi eżaminata għal xi fraq u għal tibdil fil-kulur qabel tingħata. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara u bla kulur.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 9 ta' Marzu 2000
Data tal-aħħar tiġdid: 9 ta' Marzu 2010

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

IntronA 25 miljun IU/2.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wiehed ta' soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni fih 25 miljun IU ta' interferon alfa-2b rikombinanti magħmul fl-*E. coli* bit-teknoloġija ta' DNA rikombinanti, go 2.5 mL ta' soluzzjoni.

Millilitru wiehed fih 10 miljun IU interferon alfa-2b.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni.

Soluzzjoni ċara u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Epatite B kronika

Il-kura ta' pazjenti adulti li għandhom l-epatite B kronika assoċjata ma' evidenza ta' replikazzjoni virali tal-epatite B (preżenza ta' DNA tal-virus tal-epatite B (HBV-DNA) u antigen tal-epatite B (HBeAg), alanine aminotransferase (ALT) għoli u infjammazzjoni u/jew fibrozi attiva fil-fwied li tkun ikkonfermata b'mod istoloġiku.

Epatite Ċ kronika

Qabel tibda l-kura b'IntronA, għandhom jiġu kkunsidrati r-riżultati mill-provi kliniċi li jqabblu IntronA ma' interferon pegilat (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti adulti

IntronA huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti li għandhom l-epatite Ċ kronika u għandhom transaminases għoljin mingħajr dikumpensazzjoni tal-fwied u li huma pożittivi għall-RNA tal-virus tal-epatite Ċ (HCV-RNA) (ara sezzjoni 4.4).

L-aħjar mod kif tuża IntronA f'din l-indikazzjoni huwa flimkien ma' ribavirin.

Tfal minn 3 snin 'l fuq u adolexxenti

IntronA huwa indikat biex jintuża, f'kors ta' kombinazzjoni ma' ribavirin, għall-kura ta' tfal minn 3 snin 'il fuq u adolexxenti, li għandhom epatite Ċ kronika, li ma gietx ikkurata qabel, mingħajr dikumpensazzjoni tal-fwied, u li huma pożittivi għall-HCV-RNA.

Meta tkun qed tittiehed id-deċiżjoni biex il-kura tiġi differita sakemm isiru adulti, huwa importanti li jkun ikkunsidrat il-fatt li l-kura kombinata ikkawżat inibizzjoni tat-tkabbir li f'xi pazjenti wasslet għal tnaqqis fit-tul finali bħala adulti. Id-deċiżjoni jekk għandhiex tingħata l-kura għandha tittiehed skont il-każ (ara sezzjoni 4.4).

Lewkimja tal-hairy cell

Il-kura ta' pazjenti bil-lewkimja tal-Hairy cell.

Lewkimja tal-mudullun kronika

Monoterapija

Kura ta' pazjenti adulti bil-kromosoma ta' Philadelphia jew lewkimja kronika majeloġena pożittiva għat-traslokazzjoni bcr/abl.

L-esperjenza klinika tindika li rispons maġġuri/minuri ematoloġiku u ċitogenetiku jista' jinkiseb fil-maġġoranza tal-pazjenti kkurati. Rispons ċitogenetiku maġġuri huwa definit bħala < 34 % ċelluli Ph+ lewkimici fil-mudullun, filwaqt li rispons minuri huwa $\geq 34 \%$, iżda < 90 % ċelluli Ph+ fil-mudullun.

Terapija kombinata

Il-kombinazzjoni ta' interferon alfa-2b ma' cytarabine (Ara-C) mogħtija matul l-ewwel 12-il xahar ta' kura kien muri li jżid b'mod sinifikanti r-rata ta' risponsi ċitogenetici maġġuri u li jtaqqas b'mod sinifikanti s-sopravivenza ġenerali wara tliet snin meta mqabbel mal-monoterapija b'interferon alfa-2b.

Majeloma multipla

Bħala terapija ta' manteniment f'pazjenti li rnexxielhom jiksibu tnaqqis fil-mard oġġettiv (aktar minn 50 % tnaqqis fil-proteina tal-majeloma) wara kimoterapija ta' induzzjoni inizjali.

L-esperjenza klinika attwali tindika li t-terapija ta' manteniment b'interferon alfa-2b ittaqqas il-fażi għolja ta' stabbiltà; madankollu, l-effetti fuq is-sopravivenza ġenerali ma kinux murija b'mod konkluziv.

Limfoma follikulari

Kura ta' limfoma follikulari b'ammont għoli ta' tumor bħala kura aġġuntiva ma' kimoterapija ta' induzzjoni kombinata xierqa bħal kors li jixbah lil CHOP. Ammont għoli ta' tumor huwa definit bħala li jkollu mill-inqas wieħed minn dawn li ġejjin: massa kbira ta' tumor (> 7 ċm), l-involvement ta' tliet siti nodali jew aktar (kull wieħed ta' > 3 ċm), sintomi sistematiċi (telf ta' piż $> 10 \%$, deni ta' $> 38^{\circ}\text{C}$ għal aktar minn 8 ijiem, jew għaraq matul il-lejl), splenomegalija lil hemm miż-żokra, imblukkar ta' organu maġġuri jew sindrome ta' kompressjoni, involvement orbitali jew epidurali, effużjoni seruża, jew lewkimja.

Tumur karċinojde

Kura ta' tumuri karċinojdi b'metastasi fin-nodi limfatiċi jew tal-fwied u bis-“sindrome karċinojde”.

Melanoma malinna

Bħala terapija aġġuntiva f'pazjenti li huma hielsa mill-mard wara l-kirurgija iżda li jinsabu f'riskju għoli li jirkadu b'mod sistematiku, eż., pazjenti b'involvement primarju jew rikorrenti (kliniku jew patoloġiku) tan-nodi limfatiċi.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda minn tabib li għandu esperjenza fl-immaniġġjar tal-marda.

Mhux il-forom tad-dożi u qawwiet kollha huma adattati għal xi indikazzjonijiet. Id-doża u l-qawwa adattati għandhom jintgħażlu.

Jekk jiżviluppaw avvenimenti avversi matul il-kors tal-kura b'IntronA għal kwalunkwe indikazzjoni, ibdel id-doża jew waqqaf it-terapija temporanjament sakemm l-avvenimenti avversi jbattu. Jekk tiżviluppa intolleranza persistenti jew rikorrenti wara aġġustament adegwat fid-doża, jew il-marda tavvanza, waqqaf il-kura b'IntronA. Skont id-diskrezzjoni tat-tabib, il-pazjent jista' jagħti d-doża lilu nnifsu għall-korsijiet ta' doži ta' manteniment mogħtija taħt il-ġilda.

Epatite B kronika

Id-doża rakkomandata hija fil-medda ta' 5 u 10 miljun IU mogħtija taħt il-ġilda tliet darbiet fil-ġimgħa (darba kull jumejn) għal perjodu ta' 4 sa 6 xhur.

Id-doża mogħtija għanda titnaqqas b'50 % f'każ li jseħħu problemi ematoloġici (ċelluli bojod tad-dem $< 1,500/\text{mm}^3$, granulociti $< 1,000/\text{mm}^3$, tromboċiti $< 100,000/\text{mm}^3$). Il-kura għandha titwaqqaf

f'każ ta' lewkopenija severa ($< 1,200/\text{mm}^3$), newtropenija severa ($< 750/\text{mm}^3$) jew tromboċitopenija severa ($< 70,000/\text{mm}^3$).

Għall-pazjenti kollha, jekk ma jidhirx titjib tal-HBV-DNA fis-serum wara 3 sa 4 xhur ta' kura (bid-doża massima ttollerata), waqqaf it-terapija b'IntronA.

Epatite Ċ kronika

Adulti

IntronA jingħata taħt il-ġilda f'doża ta' 3 miljun IU tliet darbiet fil-ġimgħa (darba kull jumejn) lill-pazjenti adulti, kemm jekk jingħata bħala monoterapija kif ukoll flimkien ma' ribavirin.

Tfal ta' 3 snin jew akbar u adolexxenti

IntronA 3 MIU/m² jingħata taħt il-ġilda 3 darbiet fil-ġimgħa (darba kull jumejn) flimkien mal-kapsuli ribavirin jew soluzzjoni orali li tittiehed mill-ħalq f'żewġ dożi maqsuma kuljum mal-ikel (filgħodu u filgħaxija).

(Ara l-SPC tal-kapsuli ribavirin għad-doża tal-kapsuli ribavirin u l-linji gwida għal tibdil fid-doża għal terapija kombinata. Għal pazjenti pedjatriċi li jiżnu < 47 kg jew li ma jistghux jiblgħu kapsuli, ara l-SPC tas-soluzzjoni orali ribavirin.)

Pazjenti li jirkadu (adulti)

IntronA jingħata flimkien ma' ribavirin. Ibbażat fuq ir-rizultati tal-provi kliniċi, li fihom dejta disponibbli għal 6 xhur ta' kura, huwa rakkomandat li l-pazjenti jkunu kkurati b'IntronA flimkien ma' ribavirin għal 6 xhur.

Pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat (adulti)

L-effikaċja ta' IntronA titjeb meta jkun mogħti flimkien ma' ribavirin. IntronA għandu jingħata waħdu l-aktar f'każijiet ta' intolleranza jew ta' kontraindikazzjoni għal ribavirin.

- IntronA flimkien ma' ribavirin

Ibbażat fuq ir-rizultati tal-provi kliniċi, li fihom dejta disponibbli għal 12-il xahar ta' kura, huwa rakkomandat li l-pazjenti jkunu kkurati b'IntronA flimkien ma' ribavirin għal mill-inqas 6 xhur.

Il-kura għandha titkompla għal perjodu iehor ta' 6 xhur (i.e., għal total ta' 12-il xahar) f'pazjenti li juru HCV-RNA negattiv f'xahar 6, u b'genotip virali 1 (kif stabbilit f'kampjun ta' qabel il-kura) u b'ammont virali għoli qabel il-kura.

Fatturi pronjostiċi negattiv ohrajn (età ta' > 40 sena, sess maskili, fibrozi bridging) għandhom ikunu kkunsidrati sabiex it-terapija tkun estiża għal 12-il xahar.

Waqgħ il-provi kliniċi, il-pazjenti li ma wrewx rispons viroloġiku wara 6 xhur ta' kura (HCV-RNA inqas mil-limitu li jista' jkun imkejjel) ma sarux responders sostnuti viroloġiċi (HCV-RNA inqas mil-limitu li jista' jkun imkejjel sitt xhur wara l-waqfien tal-kura).

- IntronA waħdu

L-aħjar tul ta' żmien tat-terapija b'IntronA waħdu għadu ma kienx stabbilit għal kollox, iżda terapija ta' bejn 12 u 18-il xahar hija rakkomandata.

Huwa rakkomandat li l-pazjenti jkunu kkurati b'IntronA waħdu għal mill-inqas 3 sa 4 xhur, f'liema punt l-istat tal-HCV-RNA għandu jkun stabbilit. Il-kura għandha titkompla f'pazjenti li juru HCV-RNA negattiv.

Pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat (tfal u adolexxenti)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' IntronA flimkien ma' ribavirin kienu studjati fi tfal u adolexxenti li ma kinux ġew ikkurati qabel għal epatite Ċ kronika.

Tul tal-kura għal tfal u adolexxenti

- Ġenotip 1: It-tul ta' kura rakkomandat huwa sena. Pazjenti li ma jiksbox rispons viroloġiku sat-12-il ġimgha x'aktarx li ma jsirux responders viroloġiċi sostnuti (valur ta' tbassir negattiv 96 %). Għalhekk, huwa rakkomandat li pazjenti tfal u adolexxenti li qed jirċievu l-kombinazzjoni IntronA/ribavirin titwaqqfilhom it-terapija jekk l-HCV-RNA tagħhom jinżel għal $< 2 \log_{10}$ meta mqabbel ma' qabel il-kura, jew jekk ikollhom HCV-RNA li jista' jitkejjel f' ġimgha 24.
- Ġenotip 2/3: It-tul ta' kura rakkomandat huwa 24 ġimgha.

Lewkimja tal-Hairy cell

Id-doża rakkomandata hija ta' 2 miljun IU/m² mogħtija taħt il-ġilda tliet darbiet fil-ġimgha (darba kull jumejn) kemm għall-pazjenti splenektomizzati kif ukoll għal daww li mhumiex. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti bil-lewkimja tal-*hairy cell*, in-normalizzazzjoni ta' kwantità varjabbli ematoloġika waħda jew aktar isseħħ fi żmien xahar sa xahrejn ta' kura b'IntronA. Titjib fit-tliet kwantitajiet varjabbli ematoloġiċi kollha (l-għadd tal-granuloċiti, l-għadd tal-plejtlits u l-livell tal-emoglobina) jista' jkollhom bżonn sitt xhur jew aktar. Dan il-kors għandu jtkompla hliet jekk il-marda ma tavanżax f'daqqa u jew tidher intolleranza severa.

Lewkimja tal-mudullun kronika

Id-doża rakkomandata ta' IntronA hi ta' 4 sa 5 miljun IU/m² mogħtija kuljum taħt il-ġilda. Intwera li xi pazjenti bbenefikaw minn 5 miljun IU/m² ta' IntronA mogħtija kuljum taħt il-ġilda flimkien ma' 20 mg/m² ta' cytarabine (Ara-C) mogħtija kuljum taħt il-ġilda għal 10 ijiem kull xahar (sa doża massima ta' 40 mg kuljum). Meta l-għadd taċ-ċelluli bojod fid-demm ikun ikkontrollat, agħti d-doża massima ttollerata ta' IntronA (4 sa 5 miljun IU/m² kuljum) biex ikun sostnut it-tnaqqis tal-mard ematoloġiku.

Il-kura b'IntronA għandha titwaqqaf wara 8 sa 12-il ġimgha ta' kura jekk ma twassalx għal mill-inqas tnaqqis tal-mard ematoloġiku parzjali jew għal tnaqqis klinikament sinifikattiv fiċ-ċelluli.

Majeloma multipla

Terapija ta' manteniment

Fil-pazjenti li jinsabu fil-fażi għolja stabbli (aktar minn 50 % tnaqqis tal-proteina tal-majeloma) wara kimoterapija tal-induzzjoni inizjali, interferon alfa-2b jista' jingħata bħala monoterapija, taħt il-ġilda, f'doża ta' 3 miljun IU/m² tliet darbiet fil-ġimgha (darba kull jumejn).

Linfoma follikulari

Bħala zieda mal-kimoterapija, interferon alfa-2b jista' jingħata taħt il-ġilda, f'doża ta' 5 miljun IU tliet darbiet fil-ġimgha (darba kull jumejn) għal tul ta' 18-il xahar. Korsijiet li jixbhu lil dak ta' CHOP huma rakkomandati, iżda hemm disponibbli biss esperjenza klinika bis-CHVP (kombinazzjoni ta' cyclophosphamide, doxorubicin, teniposide u prednisolone).

Tumur karċinojde

Id-doża normali hi ta' 5 miljun IU (3 sa 9 miljun IU) mogħtija taħt il-ġilda tliet darbiet fil-ġimgha (darba kull jumejn). Pazjenti b'mard avanzat jistgħu jehtiegu doża ta' kuljum ta' 5 miljun IU. Il-kura għandha tkun imwaqqfa b'mod temporanju waqt u wara l-kirurgija. It-terapija tista' titkompla għal sakemm il-pazjent jibqa' jirrispondi għall-kura b'interferon alfa-2b.

Melanoma malinna

Bħala terapija tal-induzzjoni, interferon alfa-2b jingħata għal-id-doża ta' 20 miljun IU/m² kuljum għal hamest ijiem fil-ġimgha għal perjodu ta' erba' ġimgħat; id-doża kkalkulata ta' interferon alfa-2b tiżdied ma' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni u tingħata bħala infużjoni ta' 20 minuta (ara sezzjoni 6.6). Bħala kura ta' manteniment, id-doża rakkomandata hi ta' 10 miljun IU/m² mogħtija taħt il-ġilda tliet darbiet fil-ġimgha (darba kull jumejn) għal 48 ġimgha.

Jekk jiżviluppaw avvenimenti avversi severi matul il-kura b'interferon alfa-2b, speċjalment jekk il-granuloċiti jonqsu għal $< 500/\text{mm}^3$ jew l-alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase (ALT/AST) jogħlew għal > 5 darbiet tal-limitu ta' fuq tan-normal, waqqaf il-kura b'mod temporanju sakemm l-avveniment avvers ibatti. Il-kura b'interferon alfa-2b għandha terġa' tinbeda b'50 % tad-

doża ta' qabel. Jekk l-intolleranza tippersisti wara l-aġġustament fid-doża jew jekk il-granuloċiti jonqsu għal $< 250/\text{mm}^3$ jew l-ALT/AST jogħlew għal > 10 darbiet tal-limitu ta' fuq tan-normal, waqqaf it-terapija b'interferon alfa-2b.

Għalkemm l-aħjar doża (minima) għal benefiċċju kliniku sħiħ mhijiex magħrufa, il-pazjenti għandhom ikunu kkurati bid-doża rakkomandata, bi tnaqqis fid-doża minhabba t-tossiċità kif deskritt.

IntronA jista' jingħata b'siringi billi jintużaw jew siringi tal-ħġieġ jew tal-plastik li jintużaw darba u jintremew.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1
- Storja medika ta' mard sever tal-qalb li kien jeżisti minn qabel, eż., insuffiċjenza kongestiva tal-qalb mhux ikkontrollata, infart mijokardjaku riċenti, disturbi aritmici severi
- Funzjoni hażina severa renali jew epatika; inkluża dik ikkaġunata minn metastasi
- Epilessija u/jew funzjoni kompromessa tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) (ara sezzjoni 4.4)
- Epatite kronika b'ċirrozi dikumpensata tal-fwied
- Epatite kronika f'pazjenti li qegħdin jew li riċentement kienu qegħdin ikunu kkurati b'sustanzi immunosoppressivi, bl-esklużjoni tat-twaqqif għal żmien qasir ta' kortikosteroidi
- Epatite awtoimmuni; jew storja medika ta' mard awtoimmuni; pazjenti immunosoppressi li rċivew trapjant.
- Mard tat-tirojde li kien jeżisti minn qabel, hlief jekk ma jkunx jista' jiġi kkontrollat b'kura konvenzjonali
- Kombinazzjoni ta' IntronA ma' telbivudine.

Tfal u adolexxenti

- Eżistenza, jew storja medika ta' kundizzjoni psikjatrika severa, l-aktar dipressjoni severa, ħsibijiet dwar suwiċidju jew attentat ta' suwiċidju.

Terapija kombinata ma' ribavirin

Ara wkoll l-SPC ta' ribavirin jekk IntronA ikun se jingħata flimkien ma' ribavirin f'pazjenti b'epatite C kronika.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sistema psikjatrika u sistema nervuża ċentrali (CNS)

Effetti severi tas-CNS, l-aktar dipressjoni, ħsibijiet ta' suwiċidju u attentat ta' suwiċidju ġew osservati f'xi pazjenti waqt terapija b'IntronA, u anki wara li twaqqfet il-kura, l-aktar waqt il-perjodu ta' follow-up ta' 6 xhur. Fost it-tfal u adolexxenti kkurati b'IntronA f'kombinazzjoni ma' ribavirin, ħsibijiet dwar suwiċidju jew attentat ta' suwiċidju kienu rappurtati aktar ta' spiss meta mqabbla ma' pazjenti adulti (2.4 % vs 1 %) waqt il-kura u waqt il-perjodu ta' follow-up ta' 6 xhur wara l-kura. Bħal f'pazjenti adulti, it-tfal u l-adolexxenti kellhom avvenimenti avversi oħra (eż., dipressjoni, reazzjonijiet emozzjonali eċċessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata, u nġhas). Effetti oħra fuq is-CNS li jinkludu mġiba aggressiva (kultant indirizzata lejn l-oħrajn bħal ħsibijiet dwar omiċidju), disturbi bipolari, manija, konfużjoni u tibdil fl-istat mentali dehru b'alpha interferons. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib għal kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' disturbi psikjatriċi. Jekk jidhru dawn is-sintomi, is-serjetà potenzjali ta' dawn l-effetti mhux mixtieqa għandha tiġi kkunsidrata mit-tabib li jkun qed jordna dawn il-mediċini u l-htieġa ta' mmaniġġjar terapewtiku adegwat għandha tkun ikkunsidrata. Jekk is-sintomi psikjatriċi jippersistu jew imorru għall-aġġar, jew jiġi identifikat li hemm ħsibijiet dwar suwiċidju, huwa rakkomandat li l-kura b'IntronA titwaqqaf, u l-pazjent jiġi segwit, b'intervent psikjatriku kif ikun xieraq.

Pazjenti li għandhom bħalissa jew li għandhom storja medika ta' kundizzjonijiet psikjatriċi severi:

Jekk kura b'interferon alfa-2b tkun iġġudikata li hi neċessarja f'pazjenti adulti li għandhom bħalissa jew li għandhom storja medika ta' kundizzjonijiet psikjatriċi severi, din għandha tinbeda biss wara li jkun gie żgurat li jkun hemm immaniġġjar terapewtiku u dijanjostiku individwalizzat adattat. L-użu ta' interferon alfa-2b fi tfal u adolexxenti li għandhom bħalissa jew li għandhom storja medika ta' kundizzjonijiet psikjatriċi severi huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti li jużaw/jabbużaw sustanzi (drogi):

Pazjenti infettati b'HCV li għandhom ukoll disturb ta' użu ta' sustanzi/drogi (alkohol, cannabis, eċċ.) huma f'riskju akbar li jiżviluppaw disturbi psikjatriċi jew li disturb psikjatriċi diġà eżistenti jaggravaw meta jiġu kkurati b'alpha interferon. Jekk jiġi iġġudikat li kura b'alpha interferon tkun mehtieġa f'dawn il-pazjenti, il-preżenza ta' komorbiditajiet psikjatriċi u l-potenzjal li jintużaw sustanzi/drogi oħra għandu jiġi evalwat b'attenzjoni u mmaniġġjat b'mod adegwat qabel ma tinbeda t-terapija. Jekk mehtieġ, wieħed għandu jikkunsidra approċċ interdixxiplinarju li jinkludi persuna li tiehu hsieb il-kura mentali jew speċjalista tal-vizzji biex jevalwaw, jikkuraw u jsegwu l-pazjent. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib waqt it-terapija u anke wara li l-kura titwaqqaf. Huwa rrakkomandat intervent bikri meta disturb psikjatriċi u l-użu ta' sustanzi/drogi jiżviluppaw mill-ġdid jew jidhru għall-ewwel darba.

Popolazzjoni ta' tfal u adolexxenti: Tkabbir u żvilupp (epatite Ċ kronika)

Waqt il-kors ta' terapija kombinata b'interferon (standard u pegilat)/ribavirin li dam sa 48 ġimgħa f'pazjenti ta' etajiet minn 3 sa 17-il sena, telf tal-piż u inibizzjoni tat-tkabbir kienu komuni (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Id-dejta fuq żmien itwal disponibbli dwar tfal ikkurati bit-terapija kombinata b'interferon/ribavirin standard jindikaw ukoll li jkun hemm ittardjar sostanzjali fir-rata ta' tkabbir (tnaqqis ta' > 15 percentile fit-tul meta mqabbel mal-linja bażi) f'21% tat-tfal (n=20) minkejja li kienu ilhom aktar minn 5 snin li twaqqfitilhom il-kura. It-tul finali bħala adulti kien disponibbli għal 14 minn dawk it-tfal u wera li 12 komplew juru defiċjenzi fit-tul > 15-il punt perċentwali, 10 sa 12-il sena wara t-tmiem tal-kura.

Stima tal-benefiċċju/riskju fit-tfal skont il-każ:

Il-benefiċċju mistenni tal-kura għandu jintiżen bir-reqqa kontra s-sejbiet dwar is-sigurtà osservati għat-tfal u adolexxenti fil-provi kliniċi (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

- Huwa importanti li tikkunsidra li l-kura kombinata kkawżat inibizzjoni tat-tkabbir li f'xi pazjenti wasslet għal tnaqqis fit-tul finali bħala adulti.
- Ir-riskju għandu jintiżen kontra l-karatteristiċi tal-marda tat-tifel/tifla, bħal evidenza li l-marda qed tavvanza (l-aktar fibrozi), komorbiditajiet li jistgħu jkollhom influwenza negattiva fuq il-progressjoni tal-marda (bħal koinfezzjoni bl-HIV), kif ukoll fatturi pronjostiċi tar-rispons, (ġenotip tal-HCV u ammont virali).

Kull meta jkun possibbli, it-tifel/tifla għandhom jiġu kkurati wara l-qabża tat-tkabbir tal-pubertà, sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' inibizzjoni tat-tkabbir. M'hemmx dejta dwar l-effetti fit-tul fuq il-maturazzjoni sesswali.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva akuta (eż. urtikarja, anġjoedima, bronkokostrizzjoni, anafilassi) għal interferon alfa-2b ġew osservati b'mod rari waqt it-terapija b'IntronA. Jekk tiżviluppa xi reazzjoni bħal xi waħda minn dawn, waqqaf il-medicina u ibda terapija medika xierqa. Raxx temporanju ma jehtieġx li titwaqqaf il-kura.

Esperjenzi avversi inkluż titwil tal-markaturi tal-koagulazzjoni u anormalitajiet tal-fwied

Esperjenzi avversi minn moderati sa severi jistgħu jkunu jehtieġu bidla fil-kors tad-doża tal-pazjent, jew f'xi każijiet, il-waqfien tat-terapija b'IntronA.

Waqqaf il-kura b'IntronA f'pazjenti b'epatite kronika li jiżviluppaw titwil tal-markaturi tal-koagulazzjoni li jista' jindika dikumpensazzjoni tal-fwied.

Kwalunkwe pazjent li jiżviluppa anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied waqt il-kura b'IntronA għandu jkun immonitorjat mill-qrib u l-kura titwaqqaf jekk is-sinjali u s-sintomi javvanzaw.

Pressjoni baxxa

Pressjoni baxxa hafna tista' ssehh waqt t-terapija b'IntronA jew sa jumejn wara t-terapija, u tista' tkun tehtieg kura ta' appogg.

Htiega ta' idratazzjoni adegwata

Idratazzjoni adegwata trid tinzamm f'pazjenti li jkunu qed jircievu terapija b'IntronA billi pressjoni baxxa hafna relatata ma' nuqqas ta' fluwidu giet osservata f'xi pazjenti. Tista' tkun mehtiega s-sostituzzjoni tal-fluwidi.

Deni

Filwaqt li d-deni jista' jkun assoċjat mas-sindrome li jixbah l-influenza, li kien irrappurtat ta' spiss waqt it-terapija b'interferon, kawzi oħrajn ta' deni persistenti jridu jiġu esklużi.

Pazjenti b'kundizzjonijiet li jindebblolixxu

IntronA għandu jintuza b'attenzjoni f'pazjenti b'kundizzjonijiet mediċi ta' indeboliment, bħal dawk bi storja medika ta' mard pulmonari (eż., mard pulmonari ostruttiv kroniku) jew dijabete mellitus suxxettibbli għal ketoacidozi. Attenzjoni għandha wkoll tingħata lill-pazjenti bi problemi ta' koagulazzjoni (eż., tromboflebite, emboliżmu pulmonari) jew majelosoppressjoni severa.

Kundizzjonijiet tal-pulmun

Infiltrati pulmonari, pulmonite, u pneumonja, li kultant wasslu għall-mewt, ġew osservati b'mod rari f'pazjenti kkurati b'interferon alpha, inklużi dawk ikkurati b'IntronA. L-etjoloġija ma kinitx definita. Dawn is-sintomi kienu rrappurtati aktar ta' spiss meta shosaikoto, mediċina tal-ħxejjex Ċiniża, ingħatat fl-istess hin ma' interferon alpha (ara sezzjoni 4.5). Kwalunkwe pazjent li jiżviluppa deni, sogħla, qtuġh ta' nifs jew sintomi oħra respiratorji trid issirlu X-ray tas-sider. Jekk l-X-ray turi infiltrati pulmonari jew ikun hemm evidenza ta' indeboliment fil-funzjoni tal-pulmun, il-pazjent għandu jkun immonitorjat mill-qrib, u, jekk mehtieg, jitwaqqaf interferon alpha. Filwaqt li dan kien irrappurtat aktar ta' spiss f'pazjenti b'epatite C kronika kkurati b'interferon alpha, kien ukoll irrappurtat f'pazjenti b'mard onkoloġiku kkurati b'interferon alpha. It-twaqqif minnufih tal-ġhoti ta' interferon alpha, u kura b'kortikosteroidi jidher li huma assoċjati mal-fejtan ta' avvenimenti avversi pulmonari.

Avvenimenti avversi okulari

Avvenimenti avversi okulari (ara sezzjoni 4.8) li jinkludu emorraġġi tar-retina, tara tikek qishom tajjar, distakk seruż tar-retina, u ostfuzzjoni f'arterja jew vena tar-retina, kienu irrappurtati f'każijiet rari wara l-kura b'interferon alpha. Il-pazjenti kollha għandu jsirilhom eżami tal-ghajnejn fil-linja bażi. Kwalunkwe pazjent li jilmenta minn bidliet f'kemmi jara ċar jew fil-kamp viżiv, jew li jirrapporta sintomi oħra oftalmoloġiċi waqt il-kura b'IntronA, irid jagħmel eżami komplet tal-ghajnejn immedjatament. Eżamijiet tal-vista perjodiċi waqt it-terapija b'IntronA huma rakkomandati speċjalment f'pazjenti li għandhom disturbi li jistgħu jkunu assoċjati ma' retinopatija, bħal dijabete mellitus u pressjoni għolja. It-twaqqif ta' IntronA għandu jkun ikkunsidrat f'pazjenti li jiżviluppaw disturbi oftalmoloġiċi godda jew disturbi oftalmoloġiċi li jmorru lhom għall-aġar.

Obtundation, koma u anormalitajiet kardijaċi

Obtundation u koma iktar sinifikanti, inklużi każijiet ta' enċefelopatija, ġew osservati f'xi pazjenti, ġeneralment anzjani, ikkurati b'dozi aktar għoljin. Filwaqt li dawn l-effetti huma ġeneralment reversibbli, xi pazjenti damu sa tliet ġimgħat biex fiequ b'mod shih. F'każijiet rari hafna, sehħew aċċessjonijiet b'dozi għoljin ta' IntronA.

Pazjenti b'anormalitajiet kardijaċi li kienu jeżistu minn qabel

Pazjenti adulti bi storja medika ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, infart mijokardjaku u/jew disturbi aritmici fil-passat jew kurrenti, li jehtiegu terapija b'IntronA, għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib. Huwa rakkomandat li dawk il-pazjenti li jkollhom anormalitajiet kardijaċi li kienu jeżistu minn qabel u/jew li jinsabu fi stadju avanzat ta' kanċer, isir lhom elettrokardjogrammi qabel u matul il-kors tal-kura. Aritmiji kardijaċi (primarjament sopraventrikulari) normalment jirrispondu għal terapija konvenzjonali iżda jistgħu jkunu jehtiegu t-twaqqif tat-terapija ta' IntronA. M'hemmx deġta dwar tfal jew adolexxenti bi storja medika ta' mard kardijaku.

Ipertrigliceridemija

Ipertrigliceridemija u l-aggravament tal-ipertrigliceridemija, kultant sever, kienu osservati. Għalhekk huwa rakkomandat li l-livelli tal-lipidi jkunu mmonitorjati b'attenzjoni.

Pazjenti bi psorjasi u sarkojdoži

Minhabba rapporti li interferon alpha jharrax mard psorjatiku u sarkojdoži f'pazjenti li kienu jeżistu minn qabel, l-użu ta' IntronA f'pazjenti bi psorjasi jew sarkojdoži hu rakkomandat biss jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali.

Rifjut ta' trapjant tal-kliwi u tal-fwied

Dejta preliminari tindika li t-terapija b'interferon alpha tista' tkun assoċjata ma' rata miżjuda ta' rifjut ta' trapjant tal-kliwi. Rifjut ta' trapjant tal-fwied kien irrappurtat ukoll.

Awtoantikorpi u disturbi awtoimmunitarji

L-iżvilupp ta' awtoantikorpi u disturbi awtoimmuni kienu rrappurtati waqt il-kura b'interferon alpha. Pazjenti li huma predisposti għall-iżvilupp ta' disturbi awtoimmuni jistgħu jkunu f'riskju miżjud. Pazjenti b'sinjali jew b'sintomi kompatibbli ma' disturbi awtoimmuni għandhom ikunu evalwati b'attenzjoni, u l-benefiċċju-riskju tat-tkomplija tat-terapija b'interferon għandu jiġi evalwat mill-ġdid (ara wkoll sezzjoni 4.4 Epatite Ċ kronika, Monoterapija (anormalitajiet tat-tirojde) u sezzjoni 4.8). Każijiet tas-sindrome Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) kienu rrappurtati f'pazjenti b'epatite Ċ kronika kkurati b'interferon. Dan is-sindrome huwa disturb infjammatorju granulomatuż li jaffettwa l-għajnejn, is-sistema tas-smigh, il-meningi u l-ġilda. Jekk ikun hemm suspett li hemm is-sindrome VKH, il-kura antivirali għandha titwaqqaf u tiġi diskussa terapija b'kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.8).

Kimoterapija fl-istess hin

L-ghoti ta' IntronA flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra (eż., Ara-C, cyclophosphamide, doxorubicin, teniposide) jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' tossiċità (severità u tul), li jista' jkun ta' theddida għall-ħajja jew fatali minhabba l-prodott mediċinali li jkun ingħata miegħu fl-istess hin. L-aktar avvenimenti avversi komuni rrappurtati li huma potenzjalment ta' theddida għall-ħajja jew fatali jinkludu mukożite, dijarea, newtropenija, indeboliment tal-kliwi, u disturbi fl-elettroliti. Minhabba r-riskju ta' żieda fit-tossiċità, huma meħtieġa aġġustamenti bir-reqqa tad-dożi ta' IntronA u tas-sustanzi kimoterapewtiċi mogħtija fl-istess hin (ara sezzjoni 4.5). Meta IntronA jintuża ma' hydroxyurea, il-frekwenza u s-severità ta' vaskulite tal-ġilda jistgħu jiżdiedu.

Epatite Ċ kronika

Terapija kombinata ma' ribavirin

Ara wkoll l-SPC ta' ribavirin jekk IntronA ikun ser jingħata flimkien ma' ribavirin f'pazjenti li għandhom epatite Ċ kronika.

Il-pazjenti kollha fl-istudji dwar epatite Ċ kronika saritilhom bijopsija tal-fwied qabel ma kienu inkluzi, iżda f'ċerti każijiet (i.e. pazjenti b'ġenotipi 2 u 3), il-kura tista' tkun possibbli mingħajr konferma istoloġika. Għandhom ikunu kkonsultati l-linji gwida attwali dwar il-kura biex ikun deċiż jekk hemmx il-ħtieġa għal bijopsija tal-fwied qabel il-bidu tal-kura.

Monoterapija

B'mod mhux frekwenti, pazjenti kkurati b'IntronA għal epatite Ċ kronika żviluppaw anormalitajiet fit-tirojde, jew ipotirojdiżmu jew ipertirojdiżmu. Fi provi kliniċi bl-użu tat-terapija b'IntronA, 2.8 % tal-pazjenti kollha żviluppaw anormalitajiet tat-tirojde. L-anormalitajiet kienu kkontrollati b'terapija konvenzjonali għal disfunzjoni tat-tirojde. Il-mekkaniżmu li bih IntronA jista' jibdel l-istat tat-tirojde mhuwiex magħruf. Qabel tibda t-terapija b'IntronA għall-kura ta' epatite Ċ kronika, evalwa l-livelli tal-ormon li jistimula t-tirojde (TSH) fis-serum. Kwalunkwe anormalità tat-tirojde li tinstab f'dak l-istadju trid tkun ikkurata b'terapija konvenzjonali. Il-kura b'IntronA tista' tinbeda jekk il-livelli ta' TSH jistgħu jinżammu fil-medda normali bil-medikazzjoni. Stabbilixxi l-livelli ta' TSH jekk, matul il-kors tat-terapija b'IntronA, pazjent jiżviluppa sintomi konsistenti ma' disfunzjoni possibbli tat-tirojde. Fil-preżenza ta' disfunzjoni tat-tirojde, il-kura b'IntronA tista' titkompla jekk il-livelli ta' TSH jistgħu jinżammu fil-medda normali bil-medikazzjoni. It-twaqqif tat-terapija ta' IntronA ma reġġax lura d-

disfunzjoni tat-tirojje li tkun seħħet matul il-kura (ara wkoll Monitoraġġ supplimentari tat-tirojje speċifiku għal tfal u adolexxenti).

Monitoraġġ supplimentari tat-tirojje speċifiku għal tfal u adolexxenti

Madwar 12 % tat-tfal ikkurati b'terapija kombinata b'interferon alfa-2b u ribavirin żviluppaw zieda fit-ormon li jstimula t-tirojje (TSH). 4 % oħra kellhom tnaqqis temporanju taħt il-limitu ta' taħt tan-normal. Qabel tinbeda t-terapija b'IntronA, il-livelli ta' TSH iridu jiġu evalwati u kwalunkwe anormalità tat-tirojje li tinstab f'dak il-ħin għandha tiġi kkurata b'terapija konvenzjonali. Terapija b'IntronA tista' tinbeda jekk il-livelli ta' TSH ikunu jistgħu jinżammu fil-medda normali permezz tal-medikazzjoni. Disfunzjoni tat-tirojje waqt il-kura b'interferon alfa-2b u ribavirin kienet osservata. Jekk jinstabu anormalitajiet tat-tirojje, l-istat tat-tirojje tal-pazjent għandu jiġi evalwat u kkurat hekk kif ikun klinikament xieraq. Tfal u adolexxenti għandhom jiġu mmonitorjati kull 3 xhur għal evidenza ta' disfunzjoni tat-tirojje (eż. TSH).

Koinfezzjoni b'HCV/HIV

Pazjenti koinfettati bl-HIV u li qed jirċievu Terapija AntiRetrovirali Attiva Hafna (HAART) jistgħu jkunu f'riskju akbar li jiżviluppaw aċidożi lattika. Għandha tintuża attenzjoni meta jiżiedu IntronA u ribavirin mat-terapija HAART (ara l-SPC ta' ribavirin). Pazjenti kkurati b'terapija kombinata ta' IntronA u ribavirin u zidovudine jistgħu jkunu f'riskju akbar li jiżviluppaw anemija. Pazjenti koinfettati li għandhom ċirrozi avanzata u li jkunu qed jirċievu HAART, jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' dikompensazzjoni tal-fwied u mewt. Iż-żieda ta' kura b'interferoni alpha waħidhom jew flimkien ma' ribavirin jista' jżid ir-riskju f'dan sottogrupp ta' pazjenti.

Koinfezzjoni b'HCV/HBV

Gew irrappurtati każijiet ta' riattivazzjoni tal-epatite B (xi whud b'konsegwenzi severi) f'pazjenti koinfettati bil-virusijiet tal-epatite B u Ċ ikkurati b'interferon. Il-frekwenza ta' riattivazzjoni bħal din tidher li hija baxxa. Il-pazjenti kollha għandhom jiġu skrinjati għall-epatite B qabel jibdew kura b'interferon għall-epatite Ċ; il-pazjenti koinfettati bl-epatite B u Ċ għandhom imbagħad jiġu mmonitorjati u mmanigġjati skont il-linji gwida kliniċi attwali.

Disturbi tas-snien u disturbi perijodontali

Disturbi tas-snien u disturbi perijodontali, li jistgħu jwasslu għal telf tas-snien, kienu rappurtati f'pazjenti li kienu qed jirċievu terapija kombinata ta' IntronA u ribavirin. Minbarra hekk, halq xott jista' jagħmel ħsara lis-snien u l-membrani mukużi tal-halq waqt kura fit-tul bil-kombinazzjoni ta' IntronA u ribavirin. Il-pazjenti għandhom jaħslu snienhom sew darbtejn kuljum u jmorru għal eżamijiet tas-snien b'mod regolari. Minbarra hekk, xi pazjenti jistgħu jirremettu. Jekk isseħħ din ir-reazzjoni, għandhom jingħataw parir sabiex jaħslu halqhom sew wara.

Testijiet tal-Laboratorju

Testijiet ematoloġiċi standard u tal-komponenti kimiċi tad-dem (għadd totali u differenzjali tad-dem, għadd tal-plejlits, elettroliti, enzimi tal-fwied, proteina fis-serum, bilirubina fis-serum u kreatinina fis-serum) għandhom isiru lill-pazjenti kollha qabel u b'mod perijodiku matul il-kura sistemika b'IntronA.

Matul il-kura għal epatite B jew Ċ, l-iskeda rakkomandata għat-testijiet hija f'gimghat numru 1, 2, 4, 8, 12, 16, u wara dan il-perjodu kull xahrejn, tul iż-żmien kollu tal-kura. Jekk matul it-terapija b'IntronA l-ALT jogħla f'daqqa u jilhaq jew jaqbeż id-doppju tal-livelli fil-linja bażi, it-terapija b'IntronA tista' titkompla ħlief jekk ikunu osservati sinjali u sintomi ta' insuffiċjenza tal-fwied. Waqt il-qabża kbira fl-ALT, it-testijiet li ġejjin tal-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu mmonitorati f'intervalli ta' ġimagħtejn: ALT, ħin tal-protrombin, alkaline phosphatase, albumina u bilirubina.

F'pazjenti kkurati għal melanoma malinna, il-funzjoni tal-fwied u l-għadd u d-differenzjal taċ-ċelluli bojod tad-dem (WBC) iridu jiġu mmonitorjati kull ġimgha matul il-fażi tal-induzzjoni tat-terapija u kull xahar matul il-fażi ta' manteniment tat-terapija.

Effett fuq il-fertilità

Interferon jista' jindebblolixxi l-fertilità (ara sezzjoni 4.6 u sezzjoni 5.3).

Tagħrif importanti dwar xi whud mill-ingredjenti ta' IntronA

Dan il-prodotti mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg), għal kull 2.5 mL, i.e. jista' jitqies "mingħajr sodium".

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fl-adulti.

Narkotiċi, ipnotizzanti jew sedattivi iridu jingħataw b'attenzjoni meta jkunu użati fl-istess hin ma' IntronA.

Interazzjonijiet bejn IntronA u prodotti mediċinali oħra għadhom ma kinux evalwati għal kollox. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jingħata IntronA flimkien ma' sustanzi oħra potenzjalement majelosoppressivi.

L-interferoni jistgħu jaffettwaw il-proċess metaboliku ossidattiv. Dan irid ikun ikkunsidrat waqt terapija fl-istess hin ma' prodotti mediċinali li jkunu metabolizzati minn din ir-rotta, bħal ma huma d-derivattivi ta' xanthine, theophylline jew aminophylline. Matul it-terapija fl-istess hin ma' sustanzi ta' xanthine, il-livelli ta' theophylline fis-serum iridu jkunu mmonitorjati, u d-doża tkun aġġustata jekk ikun meħtieġ.

Infiltrati pulmonari, pulmonite, u pnemonja, li xi kultant wasslu għall-mewt, kienu osservati b'mod rari f'pazjenti kkurati b'interferon alpha, inklużi dawk jkkurati b'IntronA. L-etjoloġija ma kinetx definita. Dawn is-sintomi kienu rrapportati aktar ta' spiss meta shosaikoto, mediċina tal-ħxejjex Ċiniża, ingħatat fl-istess hin ma' interferon alpha (ara sezzjoni 4.4).

L-ġhoti ta' IntronA flimkien ma' sustanzi kimoterapewtiċi oħra (eż., Ara-C, cyclophosphamide, doxorubicin, teniposide) jista' jwassal għal żieda fir-riskju ta' tossiċità (severità u tul) (ara sezzjoni 4.4).

Ara wkoll l-SPC ta' ribavirin jekk IntronA ikun se jingħata f'kombinazzjoni ma' ribavirin lil pazjenti b'epatite Ċ kronika.

Prova klinika li kienet qed tinvestiga l-kombinazzjoni ta' telbivudine, 600 mg kuljum, ma' interferon alfa-2a pegilat, 180 mikrogramma darba fil-ġimgħa permezz ta' ġhoti taħt il-ġilda, tindika li din il-kombinazzjoni hija assoċjata ma' żieda fir-riskju li tiżviluppa newropatija periferali. Il-mekkaniżmu wara dawn l-avvenimenti mhux magħruf (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 4.5 tal-SPC ta' telbivudine). Minbarra hekk, is-sigurtà u l-effikaċja ta' telbivudine f'kombinazzjoni mal-interferoni għall-kura ta' epatite B kronika ma ġewx muriġa. Għalhekk, il-kombinazzjoni ta' IntronA ma' telbivudine hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura.

Konċentrazzjonijiet imnaqsa ta' estradiol u ta' progesterone fis-serum kienu rrapportati fin-nisa kkurati b'interferon tal-lewkoċiti tal-bniedem.

IntronA għandu jintuża b'attenzjoni f'irġiel fertili.

Terapija kombinata ma' ribavirin

Ribavirin jikkawża difetti tat-twelid serji meta jinghata waqt it-tqala. Għandha tittiehed kawtela partikulari sabiex tiġi evitata t-tqala f'pazjenti nisa jew siehba nisa ta' pazjenti rġiel li jkunu qed jieħdu IntronA f'kombinazzjoni ma' ribavirin. Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura u fl-4 xhur ta' wara t-twaqqif tal-kura. Pazjenti rġiel jew is-siehba nisa tagħhom għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura u għal 7 xhur wara t-twaqqif tal-kura (ara l-SPC ta' ribavirin).

Tqala

M'hemmx dejta biżżejjed dwar l-użu ta' interferon alfa-2b f'nisa waqt it-tqala. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. IntronA m'għandux jintuża waqt it-tqala ħlief jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu.

Terapija kombinata ma' ribavirin

Terapija b'ribavirin hija kontraindikata f'nisa li huma tqal.

Treddigh

Mhux magħruf jekk il-komponenti ta' dan il-prodott mediċinali jiġux eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi fit-trabi li qegħdin jerdgħu, it-treddigh għandu jitwaqqaf qabel tinbeda l-kura.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Il-pazjenti għandhom ikunu avżati li jistgħu jiżviluppaw gheja kbira, ngħas jew konfużjoni waqt il-kura b'IntronA, u għalhekk hu rakkomandat li jevitaw li jsuqu jew li jhaddmu makkinarju.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ara l-SPC ta' ribavirin għall-effetti mhux mixtieqa konnessi ma' ribavirin jekk IntronA ikun se jinghata flimkien ma' ribavirin lil pazjenti b'epatite C kronika.

Fi provi kliniċi magħmula fuq medda wiesgħa ta' indikazzjonijiet u b'medda wiesgħa ta' doži (minn 6 MIU/m²/gimgha għal lewkimja tal-*hair cell* sa 100 MIU/m²/gimgha għal melanoma), l-aktar effetti mhux mixtieqa li kienu rrapportati b'mod komuni kienu deni, gheja kbira, uġiġħ ta' ras u wġiġħ fil-muskoli. Id-deni u l-gheja ta' spiss kienu reversibbli fi żmien 72 siegħa wara l-interruzzjoni jew il-waqfien tal-kura.

Adulti

Fi provi kliniċi li saru fil-popolazzjoni bl-epatite C fejn il-pazjenti kienu kkurati b'IntronA waħdu jew flimkien ma' ribavirin għal sena. Il-pazjenti kollha f'dawn il-provi rċivew 3 MIU ta' IntronA tliet darbiet fil-gimgha. F'**Tabella 1** il-frekwenza ta' pazjenti li rrapportaw effetti mhux mixtieqa (konnessi mal-kura) hija pprezentata minn provi kliniċi f'pazjenti li qatt ma rċivew kura fil-passat ikkurati għal sena. Is-severità kienet ġeneralment minn ħafifa sa moderata. Ir-reazzjonijiet avversi elenkati f'**Tabella 1** huma bbażati fuq l-esperjenza minn provi kliniċi u ta' wara t-tqegħid fis-suq. Fost il-klassijiet tas-sistemi tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taħt it-titli tal-frekwenza bl-użu tal-kategoriji li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi rrapportati waqt provi kliniċi jew bl-użu wara t-tqegħid fis-suq ta' IntronA waħdu jew ma' ribavirin	
Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet avversi

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet Komuni hafna: Komuni: Mhux komuni: Rari: Mhux magħruf:	Faringite*, infezzjoni virali* Bronkite, sinusite, herpes simplex (reżistenza), rinite Infezzjoni batterjali Pnewmonja [§] , sepsi Riattivazzjoni tal-epatite B f'pazjenti koinfettati b'HCV/HBV
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika Komuni hafna: Komuni: Rari hafna: Mhux magħruf:	Lewkopenija Tromboċitopenija, limfadenopatija, limfopenija Anemija aplastika Aplasija pura taċ-ċelluli homor, purpura tromboċitopenika idjopatika, purpura trombotika tromboċitopenika
Disturbi fis-sistema immuni[§] Rari hafna: Mhux magħruf:	Sarkojdozi, aggravaement tas-sarkojdozi <i>Lupus erythematosus</i> sistemiku, vaskulite, artrite reumatika (għida jew taggrava), sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada, reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva akuti li jinkludu urtikarja, angjoedema, bronkokostrizzjoni, anafilassi [§]
Disturbi fis-sistema endokrinarja Komuni: Rari hafna:	Ipotijroidiżmu [§] , ipertijroidiżmu [§] Dijabete, dijabete aggrava
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni Komuni hafna: Komuni: Rari hafna:	Anoressija Ipokalcimija, deidratazzjoni, iperuricemija, għatx Iperglicemija, ipertrigliceridemija [§] , žieda fl-aptit
Disturbi psikjatriċi[§] Komuni hafna: Komuni: Rari: Rari hafna: Mhux magħruf	Dipressjoni, nuqqas ta' rqad, ansjetà, reazzjonijiet emozzjonali eċċessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata*, aġitazzjoni, nervożità Konfużjoni, disturbi tal-irqad, tnaqqis fil-libido Hsibijiet dwar suwiċidju Suwiċidju, attentati ta' suwiċidju, imġiba aggressiva (kultant indirizzata lejn l-oħrajn), psikozi inklużi alluċinazzjonijiet Hsibijiet dwar omiċidji, tibdil fl-istat mentali [§] , manija, disturbi bipolari
Disturbi fis-sistema nervuża[§] Komuni hafna: Komuni: Mhux komuni: Rari hafna: Mhux magħruf:	Sturdament, uġiġħ ta' ras, indeboliment tal-koncentrazzjoni, ħalq xott Tregħid, parasteżija, ipoesteżija, emigranja, fwawar, nġhas, tibdil tat-toghma Newropatija periferali Emorraġija ċerebrovaskulari, iskemija ċerebrovaskulari, aċċessjoni, koxjenza indebolita, enċefalopatija Mononewropatiji, koma [§]

Disturbi fl-ghajnejn Komuni hafna: Komuni: Rari: Mhux magħruf:	Vista mċajpra Konguntivite, vista anormali, disturbi fil-glandola tad-dmugh, uġiġh fl-ghajnejn Emorraġiji fir-retina [§] , retinopatiji (inkluża edima makulari), ostruzzjoni f'arterja jew vina tar-retina [§] , nevrte ottika, papilloedima, tnaqqis fiċ-ċarezza viżiva jew fil-kamp viżiv, tara tikek qishom tajjar [§] Distakk seruż tar-retina
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika Komuni: Rari hafna:	Vertigo, tisfir fil-widnejn Telf tas-smiġh, disturbi tas-smiġh
Disturbi fil-qalb Komuni: Mhux komuni: Rari: Rari hafna: Mhux magħruf:	Palpitazzjoni, takikardija Perikardite Kardjomijopatija Infart majokardijaku, iskemija kardijaka Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, effużjoni perikardijaka, aritmija
Disturbi vaskulari Komuni: Rari hafna:	Pressjoni għolja Iskemija periferali, pressjoni baxxa [§]
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali Komuni hafna: Komuni: Rari hafna:	Dispneja*, soġħla* Epistassi, disturbi respiratorji, kongestjoni fl-imnieher, rinoreja, soġħla mhux produttiva Infiltrati pulmonari [§] , pnemonite [§]
Disturbi gastro-intestinali Komuni hafna: Komuni: Rari hafna: Mhux magħruf:	Tqalligh/rimettar, uġiġh fl-addome, dijarea, stomatite, dispepsija Stomatite ulċerattiva, uġiġh fil-parti tal-lemin ta' fuq, glossite, ġingivite, stitikezza, ippurgar mahlul Pankreatite, kolite iskemika, kolite ulċerattiva, fsada tal-ħanek Disturbi perijodontali NOS, disturbi fis-snien NOS [§] , pigmentazzjoni tal-ilsien
Disturbi fil-fwied u fil-marrara Komuni: Rari hafna:	Epatomegalija Epatotossicità, (inkluż fatalità)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda Komuni hafna: Komuni: Rari hafna:	Alopeċja, ħakk*, ġilda xotta*, raxx*, żieda fl-gharaq Psorjasi (ġdida jew taggrava) [§] , raxx makulopapulari, raxx erimatuż, ekzema, eritema, disturb tal-ġilda Sindrome ta' Stevens Johnson, nekrolisi epidermali tossika, <i>erythema multiforme</i>
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi Komuni hafna: Komuni: Rari hafna:	Mijalgja, artralġja, uġiġh muskoluskelettriku Artrite Rabdomijoloži, mijosite, bugħawwieġ fir-riglejn, uġiġh fid-dahar

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja Komuni: Rari hafna:	Frekwenza urinarja Kollass renali, insufficjenza renali, sindrome nefrotiku
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider Komuni:	Amenorrea, ugigh fis-sider, dismenorrea, menorrageja, disturbi mestrwali, disturbi fil-vagina
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata Komuni hafna: Komuni: Rari hafna:	Infjammazzjoni tas-sit mnejn tinghata l-injezzjoni, reazzjoni tas-sit mnejn tinghata l-injezzjoni*, gheja, tertir, deni [§] , sintomi bhal tal-influenza [§] , astenja, irritabilita, ugigh fis-sider, thossok ma tiflahx Ugigh tas-sit mnejn tinghata l-injezzjoni Nekrozi tas-sit mnejn tinghata l-injezzjoni, edema tal-wicċ
Investigazzjonijiet Komuni hafna	Tnaqqis fil-piż

*Dawn l-avvenimenti kienu komuni biss b'IntronA wahdu

§Ara sezzjoni 4.4

Dawn l-effetti mhux mixtieqa kienu wkoll irrappurtati b'IntronA wahdu.

L-effetti mhux mixtieqa li dehru b'epatite Ċ huma rappreżentattivi ta' dawk irrappurtati meta IntronA jinghata f'indikazzjonijiet oħra, b'xi żidiet anticipati fl-inċidenza konnessi mad-doża. Pereżempju, fi provi ta' kura addizzjonali b'doża għolja ta' IntronA f'pazjenti b'melanoma, inċidenzi ta' gheja, denia, ugigh fil-muskoli, newtropenija/anemija, anoreksja, tqalligh u rimettar, dijarea, tertir ta' bard, sintomi li jixbhu l-influenza, dipressjoni, alopeċja, tibdil fit-togħma, u sturdament kienu akbar milli fil-provi tal-epatite Ċ. Is-severità żdiedet ukoll b'terapija b'doża għolja (Grad 3 u 4 tal-WHO, f'66 % u 14 % tal-pazjenti, rispettivament), imqabbla mas-severità minn hafifa sa moderata normalment assoċjata ma' doži baxxi. Effetti mhux mixtieqa kienu ġeneralment immaniġġjati b'aġġustament fid-doża.

Avvenimenti avversi kardjovaskulari (CVS), b'mod partikulari aritmija, dehru li kienu korrelati l-aktar ma' mard tas-CVS li kien jeżisti minn qabel u ma' terapija fil-passat b'sustanzi kardjotossiċi (ara sezzjoni 4.4).

Kardjomijopatia, li tista' tkun riversibbli bit-twaqqif ta' interferon alpha, kienet irrappurtata b'mod rari f'pazjenti li ma kellhomx evidenza minn qabel ta' mard tal-qalb (ara sezzjoni 4.4).

Varjeta kbira ta' problemi awtoimmunitarji u ta' problemi medjati mill-immunità kienu rrappurtati b'interferon alpha, u jinkludu disturbi tat-tirojde, *lupus erythematosus* sistemiku, artrite reumatika (għida jew taggrava), purpura idjopatika u tromboċitopenika trombocitika, vaskulite, u newropatiji li jinkludu mononewropatiji (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet tal-laboratorju klinikament sinifikanti, li l-aktar li jsehhu f'doži ta' aktar minn 10 miljun IU kuljum, jinkludu t-tnaqqis fl-għadd tal-granuloċiti u taċ-ċelluli bojod tad-demmi; tnaqqis fil-livell tal-emoglobina u tal-għadd tal-plejtlits; żidiet fil-livelli ta' alkaline phosphatase, LDH, krejatinina fis-serum u tan-nitroġenu tal-urea fis-serum. Panċitopenija moderata u li s-soltu tkun riversibbli kienet irrappurtata. Żieda fil-livelli ta' ALT/AST (SGPT/SGOT) fis-serum kienu nnutati bhala anormalità f'xi individwi mhux bl-epatite u wkoll f'xi pazjenti b'epatite B kronika li kkoinċidiet mat-tnehhija ta' DNAP virali.

Popolazzjoni tat-tfal u adolexxenti

Epatite Ċ Kronika - Terapija kombinata b'ribavirin

Fi provi kliniċi b'118-il tifel u tifla u adolexxenti (3 sa 16-il sena), 6 % waqqfu t-terapija minhabba reazzjonijiet avversi. B'mod ġenerali, il-profil ta' reazzjonijiet avversi fil-popolazzjoni limitata tat-tfal u adolexxenti kien jixbah lil dak tal-adulti, għalkemm hemm thassib speċifiku għat-tfal dwar l-

inibizzjoni tat-tkabbir, għax tnaqqis fil-percentile tat-tul (medja ta' tnaqqis tal-percentile ta' 9 fil-mija) u fil-percentile tal-piż (medja ta' tnaqqis tal-percentile ta' 13 fil-mija) ġew osservati waqt il-kura. Fil-5 snin ta' follow-up wara l-perjodu ta' kura, it-tfal kellhom medja ta' tul ta' 44th percentile, li kienet taht il-medjan tal-popolazzjoni normattiva u inqas mill-medja tat-tul tagħhom fil-linja bażi (48th percentile). Għoxrin (21 %) mis-97 tifel u tifla kellhom tnaqqis ta' > 15 percentile fit-tul tagħhom, li minnhom 10 mill-20 tifel u tifla kellhom tnaqqis ta' > 30 percentile fil-mija tnaqqis fil-percentile tat-tul tagħhom minn meta nbdiet il-kura sat-tmiem tal-follow-up fit-tul (sa 5 snin). It-tul finali bħala adulti kien disponibbli għal 14 minn dawk it-tfal u wera li 12 komplew juru defiċjenzi fit-tul > 15-il punt perċentwali, 10 sa 12-il sena wara t-tmiem tal-kura. Waqt terapija kombinata li damet sa 48 ġimgħa b'IntronA u ribavirin, ġiet osservata inibizzjoni tat-tkabbir dehret li f'xi pazjenti wasslet għal tnaqqis fit-tul finali bħala adulti. B'mod partikulari, tnaqqis fil-medja tal-percentile tat-tul mil-linja bażi sat-tmiem tal-follow-up fit-tul kien l-aktar prominenti fi tfal li kienu għadhom ma laħqux il-pubertà (ara sezzjoni 4.4).

Minbarra hekk, hsibijiet dwar suwiċidju jew attentati ta' suwiċidju kienu rrapportati aktar ta' spiss meta mqabbla ma' pazjenti adulti (2.4 % vs 1 %) waqt il-kura u fis-6 xhur tal-follow-up wara l-kura. Bhal f'pazjenti adulti, tfal u adolexxenti kellhom avvenimenti avversi psikjatriċi oħrajn (eż. dipressjoni, reazzjonijiet emozzjonali eċċessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata, u nġhas) (ara sezzjoni 4.4). Minbarra hekk, disturbi fis-sit mnejn tingħata l-injezzjoni, deni, anoressija, rimettar u reazzjonijiet emozzjonali eċċessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata sehhew aktar ta' spiss fi tfal u adolexxenti meta mqabbla ma' pazjenti adulti. Tibdil fid-doża kien mehtieg fi 30 % tal-pazjenti, bl-aktar mod komuni għal anemija u newtrogenija.

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati f'**Tabella 2** huma bbażati fuq esperjenza minn żewġ provi kliniċi multicentriċi fuq tfal u adolexxenti. Fil-klassijiet tas-sistemi tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taht it-titli tal-frekwenza bl-użu tal-kategoriji li ġejjin: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitnizzlu skont is-serjetà ta' tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitnizzlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Tabella 2 Reazzjonijiet avversi rrapportati b' mod komuni hafna u komuni fi provi kliniċi fuq pazjenti tfal u adolexxenti kkurati b' IntronA f' kombinazzjoni ma' ribavirin	
Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet Avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet Komuni hafna: Komuni:	Infezzjoni virali, faringite Infezzjonijiet fungali, infezzjoni batterjali, infezzjoni pulmonari, otite medja, axxess fis-sniem, herpes simplex, infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina, gastroenterite
Neoplażmi benigni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi eċċi u polipi) Komuni:	Neoplażmu (mhux speċifikat)
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika Komuni hafna: Komuni:	Anemija, newtrogenija Tromboċitopenija, limfadenopatija
Disturbi fis-sistema endokrinarja Komuni hafna: Komuni:	Ipotijrojdiżmu ^s Ipertijrojdiżmu ^s , virilizmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni Komuni hafna: Komuni:	Anoressija Ipertrigliceridemija ^s , iperuricemija, zieda fl-aptit

Disturbi psikiatriċi[§] Komuni ħafna: Komuni:	Dipressjoni, reazzjonijiet emozzjonali eċċessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata, nuqqas ta' rqaq Hsibijiet li tagħmel suwiċidju, reazzjoni aggressiva, konfużjoni, disturb fl-imġiba, aġitazzjoni, ħmar il-lejl, ansjetà, nervożità, disturb fl-irqad, holm anormali, apatija
Disturbi fis-sistema nervuża[§] Komuni ħafna: Komuni:	Uġiġħ ta' ras, sturdament Iperkinesija, tregħid, disfonija, parasteżija, ipoasteżija, iperaesteżija, indeboliment tal-konċentrazzjoni, nġhas
Disturbi fl-għajnejn Komuni:	Konguntivite, uġiġħ fl-għajnejn, vista anormali, disturb fil-glandola tad-dmugh
Disturbi vaskulari Komuni:	Fwawar, pallidità
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali Komuni:	Dispneja, takipnea, epistassi, sogħla, kongestjoni fl-immieher, irritazzjoni fl-immieher, rinorrea, għatis
Disturbi gastro-intestinali Komuni ħafna: Komuni:	Dijarea, rimettar, tqalligh, uġiġħ fl-addome Ulċera fil-ħalq, stomatite ulċerattiva, stomatite, uġiġħ fil-parti tal-lemm ta' fuq, dispepsja, glossite, rifluss gastroesofagali, disturb fir-rektum, disturb gastrointestinali, stitikezza, ippurgar maħlul, uġiġħ fis-sniem, disturb fis-sniem
Disturbi fil-fwied u fil-marrara Komuni:	Funzjoni epatika anormali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda Komuni ħafna: Komuni:	Alopecija, raxx Reazzjoni ta' fotosensittività, raxx makulopapulari, ekżema, akne, disturb fil-ġilda, disturb fid-dwiefer, tibdil fil-lewn tal-ġilda, ħakk, ġilda xotta, ħmura, tbengil, żieda fl-għaraq
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi Komuni ħafna:	Artralġja, mijalġja, uġiġħ muskolskelettriku
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria Komuni:	Enurezi, disturbi tal-awrina, inkontinenza tal-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider Komuni:	<u>Nisa:</u> amenorrea, menorraġja, disturbi mestrwali, disturbi fil-vaġina <u>Rġiel:</u> uġiġħ fit-testikoli
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata Komuni ħafna: Komuni:	Infjammazzjoni tas-sit mnejn tingħata l-injezzjoni, reazzjoni tas-sit mnejn tingħata l-injezzjoni, għeja, tregħid, deni [§] , sintomi bħal tal-influenza [§] , thossok ma tiflahx, irritabilità Uġiġħ fis-sider, astenja, edima, uġiġħ tas-sit mnejn tingħata l-injezzjoni

Investigazzjonijiet Komuni ħafna:	Tnaqqis fir-rata ta' tkabbir (tnaqqis fit-tul u/jew piż għall-età tal-individwu) §
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura Komuni:	Laċerazzjoni tal-ġilda

§ Ara sezzjoni 4.4

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma kien irrappurtat l-ebda każ ta' doża eċċessiva li wassal għal manifestazzjonijiet kliniċi akuti. Madankollu, bħal kwalunkwe kompost farmakoloġikament attiv, huwa indikat li tinghata kura sintomatika b' monitoraġġi frekwenti tas-sinjali vitali u osservazzjoni mill-qrib tal-pazjent.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: interferon alfa-2b, Kodiċi ATC: L03A B05

IntronA huwa formulazzjoni sterili u stabbli ta' interferon alfa-2b ippurifikat sa grad għoli ħafna magħmul b'tekniki ta' DNA rikombinanti. Interferon alfa-2b rikombinanti huwa proteina li tinhall fl-ilma u għandu piż molekulari ta' madwar 19,300 dalton. Huwa jinkiseb minn klonu ta' *E. coli*, li għandu go fih ibridu plażmidu magħmul ġenetikament li hu mdawwar ma' ġene ta' interferon alfa-2b minn lewkoċiti umani.

L-attività ta' IntronA hija espressa f' termini ta' IU, b' 1 mg ta' proteina ta' interferon alfa-2b rikombinanti li tikkorrispondi għal 2.6×10^8 IU. L-Unitajiet Internazzjonali huma stabbiliti bil-paragun bejn l-attività ta' interferon alfa-2b rikombinanti u l-attività tal-preparazzjoni ta' referenza internazzjonali ta' interferon tal-lewkoċiti tal-bniedem stabbilita mill-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa.

L-interferoni huma familja ta' molekuli zġhar ta' proteina b'piżijiet molekulari ta' madwar 15,000 sa 21,000 dalton. Dawn ikunu magħmula u mnixxija miċ-ċelluli b'rispons għal infezzjonijiet virali jew għal indutturi sintetiċi u bijoloġiċi varji. Kienu identifikati tliet klassijiet ewlenin ta' interferoni: alpha, beta u gamma. Dawn it-tliet klassijiet ewlenin fihom infushom mhumieq omoġeni u jista' jkun fihom diversi speċi molekulari differenti ta' interferon. Kienu identifikati aktar minn 14-il interferon alpha umani ġenetikament distinti. IntronA kien ikklassifikat bħala interferon alfa-2b rikombinanti.

L-interferoni jwettqu l-attivitàjiet ċellulari tagħhom billi jeħlu ma' riċetturi speċifiċi tal-membrana fuq il-wiċċ taċ-ċellula. Ir-riċetturi ta' interferon uman, kif iżolati minn ċelluli limfoblastojdi (Daudi) tal-bniedem, jidhru li huma proteini asimmetriċi ħafna. Huma juru selettività għal interferoni tal-bniedem iżda mhux għal dawk li ġejjin mill-ġrieden, u dan jissuġġerixxi speċifiċità għall-ispeċi. Studji b'interferoni ohra wrew speċifiċità għall-ispeċi. Madankollu, ċerti speċi ta' xadini, eż. ix-xadini tar-razza rhesus, huma suxxettibbli għal stimolazzjoni farmakodinamika meta jkunu esposti għal interferoni umani ta' tip 1.

Ir-riżultati ta' diversi studji jissuġġerixxu li, għaladarba jeħel mal-membrana taċ-ċellula, interferon jagħti bidu għal sekwenza kumplessa ta' avvenimenti intraċellulari li jinkludu l-induzzjoni ta' ċerti

enzimi. Huwa maħsub li dan il-proċess huwa responsabbli, għall-inqas parzjalment, għad-diversi risponsi ċellulari għal interferon, fosthom l-inibizzjoni tar-replikazzjoni tal-virus f' ċelluli infettati minn virus, it-trażżin tal-proliferażżjoni taċ-ċelluli u attivitajiet immunomodulattivi bħal ma huma l-attività fagoċitika tal-makrofaġi u ż-żieda taċ-ċitotossicità speċifika tal-limfoċiti għaċ-ċelluli fil-mira. Kwalunkwe waħda minn dawn l-attivitajiet, jew kollha kemm huma, jistgħu jikkontribwixxu għall-effetti terapewtiċi ta' interferon.

Interferon alfa-2b rikombinanti wera effetti antiproliferattivi fi studji fejn intużaw kemm sistemi ta' kultura ta' ċelluli umani kif ukoll tal-annimali kif ukoll xenografts ta' tumur uman fl-annimali. Huwa wera attività immunomodulatorja sinifikattiva *in vitro*.

Interferon alfa-2b rikombinanti jinibixxi wkoll ir-replikazzjoni virali *in vitro* u *in vivo*. Għalkemm il-mod eżatt ta' azzjoni antivirali ta' interferon alfa-2b rikombinanti mhuwiex magħruf, jidher li dan jibdel il-metaboliżmu taċ-ċellula ospitu. Din l-azzjoni tinibixxi r-replikazzjoni virali jew jekk ir-replikazzjoni sseħh, il-virjoni proġeni ma jkunux jistgħu joħorġu miċ-ċellula.

Epatite B kronika

L-esperjenza klinika attwali f'pazjenti li jibqgħu fuq interferon alfa-2b għal 4 sa 6 xhur tindika li t-terapija tista' tipproduċi l-eliminazzjoni tal-HBV-DNA fis-serum. Kien osservat li jib fl-istologija tal-fwied. F'pazjenti adulti bi tnaqqis ta' HBeAg u ta' HBV-DNA, kien osservat tnaqqis sinifikattiv fil-morbidità u fil-mortalità.

Interferon alfa-2b (6 MIU/m² tliet darbiet fil-ġimgħa għal 6 xhur) ingħata lil tfal b'epatite B attiva kronika. Minhabba difett fil-metodoloġija, l-effettività ma setgħetx tkun murija. Barra dan, it-tfal ikkurati b'interferon alfa-2b kellhom rata mnaqqsa ta' tkabbir u kienu osservati xi każijiet ta' dipressjoni.

Epatite Ċ kronika f'pazjenti adulti

F'pazjenti adulti li jkunu qed jirċievu interferon f'kombinazzjoni ma' ribavirin, ir-rata ta' rispons sostnut li nkisbet hija ta' 47 %. Effikaċja superjuri ntweriet bil-kombinazzjoni ta' interferon pegilat ma' ribavirin (rata ta' rispons sostnut ta' 61 % inkisbet fi studju li sar fuq pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat b'doża ta' ribavirin ta' > 10.6 mg/kg, p < 0.01).

IntronA waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ribavirin kien studjat f'4 provi kliniċi ta' Fażi III li fihom il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali f'2,552 pazjent b'epatite Ċ kronika li qatt ma ħadu interferon fil-passat. Il-provi qabblu l-effikaċja ta' IntronA użat waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ribavirin. L-effikaċja kienet definita bħala rispons viroloġiku sostnut, 6 xhur wara t-tmiem tal-kura. Il-pazjenti eligibbli għal dawn il-provi kellhom epatite Ċ kronika kkonfermata minn assaġġ pożittiv (>100 kopji/mL) tar-reazzjoni katina ta' polimerase (PCR) HCV-RNA, bijopsija tal-fwied konsistenti ma' dijanjosi istoloġika ta' epatite kronika bla ebda kawża oħra għall-epatite kronika, u ALT anormali fis-serum.

IntronA ingħata f'doża ta' 3 MIU tliet darbiet fil-ġimgħa bħala monoterapija jew f'kombinazzjoni ma' ribavirin. Il-maġġoranza tal-pazjenti f'dawn il-provi kliniċi kienu kkurtati għal sena. Il-pazjenti kollha kienu segwiti għal 6 xhur addizzjonali wara t-tmiem tal-kura biex ikun determinat ir-rispons viroloġiku sostnut. Ir-rati ta' rispons viroloġiku sostnut għall-gruppi ta' kura kkurati għal sena b'IntronA waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ribavirin (minn żewġ studji) huma murija f'**Tabella 3**.

L-għoti flimkien ta' IntronA ma' ribavirin zied l-effikaċja ta' IntronA f'pazjenti li qatt ma rċievew kura fil-passat b'mill-inqas bid-doppju għall-kura ta' epatite Ċ kronika. Ġenotip ta' HCV u l-ammont virali fil-linja bazi huma fatturi ta' pronjości li huma magħrufin li jaffettwaw ir-rati ta' rispons. Iż-żieda fir-rata ta' rispons għall-kombinazzjoni ta' IntronA + ribavirin, imqabbla ma' IntronA waħdu, tinzamm fis-sottogruppi kollha. Il-benefiċċju relattiv tat-terapija kombinata b'IntronA + ribavirin hi b'mod partikulari sinifikattiva fis-sottogrupp ta' pazjenti li huma l-aktar diffiċli biex ikunu kkurati (ġenotip 1 u ammont għoli ta' virus) (**Tabella 3**).

Ir-rati ta' rispons f'dawn il-provi żdiedu meta l-pazjenti kienu konformi mal-kura. Irrispettivament mill-ġenotip, il-pazjenti li rċewu IntronA f'kombinazzjoni ma' ribavirin u rċewu $\geq 80\%$ tal-kura tagħhom kellhom rispons sostnut oghla 6 xhur wara sena ta' kura minn dawk li ħadu $< 80\%$ tal-kura tagħhom (56 % vs. 32 % fil-prova C/I98-580).

Tabella 3 Rati ta' rispons viroloġiku sostnut b'IntronA + ribavirin (sena waħda ta' kura) skont il-ġenotip u l-ammont virali			
Ġenotip ta' HCV	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Il-Ġenotipi Kollha	16 %	41 %	47 %
Ġenotip 1	9 %	29 %	33 %
Ġenotip 1 ≤ 2 miljun kopja/mL	25 %	33 %	45 %
Ġenotip 1 > 2 miljun kopja/mL	3 %	27 %	29 %
Ġenotip 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MIU 3 darbiet fil-ġimgħa)

I/R IntronA (3 MIU 3 darbiet fil-ġimgħa) + ribavirin (1,000/1,200 mg/jum)

Pazjenti koinfettati b'HCV/HIV

Saru żewġ provi f'pazjenti koinfettati b'HIV u HCV. B'mod globali, fiż-żewġ studji, il-pazjenti li rċewu IntronA flimkien ma' ribavirin, kellhom anqas ċans li jirrispondu minn pazjenti li rċewu interferon alfa-2b pegilat flimkien ma' ribavirin. Ir-rispons għall-kura f'dawn iż-żewġ provi qed jidher f'**Tabella 4**. Studju 1 (RIBAVIC; P01017) kien studju li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, multicentriku li ingaġġa 412-il pazjent adult li ma kinux ingħataw kura fil-passat b'epatite Ċ kronika li kienu koinfettati b'HIV. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu jew interferon alfa-2b pegilat (1.5 µg/kg/ġimgħa) flimkien ma' ribavirin (800 mg/jum) jew inkella IntronA (3 MIU TIW) flimkien ma' ribavirin (800 mg/jum) għal 48 ġimgħa b'perjodu ta' follow-up ta' 6 xhur. Studju 2 (P02080) kien studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, b'ċentru wiehed li rreġistra 95 pazjent adult li ma kinux ingħataw kura fil-passat, b'epatite Ċ kronika li kienu koinfettati b'HIV. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali sabiex jirċievu interferon alfa-2b pegilat (100 jew 150 µg/ġimgħa skont il-piż) flimkien ma' ribavirin (800-1,200 mg/jum skont il-piż) jew IntronA (3 MIU TIW) flimkien ma' ribavirin (800 mg-1,200 mg/jum skont il-piż). It-terapija damet 48 ġimgħa b'perjodu ta' follow-up ta' 6 xhur hlief għall-pazjenti li kienu infettati b'ġenotipi 2 jew 3 u ammont virali ta' $< 800,000$ IU/mL (Amplicor) li kienu kkurati għal 24 ġimgħa b'perjodu ta' 6 xhur follow-up.

Tabella 4 Rispons viroloġiku sostnut ibbażat fuq il-ġenotip wara IntronA f'kombinazzjoni ma' ribavirin kontra interferon alfa-2b pegilat flimkien ma' ribavirin f'pazjenti koinfettati b'HCV/HIV						
	Studju 1¹			Studju 2²		
	interferon alfa-2b pegilat (1.5 µg/kg/ġimgħa) + ribavirin (800 mg)	IntronA (3 MIU TIW) + ribavirin (800 mg)	Valur p ^a	interferon alfa-2b pegilat (100 jew 150 ^c µg/ġimgħa) + ribavirin (800-1,200 mg) ^d	IntronA (3 MIU TIW) + ribavirin (800-1,200 mg) ^d	Valur p ^b
Kollha	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0.047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0.017
Ġenotip 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0.006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0.007
Ġenotip 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0.88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0.730

MIU = miljun unità internazzjonali; TIW = tliet darbiet fil-ġimgħa.

a: valur p ibbażat fuq test *Cochran-Mantel Haenszel Chi square*.

b: valur p ibbażat fuq it-test *chi-square*.

c: individwi < 75 kg irċiew 100 µg/ġimgħa ta' interferon alfa-2b pegilat u individwi ≥ 75 kg irċiew 150 µg/ġimgħa ta' interferon alfa-2b pegilat.

d: dożi ta' ribavirin kien 800 mg għal pazjenti < 60 kg, 1,000 mg għal pazjenti li jżnu 60-75 kg, u 1,200 mg għal pazjenti li jżnu > 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.

Pazjenti li jirkadu

Total ta' 345 pazjent ta' interferon alpha li rkadew kienu kkurati f'żewġ provi kliniċi b'monoterapija ta' IntronA jew flimkien ma' ribavirin. F'dawn il-pazjenti, iż-żieda ta' ribavirin ma' IntronA żiedet b'sa 10 darbiet l-effettività ta' IntronA użat wahdu fil-kura ta' epatite Ċ kronika (48.6 % vs. 4.7 %). Dan it-titjib fl-effikaċja kien jinkludi t-tnaqqis ta' HCV fis-serum (< 100 kopja/mL bil-PCR), titjib fl-infjammazzjoni epatika, u normalizzazzjoni tal-ALT, u kien sostnut meta tkejjel 6 xhur wara t-tmiem tal-kura.

Dejta dwar l-effikaċja fit-tul ta' żmien

Fi studju kbir, 1,071 pazjent ġew irregistrati wara kura fi studju b'interferon alfa-2b mhux pegilat jew b'interferon alfa-2b mhux pegilat/ribavirin sabiex jiġi evalwat kemm idum ir-rispons viroloġiku sostnut u jiġi evalwat l-impatt ta' negattività virali kontinwa fuq ir-riżultati kliniċi. 462 pazjent lestew mill-anqas 5 snin ta' follow-up fit-tul u 12 biss minn dawk li wrew rispons sostnut minn 492 pazjent irkadew waqt dan l-istudju.

L-istima Kaplan-Meier għal rispons sostnut fuq 5 snin għall-pazjenti kollha huwa 97 % b'Intervall ta' Kunfidenza ta' 95 % ta' [95 %, 99 %].

SVR wara l-kura ta' HCV kronika b'interferon alfa-2b mhux pegilat (b'ribavirin jew minghajru) jirriżulta fi tnehhija fit-tul tal-virus li wasslet għal riżoluzzjoni tal-infezzjoni epatika u 'fejqa' kliniku minn HCV kronika. Madankollu, dan ma jipprekludix li jkun hemm avvenimenti epatiċi f'pazjenti li jkollhom ċirrozi (inkluz epatokarċinoma).

Epatite Ċ kronika fil-popolazzjoni ta' tfal u adolexxenti

Tliet provi kliniċi saru fuq tfal u adolexxenti; tnejn b'interferon standard u ribavirin u wieħed b'interferon pegilat u ribavirin. Pazjenti li rċiew IntronA ma' ribavirin kellom anqas probabbiltà li jkollhom rispons minn pazjenti li rċiew interferon pegilat alfa-2b u ribavirin.

Tfal u adolexxenti minn 3 sa 16-il sena b'epatite Ċ kronika kumpensata u HCV-RNA li jista' jitkejjel (evalwat minn laboratorju ċentrali b'assaġġ ta' RT-PCR ibbażat fuq riċerka) ġew irregistrati f'żewġ provi multiċentriċi u rċiew IntronA 3 MIU/m² 3 darbiet fil-ġimgħa ma' ribavirin 15 mg/kg kuljum

għal sena, segwiti minn 6 xhur ta' follow-up wara l-kura. Total ta' 118-il pazjent ġew irregistrati: 57 % irġiel, 80 % Kawkasi, u 78 % b'ġenotip 1, 64 % li kellhom ≤ 12 -il sena. Il-popolazzjoni rreġistrata kienet fil-parti l-kbira tikkonsisti minn tfal b'epatite Ċ ħafifa sa moderata. Fiz-żewġ provi multiċentriċi, ir-rati ta' rispons viroloġiku sostnut fit-tfal u adolexxenti kienu simili għal dawkl-adulti. Minhabba nuqqas ta' dejta f'dawn iż-żewġ provi multiċentriċi għal tfal bi progressjoni severa tal-marda, u l-potenzjal għal effetti mhux mixtieqa, il-benefiċċju/riskju tal-kombinazzjoni ta' ribavirin u interferon alfa-2b għandha tiġi kkunsidrata bl-attenzjoni f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4 u 4.8).

Sommarju tar-risultati tal-istudju qiegħed f'**Tabella 5**

Tabella 5 Rispons viroloġiku sostnut fi tfal u adolexxenti li ma kinux ikkurati qabel.	
	IntronA 3 MIU/m² 3 darbiet fil-ġimgħa ribavirin 15 mg/kg/jum
Rispons Globali ^a (n=118)	54 (46 %)*
Ġenotip 1 (n=92)	33 (36 %)*
Ġenotip 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Numru (%) ta' pazjenti

^aDefinit bħala HCV-RNA taht il-limitu li jista' jitkejjel b'assaġġ RT-PCR ibbażat fuq riċerka fl-aħħar tal-kura u waqt il-perjodu ta' follow-up

Dejta dwar l-effikaċja fuq tul ta' żmien

Fi studju follow-up li dam ta' hames snin, osservazzjonali, 97 pazjent pedjatriku b'epatite Ċ kronika kienu rreġistrati wara kura fil-provi multiċentriċi bi standard interferon. Sebghin fil-mija (68/97) tal-individwi kollha rreġistrati temmew dan l-istudju li minnhom 75 % (42/56) kellhom rispons sostnut. L-għan tal-istudju kien sabiex tiġi evalwata l-durabilità tar-rispons viroloġiku sostnut (SVR) kull sena u sabiex ikun evalwat l-impatt tan-negattività virali kontinwa fuq ir-risultati kliniċi għal pazjenti li kellhom rispons sostnut wara 24 ġimgħa ta' kura tal-kura ta' 48 ġimgħa b'interferon alfa-2b u ribavirin. L-individwi pedjatriċi kollha hlief għal wiehed baqgħu b'rispons viroloġiku sostnut waqt il-perjodu ta' follow-up fit-tul wara li temmew il-kura b'interferon alfa-2b flimkien ma' ribavirin. L-istima Kaplan-Meier għar-rispons sostnut kontinwu fuq 5 snin huwa 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] għal pazjenti pedjatriċi kkurati b'interferon alfa-2b u ribavirin. Minbarra hekk, 98 % (51/52) b'livelli ALT normali fil-ġimgħa ta' follow-up 24 żammew livelli normali ta' ALT sa l-aħħar viżta tagħhom. SVR wara kura ta' HCV kroniku b'interferon alfa-2b mhux pegilat ma' ribavirin irriżulta fi tneħħija fit-tul tal-virus li wasslet għall-fejtan tal-infezzjoni epatika u 'kura' klinika minn HCV kronika. Madankollu dan ma jipprekludix l-okkorrenza ta' avvenimenti epatiċi f'pazjenti b'ċirrozi (inkluża epatokarċinoma).

Risultati mill-prova klinika li saret b'interferon alfa-2b pegilat u ribavirin

Fi prova multiċentrika, tfal u adolexxenti 3 sa 17-il sena b'epatite Ċ kronika kumpensata u HCV-RNA li jista' jitkejjel kienu kkurati b'peginterferon alfa-2b pegilat 60 µg/m² flimkien ma' ribavirin 15 mg/kg kuljum darba fil-ġimgħa għal 24 jew 48 ġimgħa, skont il-ġenotip tal-HCV u l-ammont virali fil-linja bażi. Il-pazjenti kollha kellhom jiġu segwiti għal 24 ġimgħa wara l-kura. Total ta' 107 pazjent irċievew kura li minnhom 52 % kienu nisa, 89 % Kawkasi, 67 % b'HCV Ġenotip 1 u 63 % li kellhom < 12 -il sena. Il-popolazzjoni li ġiet irreġistrata kienet tikkonsisti l-aktar fi tfal b'epatite Ċ ħafifa sa moderata. Minhabba nuqqas ta' dejta fi tfal bi progressjoni severa tal-marda, u l-potenzjal għal effetti mhux mixtieqa, il-benefiċċju/riskju tal-kombinazzjoni ta' peginterferon alfa-2b ma' ribavirin jehtieg li jiġi kkunsidrat b'attenzjoni f'din il-popolazzjoni (ara l-SPC ta' peginterferon alfa-2b u ribavirin, sezzjoni 4.4). Ir-risultati tal-istudju jidhru fil-qosor f'**Tabella 6**.

Tabella 6 Rati ta' rispons viroloġiku sostnut ($n^{a,b}$ (%)) fi tfal u adolexxenti li ma kinux ikkurati qabel skont il-ġenotip u tul tal-kura – L-individwi kollha $n = 107$		
	24 ġimgha	48 ġimgha
Ġenotipi kollha	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Ġenotip 1	-	38/72 (53 %)
Ġenotip 2	14/15 (93 %)	-
Ġenotip 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Ġenotip 4	-	4/5 (80 %)

a: Rispons għall-kura kien definit bħala HCV-RNA li ma jistax jitkejjel wara 24 ġimgha wara l-kura, bil-limitu t'isfel li jista' jitkejjel = 125 IU/mL.

b: n = numru ta' dawkl li kellhom rispons/numru ta' individwi b'ġenotip speċifiku, u t-tul ta' kura li ġie assenjat.

c: Pazjenti b'ġenotip 3 u ammont virali baxx ($< 600,000$ IU/mL) kellhom jirċievu 24 ġimgha ta' kura filwaqt li dawkl b'ġenotip 3 u ammont virali għoli ($\geq 600,000$ IU/mL) kellhom jirċievu 48 ġimgha ta' kura.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' IntronA kienet studjata f'voluntiera b'saħħithom wara dozi waħidhom ta' 5 miljun IU/m² mogħtija taħt il-ġilda, 10 miljun IU mogħtija taħt il-ġilda, 5 miljun IU/m² mogħtija ġol-muskoli u bħala infużjoni ta' 30 minuta ġol-vina. Il-konċentrazzjonijiet medji ta' interferon fis-serum wara l-injezzjonijiet taħt il-ġilda u ġol-muskoli kienu komparabbli. Is- C_{max} intlaħqet minn tlieta sa 12-il siegħa wara d-doża l-baxxa u minn sitta sa tmien siegħat wara d-doża l-għolja. Il-half lives tal-eliminazzjoni tal-injezzjonijiet ta' interferon kienu ta' madwar sagħtejn sa tliet siegħat, u sitta sa seba' siegħat, rispettivament. Il-livelli fis-serum kienu inqas mil-limitu li jistgħu jitkejlu 16 u 24 siegħa, rispettivament, wara l-injezzjoni. Kemm l-ghoti taħt il-ġilda kif ukoll dak ġol-muskoli rriżultaw f'bijodisponibilità ta' aktar minn 100 %.

Wara l-ghoti ġol-vina, il-livelli ta' interferon fis-serum laħqu l-ogħla livell (135 sa 273 IU/mL) sat-tmien tal-infużjoni, imbagħad naqsu b'rata ftit aktar mghaġġla milli wara l-ghoti tal-prodott mediċinali taħt il-ġilda jew ġol-muskoli, u ma setghux jitkejlu aktar erba' siegħat wara l-infużjoni. Il-half life tal-eliminazzjoni kienet ta' madwar sagħtejn.

Il-livelli ta' interferon fl-awrina kienu taħt il-limitu li jista' jitkejjel wara kull waħda mit-tliet rotot tal-ghoti.

Fi provi kliniċi mmonitorjati ta' Schering-Plough, assaġġi ta' fatturi li jinnewtralizzaw interferon saru fuq kampjuni tas-serum ta' pazjenti li rċiew IntronA. Il-fatturi li jinnewtralizzaw interferon huma antikorpi li jinnewtralizzaw l-attività antivirali ta' interferon. L-inċidenza klinika ta' fatturi newtralizzanti li jżviluppaw fil-pazjenti bil-kanċer ikkurati sistemikament hi ta' 2.9 % u ta' 6.2 % fil-pazjenti b'epatite kronika. It-titres li jistgħu jitkejlu kienu baxxi kważi fil-każijiet kollha, u ma kinux assoċjati regolarment ma' telf ta' rispons jew ma' xi fenomenu awtoimmuni ieħor. F'pazjenti b'epatite, l-ebda telf ta' rispons ma' kien osservat, milli jidher minhabba t-titres baxxi.

Popolazzjoni tat-tfal u adolexxenti

Il-propjetajiet tal-farmakokinetika ta' dozi multipli għal injezzjoni ta' IntronA u kapsuli ta' ribavirin fi tfal u adolexxenti b'epatite C kronika, li kellhom bejn 5 u 16-il sena, qed jintwerew fil-qosor f'**Tabella 7**. Il-farmakokinetika ta' IntronA u ribavirin (normalizzat għad-doża) huma simili fl-adulti u tfal jew adolexxenti.

Tabella 7 Medja (% CV) tal-parametri farmakokinetiċi ta' dożi multipli għal IntronA u kapsuli ta' ribavirin meta jingħataw lil tfal jew adolexxenti b'epatite Ċ kronika		
Parametru	Ribavirin 15 mg/kg/jum bħala 2 dożi diviżi (n = 17)	IntronA 3 MIU/m ² 3 darbiet fil-gimgha (n = 54)
T _{max} (hr)	1.9 (83)	5.9 (36)
C _{max} (ng/mL)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Tneħħija apparenti L/siegħa/kg	0.27 (27)	Ma sarx

*AUC₁₂ (ng.hr/mL) għal ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/mL) għal IntronA

Trasferiment fil-fluwidu seminali

Kien studjat it-trasferiment seminali ta' ribavirin. Il-konċentrazzjoni ta' ribavirin fil-fluwidu seminali huwa madwar darbejn oghla meta mqabbel mas-serum. Madankollu, l-esponiment sistemiku għal ribavirin ta' siehba femminili wara kopulazzjoni sesswali ma' pazjent ikkurat kien stmat u jibqa' estremament limitat meta mqabbel mal-konċentrazzjoni terapewtika ta' ribavirin fil-plazma.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Għalkemm interferon hu ġeneralment rikonossut li huwa speċifiku għall-ispeċi, saru studji dwar it-tossicità fuq l-annimali. Injezzjonijiet ta' interferon alfa-2b rikombinanti uman għal sa tliet xhur ma wrew l-ebda evidenza ta' tossicità fil-ġrieden, fil-firien u fil-fniek. Dożagġ ta' kuljum ta' 20 x 10⁶ IU/kg/jum għal 3 xhur mogħtija lil xadini tar-razza cynomolgus ma kkawża l-ebda tossicità importanti. It-tossicità ntweriet fix-xadini li ngħataw 100 x 10⁶ IU/kg/jum għal 3 xhur.

Fi studji dwar l-użu ta' interferon fi primati mhux umani, anormalitajiet taċ-ċiklu mestrwali kienu osservati (ara sezzjoni 4.4).

Ir-riżultati ta' studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali jindikaw li interferon alfa-2b rikombinanti ma kienx teratoġeniku fil-firien jew fil-fniek, u lanqas ma kellu xi effett avvers fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp tal-fetu jew fuq il-kapaċità riproduttiva tal-frieħ ta' firien li rċievw il-kura. Interferon alfa-2b intwera li għandu effetti li jwasslu għal abort fil-Macaca mulatta (xadini tar-razza rhesus) b'doża ta' 90 u 180 darba iktar minn dik rakkomandata ta' 2 miljun IU/m² ġol-muskoli jew taħt il-ġilda. L-abortion kien osservat fil-kategoriji kollha tad-dożi (7.5 miljun, 15-il miljun u 30 miljun IU/kg), u kien statistikament sinifikanti meta mqabbel mal-kontroll fil-gruppi tad-doża medja u ta' dik għolja (li tikkorrispondi għal 90 u 180 darba tad-doża rakkomandata ta' 2 miljun IU/m² ġol-muskoli jew taħt il-ġilda). Dożi għoljin ta' forom oħra ta' interferoni alpha u beta huma magħrufa li jipproduċu effetti relatati mad-doża li jwaqqfu l-ovulazzjoni u li jwasslu għal abort fix-xadini tar-razza rhesus.

Studji dwar il-mutaġenicità b'interferon alfa-2b ma wrew ebda avvenimenti avversi.

IntronA ma' ribavirin

Ma sarux studji f'annimali ġuvenili sabiex jiġu eżaminati l-effetti tal-kura b'interferon alfa-2b fuq it-tkabbir, żvilupp, maturazzjoni sesswali, u mġiba. Riżultati ta' qabel l-użu kliniku dwar it-tossicità wrew tnaqqis żgħir, relatat mad-doża, fit-tkabbir ġenerali ta' firien tat-twelid li ingħataw doża ta' ribavirin (ara sezzjoni 5.3 tal-SPC ta' Rebetol jekk IntronA ikun ser jingħata ma' ribavirin).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Disodium phosphate anhydrous
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate
Edetate disodium

Sodium chloride
M-cresol
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibilitajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet dawk imsemmija f' sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Wara li jinfetah il-kontenitur għall-ewwel darba: L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu intweriet għal 28 jum f' 2°C – 8°C.

Mil-lat mikrobijologiku, ladarba jinfetah, il-prodott jista' jinħażen għal massimu ta' 28 jum f' 2°C - 8°C. Meta jinħażen għal perijodi u kundizzjonijiet differenti tkun ir-responsabbiltà ta' min qed jużah.

Fil-perjodu ta' qabel ma jiskadi, għal skopijiet ta' trasport, is-soluzzjoni tista' tinżamm f' temperatura ta' 25°C jew anqas għal perjodu ta' mhux aktar minn sebat ijiem qabel l-użu. IntronA jista' jitpoġġa lura fil-frigġ fi kwalunkwe hin f' dawn is-sebat ijiem. Jekk il-prodott ma jintużax matul dawn is-sebat ijiem, dan għandu jintrema.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friza.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara l-ewwel ftuħ tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Soluzzjoni ta' 2.5 mL (li tikkorrispondi għal 25 MIU) miżmuma f' kunjett b' doża waħda (ħgieġ ta' tip I) b' tapp (lasktu tal-halobutyl) f' sigill flip-off (aluminju) b' bonnet (polypropylene).

IntronA jiġi b'ħala:

- Pakkett ta' 1 kunjett
- Pakkett ta' 1 kunjett, 6 siringi għall-injezzjoni ta' 1 mL, 6 labar tal-injezzjoni u 12-il tadjara għat-tindif
- Pakkett ta' 1 kunjett, 6 siringi għall-injezzjoni b' labra mwahħla u b' apparat ta' protezzjoni tal-labra ta' 1 mL u 12-il tadjara għat-tindif
- Pakkett ta' 2 kunjetti
- Pakkett ta' 2 kunjetti, 12-il siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 12-il labra għall-injezzjoni u 24 tadjara għat-tindif
- Pakkett ta' 2 kunjetti, 12-il siringa għall-injezzjoni b' labra mwahħla u b' apparat ta' protezzjoni tal-labra ta' 1 mL u 24 tadjara għat-tindif
- Pakkett ta' 12-il kunjett
- Pakkett ta' 12-il kunjett, 72 siringa tal-injezzjoni ta' 1 mL, 72 labra għall-injezzjoni u 144 tadjara għat-tindif
- Pakkett ta' 12-il kunjett, 72 siringa tal-injezzjoni b' labra mwahħla u b' apparat ta' protezzjoni tal-labra ta' 1 mL u 144 tadjara għat-tindif

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Mhux il-forom kollha tad-dożi u qawwiet huma adattati għal xi indikazzjonijiet. Jekk jogħġbok kun żgur li tagħżel il-forma tad-doża u qawwa adattati.

IntronA, soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni, jista' jkun injettat immedjatement wara li jingibdu d-dożi adattati mill-kunjett b'siringa tal-injezzjoni sterili.

Istruzzjonijiet dettaljati dwar l-użu għal taht il-ġilda tal-prodott huma pprovduti mal-fuljett ta' tagħrif (irreferi għal "Kif tinjetta lilek innifsek b'IntronA").

Preparazzjoni ta' IntronA għal infużjoni fil-vini: L-infużjoni għandha tkun ippreparata immedjatement qabel l-użu. Jista' jintuża kull daqs ta' kunjett biex titkejjel id-doża meħtieġa; madankollu, il-koncentrazzjoni finali ta' interferon fis-soluzzjoni ta' sodium chloride ma' tistax tkun inqas minn 0.3 miljun IU/mL. Id-doża adattata ta' IntronA tingħbed mill-kunjett/i, tiżdied ma' 50 mL ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride soluzzjoni għall-injezzjoni f'borża tal-PVC jew fi flixkun tal-ħġieġ għall-użu ġol-vini, u tingħata fuq medda ta' 20 minuta.

L-ebda prodott mediċinali ieħor m'għandu jingħata fl-istess hin mal-infużjoni ta' IntronA.

Bhal fil-każ tal-prodotti mediċinali parenterali kollha, IntronA, soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni, għandha tiġi eżaminata għal xi frak u għal tibdil fil-kulur qabel tingħata. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara u bla kulur.

Kwalunkwe prodott mediċinali li ma jintużax għandu jintrema wara li titwaqqaf id-doża kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 9 ta' Marzu 2000
Data tal-aħħar tiġdid: 9 ta' Marzu 2010

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNESS II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Brinny)
Brinny
Innishannon
Co. Cork
L-Irlanda

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott.

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Il-Belġju

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

IntronA 3 miljun IU/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni
interferon alfa-2b

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunnett wiehed fih 3 miljun IU ta' interferon alfa-2b f' soluzzjoni ta' 0.5 mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sustanzi mhux attivi: disodium phosphate anhydrous, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, edetate disodium, sodium chloride, m-cresol, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

3 miljun IU/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

1 kunnett b'doża wahda

1 kunnett b'doża wahda, 1 siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 1 labra għall-injezzjoni u 1 tajjara għat-tindif

6 kunjetti b'doża wahda, 6 siringi għall-injezzjoni ta' 1 mL, 6 labar għall-injezzjoni u 6 tajjar għat-tindif

12-il kunnett b'doża wahda, 12-il siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 12-il labra għall-injezzjoni u 12-il tajjara għat-tindif

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht il-gilda jew użu għal gol-vini.

Iddilwixxi qabel l-użu gol-vini.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

Wara li tingħbed id-doża, kwalunkwe soluzzjoni li jifdal għandha tintrema.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/99/127/011 1 kunjett b'doża waħda

EU/1/99/127/012 1 kunjett b'doża waħda, 1 siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 1 labra għall-injezzjoni u 1 tajjara għall-injezzjoni

EU/1/99/127/013 6 kunjetti b'doża waħda, 6 siringi għall-injezzjoni ta' 1 mL, 6 labar għall-injezzjoni u 6 tajjariet għat-tindif

EU/1/99/127/014 12-il kunjett b'doża waħda, 12-il siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 12-il labra għall-injezzjoni u 12-il tajjara għat-tindif

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

IntronA 3 MIU

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**Tikketta tal-kunjett****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

IntronA 3 miljun IU/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni
Interferon alfa-2b
SC/IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

3 miljun IU/0.5 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

IntronA 5 miljun IU/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni
interferon alfa-2b

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunnett wiehed fih 5 miljun IU ta' interferon alfa-2b f' soluzzjoni ta' 0.5 mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sustanzi mhux attivi: disodium phosphate anhydrous, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, edetate disodium, sodium chloride, m-cresol, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

5 miljun IU/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

1 kunnett b'doża wahda

1 kunnett b'doża wahda, 1 siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 1 labra għall-injezzjoni u 1 tajjara għat-tindif

6 kunjetti b'doża wahda, 6 siringi għall-injezzjoni ta' 1 mL, 6 labar għall-injezzjoni u 6 tajjar għat-tindif

12-il kunnett b'doża wahda, 12-il siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 12-il labra għall-injezzjoni u 12-il tajjara għat-tindif

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht il-gilda jew użu għal gol-vini.

Iddilwixxi qabel l-użu gol-vini.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

Wara li tingħbed id-doża, kwalunkwe soluzzjoni li jifdal għandha tintrema.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/99/127/015 1 kunjett b'doża waħda
EU/1/99/127/016 1 kunjett b'doża waħda, 1 siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 1 labra għall-injezzjoni u 1 tajjara għall-injezzjoni
EU/1/99/127/017 6 kunjetti b'doża waħda, 6 siringi għall-injezzjoni ta' 1 mL, 6 labar għall-injezzjoni u 6 tajjariet għat-tindif
EU/1/99/127/018 12-il kunjett b'doża waħda, 12-il siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 12-il labra għall-injezzjoni u 12-il tajjara għat-tindif

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

IntronA 5 MIU

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGħAR EWLENIN**Tikketta tal-kunjett****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

IntronA 5 miljun IU/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni
Interferon alfa-2b
SC/IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

5 miljun IU/0.5 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

IntronA 10 miljun IU/mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni
interferon alfa-2b

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunnett wiehed fih 10 miljun IU ta' interferon alfa-2b f' soluzzjoni ta' 1 mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sustanzi mhux attivi: disodium phosphate anhydrous, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, edetate disodium, sodium chloride, m-cresol, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 miljun IU/mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

1 kunjett b' doża wahda

1 kunjett b' doża wahda, 1 siringa għall-injezzjoni ta' 2 mL, 1 labra għall-injezzjoni u 1 tajjara għat-tindif

6 kunjetti b' doża wahda, 6 siringi għall-injezzjoni ta' 2 mL, 6 labar għall-injezzjoni u 6 tajjar għat-tindif

12-il kunjett b' doża wahda, 12-il siringa għall-injezzjoni ta' 2 mL, 12-il labra għall-injezzjoni u 12-il tajjara għat-tindif

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht il-gilda jew użu għal gol-vini.

Iddilwixxi qabel l-użu gol-vini.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

Wara li tingħbed id-doża, kwalunkwe soluzzjoni li jifdal għandha tintrema.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/99/127/019 1 kunjett 1 b'doża waħda

EU/1/99/127/020 1 kunjett b'doża waħda, 1 siringa għall-injezzjoni ta' 2 mL, 1 labra għall-injezzjoni u 1tadjara għall-injezzjoni

EU/1/99/127/021 6 kunjetti b'doża waħda, 6 siringi għall-injezzjoni ta' 2 mL, 6 labar għall-injezzjoni u 6 tadjariet għat-tindif

EU/1/99/127/022 12-il kunjett b'doża waħda, 12-il siringa għall-injezzjoni ta' 2 mL, 12-il labra għall-injezzjoni u 12-il tadjara għat-tindif

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

IntronA 10 MIU

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGħAR EWLENIN**Tikketta tal-kunjett****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

IntronA 10 miljun IU/mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni
Interferon alfa-2b
SC/IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

10 miljun IU/1 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

IntronA 18-il miljun IU/3 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni
interferon alfa-2b

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunnett wiehed fih 18-il miljun IU ta' interferon alfa-2b f' soluzzjoni ta' 3 mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sustanzi mhux attivi: disodium phosphate anhydrous, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, edetate disodium, sodium chloride, m-cresol, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

18-il miljun IU/3 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

1 kunnett 1 b' hafna dozi

1 kunnett 1 b' hafna dozi, 6 siringi għall-injezzjoni ta' 1 mL, 6 labar għall-injezzjoni u 12-il tajjara għat-tindif

1 kunnett b' hafna dozi, 6 siringi għall-injezzjoni b' labra mqabbda u apparat ta' protezzjoni tal-labra ta' 1 mL u 12-il tajjara għat-tindif

2 kunjetti b' hafna dozi

2 kunjetti b' hafna dozi, 12-il siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 12-il labra għall-injezzjoni u 24 tajjara għat-tindif

2 kunjetti b' hafna dozi, 12-il siringa għall-injezzjoni b' labra mqabbda u apparat ta' protezzjoni tal-labra ta' 1 mL u 24 tajjara għat-tindif

12-il kunnett b' hafna dozi

12-il kunnett b' hafna dozi, 72 siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 72 labra għall-injezzjoni u 144 tajjara għat-tindif

12-il kunnett b' hafna dozi, 72 siringa għall-injezzjoni b' labra mqabbda u apparat ta' protezzjoni tal-labra ta' 1 mL u 144 tajjara għat-tindif

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht il-gilda jew użu għal gol-vini.

Iddilwixxi qabel l-użu gol-vini.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/99/127/023 1 kunjett 1 b'hafna dozi
EU/1/99/127/024 1 kunjett 1 b'hafna dozi, 6 siringi għall-injezzjoni ta' 1 mL, 6 labar għall-injezzjoni u 12-il tadjara għall-injezzjoni
EU/1/99/127/045 1 kunjett b'hafna dozi, 6 siringi għall-injezzjoni b'labra mqabbda u apparat ta' protezzjoni tal-labra ta' 1 mL u 12-il tadjara għat-tindif
EU/1/99/127/025 2 kunjetti b'hafna dozi
EU/1/99/127/041 2 kunjetti b'hafna dozi, 12-il siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 12-il labra għall-injezzjoni u 24 tadjara għall-injezzjoni
EU/1/99/127/046 2 kunjetti b'hafna dozi, 12-il siringa għall-injezzjoni b'labra mqabbda u apparat ta' protezzjoni tal-labra ta' 1 mL u 24 tadjara għat-tindif
EU/1/99/127/026 12-il kunjett b'hafna dozi
EU/1/99/127/042 12-il kunjett b'hafna dozi, 72 siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 72 labra għall-injezzjoni u 144 tadjara għall-injezzjoni
EU/1/99/127/046 12-il kunjett b'hafna dozi, 72 siringa għall-injezzjoni b'labra mqabbda u apparat ta' protezzjoni tal-labra ta' 1 mL u 144 tadjara għat-tindif

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

IntronA 18 MIU

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D
--

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGħAR EWLENIN**Tikketta tal-kunjett****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

IntronA 18 miljun IU/3 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni
Interferon alfa-2b
SC/IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

18-il miljun IU/3 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

IntronA 25 miljun IU/2.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni
interferon alfa-2b

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunnett wiehed fih 25 miljun IU ta' interferon alfa-2b f' soluzzjoni ta' 2.5 mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sustanzi mhux attivi: disodium phosphate anhydrous, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, edetate disodium, sodium chloride, m-cresol, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

25 miljun IU/2.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni

1 kunjett 1 b'hafna dozi

1 kunjett 1 b'hafna dozi, 6 siringi għall-injezzjoni ta' 1 mL, 6 labar għall-injezzjoni u 12-il tajjara għat-tindif

1 kunjett b'hafna dozi, 6 siringi għall-injezzjoni b'labra mqabbda u apparat ta' protezzjoni tal-labra ta' 1 mL u 12-il tajjara għat-tindif

1 kunjett b'hafna dozi, 6 siringi għall-injezzjoni b'labra mqabbda ta' mL u 12-il tajjara għat-tindif

2 kunjetti b'hafna dozi

2 kunjetti b'hafna dozi, 12-il siringa għall-injezzjoni, 12-il labra għall-injezzjoniu 24 tajjara għat-tindif

2 kunjetti b'hafna dozi, 12-il siringa għall-injezzjoni b'labra mqabbda u apparat ta' protezzjoni tal-labra ta' 1 mL u 24 tajjara għat-tindif

2 kunjetti b'hafna dozi, 12-il siringa għall-injezzjoni b'labra mqabbda ta' 1 mL u 24 tajjara għat-tindif

12-il kunjett b'hafna dozi

12-il kunjett b'hafna dozi, 72 siringa għall-injezzjoni, 72 labra għall-injezzjonijiet u 144 tajjara għat-tindif

12-il kunjett b'hafna dozi, 72 siringa għall-injezzjoni b'labra mqabbda u apparat ta' protezzjoni tal-labra ta' 1 mL u 144 tajjara għat-tindif

12-il kunjett b'hafna dozi, 72 siringa għall-injezzjoni b'labra mqabbda ta' 1 mL u 144 tajjara għat-tindif

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taħt il-gilda jew użu għal gol-vini.

Iddilwixxi qabel l-użu gol-vini.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ. Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

EU/1/99/127/027 1 kunjett b'hafna dozi
EU/1/99/127/028 1 kunjett b'hafna dozi, 6 siringi għall-injezzjoni, 6 labar għall-injezzjoni u 12-il tajjara għall-injezzjoni
EU/1/99/127/048 1 kunjett b'hafna dozi, 6 siringi għall-injezzjoni b'labra mqabbda u apparat ta' protezzjoni tal-labra ta' 1 mL u 12-il tajjara għat-tindif
EU/1/99/127/051 1 kunjett b'hafna dozi, 6 siringi għall-injezzjoni b'labra mqabbda ta' 1 mL u 12-il tajjara għat-tindif
EU/1/99/127/029 2 kunjetti b'hafna dozi
EU/1/99/127/043 2 kunjetti b'hafna dozi, 12-il siringa għall-injezzjoni, 12-il labra għall-injezzjoni u 24 tajjara għall-injezzjoni
EU/1/99/127/049 2 kunjetti b'hafna dozi, 12-il siringa għall-injezzjoni b'labra mqabbda u apparat ta' protezzjoni tal-labra ta' 1 mL u 24 tajjara għat-tindif
EU/1/99/127/052 2 kunjetti b'hafna dozi, 12-il siringa għall-injezzjoni b'labra mqabbda ta' 1 mL u 24 tajjara għat-tindif
EU/1/99/127/030 12-il kunjett b'hafna dozi
EU/1/99/127/044 12-il kunjett b'hafna dozi, 72 siringa għall-injezzjoni, 72 labra għall-injezzjoni u 144 tajjara għall-injezzjoni
EU/1/99/127/050 12-il kunjett b'hafna dozi, 72 siringa għall-injezzjoni b'labra mqabbda u apparat ta' protezzjoni tal-labra ta' 1 mL u 144 tajjara għat-tindif
EU/1/99/127/053 12-il kunjett b'hafna dozi, 72 siringa għall-injezzjoni b'labra mqabbda ta' 1 mL u 144 tajjara għat-tindif

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

IntronA 25 MIU

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGħAR EWLENIN**Tikketta tal-kunjett****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

IntronA 25 miljun IU/2.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni
Interferon alfa-2b
SC/IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

25 miljun IU/2.5 mL

6. OHRAJN

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

IntronA 3 miljun IU/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni interferon alfa-2b

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum IntronA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża IntronA
3. Kif għandek tuża IntronA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen IntronA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum IntronA u għalxiex jintuża

IntronA (interferon alfa-2b) jibdel ir-rispons tas-sistema immuni tal-ġisem biex jgħin fil-ġlieda kontra l-infezzjonijiet u l-mard sever.

IntronA huwa użat f'pazjenti adulti biex jikkura ċerti kundizzjonijiet li jaffettwaw lid-demm, mudullun tal-ghadam, glandoli limfatiċi, jew il-ġilda u jistgħu jestendu għal ġol-ġisem. Inkluzi hemm il-lewkimja tal-*hairy cell*, lewkimja tal-mudullun kronika, majeloma multipla, limfoma follikulari, tumor karċinojde u melanoma malinna.

IntronA huwa użat ukoll f'pazjenti adulti għall-kura ta' epatite B jew Ċ kronika, li huma infezzjonijiet virali tal-fwied.

IntronA jintuża flimkien ma' ribavirin fi tfal minn 3 snin 'il fuq u adolexxenti li qabel kellhom epatite Ċ li ma kinitx ikkurata.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża IntronA

Tużax IntronA

- jekk inti allergiku/a għal interferon jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek mard sever tal-qalb.
- jekk għandek funzjoni tal-kliewi jew tal-fwied batuta.
- jekk għandek mard avanzat dikumpensat (mhux ikkontrollat) tal-fwied.
- jekk għandek epatite u jekk dan l-aħħar kont ikkurat b'medicini li jrazznu s-sistema immuni (barra kura fuq perjodu qasir ta' żmien bil-medicina tat-tip cortisone).
- jekk għandek storja medika ta' aċċessjonijiet (konvulżjoni)
- jekk għandek storja medika ta' mard awtoimmuni, jew jekk għamilt trapjant ta' xi organu u qed tiehu medicina li trazzanlek is-sistema immuni (is-sistema immuni tgħin biex tippoteġik minn infezzjonijiet).
- jekk għandek mard tat-tirojde li mhux ikkontrollat sew.
- jekk qed tingħata kura b'telbivudine (ara sezzjoni "Medicini oħra u IntronA").

Tfal u adolexxenti:

- jekk kellek problemi tas-sistema nervuża jew mentali, bħal dipressjoni severa jew ħsibijiet dwar suwiċidju.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek qabel tuża IntronA

- jekk inti tqila jew jekk qed tippjana li toħroġ tqila (ara sezzjoni “Tqala u treddigh”).
- jekk kellek problemi tas-sistema nervuża jew mentali. L-użu ta’ interferon alfa-2b fi tfal u adolexxenti b’mod mard jew storja medika ta’ kunidzzjonijiet psikjatriċi huwa kontraindikata (ara sezzjoni “Tużax IntronA”).
- jekk qatt kellek dipressjoni jew tiżviluppa sintomi assoċjati mad-dipressjoni (eż. thossok imdejjaq, swied ta’ qalb, eċċ) waqt li tkun qed tieħu kura b’IntronA (ara sezzjoni 4 “Effetti sekondarji possibbli”).
- jekk għandek il-psorjasi, din tista’ tmur għall-aġġar waqt il-kura b’IntronA.
- meta tirċievi IntronA, jista’ temporanjament ikollok riskju akbar li taqbdet infezzjoni. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk taħseb li se taqbdet infezzjoni.
- jekk tiżviluppa sintomi assoċjati ma’ rih jew ma’ infezzjoni oħra respiratorja, bħal deni, sogħla jew kwalunkwe diffikultà biex tieħu n-nifs, għid lit-tabib tiegħek.
- jekk tinnota ħruġ tad-demm jew tbenġil mhux tas-soltu, iċċekkja mat-tabib tiegħek immedjatement.
- jekk tiżviluppa sintomi ta’ reazzjoni allergika severa (bħal ma huma diffikultà fin-nifs, tharhir, jew urtikarja) waqt li tkun fuq din il-medicina, fittex għajnuna medika immedjatement.
- jekk qiegħed tkun ikkurat ukoll għall-HIV (ara sezzjoni “Medicini oħra u IntronA”).
- jekk għandek infezzjoni bħalissa jew kellek infezzjoni qabel bil-virus tal-epatite B, peress li t-tabib tiegħek jista’ jkun jixtieq jissorvelja aktar mill-qrib.
- jekk irċevejt trapjant ta’ organu, jew kilwa jew fwied, il-kura b’interferon tista’ żżid ir-riskju ta’ rifjut tal-organu. Aċċerta ruhek li tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Disturbi tas-sniien jew tal-ħanek, li jistgħu jwasslu għal telf tas-sniien, kienu rrapportati f’pazjenti li kienu qed jirċievu IntronA u ribavirin f’terapija kombinata. Minbarra hekk, halq xott jista’ jkollu effett li jagħmel ħsara lis-sniien u l-membrani tal-ħalq waqt kura fit-tul bil-kombinazzjoni ta’ IntronA ma’ ribavirin. Għandek taħsel snienek sew darba kull jum u tmur għal eżamijiet tas-sniien b’mod regolari. Minbarra hekk, xi pazjenti jistgħu jirremettu. Jekk ikollok din ir-reazzjoni, aċċerta ruhek li taħsel ħalqek sew wara.

Għid lit-tabib tiegħek jekk xi darba kellek attakk tal-qalb jew problema f’qalbek; jekk għandek storja medika ta’ irregolaritajiet tan-nifs jew pulmonite, problemi bit-tagħqid tad-demm, kundizzjoni tal-fwied, problemi tat-tirojda, dijabete jew pressjoni għolja jew baxxa.

Għid lit-tabib tiegħek jekk xi darba rċevejt kura għal dipressjoni jew għal kwalunkwe disturbi psikjatriċi oħra; konfużjoni; tintilef minn sensik, ħsibijiet ta’ suwiċidju jew ippruvajt tagħmel suwiċidju, jew għandek storja ta’ abbuż ta’ sustanzi/drogi (eż., alkohol jew droga) fil-passat.

Kun żgħur li għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu l-medicina tal-ħxejjex Ċiniża shosaikoto.

Medicini oħra u IntronA

IntronA se jżid mal-effetti tas-sustanzi li jbaxxulek ir-ritmu tas-sistema nervuża, u dan jista’ jgħadd in-nagħas. Għalhekk, iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek dwar li tixrob xorb alkoħoliku, jew li tieħu pilloli tal-irqad, kalmanti jew medicini qawwija għal kontra l-uġiġ.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu theophylline jew aminophylline għall-ażżma, u dwar il-medicini l-oħrajn kollha li qed tieħu, jew li ħadt dan l-aħħar, anki jekk dawn ma kellhomx riċetta tat-tabib, billi d-doża ta’ xi medicini tista’ tkun teħtieġ aġġustament waqt il-kura tiegħek b’IntronA.

Pazjenti li għandhom ukoll infezzjoni tal-HIV: Aċidożi lattika u funzjoni tal-fwied li teħżien huma effetti sekondarji assoċjati ma’ Terapija AntiRetrovirali Attiva Ħafna (HAART), li hija kura għall-HIV. Jekk qed tirċievi HAART, iż-żieda ta’ IntronA u ribavirin jistgħu jżidulek ir-riskju ta’ aċidożi

lattika u ta' kollass tal-fwied. It-tabib tiegħek se jimmonitorjak għal sinjali u sintomi ta' dawn il-kundizzjonijiet (Jekk jogħġbok kun ċert li taqra wkoll il-Fuljett ta' Tagħrif ta' ribavirin). Minbarra hekk, pazjenti kkurati b'terapija kombinata ta' IntronA u ribavirin u zidovudine jistgħu jkunu f'riskju miżjud li jiżviluppaw anemija (numru baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm).

Jekk tiehu telbivudine ma' interferon alfa-2a pegilat jew kwalunkwe tip ta' prodott interferon li jista' jingħata b'injezzjoni, ir-riskju tiegħek li tiżviluppa newropatija periferali (tnemnim, tingiż u/jew sensazzjonijiet ta' ħruq fid-dirgħajn u/jew riġlejn) ikun ogħla. Dawn l-avvenimenti jistgħu jkunu wkoll aktar severi. Għalhekk, il-kombinazzjoni ta' IntronA ma' telbivudine hija kontraindikata.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew haadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

IntronA ma' ikel, xorb u alkohol

Meta tkun qed tiġi kkurat b'IntronA, it-tabib tiegħek jista' jkun iridek tixrob fluwidi addizzjonali sabiex jevita li jkollok pressjoni baxxa.

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel ma tiehu din il-mediċina. L-effett fuq it-tqala fil-bniedem mhuwiex magħruf. Jekk jordnawlek IntronA flimkien ma' ribavirin, ribavirin jista' jagħmel ħsara kbira lit-tarbija mhux imwielta, għalhekk kemm pazjenti nisa kif ukoll riġiel iridu jieħdu prekawzjonijiet speċjali fl-attività sesswali tagħhom jekk tkun tista' sseħħ tqala.

- jekk int **tfajla** jew **mara** li jista' jkollok it-tfal, irid ikollok test negattiv għat-tqala qabel il-kura, kull xahar waqt il-kura, u għal 4 xhur wara li l-kura titwaqqaf. Int trid tuża kontraċettiv effettiv waqt iż-żmien li tkun qed tiehu ribavirin u għal 4 xhur wara li titwaqqaf il-kura. Dan jista' jkun diskuss mat-tabib tiegħek.
- jekk int **raġel** li qed tiehu ribavirin, m'għandux ikollok attività sesswali ma' mara tqila hlief jekk ma tużax kondom. Dan inaqqas iċ-ċans li ribavirin jithalla fil-ġisem tal-mara. Jekk seħbitek mhijiex tqila bħalissa, iżda jista' jkollha t-tfal, għandha tagħmel test tat-tqala kull xahar waqt il-kura u għas-7 xhur wara li l-kura titwaqqaf. Dan jista' jkun diskuss mat-tabib tiegħek. Jekk int pazjent raġel, int jew seħbitek għandkom tużaw kontraċezzjoni effettiva matul iż-żmien li tkun qed tiehu ribavirin u għal 7 xhur wara li l-kura titwaqqaf. Dan jista' jkun diskuss mat-tabib tiegħek.

Mhux magħruf jekk din il-mediċina hi preżenti fil-halib tal-mara. Għalhekk, m'għandekx tredda' tarbija jekk tkun qed tiehu IntronA. F'terapija kombinata ma' ribavirin, agħti każ tat-tagħrif rispettiv tal-prodotti mediċinali li fihom ribavirin.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk jaqbdex in-nghas, għeja, jew konfużjoni meta tuża din il-mediċina.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) kull 0.5 mL, i.e., jista' jitqies "mingħajr sodium".

3. Kif għandek tuża IntronA

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. It-tabib tiegħek ordnalek IntronA speċifikament għalik u għall-kondizzjoni li għandek bħalissa; thalli lil ebda persuna oħra tuża din il-mediċina.

It-tabib tiegħek iddeċieda dwar id-dożaġġ preċiż ta' IntronA li għandek tiehu skont il-htigijiet individwali tiegħek. Id-dożaġġ se jvarja skont il-marda li qed tkun ittrattata.

Jekk qed tinjetta IntronA inti stess, jekk jogħġbok kun ċert li d-doża li kienet preskritta għalik hi pprovduta b'mod ċar mal-pakkett tal-medicina li tircievi. Dożaġġi li għandhom jinghataw 3 darbiet fil-gimgha l-ahjar li jinghataw huwa kull jumejn.

Id-doži normali tal-bidu għal kull kundizzjoni huma dawn li ġejjin; madankollu, id-doži individwali jistgħu jvarjaw, u t-tabib jista' jibdillek id-doża skont il-htigijiet partikulari tiegħek:

Epatite B kronika: 5 sa 10 miljun IU 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

Epatite Ċ kronika: *Adulti* - 3 miljun IU 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda flimkien ma' ribavirin jew wahdu. *Tfal li għandhom 3 snin jew akbar u adolexxenti* – 3 miljun IU/m² 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda flimkien ma' ribavirin (Jekk jogħġbok ara wkoll il-fuljett ta' tagħrif ta' ribavirin).

Lewkimja tal-*Hairy Cell*: 2 miljun IU/m², 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

Lewkimja tal-Mudullun Kronika: 4-5 miljun IU/m² kuljum injettati taht il-gilda.

Majeloma multipla: 3 miljun IU/m², 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

Limfoma follikulari: Bħala zieda mal-kimoterapija, 5 miljun IU 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

Tumur karċinojde: 5 miljun IU, 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

Melanoma malinna, terapija ta' induzzjoni: 20 miljun IU/m² gol-vini, mogħtija kuljum għal 5 ijiem fil-gimgha għal perjodu ta' 4 gimghat. Kura ta' manteniment: 10 miljun IU/m², 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża differenti ta' IntronA, wahdu jew flimkien ma' medicini ohra (eż., cytarabine, ribavirin). Jekk jagħtik riċetta għal IntronA li tinkludi magħha medicina ohra, jekk jogħġbok irreferi wkoll għall-Fuljett ta' Tagħrif tal-medicina l-ohra. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar l-iskeda u l-kors preċiżi tad-dożaġġ skont il-htigijiet tiegħek. Jekk ikollok l-impressjoni li l-effett ta' IntronA huwa qawwi wisq jew dgħajf wisq, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Użu taht il-gilda:

IntronA huwa normalment mahsub għall-użu taht il-gilda. Dan ifisser li IntronA ikun injettat b'labra qasira għal got-tessut bix-xaham eżatt taht il-gilda. Jekk se tinjetta din il-medicina inti stess, se tinghata istruzzjonijiet dwar kif tipprepara u dwar kif tagħti l-injezzjoni. Istruzzjonijiet dettaljati dwar l-ghoti taht il-gilda huma pprovduti ma' dan il-fuljett (ara sezzjoni "KIF TINJETTA INTRONA LILEK INNIFSEK" fit-tmiem ta' dan il-fuljett).

Infużjoni gol-vini:

L-infużjoni trid tkun ippreparata eżatt qabel l-użu. Kunjett ta' kwalunkwe daqs jista' jintuza biex ikejjel id-doża; madankollu, il-konċentrazzjoni finali ta' interferon f'soluzzjoni ta' sodium chloride ma tridx tkun inqas minn 0.3 miljun IU/mL. Id-doża adattata ta' IntronA tingħbed mill-kunjett(i), tizdied ma' 50 mL ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride soluzzjoni għall-injezzjoni f'borża tal-PVC jew flixxun tal-ħgieg għal użu għal gol-vini u mogħtija fuq medda ta' 20 minuta.

L-ebda prodott medicinali ieħor m'għandu jinghata fl-istess hin mal-infużjoni ta' IntronA.

Doża wahda ta' IntronA tinghata f'kull ġurnata skedata. IntronA jinghata jew kuljum (5 jew 7 darbiet fil-gimgha), jew tliet darbiet fil-gimgha, kull jumejn, pereżempju t-Tnejn, l-Erbgha u l-Ġimgħa. L-interferoni jistgħu jikkawżaw għeja mhux tas-soltu; jekk qed tinjetta din il-medicina inti stess, jew jekk qed tagħtiha lil tifel/tifla, użaha fil-hin tal-irqad.

Uża IntronA eżatt skont ir-riċetta tat-tabib tiegħek. Tihux dożaġġ aktar minn dak rakkomandat, u ibqa' hu IntronA għat-tul taż-żmien skont kif ordnalek it-tabib.

Jekk tuża IntronA aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek mill-aktar fis possibbli.

Jekk tinsa tiehu IntronA

Jekk qed tagħti l-kura lilek innifsek, jew jekk int qed tiehu ħsieb il-kura ta' tifel jew tifla li qed jiehu/tiehu IntronA f'kombinazzjoni ma' ribavirin, injetta d-doża rakkomandata malli tiftakar u kompli bil-kura bħas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Jekk tkun skedat li tinjetta din il-medicina kuljum, u bi żball taqbez id-doża ta' ġurnata shiha, kompli bil-kura tas-soltu fil-jum li jmiss. Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk ikun meħtieġ.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Għalkemm jistgħu ma jsehhux dawn l-effetti sekondarji kollha, jekk isehhu jistgħu jkunu jeħtieġu attenzjoni medika.

Sistema psikjatrika u sistema nervuża ċentrali:

Xi nies taqbadhom dipressjoni meta jkunu qed jieħdu IntronA wahdu jew f'kura kombinata flimkien ma' ribavirin, u f'xi każijiet kien hemm nies li kellhom ħsiebijiet li jieħdu l-hajja ta' nies oħra, ħsiebijiet dwar suwiċidju jew imġiba aggressiva (kultant diretta lejn l-oħrajn). Xi pazjenti fil-fatt ghamlu suwiċidju. Aċċerta ruhek li tfittex kura ta' emerġenza jekk tinnota li qed taqbddek dipressjoni jew qed jiġuk ħsiebijiet dwar suwiċidju jew tara xi tibdil fl-imġiba tiegħek. Jista' jagħti l-każ li tkun tixtieq tikkunsidra li titlob lil xi membru tal-familja jew ħabib tal-qalb sabiex jgħinek tinnota sinjali ta' dipressjoni jew tibdil fl-imġiba tiegħek.

Tfal u adolexxenti huma aktar suxxettibli li taqbadhom dipressjoni meta jkunu qed jiġu kkurati b'IntronA u ribavirin. Ikkuntattja lit-tabib minnufih jew fittex kura ta' emerġenza jekk tara li qed juru sintomi ta' mġiba mhux tas-soltu, iħossuhom dipressi, jew iħossu li jridu jagħmlu ħsara lilhom infushom jew lill-oħrajn.

Tkabbir u żvilupp (tfal u adolexxenti):

Waqgħat kura ta' sena b'IntronA kombinat ma' ribavirin, xi tfal u adolexxenti ma kibrux jew ma żidux fil-piż daqs kemm ikun mistenni. Xi tfal ma laħqux it-tul mistenni tagħhom fi żmien 10-12-il sena wara li temmew il-kura.

Jekk isehhu kwalunkwe mill-effetti sekondarji li ġejjin, tibqax tiehu IntronA u għid lit-tabib tiegħek immedjatament jew mur fid-dipartiment tal-emerġenza tal-eqreb spartar:

- nefha tal-idejn, ir-riġlejn, l-għekiesi, il-wieċ, ix-xufftejn, il-halq jew il-gerżuma li tista' tikkawża diffikultà biex tibla' jew biex tiehu n-nifs; urtikarja; ħass ħażin.

Dawn huma kollha effetti sekondarji serji ħafna. Jekk ikollok minnhom, jista' jkun li kellek reazzjoni allergika serja għal IntronA. Jista' jkun li teħtieġ attenzjoni medika urġenti jew li tittiehed l-isptar.

Dawn l-effetti sekondarji serji ħafna huma rari ħafna.

Iċċekkja mat-tabib tiegħek immedjatament jekk kwalunkwe wieħed minn dawn l-effetti sekondarji isehh:

- uġiġħ fis-sider jew sogħla qawwiya u persistenti; taħbit tal-qalb irregolari jew mġaħġel; qtugħ ta' nifs, konfużjoni, tbatija biex toqgħod attent, sensazzjoni ta' tnefnim jew tingiż fl-idejn jew fir-riġlejn; aċċessjoni (konvulżjonijiet); tbatija biex torqod, taħseb jew tikkonċentra; stat mentali mibdul; ħsiebijiet dwar suwiċidju, attentati ta' suwiċidju, imġiba aggressiva jew mibdula (kultant indirizzata lejn l-oħrajn); allucinazzjonijiet; uġiġħ sever fl-istonku; ippurgar iswed jew jixbah lill-qatran; demm fl-ippurgar jew fl-awrina, tinfaġġ bil-qawwi; issir isfar, livell għoli ta' zokkor fid-demm, deni jew tkexkix ta' bard li jibdwara wara ftit ġimgħat ta' kura, uġiġħ fin-naha t'isfel tad-dahar jew fil-ġenb, diffikultà biex tagħmel l-awrina, problemi fl-għajnejn jew fil-vista jew

fis-smigh, telf tas-smigh, hmura qawwija jew li twegga' jew feriti fuq il-gilda jew fuq il-membrana mukuza.

Dawn jistghu jkunu sinjal ta' effetti sekondarji serji li jistghu jehtiegu attenzjoni medika urgenti. It-tabib tieghek se jittestjalek id-demm biex jaccerta li l-ghadd tač-celluli bojod tad-demm (iç-celluli li jiggieldu lill-infezzjonijiet) u tač-celluli homor tad-demm (iç-celluli li jgorru l-hadid u l-ossignu), tal-plejtlits (iç-celluli li bihom jaghqad id-demm) u l-valuri l-ohra tal-laboratorju ikunu f'livelli accettabbli. Tnaqqis moderat li s-soltu jkun reversibbli fit-tliet elementi kollha tad-demm – celluli bojod tad-demm, celluli homor tad-demm u plejtlits, kien irrappurtat.

Fil-bidu tal-kura b'IntronA, jista' jkollok reazzjoni li tixbah lill-influenza, bid-deni, gheja, ughigh ta' ras, ughigh fil-muskoli, ughigh fil-gogi u tkexkix jew bir-roghda tal-bard. It-tabib jista' jtik parir biex tiehu paracetamol jekk tiżviluppa dawn is-sintomi.

Effetti sekondarji li jistghu jsehhu elenkati hawn taht huma migburin skont il-frekwenza li biha jsehhu:

Komuni hafna	(jaffettwaw aktar minn 1 f'10 li juzawh)
Komuni	(jaffettwaw 1 sa 10 f'100 li juzawh)
Mhux komuni	(jaffettwaw 1 sa 10 f'1,000 li juzawh)
Rari	(jaffettwaw 1 sa 10 f'10,000 li juzawh)
Rari hafna	(jaffettwa anqas minn 1 f'10,000 li juzawh)
Mhux maghruf	(frekwenza ma tistax tigi stmata mid-dejta disponibbli)

L-effetti sekondarji li ghejin kienu rrappurtati:

Effetti sekondarji rrappurtati komuni hafna:

ughigh, nefha u hmura jew hsara fil-gilda fis-sit mnejn tinghata l-infezzjoni, telf ta' xaghar, sturdament, tibdil fl-aptit, wegghat fl-istonku jew fl-addome, dijarea, tqalligh (thossok imdardar), infezzjoni virali, dipressjoni, reazzjonijiet emozzjonali ecessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata, nuqqas ta' rqad, ansjeta, gerzuma misluha u wighigh biex tibla, gheja, dehriet/treghid, deni, reazzjoni bhal tal-influenza, thossok skomdu b'mod generali, ughigh ta' ras, telf tal-piz, rimettar, irritabilita, dgħufija, tibdil fil-burdati, sogħla (kultant qawwija), qtugh ta' nifs, hakk, gilda xotta, raxx, ughigh muskolari sever f'daqqa, ughigh fil-gogi, ughigh muskolusketriku, tibdil fil-valuri tal-laboratorju inkluz tnaqqis fl-ghadd tač-celluli bojod tad-demm. Xi tfal kellhom tnaqqis fir-rata ta' tkabbir tagħhom (tul u piz).

Effetti sekondarji rrappurtati b'mod komuni:

ghatx, deidratazzjoni, pressjoni għolja, attackki tal-migranja, glandoli minfuħin, fwawar, problemi mestrwali, tnaqqis fl-aptit sesswali, problemi fil-vagina, ughigh tas-sider, ughigh fit-testikoli, problemi fil-glandola tat-tirojde, hmura fil-hanek, halq xott, il-halq jew l-ilsien jihmaru jew jinselhu, ughigh fis-sien jew disturbi fis-sien, herpes simplex (infafet tad-deni), tibdil fit-togħma, taqlib tal-istonku, dispepsija (hruq ta' stonku), stitikezza, tkabbir tal-fwied (problemi fil-fwied, kultant severi), ippurgar mahlul, tfal jagħmlu l-pipi taħthom, infjammazzjoni tas-sinuses, bronkite, ughigh fl-ghajnejn, problema fil-kanali tad-dmugh, konguntivite ("ghajn roza"), agitatazzjoni, ngħas, hmar il-lejl, problema fl-imgħiba, nervozita, imneher imblukkat jew inixxi, ghatis, nifs mgħagħel, gilda pallida jew hamra, tbengil, problema fil-gilda jew fid-dwiefer, psorjasi (gdida jew li tmur għall-agħar), zieda fl-gharaq, zieda fil-bżonn li tagħmel l-awrina, movimenti fini ta' treghid, nuqqas ta' sensitività biex thoss, artrite.

Effetti sekondarji irrappurtati b'mod mhux komuni:

infezzjoni batterjali, sensazzjoni ta' tingiz, u perikardite (infjammazzjoni tal-kisja tal-qalb).

Effetti sekondarji rrappurtati b'mod rari:

pulmonite.

Effetti sekondarji rrappurtati rari hafna:

pressjoni baxxa, wičč impaħpaħ, dijabete, bughawwiegħ fir-riglejn, ughigh fid-dahar, problemi tal-kliewi, hsara fin-nervaturi, hruq ta' demm mill-hanek, anemija aplastika. Aplasia pura tač-celluli homor, kundizzjoni fejn il-gisem ikun waqaf jew naqqas il-produzzjoni ta' celluli homor tad-demm, kienet irrappurtata. Din twassal għal anemija severa, li s-sintomi tagħha jkunu jinkludu gheja mhux tas-soltu u nuqqas ta' energija.

F'kazijiet rari hafna kienet irrappurtata sarkojdoži (marda kkaratterizzata minn deni persistenti, telf ta' piż, ġogi minfuħa u muġugħa, feriti fil-ġilda u glandoli minfuħa). Telf mis-sensi seħħ b'mod rari hafna, l-aktar f'pazjenti anzjani li ngħataw doži għoljin. Kazijiet ta' puplesija (avvenimenti ċerebrovaskulari) kienu rrappurtati. Iċċekkja mat-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi.

Effetti sekondarji mhux magħrufa:

Disturbi perijodontali (li jaffettwaw il-ħanek) u disturbi tas-snien, tibdil fil-kulur tal-ilsien, tibdil fl-istat mentali, tintilef minn sensik, reazzjonijiet akuti ta' sensittività eċċessiva inkluża urtikarja (ħorriqija), angjoedema (nefħa tal-idejn, riġlejn, għekiesi, wiċċ, xufftejn, ħalq, jew gerżuma li tista' tikkawża tbatija biex tibla' jew tieħu n-nifs), bronkokostrizzjoni u anafilassi (reazzjoni allergika severa, li taffettwa l-ġisem kollu) kienu rrappurtati, iżda l-frekwenza tagħhom mhijiex magħrufa.

Minbarra hekk, bl-użu ta' IntronA kien ġie rrappurtat is-sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada (marda awtoimmunitarja infjammatorja li taffettwa lill-ġhajnejn, il-ġilda u l-membrani tal-widnejn, moħħ u sinsla), ħsibijiet dwar li thedded il-hajja ta' nies oħra, manija (entuzjażmu eċċessiv jew mhux raġonevoli), disturbi bipolari (disturbi fil-burdati li l-karatteristika tagħhom hija episodji li jalternaw bejn dwejjaq u eċċitament), insuffiċjenza kongestiva tal-qalb u effużjoni perikardijaka (jiġġabar fluwidu bejn il-perikardju (il-kisja tal-qalb) u l-qalb innifisha), fibrozi tal-pulmun (ċikatriċi tal-pulmun), u riattivazzjoni tal-epatite B f'pazjenti koinfettati b'HCV/HBV (rikorrenza tal-marda tal-epatite B).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali immiżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen IntronA

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Għal ivvjaġġar għal perijodu qasir, is-soluzzjoni tista' tinżamm barra mill-friġġ f'temperatura ta' 25°C jew inqas għal mhux iktar minn sebat ijiem qabel l-użu. IntronA jista' jitpoġġa lura fil-friġġ fi kwalunkwe hin f'dawn is-sebat ijiem. Jekk il-medicina ma tintużax matul dawn is-sebat ijiem, din għandha tintrema.

Tużax din il-medicina jekk tinnota xi tibdil fid-dehra ta' IntronA.

Kwalunkwe medicina li ma tintużax għandu jintrema wara li titwaqqaf id-doża.

Tarmix medicini mal-ilma tad-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih IntronA

- Is-sustanza attiva hi interferon alfa-2b rikombinanti. Kull kunjett fih 3 miljun IU f'0.5 mL ta' soluzzjoni.

- Is-sustanzi l-oħra huma disodium phosphate anhydrous, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, edetate disodium, sodium chloride, m-cresol, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher IntronA u l-kontenut tal-pakkett

IntronA jiġi bħala soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni
Is-soluzzjoni ċara u mingħajr kulur tiġi f'kunjett tal-ħġieġ.

IntronA jiġi f'erba' daqsijiet ta' pakketti differenti:

- Pakkett ta' 1 kunjett
- Pakkett ta' 1 kunjett, 1 siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 1 labra għall-injezzjoni u 1 tajjara għat-tindif
- Pakkett ta' 6 kunjetti, 6 siringi għall-injezzjonijiet ta' 1 mL, 6 labar għall-injezzjoni u 6 tajjar għat-tindif
- Pakkett ta' 12-il kunjett, 12-il siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 12-il labra għall-injezzjoni u 12-il tajjara għat-tindif

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq Manifattur

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.
Tel: +351 21 4465808
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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

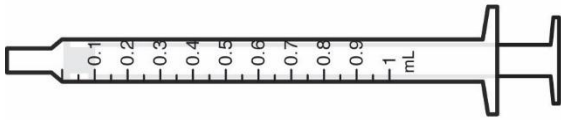
Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

KIF TINJETTA INTRONA LILEK INNIFSEK

Siringa b'labra mhux imqabdda



It-tagħrif li ġej jispjegalek kif tinjetta IntronA inti stess. Jekk jogħġbok aqra l-istruzzjonijiet b'attenzjoni u segwihom pass pass. It-tabib tiegħek jew l-assistent tiegħu/tagħha se jgħidulek kif tinjetta IntronA lilek innifsek. Tippruvax tinjetta lilek innifsek jekk ma tkunx ċert li fhimt il-proċedura u l-htieġa għall-injezzjoni.

Preparazzjoni

Igħbor l-affarijiet kollha li għandek bżonn qabel tibda:

- kunjett ta' IntronA soluzzjoni għall-injezzjoni;
- siringa (pereżempju 1 mL);
- labra biex tinjetta taht il-ġilda (pereżempju 0.4 x 13 mm [27 gauge 0.5 pulzieri];
- tadjara għat-tindif.

Aħsel idejk sew.

Kif tkejjel id-doża ta' IntronA

Nehhi l-ġhatu mill-kunjett. Naddaf it-tapp fil-parti ta' fuq tal-kunjett li jkun fih is-soluzzjoni ta' IntronA b'tadjara għat-tindif.

Nehhi s-siringa mill-ippakkjar. Tmissx it-tarf tas-siringa. Hu l-labra u poġġiha b'mod sod fuq il-ponta tas-siringa.

Nehhi l-protezzjoni tal-labra mingħajr ma tmiss il-labra, u imla s-siringa bl-arja billi tiġbed il-plaġer sal-livell li jindika d-doża kif ordnalek it-tabib.

Żomm il-kunjett ta' IntronA rasu 'l fuq mingħajr ma tmiss b'idejk il-parti ta' fuq tal-kunjett li tkun naddaft.

Dahhal il-labra fil-kunjett li jkun fih is-soluzzjoni ta' IntronA u injetta l-arja fil-kunjett.

Aqleb il-kunjett u s-siringa ta' taht fuq f'id waħda. Aċċerta ruġek li l-ponta tal-labra tkun fis-soluzzjoni ta' IntronA. L-id l-oħra tkun hielsa biex tmexxi l-plaġer. Iġbed lura l-plaġer bil-mod sabiex tiġbed id-doża korretta fis-siringa kif ordnalek it-tabib.

Nehhi l-labra mill-kunjett u ara jekk ikunx hemm bżieġaq tal-arja fis-siringa. Jekk tara xi bżieġaq, iġbed il-plaġer ftit lura, tektek is-siringa hafif, bil-labra thares 'il fuq, sakemm il-bżieġaq jisparixxu. Imbotta l-plaġer 'il fuq bil-mod lura sad-doża korretta. Poġġi l-protezzjoni tal-labra f'potha u poġġi s-siringa bil-labra fuq wiċċ ċatt.

Kun ċert li s-soluzzjoni tkun fit-temperatura tal-kamra ta' mhux aktar minn 25°C. Jekk is-soluzzjoni tkun kiesha, saħħan is-siringa bejn il-pali ta' jdek. Eżamina s-soluzzjoni qabel ma tagħtiha: għandha tkun ċara u mingħajr kulur. Tużahix jekk tinnota tibdil fil-kulur jew ikun hemm xi frak fiha. Issa tkun lest biex tinjetta d-doża.

Kif tinjetta s-soluzzjoni

Aghżel il-post fejn se tinjetta. L-aħjar postijiet għall-injezzjoni huma tessut b'saff ta' xaħam bejn il-ġilda u l-muskolu: il-koxxa, il-wiċċ ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ (jista' jkollok bżonn l-ghajnuna ta' persuna oħra biex tuża dan il-post), iż-żaqq (hlief iż-żokra jew il-qadd). Jekk int irqiq/a hafna, uża biss il-koxxa jew il-wiċċ ta' barra tad-driegħ għall-injezzjoni. Ibdel il-post tal-injezzjoni kull darba.

Naddaf u ddizinfetta l-ġilda fejn tkun se tagħti l-injezzjoni. Stenniha tinxef. Nehhi l-protezzjoni tal-labra. B'id waħda oqros biċċa ġilda 'l barra. Bl-id l-oħra żomm is-siringa qisek qed iżżomm lapes. Dahhal il-labra f'angolu ta' bejn 45° u 90° fil-ġilda maqrusa 'l barra. Injetta s-soluzzjoni billi timbotta l-plaġer bil-mod s'isfel. Iġbed il-labra dritt 'il barra mill-ġilda. Aghfas il-post tal-injezzjoni b'faxxa żghira jew b'garża sterili jekk hemm bżonn għal diversi sekondi. Timmassaġġjax il-post tal-injezzjoni. Jekk ikun hiereġ id-demem, għatti b'faxxa li tehel.

Il-kunjett u l-materjali għall-injezzjoni maħsubin għal użu ta' darba għandhom jintremew. Armi s-siringa u l-labar ġo kontenitur magħluq b'mod sigur.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

IntronA 5 miljun IU/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni interferon alfa-2b

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum IntronA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża IntronA
3. Kif għandek tuża IntronA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen IntronA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'inhum IntronA u għalxiex jintuża

IntronA (interferon alfa-2b) jibdel ir-rispons tas-sistema immuni tal-ġisem biex jgħin fil-ġlieda kontra l-infezzjonijiet u l-mard sever.

IntronA huwa użat f'pazjenti adulti biex jikkura ċerti kundizzjonijiet li jaffettwaw lid-demm, mudullun tal-ghadam, glandoli limfatiċi, jew il-ġilda u jistgħu jestendu għal ġol-ġisem. Inkluzi hemm il-lewkimja tal-*hairy cell*, lewkimja tal-mudullun kronika, majeloma multipla, limfoma follikulari, tumur karċinojde u melanoma malinna.

IntronA huwa użat ukoll f'pazjenti adulti għall-kura ta' epatite B jew Ċ kronika, li huma infezzjonijiet virali tal-fwied.

IntronA jintuża flimkien ma' ribavirin fi tfal minn 3 snin 'il fuq u adolexxenti li qabel kellhom epatite Ċ li ma kinitx ikkurata.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża IntronA

Tużax IntronA

- jekk inti allergiku/a għal interferon jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek mard sever tal-qalb.
- jekk għandek funzjoni tal-kliewi jew tal-fwied batuta.
- jekk għandek mard avanzat dikumpensat (mhux ikkontrollat) tal-fwied.
- jekk għandek epatite u jekk dan l-aħħar kont ikkurat b'medicini li jrazznu s-sistema immuni (barra kura fuq perjodu qasir ta' żmien bil-medicina tat-tip cortisone).
- jekk għandek storja medika ta' aċċessjonijiet (konvulżjoni)
- jekk għandek storja medika ta' mard awtoimmuni, jew jekk għamilt trapjant ta' xi organu u qed tiehu medicina li trazzanlek is-sistema immuni (is-sistema immuni tgħin biex tippoteġik minn infezzjonijiet).
- jekk għandek mard tat-tirojde li mhux ikkontrollat sew.
- jekk qed tingħata kura b'telbivudine (ara sezzjoni "Medicini oħra u IntronA").

Tfal u adolexxenti:

- jekk kellek problemi tas-sistema nervuża jew mentali, bħal dipressjoni severa jew ħsibijiet dwar suwiċidju.

Twissijiet u prekawżonijiet

Kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tuża IntronA

- jekk inti tqila jew jekk qed tippjana li toħroġ tqila (ara sezzjoni “Tqala u treddigh”).
- jekk kellek problemi tas-sistema nervuża jew mentali. L-użu ta’ interferon alfa-2b fi tfal u adolexxenti b’ mard jew storja medika ta’ kunidzzjonijiet psikjatriċi huwa kontraindikata (ara sezzjoni “Tużax IntronA”)
- jekk qatt kellek dipressjoni jew tiżviluppa sintomi assoċjati mad-dipressjoni (eż. tħossok imdejjaq, swied ta’ qalb, eċċ) waqt li tkun qed tieħu kura b’IntronA (ara sezzjoni 4 “Effetti sekondarji possibbli”).
- jekk għandek il-psorjasi, din tista’ tmur għall-aħħar waqt il-kura b’IntronA.
- meta tirċievi IntronA, jista’ temporanjament ikollok riskju akbar li taqbdet infezzjoni. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk taħseb li se taqbdet infezzjoni.
- jekk tiżviluppa sintomi assoċjati ma’ rih jew ma’ infezzjoni oħra respiratorja, bħal deni, sogħla jew kwalunkwe diffikultà biex tieħu n-nifs, għid lit-tabib tiegħek.
- jekk tinnota hrug tad-demm jew tbengil mhux tas-soltu, iċċekkja mat-tabib tiegħek immedjament.
- jekk tiżviluppa sintomi ta’ reazzjoni allergika severa (bħal ma huma diffikultà fin-nifs, tħarhir, jew urtikarja) waqt li tkun fuq din il-medicina, fittex għajnuna medika immedjament.
- jekk qiegħed tkun ikkurat ukoll għall-HIV (ara sezzjoni “Medicini oħra u IntronA”).
- jekk għandek infezzjoni bħalissa jew kellek infezzjoni qabel bil-virus tal-epatite B, peress li t-tabib tiegħek jista’ jkun jixtieq jissorvelja aktar mill-qrib.
- jekk irċevejt trappant ta’ organu, jew kilwa jew fwied, il-kura b’interferon tista’ żżid ir-riskju ta’ rifjut tal-organu. Aċċerta ruhek li tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Disturbi tas-sniien jew tal-ħanek, li jistgħu jwasslu għal telf tas-sniien, kienu rrapportati f’pazjenti li kienu qed jirċievu IntronA u ribavirin f’terapija kombinata. Minbarra hekk, ħalq xott jista’ jkollu effett li jagħmel ħsara lis-sniien u l-membrani tal-ħalq waqt kura fit-tul bil-kombinazzjoni ta’ IntronA ma’ ribavirin. Għandek taħsel snienek sew darbejn kuljum u tmur għal eżamijiet tas-sniien b’mod regolari. Minbarra hekk, xi pazjenti jistgħu jirremettu. Jekk ikollok din ir-reazzjoni, aċċerta ruhek li taħsel ħalqek sew wara.

Għid lit-tabib tiegħek jekk xi darba kellek attakk tal-qalb jew problema f’qalbek; jekk għandek storja medika ta’ irregolaritajiet tan-nifs jew pulmonite, problemi bit-tagħqid tad-demm, kundizzjoni tal-fwied, problemi tat-tirojde, dijabete jew pressjoni għolja jew baxxa.

Għid lit-tabib tiegħek jekk xi darba rċevejt kura għal dipressjoni jew għal kwalunkwe disturbi psikjatriċi oħra; konfużjoni; tintilef minn sensik, ħsibijiet ta’ suwiċidju jew ippruvajt tagħmel suwiċidju, jew għandek storja ta’ abbuż ta’ sustanzi/drogi (eż., alkohol jew droga) fil-passat.

Kun żgur li għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu l-medicina tal-ħxejjex Ċiniża shosaikoto.

Medicini oħra u IntronA

IntronA se jżid mal-effetti tas-sustanzi li jibaxxulek ir-ritmu tas-sistema nervuża, u dan jista’ jqabbdek in-nagħas. Għalhekk, iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek dwar li tixrob xorb alkoholiku, jew li tieħu pilloli tal-irqad, kalmanti jew medicini qawwija għal kontra l-uġiġ.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu theophylline jew aminophylline għall-ażżma, u dwar il-medicini l-oħrajn kollha li qed tieħu, jew li ħadt dan l-aħħar, anki jekk dawn ma kellhomx riċetta tat-tabib, billi d-doża ta’ xi medicini tista’ tkun teħtieġ aġġustament waqt il-kura tiegħek b’IntronA.

Pazjenti li għandhom ukoll infezzjoni tal-HIV: Aċidożi lattika u funzjoni tal-fwied li teħżien huma effetti sekondarji assoċjati ma’ Terapija AntiRetrovirali Attiva Ħafna (HAART), li hija kura għall-HIV. Jekk qed tirċievi HAART, iż-żieda ta’ IntronA u ribavirin jistgħu jżidulek ir-riskju ta’ aċidożi lattika u ta’ kollass tal-fwied. It-tabib tiegħek se jimmonitorja għal sinjali u sintomi ta’ dawn il-

kundizzjonijiet (Jekk jogħġbok kun ċert li taqra wkoll il-Fuljett ta' Tagħrif ta' ribavirin). Minbarra hekk, pazjenti kkurati b'terapija kombinata ta' IntronA u ribavirin u zidovudine jistgħu jkunu f'riskju miżjud li jiżviluppaw anemija (numru baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm).

Jekk tiehu telbivudine ma' interferon alfa-2a pegilat jew kwalunkwe tip ta' prodott interferon li jista' jingħata b'injezzjoni, ir-riskju tiegħek li tiżviluppa newropatija periferali (tnemnim, tingiż u/jew sensazzjonijiet ta' hruq fid-dirgħajn u/jew riglejn) ikun ogħla. Dawn l-avvenimenti jistgħu jkunu wkoll aktar severi. Għalhekk, il-kombinazzjoni ta' IntronA ma' telbivudine hija kontraindikata.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qieghed tiehu jew haadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki daww mingħajr riċetta.

IntronA ma' ikel, xorb u alkohol

Meta tkun qed tiġi kkurat b'IntronA, it-tabib tiegħek jista' jkun iridek tixrob fluwidi addizzjonali sabiex jevita li jkollok pressjoni baxxa.

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel ma tiehu din il-mediċina. L-effett fuq it-tqala fil-bniedem mhuwiex magħruf. Jekk jordnawlek IntronA flimkien ma' ribavirin, ribavirin jista' jagħmel ħsara kbira lit-tarbija mhux imwiela, għalhekk kemm pazjenti nisa kif ukoll irġiel iridu jieħdu prekawzjonijiet speċjali fl-attività sesswali tagħhom jekk tkun tista' ssehh tqala.

- jekk int **tfajla** jew **mara** li jista' jkollok it-tfal, irid ikollok test negattiv għat-tqala qabel il-kura, kull xahar waqt il-kura, u għal 4 xhur wara li l-kura titwaqqaf. Int trid tuża kontraċettiv effettiv waqt iż-żmien li tkun qed tiehu ribavirin u għal 4 xhur wara li titwaqqaf il-kura. Dan jista' jkun diskuss mat-tabib tiegħek.
- jekk int **raġel** li qed tiehu ribavirin, m'għandux ikollok attività sesswali ma' mara tqila hlief jekk ma tużax kondom. Dan inaqqas iċ-ċans li ribavirin jithalla fil-ġisem tal-mara. Jekk seħbitek mhijiex tqila bħalissa, iżda jista' jkollha t-tfal, għandha tagħmel test tat-tqala kull xahar waqt il-kura u għas-7 xhur wara li l-kura titwaqqaf. Dan jista' jkun diskuss mat-tabib tiegħek. Jekk int pazjent raġel, int jew seħbitek għandkom tużaw kontraċezzjoni effettiva matul iż-żmien li tkun qed tiehu ribavirin u għal 7 xhur wara li l-kura titwaqqaf. Dan jista' jkun diskuss mat-tabib tiegħek.

Mhux magħruf jekk din il-mediċina hi jkollha preżenti fil-ħalib tal-mara. Għalhekk, m'għandekx tredda' tarbija jekk tkun qed tiehu IntronA. F'terapija kombinata ma' ribavirin, agħti każ tat-tagħrif rispettiv tal-prodotti mediċinali li fihom ribavirin.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk jaqbdex in-nghas, gheja, jew konfużjoni meta tuża din il-mediċina.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) kull 0.5 mL, i.e., jista' jitqies "mingħajr sodium".

3. Kif għandek tuża IntronA

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. It-tabib tiegħek ordnawlek IntronA speċifikament għalik u għall-kondizzjoni li għandek bħalissa; thalli lil ebda persuna oħra tuża din il-mediċina.

It-tabib tiegħek iddeċieda dwar id-dożaġġ preċiż ta' IntronA li għandek tiehu skont il-htigijiet individwali tiegħek. Id-dożaġġ se jvarja skont il-marda li qed tkun ittrattata.

Jekk qed tinjetta IntronA inti stess, jekk jogħġbok kun ċert li d-doża li kienet preskritta għalik hi pprovduta b'mod ċar mal-pakkett tal-medicina li tircievi. Dożaġġi li għandhom jinghataw 3 darbiet fil-gimgha l-ahjar li jinghataw huwa kull jumejn.

Id-doži normali tal-bidu għal kull kundizzjoni huma dawn li ġejjin; madankollu, id-doži individwali jistgħu jvarjaw, u t-tabib jista' jibdillek id-doża skont il-htigijiet partikulari tiegħek:

Epatite B kronika: 5 sa 10 miljun IU 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

Epatite Ċ kronika: *Adulti* - 3 miljun IU 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda flimkien ma' ribavirin jew wahdu. *Tfal li għandhom 3 snin jew akbar u adolexxenti* – 3 miljun IU/m² 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda flimkien ma' ribavirin (Jekk jogħġbok ara wkoll il-fuljett ta' tagħrif ta' ribavirin).

Lewkimja tal-*Hairy Cell*: 2 miljun IU/m², 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

Lewkimja tal-Mudullun Kronika: 4-5 miljun IU/m² kuljum injettati taht il-gilda.

Majeloma multipla: 3 miljun IU/m², 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

Limfoma follikulari: Bħala zieda mal-kimoterapija, 5 miljun IU 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

Tumur karċinojde: 5 miljun IU, 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

Melanoma malinna, terapija ta' induzzjoni: 20 miljun IU/m², gol-vini, mogħtija kuljum għal 5 ijiem fil-gimgha għal perjodu ta' 4 gimghat. Kura ta' manteniment: 10 miljun IU/m², 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża differenti ta' IntronA, wahdu jew flimkien ma' medicini ohra (eż., cytarabine, ribavirin). Jekk jagħtik riċetta għal IntronA li tinkludi magħha medicina ohra, jekk jogħġbok irreferi wkoll għall-Fuljett ta' Tagħrif tal-medicina l-ohra. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar l-iskeda u l-kors preċiżi tad-dożaġġ skont il-htigijiet tiegħek. Jekk ikollok l-impressjoni li l-effett ta' IntronA huwa qawwi wisq jew dgħajf wisq, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Użu taht il-gilda:

IntronA huwa normalment mahsub għall-użu taht il-gilda. Dan ifisser li IntronA ikun injettat b'labra qasira għal got-tessut bix-xaham eżatt taht il-gilda. Jekk se tinjetta din il-medicina inti stess, se tinghata istruzzjonijiet dwar kif tipprepara u dwar kif tagħti l-injezzjoni. Istruzzjonijiet dettaljati dwar l-ghoti taht il-gilda huma pprovduti ma' dan il-fuljett (ara sezzjoni "KIF TINJETTA INTRONA LILEK INNIFSEK" fit-tmiem ta' dan il-fuljett).

Infużjoni gol-vini:

L-infużjoni trid tkun ippreparata eżatt qabel l-użu. Kunjett ta' kwalunkwe daqs jista' jintuza biex ikejjel id-doża; madankollu, il-konċentrazzjoni finali ta' interferon f'soluzzjoni ta' sodium chloride ma tridx tkun inqas minn 0.3 miljun IU/mL. Id-doża adattata ta' IntronA tingħbed mill-kunjett(i), tizdied ma' 50 mL ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride soluzzjoni għall-injezzjoni f'borża tal-PVC jew flixxun tal-ħgieg għal użu għal gol-vini u mogħtija fuq medda ta' 20 minuta.

L-ebda prodott medicinali ieħor m'għandu jinghata fl-istess hin mal-infużjoni ta' IntronA.

Doża wahda ta' IntronA tinghata f'kull ġurnata skedata. IntronA jinghata jew kuljum (5 jew 7 darbiet fil-gimgha), jew tliet darbiet fil-gimgha, kull jumejn, pereżempju t-Tnejn, l-Erbgha u l-Ġimgħa. L-interferoni jistgħu jikkawżaw għeja mhux tas-soltu; jekk qed tinjetta din il-medicina inti stess, jew jekk qed tagħtiha lil tifel/tifla, użaha fil-hin tal-irqad.

Uża IntronA eżatt skont ir-riċetta tat-tabib tiegħek. Tihux dożaġġ aktar minn dak rakkomandat, u ibqa' hu IntronA għat-tul taż-żmien skont kif ordnalek it-tabib.

Jekk tuża IntronA aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek mill-aktar fis possibbli.

Jekk tinsa tiehu IntronA

Jekk qed tagħti l-kura lilek innifsek, jew jekk int qed tiehu ħsieb il-kura ta' tifel jew tifla li qed jiehu/tiehu IntronA f'kombinazzjoni ma' ribavirin, injetta d-doża rakkomandata malli tiftakar u kompli bil-kura bħas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Jekk tkun skedat li tinjetta din il-medicina kuljum, u bi żball taqbez id-doża ta' ġurnata shiha, kompli bil-kura tas-soltu fil-jum li jmiss. Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk ikun meħtieġ.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Għalkemm jistgħu ma jsehhux dawn l-effetti sekondarji kollha, jekk isehhu jistgħu jkunu jeħtieġu attenzjoni medika.

Sistema psikjatrika u sistema nervuża ċentrali:

Xi nies taqbadhom dipressjoni meta jkunu qed jieħdu IntronA wahdu jew f'kura kombinata flimkien ma' ribavirin, u f'xi każijiet kien hemm nies li kellhom ħsiebijiet li jheddu l-hajja ta' nies oħra, ħsiebijiet dwar suwiċidju jew imġiba aggressiva (kultant diretta lejn l-oħrajn). Xi pazjenti fil-fatt ghamlu suwiċidju. Aċċerta ruhek li tfittex kura ta' emerġenza jekk tinnota li qed taqbddek dipressjoni jew qed jiġuk ħsiebijiet dwar suwiċidju jew tara xi tibdil fl-imġiba tiegħek. Jista' jagħti l-każ li tkun tixtieq tikkunsidra li titlob lil xi membru tal-familja jew ħabib tal-qalb sabiex jgħinek tinnota sinjali ta' dipressjoni jew tibdil fl-imġiba tiegħek.

Tfal u adolexxenti huma aktar suxxettibli li taqbadhom dipressjoni meta jkunu qed jiġu kkurati b'IntronA u ribavirin. Ikkuntattja lit-tabib minnufih jew fittex kura ta' emerġenza jekk tara li qed juru sintomi ta' mġiba mhux tas-soltu, iħossuhom dipressi, jew iħossu li jridu jagħmlu ħsara lilhom infushom jew lill-oħrajn.

Tkabbir u żvilupp (tfal u adolexxenti):

Waqgħat kura ta' sena b'IntronA kombinat ma' ribavirin, xi tfal u adolexxenti ma kibrux jew ma żidux fil-piż daqs kemm ikun mistenni. Xi tfal ma laħqux it-tul mistenni tagħhom fi żmien 10-12-il sena wara li temmew il-kura.

Jekk isehhu kwalunkwe mill-effetti sekondarji li ġejjin, tibqax tiehu IntronA u għid lit-tabib tiegħek immedjatament jew mur fid-dipartiment tal-emerġenza tal-eqreb spjar:

- nefha tal-idejn, ir-riġlejn, l-għekiesi, il-wieċ, ix-xufftejn, il-halq jew il-gerżuma li tista' tikkawża diffikultà biex tibla' jew biex tiehu n-nifs; urtikarja; ħass ħażin.

Dawn huma kollha effetti sekondarji serji ħafna. Jekk ikollok minnhom, jista' jkun li kellek reazzjoni allergika serja għal IntronA. Jista' jkun li teħtieġ attenzjoni medika urġenti jew li tittiehed l-isptar.

Dawn l-effetti sekondarji serji ħafna huma rari ħafna.

Iċċekkja mat-tabib tiegħek immedjatament jekk kwalunkwe wieħed minn dawn l-effetti sekondarji isehh:

- uġiġħ fis-sider jew sogħla qawwiya u persistenti; taħbit tal-qalb irregolari jew mġaħġel; qtugħ ta' nifs, konfużjoni, tbatija biex toqgħod attent, sensazzjoni ta' tnefnim jew tingiż fl-idejn jew fir-riġlejn; aċċessjoni (konvulżjonijiet); tbatija biex torqod, taħseb jew tikkonċentra; stat mentali mibdul; ħsiebijiet dwar suwiċidju, attentati ta' suwiċidju, imġiba aggressiva jew mibdula (kultant indirizzata lejn l-oħrajn); allucinazzjonijiet; uġiġħ sever fl-istonku; ippurgar iswed jew jixbah lill-qatran; demm fl-ippurgar jew fl-awrina, tinfaġġ bil-qawwi; issir isfar, livell għoli ta' zokkor fid-demm, deni jew tkexkix ta' bard li jibdwara wara ftit ġimgħat ta' kura, uġiġħ fin-naha t'isfel tad-dahar jew fil-ġenb, diffikultà biex tagħmel l-awrina, problemi fl-għajnejn jew fil-vista jew

fis-smigh, telf tas-smigh, hmura qawwija jew li twegga' jew feriti fuq il-gilda jew fuq il-membrana mukuza.

Dawn jistghu jkunu sinjal ta' effetti sekondarji serji li jistghu jehtiegu attenzjoni medika urgenti. It-tabib tieghek se jittestjalek id-demm biex jaccerta li l-ghadd ta-celluli bojod tad-demm (ic-celluli li jiggieldu lill-infezzjonijiet) u ta-celluli homor tad-demm (ic-celluli li jgorru l-hadid u l-ossignu), tal-plejtlits (ic-celluli li bihom jaghqad id-demm) u l-valuri l-ohra tal-laboratorju ikunu f'livelli accettabbli. Tnaqqis moderat li s-soltu jkun reversibbli fit-tliet elementi kollha tad-demm – celluli bojod tad-demm, celluli homor tad-demm u plejtlits, kien irrappurtat.

Fil-bidu tal-kura b'IntronA, jista' jkollok reazzjoni li tixbah lill-influenza, bid-deni, gheja, ughigh ta' ras, ughigh fil-muskoli, ughigh fil-gogi u tkexkix jew bir-roghda tal-bard. It-tabib jista' jtik parir biex tiehu paracetamol jekk tiżviluppa dawn is-sintomi.

Effetti sekondarji li jistghu jsehhu elenkati hawn taht huma migburin skont il-frekwenza li biha jsehhu:

Komuni hafna	(jaffettwaw aktar minn 1 f'10 li juzawh)
Komuni	(jaffettwaw 1 sa 10 f'100 li juzawh)
Mhux komuni	(jaffettwaw 1 sa 10 f'1,000 li juzawh)
Rari	(jaffettwaw 1 sa 10 f'10,000 li juzawh)
Rari hafna	(jaffettwa anqas minn 1 f'10,000 li juzawh)
Mhux maghruf	(frekwenza ma tistax tigi stmata mid-dejta disponibbli)

L-effetti sekondarji li ghejin kienu rrappurtati:

Effetti sekondarji rrappurtati komuni hafna:

ughigh, nefha u hmura jew hsara fil-gilda fis-sit mnejn tinghata l-infezzjoni, telf ta' xaghar, sturdament, tibdil fl-aptit, wegghat fl-istonku jew fl-addome, dijarea, tqalligh (thossok imdardar), infezzjoni virali, dipressjoni, reazzjonijiet emozzjonali ecessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata, nuqqas ta' rqad, ansjeta, gerzuma misluha u wighigh biex tibla, gheja, dehriet/treghid, deni, reazzjoni bhal tal-influenza, thossok skomdu b'mod generali, ughigh ta' ras, telf tal-piz, rimettar, irritabilita, dgħufija, tibdil fil-burdati, sogħla (kultant qawwija), qtugh ta' nifs, hakk, gilda xotta, raxx, ughigh muskolari sever f'daqqa, ughigh fil-gogi, ughigh muskolusketriku, tibdil fil-valuri tal-laboratorju inkluz tnaqqis fl-ghadd ta-celluli bojod tad-demm. Xi tfal kellhom tnaqqis fir-rata ta' tkabbir tagħhom (tul u piz).

Effetti sekondarji rrappurtati b'mod komuni:

ghatx, deidratazzjoni, pressjoni għolja, attackki tal-migranja, glandoli minfuħin, fwawar, problemi mestrwali, tnaqqis fl-aptit sesswali, problemi fil-vagina, ughigh tas-sider, ughigh fit-testikoli, problemi fil-glandola tat-tirojde, hmura fil-hanek, halq xott, il-halq jew l-ilsien jihmaru jew jinselhu, ughigh fis-sien jew disturbi fis-sien, herpes simplex (infafet tad-deni), tibdil fit-togħma, taqlib tal-istonku, dispepsija (hruq ta' stonku), stitikezza, tkabbir tal-fwied (problemi fil-fwied, kultant severi), ippurgar mahlul, tfal jagħmlu l-pipi taħthom, infjammazzjoni tas-sinuses, bronkite, ughigh fl-ghajnejn, problema fil-kanali tad-dmugh, konguntivite ("ghajn roza"), agitatazzjoni, ngħas, hmar il-lejl, problema fl-imgħiba, nervozita, imneher imblukkat jew inixxi, ghatis, nifs mgħagħel, gilda pallida jew hamra, tbengil, problema fil-gilda jew fid-dwiefer, psorjasi (gdida jew li tmur għall-agħar), zieda fl-gharaq, zieda fil-bżonn li tagħmel l-awrina, movimenti fini ta' treghid, nuqqas ta' sensitività biex thoss, artrite.

Effetti sekondarji irrappurtati b'mod mhux komuni:

infezzjoni batterjali, sensazzjoni ta' tingiz, u perikardite (infjammazzjoni tal-kisja tal-qalb).

Effetti sekondarji rrappurtati b'mod rari:

pulmonite.

Effetti sekondarji rrappurtati rari hafna:

pressjoni baxxa, wiċċ impaħpaħ, dijabete, bughawwieg fir-riglejn, ughigh fid-dahar, problemi tal-kliewi, hsara fin-nervaturi, hruq ta' demm mill-hanek, anemija aplastika. Aplasia pura ta-celluli homor, kundizzjoni fejn il-gisem ikun waqaf jew naqqas il-produzzjoni ta' celluli homor tad-demm, kienet irrappurtata. Din twassal għal anemija severa, li s-sintomi tagħha jkunu jinkludu gheja mhux tas-soltu u nuqqas ta' energija.

F'kazijiet rari hafna kienet irrappurtata sarkojdoži (marda kkaratterizzata minn deni persistenti, telf ta' piż, ġogi minfuha u muġugħa, feriti fil-ġilda u glandoli minfuha). Telf mis-sensi seħħ b'mod rari hafna, l-aktar f'pazjenti anzjani li ngħataw doži għoljin. Kazijiet ta' puplesija (avvenimenti ċerebrovaskulari) kienu rrappurtati. Iċċekkja mat-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi.

Effetti sekondarji mhux magħrufa:

Disturbi perijodontali (li jaffettwaw il-ħanek) u disturbi tas-snien, tibdil fil-kulur tal-ilsien, tibdil fl-istat mentali, tintilef minn sensik, reazzjonijiet akuti ta' sensittività eċċessiva inkluża urtikarja (ħorriqija), angjoedema (nefha tal-idejn, riġlejn, għekiesi, wiċċ, xufftejn, ħalq, jew gerżuma li tista' tikkawża tbatija biex tibla' jew tieħu n-nifs), bronkokostrizzjoni u anafilassi (reazzjoni allergika severa, li taffettwa l-ġisem kollu) kienu rrappurtati, iżda l-frekwenza tagħhom mhijiex magħrufa.

Minbarra hekk, bl-użu ta' IntronA kien ġie rrappurtat is-sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada (marda awtoimmunitarja infjammatorja li taffettwa lill-ghajnejn, il-ġilda u l-membrani tal-widnejn, moħħ u sinsla), ħsibijiet dwar li thedded il-hajja ta' nies oħra, manija (entuzjażmu eċċessiv jew mhux raġonevoli), disturbi bipolari (disturbi fil-burdati li l-karatteristika tagħhom hija episodji li jalternaw bejn dwejjaj u eċċitament), insuffiċjenza kongestiva tal-qalb u effużjoni perikardijaka (jġingabar fluwidu bejn il-perikardju (il-kisja tal-qalb) u l-qalb innifisha), fibrozi tal-pulmun (ċikatriċi tal-pulmun) u riattivazzjoni tal-epatite B f'pazjenti koinfettati b'HCV/HBV (rikorrenza tal-marda epatite B).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen IntronA

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$)

Tagħmlux fil-frizja.

Għal invjaġġar għal perijodu qasir, is-soluzzjoni tista' tinzamm barra mill-frigġ f'temperatura ta' 25°C jew inqas għal mhux iktar minn sebat ijiem qabel l-użu. IntronA jista' jitpoġġa lura fil-frigġ fi kwalunkwe hin f'dawn is-sebat ijiem. Jekk il-medicina ma tintużax matul dawn is-sebat ijiem, din għandha tintrema.

Tużax din il-medicina jekk tinnota xi tibdil fid-dehra ta' IntronA.

Kwalunkwe medicina li ma tintużax għandu jintrema wara li titwaqqaf id-doża.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih IntronA

- Is-sustanza attiva hi interferon alfa-2b rikombinanti. Kull kunjett fih 5 miljun IU f'0.5 mL ta' soluzzjoni.

- Is-sustanzi l-oħra huma disodium phosphate anhydrous, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, edetate disodium, sodium chloride, m-cresol, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher IntronA u l-kontenut tal-pakkett

IntronA jiġi bħala soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni
Is-soluzzjoni ċara u mingħajr kulur tiġi f'kunjett tal-ħġieġ.

IntronA jiġi f'erba' daqsijiet ta' pakketti differenti:

- Pakkett ta' 1 kunjett
- Pakkett ta' 1 kunjett, 1 siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 1 labra għall-injezzjoni u 1 tajjara għat-tindif
- Pakkett ta' 6 kunjetti, 6 siringi għall-injezzjonijiet ta' 1 mL, 6 labar għall-injezzjoni u 6 tajjar għat-tindif
- Pakkett ta' 12-il kunjett, 12-il siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 12-il labra għall-injezzjoni u 12-il tajjara għat-tindif

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq Manifattur

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:

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: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.
Tel: +351 21 4465808
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

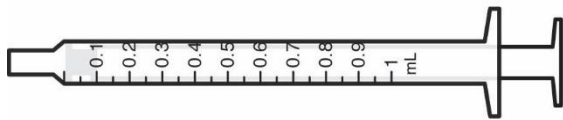
Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

KIF TINJETTA INTRONA LILEK INNIFSEK

Siringa b'labra mhux imqabdda



It-tagħrif li ġej jispjegalek kif tinjetta IntronA inti stess. Jekk jogħġbok aqra l-istruzzjonijiet b'attenzjoni u segwihom pass pass. It-tabib tiegħek jew l-assistent tiegħu/tagħha se jgħidulek kif tinjetta IntronA lilek innifsek. Tippruvax tinjetta lilek innifsek jekk ma tkunx ċert li fhimt il-proċedura u l-htieġa għall-injezzjoni.

Preparazzjoni

Igħbor l-affarijiet kollha li għandek bżonn qabel tibda:

- kunjett ta' IntronA soluzzjoni għall-injezzjoni;
- siringa (pereżempju 1 mL);
- labra biex tinjetta taht il-ġilda (pereżempju 0.4 x 13 mm [27 gauge 0.5 pulzieri];
- tadjara għat-tindif.

Aħsel idejk sew.

Kif tkejjel id-doża ta' IntronA

Nehhi l-ġhatu mill-kunjett. Naddaf it-tapp fil-parti ta' fuq tal-kunjett li jkun fih is-soluzzjoni ta' IntronA b'tadjara għat-tindif.

Nehhi s-siringa mill-ippakkjar. Tmissx it-tarf tas-siringa. Hu l-labra u poġġiha b'mod sod fuq il-ponta tas-siringa.

Nehhi l-protezzjoni tal-labra mingħajr ma tmiss il-labra, u jmla s-siringa bl-arja billi tiġbed il-plaġer sal-livell li jindika d-doża kif ordnalek it-tabib.

Żomm il-kunjett ta' IntronA rasu 'l fuq mingħajr ma tmiss b'idejk il-parti ta' fuq tal-kunjett li tkun naddaft.

Dahhal il-labra fil-kunjett li jkun fih is-soluzzjoni ta' IntronA u injetta l-arja fil-kunjett.

Aqleb il-kunjett u s-siringa ta' taht fuq f'id waħda. Aċċerta ruħek li l-ponta tal-labra tkun fis-soluzzjoni ta' IntronA. L-id l-oħra tkun hieṡa biex tmexxi l-plaġer. Iġbed lura l-plaġer bil-mod sabiex tiġbed id-doża korretta fis-siringa kif ordnalek it-tabib.

Nehhi l-labra mill-kunjett u ara jekk ikunx hemm bżiežaq tal-arja fis-siringa. Jekk tara xi bżiežaq, iġbed il-plaġer ftit lura, tektek is-siringa hafif, bil-labra thares 'il fuq, sakemm il-bżiežaq jisparixxu. Imbotta l-plaġer 'il fuq bil-mod lura sad-doża korretta. Poġġi l-protezzjoni tal-labra f'potha u poġġi s-siringa bil-labra fuq wiċċ ċatt.

Kun ċert li s-soluzzjoni tkun fit-temperatura tal-kamra ta' mhux aktar minn 25°C. Jekk is-soluzzjoni tkun kiesha, saħħan is-siringa bejn il-pali ta' jdek. Eżamina s-soluzzjoni qabel ma tagħtiha: għandha tkun ċara u mingħajr kulur. Tużahix jekk tinnota tibdil fil-kulur jew ikun hemm xi frak fiha. Issa tkun lest biex tinjetta d-doża.

Kif tinjetta s-soluzzjoni

Aghżel il-post fejn se tinjetta. L-aħjar postijiet għall-injezzjoni huma tessut b'saff ta' xaħam bejn il-ġilda u l-muskolu: il-koxxa, il-wiċċ ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ (jista' jkollok bżonn l-ghajnuna ta' persuna oħra biex tuża dan il-post), iż-żaqq (hlief iż-żokra jew il-qadd). Jekk int irqiq/a hafna, uża biss il-koxxa jew il-wiċċ ta' barra tad-driegħ għall-injezzjoni. Ibdel il-post tal-injezzjoni kull darba.

Naddaf u ddizinfetta l-ġilda fejn tkun se tagħti l-injezzjoni. Stenniha tinxef. Nehhi l-protezzjoni tal-labra. B'id waħda oqros biċċa ġilda 'l barra. Bl-id l-oħra żomm is-siringa qisek qed iżżomm lapes. Dahhal il-labra f'angolu ta' bejn 45° u 90° fil-ġilda maqrusa 'l barra. Injetta s-soluzzjoni billi timbotta l-plaġer bil-mod s'isfel. Iġbed il-labra dritt 'il barra mill-ġilda. Aghfas il-post tal-injezzjoni b'faxxa żghira jew b'garża sterili jekk hemm bżonn għal diversi sekondi. Timmassaġġjax il-post tal-injezzjoni. Jekk ikun hieřeġ id-demem, għatti b'faxxa li tehel.

Il-kunjett u l-materjali għall-injezzjoni maħsubin għal użu ta' darba għandhom jintremew. Armi s-siringa u l-labar ġo kontenitur magħluq b'mod sigur.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

IntronA 10 miljun IU/mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni interferon alfa-2b

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu IntronA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża IntronA
3. Kif għandek tuża IntronA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen IntronA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu IntronA u għalxiex jintuża

IntronA (interferon alfa-2b) jibdel ir-rispons tas-sistema immuni tal-ġisem biex jgħin fil-ġlieda kontra l-infezzjonijiet u l-mard sever.

IntronA huwa użat f'pazjenti adulti biex jikkura ċerti kundizzjonijiet li jaffettwaw lid-demm, mudullun tal-ghadam, glandoli limfatiċi, jew il-ġilda u jistgħu jestendu għal ġol-ġisem. Inkluzi hemm il-lewkimja tal-*hairy cell*, lewkimja tal-mudullun kronika, majeloma multipla, limfoma follikulari, tumor karċinojde u melanoma malinna.

IntronA huwa użat ukoll f'pazjenti adulti għall-kura ta' epatite B jew Ċ kronika, li huma infezzjonijiet virali tal-fwied.

IntronA jintuża flimkien ma' ribavirin fi tfal minn 3 snin 'il fuq u adolexxenti li qabel kellhom epatite Ċ li ma kinitx ikkurata.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża IntronA

Tużax IntronA

- jekk inti allergiku/a għal interferon jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek mard sever tal-qalb.
- jekk għandek funzjoni tal-kliewi jew tal-fwied batuta.
- jekk għandek mard avanzat dikumpensat (mhux ikkontrollat) tal-fwied.
- jekk għandek epatite u jekk dan l-aħħar kont ikkurat b'medicini li jrażżnu s-sistema immuni (barra kura fuq perjodu qasir ta' żmien bil-medicina tat-tip cortisone).
- jekk għandek storja medika ta' aċċessjonijiet (konvulżjoni)
- jekk għandek storja medika ta' mard awtoimmuni, jew jekk għamilt trapjant ta' xi organu u qed tiehu medicina li trażżanlek is-sistema immuni (is-sistema immuni tgħin biex tippoteġik minn infezzjonijiet).
- jekk għandek mard tat-tirojde li mhux ikkontrollat sew.
- jekk qed tingħata kura b'telbivudine (ara sezzjoni "Medicini oħra u IntronA").

Tfal u adolexxenti:

- jekk kellek problemi tas-sistema nervuża jew mentali, bħal dipressjoni severa jew ħsibijiet dwar suwiċidju.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek qabel tuża IntronA

- jekk inti tqila jew jekk qed tippjana li toħroġ tqila (ara sezzjoni “Tqala u treddigh”).
- jekk kellek problemi tas-sistema nervuża jew mentali. L-użu ta’ interferon alfa-2b fi tfal u adolexxenti b’ mard jew storja medika ta’ kunidzzjonijiet psikjatriċi huwa kontraindikata (ara sezzjoni “Tużax IntronA”).
- jekk qatt kellek dipressjoni jew tiżviluppa sintomi assoċjati mad-dipressjoni (eż. thossok imdejjaq, swied ta’ qalb, eċċ) waqt li tkun qed tieħu kura b’IntronA (ara sezzjoni 4 “Effetti sekondarji possibbli”).
- jekk għandek il-psorjasi, din tista’ tmur għall-aġġar waqt il-kura b’IntronA.
- meta tirċievi IntronA, jista’ temporanjament ikollok riskju akbar li taqbdet infezzjoni. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk taħseb li se taqbdet infezzjoni.
- jekk tiżviluppa sintomi assoċjati ma’ rih jew ma’ infezzjoni oħra respiratorja, bħal deni, sogħla jew kwalunkwe diffikultà biex tieħu n-nifs, għid lit-tabib tiegħek.
- jekk tinnota ħruġ tad-demm jew tbenġil mhux tas-soltu, iċċekkja mat-tabib tiegħek immedjatement.
- jekk tiżviluppa sintomi ta’ reazzjoni allergika severa (bħal ma huma diffikultà fin-nifs, tharhir, jew urtikarja) waqt li tkun fuq din il-medicina, fittex għajnuna medika immedjatement.
- jekk qiegħed tkun ikkurat ukoll għall-HIV (ara sezzjoni “Mediċini oħra u IntronA”).
- jekk għandek infezzjoni bħalissa jew kellek infezzjoni qabel bil-virus tal-epatite B, peress li t-tabib tiegħek jista’ jkun jixtieq jissorvelja aktar mill-qrib.
- jekk irċevejt trapjant ta’ organu, jew kilwa jew fwied, il-kura b’interferon tista’ żżid ir-riskju ta’ rifjut tal-organu. Aċċerta ruhek li tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Disturbi tas-sniien jew tal-ħanek, li jistgħu jwasslu għal telf tas-sniien, kienu rrapportati f’pazjenti li kienu qed jirċievu IntronA u ribavirin f’terapija kombinata. Minbarra hekk, ħalq xott jista’ jkollu effett li jagħmel ħsara lis-sniien u l-membrani tal-ħalq waqt kura fit-tul bil-kombinazzjoni ta’ IntronA ma’ ribavirin. Għandek taħsel snienek sew darba kull jum u tmur għal eżamijiet tas-sniien b’mod regolari. Minbarra hekk, xi pazjenti jistgħu jirremettu. Jekk ikollok din ir-reazzjoni, aċċerta ruhek li taħsel ħalqek sew wara.

Għid lit-tabib tiegħek jekk xi darba kellek attakk tal-qalb jew problema f’qalbek; jekk għandek storja medika ta’ irregolaritajiet tan-nifs jew pulmonite, problemi bit-tagħqid tad-demm, kundizzjoni tal-fwied, problemi tat-tirojda, dijabete jew pressjoni għolja jew baxxa.

Għid lit-tabib tiegħek jekk xi darba rċevejt kura għal dipressjoni jew għal kwalunkwe disturbi psikjatriċi oħra; konfużjoni; tintilef minn sensik, ħsibijiet ta’ suwiċidju jew ippruvajt tagħmel suwiċidju, jew għandek storja ta’ abbuż ta’ sustanzi/drogi (eż., alkohol jew droga) fil-passat.

Kun żgħur li għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu l-medicina tal-ħxejjex Ċiniża shosaikoto.

Mediċini oħra u IntronA

IntronA se jżid mal-effetti tas-sustanzi li jbaxxulek ir-ritmu tas-sistema nervuża, u dan jista’ jqabbdek in-nagħas. Għalhekk, iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek dwar li tixrob xorb alkoħoliku, jew li tieħu pilloli tal-irqad, kalmanti jew mediċini qawwija għal kontra l-uġiġħ.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu theophylline jew aminophylline għall-ażżma, u dwar il-mediċini l-oħrajn kollha li qed tieħu, jew li ħadt dan l-aħħar, anki jekk dawn ma kellhomx riċetta tat-tabib, billi d-doża ta’ xi mediċini tista’ tkun teħtieġ aġġustament waqt il-kura tiegħek b’IntronA.

Pazjenti li għandhom ukoll infezzjoni tal-HIV: Aċidożi lattika u funzjoni tal-fwied li teħzien huma effetti sekondarji assoċjati ma’ Terapija AntiRetrovirali Attiva Ħafna (HAART), li hija kura għall-HIV. Jekk qed tirċievi HAART, iż-żieda ta’ IntronA u ribavirin jistgħu jżidulek ir-riskju ta’ aċidożi

lattika u ta' kollass tal-fwied. It-tabib tiegħek se jimmonitorja għal sinjali u sintomi ta' dawn il-kundizzjonijiet (Jekk jogħġbok kun ċert li taqra wkoll il-Fuljett ta' Tagħrif ta' ribavirin). Minbarra hekk, pazjenti kkurati b'terapija kombinata ta' IntronA u ribavirin u zidovudine jistgħu jkunu f'riskju miżjud li jiżviluppaw anemija (numru baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm).

Jekk tiehu telbivudine ma' interferon alfa-2a pegilat jew kwalunkwe tip ta' prodott interferon li jista' jingħata b'injezzjoni, ir-riskju tiegħek li tiżviluppa newropatija periferali (tnemnim, tingiż u/jew sensazzjonijiet ta' ħruq fid-dirgħajn u/jew riġlejn) ikun ogħla. Dawn l-avvenimenti jistgħu jkunu wkoll aktar severi. Għalhekk, il-kombinazzjoni ta' IntronA ma' telbivudine hija kontraindikata.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew haadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

IntronA ma' ikel, xorb u alkohol

Meta tkun qed tiġi kkurat b'IntronA, it-tabib tiegħek jista' jkun iridek tixrob fluwidi addizzjonali sabiex jevita li jkollok pressjoni baxxa.

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel ma tiehu din il-mediċina. L-effett fuq it-tqala fil-bniedem mhuwiex magħruf. Jekk jordnawlek IntronA flimkien ma' ribavirin, ribavirin jista' jagħmel ħsara kbira lit-tarbija mhux imwiela, għalhekk kemm pazjenti nisa kif ukoll riġiel iridu jieħdu prekawzjonijiet speċjali fl-attività sesswali tagħhom jekk tkun tista' ssewli tqala.

- jekk int **tfajla** jew **mara** li jista' jkollok it-tfal, irid ikollok test negattiv għat-tqala qabel il-kura, kull xahar waqt il-kura, u għal 4 xhur wara li l-kura titwaqqaf. Int trid tuża kontraċettiv effettiv waqt iż-żmien li tkun qed tiehu ribavirin u għal 4 xhur wara li titwaqqaf il-kura. Dan jista' jkun diskuss mat-tabib tiegħek.
- jekk int **raġel** li qed tiehu ribavirin, m'għandux ikollok attività sesswali ma' mara tqila hlief jekk ma tużax kondom. Dan inaqqas iċ-ċans li ribavirin jithalla fil-ġisem tal-mara. Jekk seħbitek mhijiex tqila bħalissa, iżda jista' jkollha t-tfal, għandha tagħmel test tat-tqala kull xahar waqt il-kura u għas-7 xhur wara li l-kura titwaqqaf. Dan jista' jkun diskuss mat-tabib tiegħek. Jekk int pazjent raġel, int jew seħbitek għandkom tużaw kontraċezzjoni effettiva matul iż-żmien li tkun qed tiehu ribavirin u għal 7 xhur wara li l-kura titwaqqaf. Dan jista' jkun diskuss mat-tabib tiegħek.

Mhux magħruf jekk din il-mediċina hi preżenti fil-halib tal-mara. Għalhekk, m'għandekx tredda' tarbija jekk tkun qed tiehu IntronA. F'terapija kombinata ma' ribavirin, agħti każ tat-tagħrif rispettiv tal-prodotti mediċinali li fihom ribavirin.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk jaqbdex in-nghas, gheja, jew konfużjoni meta tuża din il-mediċina.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) kull 1 mL, i.e., jista' jitqies "mingħajr sodium".

3. Kif għandek tuża IntronA

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. It-tabib tiegħek ordnawlek IntronA speċifikament għalik u għall-kondizzjoni li għandek bħalissa; thalli lil ebda persuna oħra tuża din il-mediċina.

It-tabib tiegħek iddeċieda dwar id-dożaġġ preċiż ta' IntronA li għandek tiehu skont il-htigijiet individwali tiegħek. Id-dożaġġ se jvarja skont il-marda li qed tkun ittrattata.

Jekk qed tinjetta IntronA inti stess, jekk jogħġbok kun ċert li d-doża li kienet preskritta għalik hi pprovduta b'mod ċar mal-pakkett tal-medicina li tircievi. Dożaġġi li għandhom jingħataw 3 darbiet fil-gimgha l-ahjar li jingħataw huwa kull jumejn.

Id-doži normali tal-bidu għal kull kundizzjoni huma dawn li ġejjin; madankollu, id-doži individwali jistgħu jvarjaw, u t-tabib jista' jibdillek id-doża skont il-htigijiet partikulari tiegħek:

Epatite B kronika: 5 sa 10 miljun IU 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

Epatite Ċ kronika: *Adulti* - 3 miljun IU 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda flimkien ma' ribavirin jew wahdu. *Tfal li għandhom 3 snin jew akbar u adolexxenti* – 3 miljun IU/m² 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda flimkien ma' ribavirin (Jekk jogħġbok ara wkoll il-fuljett ta' tagħrif ta' ribavirin).

Lewkimja tal-*Hairy Cell*: 2 miljun IU/m², 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

Lewkimja tal-Mudullun Kronika: 4-5 miljun IU/m² kuljum injettati taht il-gilda.

Majeloma multipla: 3 miljun IU/m², 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

Limfoma follikulari: Bħala zieda mal-kimoterapija, 5 miljun IU 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

Tumur karċinojde: 5 miljun IU, 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

Melanoma malinna, terapija ta' induzzjoni: 20 miljun IU/m² gol-vini, mogħtija kuljum għal 5 ijiem fil-gimgha għal perjodu ta' 4 gimghat. Kura ta' manteniment: 10 miljun IU/m², 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża differenti ta' IntronA, wahdu jew flimkien ma' medicini ohra (eż., cytarabine, ribavirin). Jekk jagħtik riċetta għal IntronA li tinkludi magħha medicina ohra, jekk jogħġbok irreferi wkoll għall-Fuljett ta' Tagħrif tal-medicina l-ohra. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar l-iskeda u l-kors preċiżi tad-dożaġġ skont il-htigijiet tiegħek. Jekk ikollok l-impressjoni li l-effett ta' IntronA huwa qawwi wisq jew dgħajf wisq, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Użu taht il-gilda:

IntronA huwa normalment maħsub għall-użu taht il-gilda. Dan ifisser li IntronA ikun injettat b'labra qasira għal got-tessut bix-xaham eżatt taht il-gilda. Jekk se tinjetta din il-medicina inti stess, se tingħata istruzzjonijiet dwar kif tipprepara u dwar kif tagħti l-injezzjoni. Istruzzjonijiet dettaljati dwar l-ghoti taht il-gilda huma pprovduti ma' dan il-fuljett (ara sezzjoni "KIF TINJETTA INTRONA LILEK INNIFSEK" fit-tmiem ta' dan il-fuljett).

Infużjoni gol-vini:

L-infużjoni trid tkun ippreparata eżatt qabel l-użu. Kunjett ta' kwalunkwe daqs jista' jintuza biex ikejjel id-doża; madankollu, il-konċentrazzjoni finali ta' interferon f'soluzzjoni ta' sodium chloride ma tridx tkun inqas minn 0.3 miljun IU/mL. Id-doża adattata ta' IntronA tingħbed mill-kunjett(i), tizdied ma' 50 mL ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride soluzzjoni għall-injezzjoni f'borża tal-PVC jew flixxun tal-ħgieg għal użu għal gol-vini u mogħtija fuq medda ta' 20 minuta.

L-ebda prodott medicinali ieħor m'għandu jingħata fl-istess hin mal-infużjoni ta' IntronA.

Doża wahda ta' IntronA tingħata f'kull ġurnata skedata. IntronA jingħata jew kuljum (5 jew 7 darbiet fil-gimgha), jew tliet darbiet fil-gimgha, kull jumejn, pereżempju t-Tnejn, l-Erbgha u l-Ġimgħa. L-interferoni jistgħu jikkawżaw għeja mhux tas-soltu; jekk qed tinjetta din il-medicina inti stess, jew jekk qed tagħtiha lil tifel/tifla, użaha fil-hin tal-irqad.

Uża IntronA eżatt skont ir-riċetta tat-tabib tiegħek. Tihux dożaġġ aktar minn dak rakkomandat, u ibqa' hu IntronA għat-tul taż-żmien skont kif ordnalek it-tabib.

Jekk tuża IntronA aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek mill-aktar fis possibbli.

Jekk tinsa tiehu IntronA

Jekk qed tagħti l-kura lilek innifsek, jew jekk int qed tiehu ħsieb il-kura ta' tifel jew tifla li qed jiehu/tiehu IntronA f'kombinazzjoni ma' ribavirin, injetta d-doża rakkomandata malli tiftakar u kompli bil-kura bħas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Jekk tkun skedat li tinjetta din il-medicina kuljum, u bi żball taqbez id-doża ta' ġurnata shiha, kompli bil-kura tas-soltu fil-jum li jmiss. Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk ikun meħtieġ.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Għalkemm jistgħu ma jsehhux dawn l-effetti sekondarji kollha, jekk isehhu jistgħu jkunu jeħtieġu attenzjoni medika.

Sistema psikjatrika u sistema nervuża ċentrali:

Xi nies taqbadhom dipressjoni meta jkunu qed jieħdu IntronA wahdu jew f'kura kombinata flimkien ma' ribavirin, u f'xi każijiet kien hemm nies li kellhom ħsiebijiet li jieħdu l-hajja ta' nies oħra, ħsiebijiet dwar suwiċidju jew imġiba aggressiva (kultant diretta lejn l-oħrajn). Xi pazjenti fil-fatt ghamlu suwiċidju. Aċċerta ruhek li tfittex kura ta' emerġenza jekk tinnota li qed taqbdok dipressjoni jew qed jiġuk ħsiebijiet dwar suwiċidju jew tara xi tibdil fl-imġiba tiegħek. Jista' jagħti l-każ li tkun tixtieq tikkunsidra li titlob lil xi membru tal-familja jew ħabib tal-qalb sabiex jgħinek tinnota sinjali ta' dipressjoni jew tibdil fl-imġiba tiegħek.

Tfal u adolexxenti huma aktar suxxettibli li taqbadhom dipressjoni meta jkunu qed jiġu kkurati b'IntronA u ribavirin. Ikkuntattja lit-tabib minnufih jew fittex kura ta' emerġenza jekk tara li qed juru sintomi ta' mġiba mhux tas-soltu, iħossuhom dipressi, jew iħossu li jridu jagħmlu ħsara lilhom infushom jew lill-oħrajn.

Tkabbir u żvilupp (tfal u adolexxenti):

Waq t kura ta' sena b'IntronA kombinat ma' ribavirin, xi tfal u adolexxenti ma kibrux jew ma żidux fil-piż daqs kemm ikun mistenni. Xi tfal ma laħqux it-tul mistenni tagħhom fi żmien 10-12-il sena wara li temmew il-kura.

Jekk isehhu kwalunkwe mill-effetti sekondarji li ġejjin, tibqax tiehu IntronA u għid lit-tabib tiegħek immedjatament jew mur fid-dipartiment tal-emerġenza tal-eqreb spartar:

- nefha tal-idejn, ir-riġlejn, l-għekiesi, il-wieċ, ix-xufftejn, il-halq jew il-gerżuma li tista' tikkawża diffikultà biex tibla' jew biex tiehu n-nifs; urtikarja; ħass ħażin.

Dawn huma kollha effetti sekondarji serji ħafna. Jekk ikollok minnhom, jista' jkun li kellek reazzjoni allergika serja għal IntronA. Jista' jkun li teħtieġ attenzjoni medika urġenti jew li tittiehed l-isptar.

Dawn l-effetti sekondarji serji ħafna huma rari ħafna.

Iċċekkja mat-tabib tiegħek immedjatament jekk kwalunkwe wieħed minn dawn l-effetti sekondarji isehh:

- uġiġħ fis-sider jew sogħla qawwiya u persistenti; taħbit tal-qalb irregolari jew mġhaġġel; qtugħ ta' nifs, konfużjoni, tbatija biex toqghod attent, sensazzjoni ta' tnefnim jew tingiż fl-idejn jew fir-riġlejn; aċċessjoni (konvulżjonijiet); tbatija biex torqod, taħseb jew tikkonċentra; stat mentali mibdul; ħsiebijiet dwar suwiċidju, attentati ta' suwiċidju, imġiba aggressiva jew mibdula (kultant indirizzata lejn l-oħrajn); allucinazzjonijiet; uġiġħ sever fl-istonku; ippurgar iswed jew jixbah lill-qatran; demm fl-ippurgar jew fl-awrina, tinfaġġ bil-qawwi; issir isfar, livell għoli ta' zokkor fid-demm, deni jew tkexkix ta' bard li jibdwara wara ftit ġimġha ta' kura, uġiġħ fin-naha t'isfel tad-dahar jew fil-ġenb, diffikultà biex tagħmel l-awrina, problemi fl-għajnejn jew fil-vista jew

fis-smigh, telf tas-smigh, hmura qawwija jew li twegga' jew feriti fuq il-gilda jew fuq il-membrana mukuza.

Dawn jistghu jkunu sinjal ta' effetti sekondarji serji li jistghu jehtiegu attenzjoni medika urgenti. It-tabib tieghek se jittestjalek id-demm biex jaccerta li l-ghadd tač-celluli bojod tad-demm (iç-celluli li jiggieldu lill-infezzjonijiet) u tač-celluli homor tad-demm (iç-celluli li jgorru l-hadid u l-ossignu), tal-plejtlits (iç-celluli li bihom jaghqad id-demm) u l-valuri l-ohra tal-laboratorju ikunu f'livelli accettabbli. Tnaqqis moderat li s-soltu jkun reversibbli fit-tliet elementi kollha tad-demm – celluli bojod tad-demm, celluli homor tad-demm u plejtlits, kien irrappurtat.

Fil-bidu tal-kura b'IntronA, jista' jkollok reazzjoni li tixbah lill-influenza, bid-deni, gheja, ughigh ta' ras, ughigh fil-muskoli, ughigh fil-gogi u tkexkix jew bir-roghda tal-bard. It-tabib jista' jtik parir biex tiehu paracetamol jekk tiżviluppa dawn is-sintomi.

Effetti sekondarji li jistghu jsehhu elenkati hawn taht huma miġburin skont il-frekwenza li biha jsehhu:

Komuni hafna	(jaffettwaw aktar minn 1 f'10 li jużawh)
Komuni	(jaffettwaw 1 sa 10 f'100 li jużawh)
Mhux komuni	(jaffettwaw 1 sa 10 f'1,000 li jużawh)
Rari	(jaffettwaw 1 sa 10 f'10,000 li jużawh)
Rari hafna	(jaffettwa anqas minn 1 f'10,000 li jużawh)
Mhux magħruf	(frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli)

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrappurtati:

Effetti sekondarji rrappurtati komuni hafna:

ughigh, nefha u hmura jew hsara fil-gilda fis-sit mnejn tinghata l-infezzjoni, telf ta' xaghar, sturdament, tibdil fl-aptit, wegghat fl-istonku jew fl-addome, dijarea, tqalligh (thossok imdardar), infezzjoni virali, dipressjoni, reazzjonijiet emozzjonali eċċessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata, nuqqas ta' rqad, ansjeta, gerżuma misluha u wighigh biex tibla, gheja, dehriet/treghid, deni, reazzjoni bhal tal-influenza, thossok skomdu b'mod ġenerali, ughigh ta' ras, telf tal-piz, rimettar, irritabilita, dgħufija, tibdil fil-burdati, sogħla (kultant qawwija), qtugh ta' nifs, hakk, gilda xotta, raxx, ughigh muskolari sever f'daqqa, ughigh fil-gogi, ughigh muskolusketriku, tibdil fil-valuri tal-laboratorju inkluz tnaqqis fl-ghadd tač-celluli bojod tad-demm. Xi tfal kellhom tnaqqis fir-rata ta' tkabbir tagħhom (tul u piz).

Effetti sekondarji rrappurtati b'mod komuni:

ghatx, deidratazzjoni, pressjoni għolja, attackki tal-migranja, glandoli minfuħin, fwawar, problemi mestrwali, tnaqqis fl-aptit sesswali, problemi fil-vagina, ughigh tas-sider, ughigh fit-testikoli, problemi fil-glandola tat-tirojde, hmura fil-hanek, halq xott, il-halq jew l-ilsien jihmaru jew jinselhu, ughigh fis-sien jew disturbi fis-sien, herpes simplex (infafet tad-deni), tibdil fit-togħma, taqlib tal-istonku, dispepsija (hruq ta' stonku), stitikezza, tkabbir tal-fwied (problemi fil-fwied, kultant severi), ippurgar mahlul, tfal jagħmlu l-pipi taħthom, infjammazzjoni tas-sinuses, bronkite, ughigh fl-ghajnejn, problema fil-kanali tad-dmugh, konguntivite ("ghajn roza"), agitatazzjoni, nghas, hmar il-lejl, problema fl-imgiba, nervozita, imneher imblukkat jew inixxi, ghatis, nifs mgħagħel, gilda pallida jew hamra, tbengil, problema fil-gilda jew fid-dwiefer, psorjasi (gdida jew li tmur għall-agħar), zieda fl-gharaq, zieda fil-bżonn li tagħmel l-awrina, movimenti fini ta' treghid, nuqqas ta' sensitività biex thoss, artrite.

Effetti sekondarji irrappurtati b'mod mhux komuni:

infezzjoni batterjali, sensazzjoni ta' tingiz, u perikardite (infjammazzjoni tal-kisja tal-qalb).

Effetti sekondarji rrappurtati b'mod rari:

pulmonite.

Effetti sekondarji rrappurtati rari hafna:

pressjoni baxxa, wičč impaħpaħ, dijabete, bughawwieg fir-riglejn, ughigh fid-dahar, problemi tal-kliewi, hsara fin-nervaturi, hruq ta' demm mill-hanek, anemija aplastika. Aplasia pura tač-celluli homor, kundizzjoni fejn il-gisem ikun waqaf jew naqqas il-produzzjoni ta' celluli homor tad-demm, kienet irrappurtata. Din twassal għal anemija severa, li s-sintomi tagħha jkunu jinkludu gheja mhux tas-soltu u nuqqas ta' energija.

F'kazijiet rari hafna kienet irrappurtata sarkojdoži (marda kkaratterizzata minn deni persistenti, telf ta' piż, ġogi minfuha u muġuġha, feriti fil-ġilda u glandoli minfuha). Telf mis-sensi seħħ b'mod rari hafna, l-aktar f'pazjenti anzjani li ngħataw doži għoljin. Kazijiet ta' puplesija (avvenimenti ċerebrovaskulari) kienu rrappurtati. Iċċekkja mat-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi.

Effetti sekondarji mhux magħrufa:

Disturbi perijodontali (li jaffettwaw il-ħanek) u disturbi tas-snien, tibdil fil-kulur tal-ilsien, tibdil fl-istat mentali, tintilef minn sensik, reazzjonijiet akuti ta' sensittività eċċessiva inkluża urtikarja (ħorriqija), angjoedema (nefha tal-idejn, riġlejn, għekiesi, wiċċ, xufftejn, ħalq, jew gerżuma li tista' tikkawża tbatija biex tibla' jew tieħu n-nifs), bronkokostrizzjoni u anafilassi (reazzjoni allergika severa, li taffettwa l-ġisem kollu) kienu rrappurtati, iżda l-frekwenza tagħhom mhijiex magħrufa.

Minbarra hekk, bl-użu ta' IntronA kien ġie rrappurtat is-sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada (marda awtoimmunitarja infjammatorja li taffettwa lill-ghajnejn, il-ġilda u l-membrani tal-widnejn, moħħ u sinsla), ħsibijiet dwar li thedded il-hajja ta' nies oħra, manija (entuzjażmu eċċessiv jew mhux raġonevoli), disturbi bipolari (disturbi fil-burdati li l-karatteristika tagħhom hija episodji li jalternaw bejn dwejjaq u eċċitament), insuffiċjenza kongestiva tal-qalb u effużjoni perikardijaka (jiġġabar fluwidu bejn il-perikardju (il-kisja tal-qalb) u l-qalb innifisha), fibrozi tal-pulmun (ċikatriċi tal-pulmun) u riattivazzjoni tal-epatite B f'pazjenti koinfettati b'HCV/HBV (rikorrenza tal-marda epatite B).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen IntronA

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$)

Tagħmlux fil-frیža.

Għal invjaġġar għal perijodu qasir, is-soluzzjoni tista' tinzamm barra mill-frigġ f'temperatura ta' 25°C jew inqas għal mhux iktar minn sebat ijiem qabel l-użu. IntronA jista' jitpoġġa lura fil-frigġ fi kwalunkwe hin f'dawn is-sebat ijiem. Jekk il-medicina ma tintużax matul dawn is-sebat ijiem, din għandha tintrema.

Tużax din il-medicina jekk tinnota xi tibdil fid-dehra ta' IntronA.

Kwalunkwe medicina li ma tintużax għandu jintrema wara li titwaqqaf id-doża.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih IntronA

- Is-sustanza attiva hi interferon alfa-2b rikombinanti. Kull kunjett fih 10 miljun IU f'1 mL ta' soluzzjoni.

- Is-sustanzi l-oħra huma disodium phosphate anhydrous, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, edetate disodium, sodium chloride, m-cresol, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher IntronA u l-kontenut tal-pakkett

IntronA jiġi bħala soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni
Is-soluzzjoni ċara u mingħajr kulur tiġi f'kunjett tal-ħġieġ.

IntronA jiġi f'erba' daqsijiet ta' pakketti differenti:

- Pakkett ta' 1 kunjett
- Pakkett ta' 1 kunjett, 1 siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 1 labra għall-injezzjoni u 1 tajjara għat-tindif
- Pakkett ta' 6 kunjetti, 6 siringi għall-injezzjonijiet ta' 1 mL, 6 labar għall-injezzjoni u 6 tajjar għat-tindif
- Pakkett ta' 12-il kunjett, 12-il siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 12-il labra għall-injezzjoni u 12-il tajjara għat-tindif

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq Manifattur

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:

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: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.
Tel: +351 21 4465808
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
2998700medinfoNI@msd.com

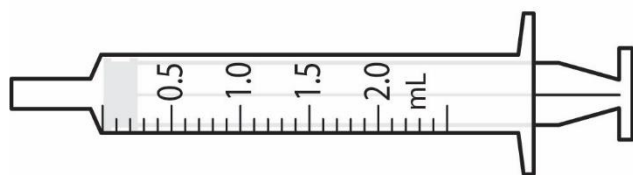
Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

KIF TINJETTA INTRONA LILEK INNIFSEK

Siringa b'labra mhux imwahnla



It-tagħrif li ġej jispjegalek kif tinjetta IntronA inti stess. Jekk jogħġbok aqra l-istruzzjonijiet bl-attenzjoni u segwihom pass pass. It-tabib tiegħek jew l-assistent tiegħu/tagħha se jgħidulek kif tinjetta IntronA lilek innifsek. Tippruvax tinjetta lilek innifsek jekk ma tkunx ċert li fhimt il-proċedura u l-htieġa għall-injezzjoni.

Preparazzjoni

Igħor l-affarijiet kollha li għandek b'żonn qabel tibda:

- kunjett ta' IntronA soluzzjoni għall-injezzjoni;
- siringa (pereżempju ta' 2 mL);
- labra biex tinjetta taħt il-ġilda (pereżempju 0.4 x 13 mm [27 gauge 0.5 pulzieri];
- tadjara għat-tindif.

Aħsel idejk sew.

Kif tkejjel id-doża ta' IntronA

Nehhi l-ġhatu mill-kunjett. Naddaf it-tapp fil-parti ta' fuq tal-kunjett li jkun fih is-soluzzjoni ta' IntronA b'tadjara għat-tindif.

Nehhi s-siringa mill-ippakkjar. Tmissx it-tarf tas-siringa. Hu l-labra u poġġiha b'mod sod fuq il-ponta tas-siringa.

Nehhi l-protezzjoni tal-labra mingħajr ma tmiss il-labra, u imla s-siringa bl-arja billi tiġbed il-plaġer sal-livell li jindika d-doża kif ordnalek it-tabib.

Żomm il-kunjett ta' IntronA rasu 'l fuq mingħajr ma tmiss b'idejk il-parti ta' fuq tal-kunjett li tkun naddaft.

Dahhal il-labra fil-kunjett li jkun fih is-soluzzjoni ta' IntronA u injetta l-arja fil-kunjett.

Aqleb il-kunjett u s-siringa ta' taħt fuq f'id waħda. Aċċerta ruħek li l-ponta tal-labra tkun fis-soluzzjoni ta' IntronA. L-id l-oħra tkun hielsa biex tmexxi l-plaġer. Iġbed lura l-plaġer bil-mod sabiex tiġbed id-doża korretta fis-siringa kif ordnalek it-tabib.

Nehhi l-labra mill-kunjett u ara jekk ikunx hemm b'żieqaq tal-arja fis-siringa. Jekk tara xi b'żieqaq, iġbed il-plaġer f'it lura, tekkek is-siringa hafif, bil-labra thares 'il fuq, sakemm il-b'żieqaq jisparixxu. Imbotta l-plaġer 'il fuq bil-mod lura sad-doża korretta. Poġġi l-protezzjoni tal-labra f'pothha u poġġi s-siringa bil-labra fuq wiċċ ċatt.

Kun ċert li s-soluzzjoni tkun fit-temperatura tal-kamra ta' mhux aktar minn 25°C. Jekk is-soluzzjoni tkun kiesha, saħħan is-siringa bejn il-pali ta' jdek. Eżamina s-soluzzjoni qabel ma tagħtiha: għandha tkun ċara u mingħajr kulur. Tużah jekk tinnota tibdil fil-kulur jew ikun hemm xi frak fiha. Issa tkun lest biex tinjetta d-doża.

Kif tinjetta s-soluzzjoni

Aghżel il-post fejn se tinjetta. L-aħjar postijiet għall-injezzjoni huma tessut b'saff ta' xaham bejn il-ġilda u l-muskolu: il-koxxa, il-wiċċ ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ (jista' jkollok b'żonn l-ghajnuna ta' persuna oħra biex tuża dan il-post), iż-żaq (hlief iż-żokra jew il-qadd). Jekk int irqiq/a hafna, uża biss il-koxxa jew il-wiċċ ta' barra tad-driegħ għall-injezzjoni. Ibdel il-post tal-injezzjoni kull darba.

Naddaf u ddizinfetta l-ġilda fejn tkun se tagħti l-injezzjoni. Stenniha tinxef. Nehhi l-protezzjoni tal-labra. B'id waħda oqros biċċa ġilda 'l barra. Bl-id l-oħra żomm is-siringa qisek qed iżżomm lapes. Dahhal il-labra f'angolu ta' bejn 45° u 90° fil-ġilda maqrusa 'l barra. Injetta s-soluzzjoni billi timbotta l-plaġer bil-mod s'isfel. Iġbed il-labra dritt 'il barra mill-ġilda. Aghfas il-post tal-injezzjoni b'faxxa

żgħira jew b'garża sterili jekk hemm bżonn għal diversi sekondi. Timmassaġġjax il-post tal-injezzjoni. Jekk ikun hiereġ id-demm, għatti b'faxxa li tehel. Il-kunjett u l-materjali għall-injezzjoni maħsubin għal użu ta' darba għandhom jintremew. Armi s-siringa u l-labar go kontenitur magħluq b'mod sigur.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

IntronA 18-il miljun IU/3 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni interferon alfa-2b

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu IntronA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża IntronA
3. Kif għandek tuża IntronA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen IntronA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu IntronA u għalxiex jintuża

IntronA (interferon alfa-2b) jibdel ir-rispons tas-sistema immuni tal-ġisem biex jgħin fil-ġlieda kontra l-infezzjonijiet u l-mard sever.

IntronA huwa użat f'pazjenti adulti biex jikkura ċerti kundizzjonijiet li jaffettwaw lid-demm, mudullun tal-ghadam, glandoli limfatiċi, jew il-ġilda u jistgħu jestendu għal ġol-ġisem. Inkluzi hemm il-lewkimja tal-*hairy cell*, lewkimja tal-mudullun kronika, majeloma multipla, limfoma follikulari, tumor karċinojde u melanoma malinna.

IntronA huwa użat ukoll f'pazjenti adulti għall-kura ta' epatite B jew Ċ kronika, li huma infezzjonijiet virali tal-fwied.

IntronA jintuża flimkien ma' ribavirin fi tfal minn 3 snin 'il fuq u adolexxenti li qabel kellhom epatite Ċ li ma kinitx ikkurata.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża IntronA

Tużax IntronA

- jekk inti allergiku/a għal interferon jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek mard sever tal-qalb.
- jekk għandek funzjoni tal-kliewi jew tal-fwied batuta.
- jekk għandek mard avanzat dikumpensat (mhux ikkontrollat) tal-fwied.
- jekk għandek epatite u jekk dan l-aħħar kont ikkurat b'medicini li jrażżnu s-sistema immuni (barra kura fuq perjodu qasir ta' żmien bil-medicina tat-tip cortisone).
- jekk għandek storja medika ta' aċċessjonijiet (konvulżjoni)
- jekk għandek storja medika ta' mard awtoimmuni, jew jekk għamilt trapjant ta' xi organu u qed tiehu medicina li trazzanlek is-sistema immuni (is-sistema immuni tgħin biex tippoteġik minn infezzjonijiet).
- jekk għandek mard tat-tirojde li mhux ikkontrollat sew.
- jekk qed tingħata kura b'telbivudine (ara sezzjoni "Medicini oħra u IntronA").

Tfal u adolexxenti:

- jekk kellek problemi tas-sistema nervuża jew mentali, bħal dipressjoni severa jew ħsibijiet dwar suwiċidju.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek qabel tuża IntronA

- jekk inti tqila jew jekk qed tippjana li toħroġ tqila (ara sezzjoni “Tqala u treddigh”).
- jekk kellek problemi tas-sistema nervuża jew mentali. L-użu ta’ interferon alfa-2b fi tfal u adolexxenti b’mod mard jew storja medika ta’ kunidzzjonijiet psikjatriċi huwa kontraindikata (ara sezzjoni “Tużax IntronA”).
- jekk qatt kellek dipressjoni jew tiżviluppa sintomi assoċjati mad-dipressjoni (eż. tħossok imdejjaq, swied ta’ qalb, eċċ) waqt li tkun qed tieħu kura b’IntronA (ara sezzjoni 4 “Effetti sekondarji possibbli”).
- jekk għandek il-psorjasi, din tista’ tmur għall-aġġar waqt il-kura b’IntronA.
- meta tirċievi IntronA, jista’ temporanjament ikollok riskju akbar li taqbdet infezzjoni. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk taħseb li se taqbdet infezzjoni.
- jekk tiżviluppa sintomi assoċjati ma’ rih jew ma’ infezzjoni oħra respiratorja, bħal deni, sogħla jew kwalunkwe diffikultà biex tieħu n-nifs, għid lit-tabib tiegħek.
- jekk tinnota ħruġ tad-demm jew tbenġil mhux tas-soltu, iċċekkja mat-tabib tiegħek immedjatement.
- jekk tiżviluppa sintomi ta’ reazzjoni allergika severa (bħal ma huma diffikultà fin-nifs, tħarhir, jew urtikarja) waqt li tkun fuq din il-medicina, fittex għajnuna medika immedjatement.
- jekk qiegħed tkun ikkurat ukoll għall-HIV (ara sezzjoni “Medicini oħra u IntronA”).
- jekk għandek infezzjoni bħalissa jew kellek infezzjoni qabel bil-virus tal-epatite B, peress li t-tabib tiegħek jista’ jkun jixtieq jissorvelja aktar mill-qrib.
- jekk irċevejt trapjant ta’ organu, jew kilwa jew fwied, il-kura b’interferon tista’ żżid ir-riskju ta’ rifjut tal-organu. Aċċerta ruhek li tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Disturbi tas-sniien jew tal-ħanek, li jistgħu jwasslu għal telf tas-sniien, kienu rrapportati f’pazjenti li kienu qed jirċievu IntronA u ribavirin f’terapija kombinata. Minbarra hekk, ħalq xott jista’ jkollu effett li jagħmel ħsara lis-sniien u l-membrani tal-ħalq waqt kura fit-tul bil-kombinazzjoni ta’ IntronA ma’ ribavirin. Għandek taħsel snienek sew darba kull jum u tmur għal eżamijiet tas-sniien b’mod regolari. Minbarra hekk, xi pazjenti jistgħu jirremettu. Jekk ikollok din ir-reazzjoni, aċċerta ruhek li taħsel ħalqek sew wara.

Għid lit-tabib tiegħek jekk xi darba kellek attakk tal-qalb jew problema f’qalbek; jekk għandek storja medika ta’ irregolaritajiet tan-nifs jew pulmonite, problemi bit-tagħqid tad-demm, kundizzjoni tal-fwied, problemi tat-tirojda, dijabete jew pressjoni għolja jew baxxa.

Għid lit-tabib tiegħek jekk xi darba rċevejt kura għal dipressjoni jew għal kwalunkwe disturbi psikjatriċi oħra; konfużjoni; tintilef minn sensik, ħsibijiet ta’ suwiċidju jew ippruvajt tagħmel suwiċidju, jew għandek storja ta’ abbuż ta’ sustanzi/drogi (eż., alkohol jew droga) fil-passat.

Kun żgħur li għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu l-medicina tal-ħxejjex Ċiniża shosaikoto.

Medicini oħra u IntronA

IntronA se jżid mal-effetti tas-sustanzi li jibaxxulek ir-ritmu tas-sistema nervuża, u dan jista’ jgħabdek in-nagħas. Għalhekk, iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek dwar li tixrob xorb alkoħoliku, jew li tieħu pilloli tal-irqad, kalmanti jew medicini qawwija għal kontra l-uġiġ.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu theophylline jew aminophylline għall-ażżma, u dwar il-medicini l-oħrajn kollha li qed tieħu, jew li ħadt dan l-aħħar, anki jekk dawn ma kellhomx riċetta tat-tabib, billi d-doża ta’ xi medicini tista’ tkun teħtieġ aġġustament waqt il-kura tiegħek b’IntronA.

Pazjenti li għandhom ukoll infezzjoni tal-HIV: Aċidożi lattika u funzjoni tal-fwied li teħżien huma effetti sekondarji assoċjati ma’ Terapija AntiRetrovirali Attiva Ħafna (HAART), li hija kura għall-HIV. Jekk qed tirċievi HAART, iż-żieda ta’ IntronA u ribavirin jistgħu jżidulek ir-riskju ta’ aċidożi

lattika u ta' kollass tal-fwied. It-tabib tiegħek se jimmonitorjak għal sinjali u sintomi ta' dawn il-kundizzjonijiet (Jekk jogħġbok kun ċert li taqra wkoll il-Fuljett ta' Tagħrif ta' ribavirin). Minbarra hekk, pazjenti kkurati b'terapija kombinata ta' IntronA u ribavirin u zidovudine jistgħu jkunu f'riskju miżjud li jiżviluppaw anemija (numru baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm).

Jekk tiehu telbivudine ma' interferon alfa-2a pegilat jew kwalunkwe tip ta' prodott interferon li jista' jingħata b'injezzjoni, ir-riskju tiegħek li tiżviluppa newropatija periferali (tnemnim, tingiż u/jew sensazzjonijiet ta' ħruq fid-dirgħajn u/jew riġlejn) ikun ogħla. Dawn l-avvenimenti jistgħu jkunu wkoll aktar severi. Għalhekk, il-kombinazzjoni ta' IntronA ma' telbivudine hija kontraindikata.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew haċċ dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

IntronA ma' ikel, xorb u alkohol

Meta tkun qed tiġi kkurat b'IntronA, it-tabib tiegħek jista' jkun iridek tixrob fluwidi addizzjonali sabiex jevita li jkollok pressjoni baxxa.

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel ma tiehu din il-mediċina. L-effett fuq it-tqala fil-bniedem mhuwiex magħruf. Jekk jordnawlek IntronA flimkien ma' ribavirin, ribavirin jista' jagħmel ħsara kbira lit-tarbija mhux imwiela, għalhekk kemm pazjenti nisa kif ukoll riġiel iridu jieħdu prekawzjonijiet speċjali fl-attività sesswali tagħhom jekk tkun tista' sseħħ tqala.

- jekk int **tfajla** jew **mara** li jista' jkollok it-tfal, irid ikollok test negattiv għat-tqala qabel il-kura, kull xahar waqt il-kura, u għal 4 xhur wara li l-kura titwaqqaf. Int trid tuża kontraċettiv effettiv waqt iż-żmien li tkun qed tiehu ribavirin u għal 4 xhur wara li titwaqqaf il-kura. Dan jista' jkun diskuss mat-tabib tiegħek.
- jekk int **raġel** li qed tiehu ribavirin, m'għandux ikollok attività sesswali ma' mara tqila hlief jekk ma tużax kondom. Dan inaqqas iċ-ċans li ribavirin jithalla fil-ġisem tal-mara. Jekk seħbitek mhijiex tqila bħalissa, iżda jista' jkollha t-tfal, għandha tagħmel test tat-tqala kull xahar waqt il-kura u għas-7 xhur wara li l-kura titwaqqaf. Dan jista' jkun diskuss mat-tabib tiegħek. Jekk int pazjent raġel, int jew seħbitek għandkom tużaw kontraċezzjoni effettiva matul iż-żmien li tkun qed tiehu ribavirin u għal 7 xhur wara li l-kura titwaqqaf. Dan jista' jkun diskuss mat-tabib tiegħek.

Mhux magħruf jekk din il-mediċina hi preżenti fil-halib tal-mara. Għalhekk, m'għandekx tredda' tarbija jekk tkun qed tiehu IntronA. F'terapija kombinata ma' ribavirin, agħti każ tat-tagħrif rispettiv tal-prodotti mediċinali li fihom ribavirin.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk jaqbdex in-nghas, għeja, jew konfużjoni meta tuża din il-mediċina.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) kull 3 mL, i.e., jista' jitqies "mingħajr sodium".

3. Kif għandek tuża IntronA

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. It-tabib tiegħek ordnawlek IntronA speċifikament għalik u għall-kondizzjoni li għandek bħalissa; thalli lil ebda persuna oħra tuża din il-mediċina.

It-tabib tiegħek iddeċieda dwar id-dożaġġ preċiż ta' IntronA li għandek tiehu skont il-htigijiet individwali tiegħek. Id-dożaġġ se jvarja skont il-marda li qed tkun ittrattata.

Jekk qed tinjetta IntronA inti stess, jekk jogħġbok kun ċert li d-doża li kienet preskritta għalik hi pprovduta b'mod ċar mal-pakkett tal-medicina li tircievi. Dożaġġi li għandhom jingħataw 3 darbiet fil-gimgha l-ahjar li jingħataw huwa kull jumejn.

Id-doži normali tal-bidu għal kull kundizzjoni huma dawn li ġejjin; madankollu, id-doži individwali jistgħu jvarjaw, u t-tabib jista' jibdillek id-doża skont il-htigijiet partikulari tiegħek:

Epatite B kronika: 5 sa 10 miljun IU 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

Epatite Ċ kronika: *Adulti* - 3 miljun IU 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda flimkien ma' ribavirin jew wahdu. *Tfal li għandhom 3 snin jew akbar u adolexxenti* – 3 miljun IU/m² 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda flimkien ma' ribavirin (Jekk jogħġbok ara wkoll il-fuljett ta' tagħrif ta' ribavirin).

Lewkimja tal-*Hairy Cell*: 2 miljun IU/m², 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

Lewkimja tal-Mudullun Kronika: 4-5 miljun IU/m² kuljum injettati taht il-gilda.

Majeloma multipla: 3 miljun IU/m², 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

Limfoma follikulari: Bħala zieda mal-kimoterapija, 5 miljun IU 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

Tumur karċinojde: 5 miljun IU, 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

Melanoma malinna, terapija ta' induzzjoni: 20 miljun IU/m² gol-vini, mogħtija kuljum għal 5 ijiem fil-gimgha għal perjodu ta' 4 gimghat. Kura ta' manteniment: 10 miljun IU/m², 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża differenti ta' IntronA, wahdu jew flimkien ma' medicini ohra (eż., cytarabine, ribavirin). Jekk jagħtik riċetta għal IntronA li tinkludi magħha medicina ohra, jekk jogħġbok irreferi wkoll għall-Fuljett ta' Tagħrif tal-medicina l-ohra. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar l-iskeda u l-kors preċiżi tad-dożaġġ skont il-htigijiet tiegħek. Jekk ikollok l-impressjoni li l-effett ta' IntronA huwa qawwi wisq jew dgħajf wisq, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Użu taht il-gilda:

IntronA huwa normalment maħsub għall-użu taht il-gilda. Dan ifisser li IntronA ikun injettat b'labra qasira għal got-tessut bix-xaham eżatt taht il-gilda. Jekk se tinjetta din il-medicina inti stess, se tingħata istruzzjonijiet dwar kif tipprepara u dwar kif tagħti l-injezzjoni. Istruzzjonijiet dettaljati dwar l-ghoti taht il-gilda huma pprovduti ma' dan il-fuljett (ara sezzjoni "KIF TINJETTA INTRONA LILEK INNIFSEK" fit-tmiem ta' dan il-fuljett).

Infużjoni gol-vini:

L-infużjoni trid tkun ippreparata eżatt qabel l-użu. Kunjett ta' kwalunkwe daqs jista' jintuza biex ikejjel id-doża; madankollu, il-konċentrazzjoni finali ta' interferon f'soluzzjoni ta' sodium chloride ma tridx tkun inqas minn 0.3 miljun IU/mL. Id-doża adattata ta' IntronA tingħbed mill-kunjett(i), tizzied ma' 50 mL ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride soluzzjoni għall-injezzjoni f'borża tal-PVC jew flixxun tal-ħgieg għal użu għal gol-vini u mogħtija fuq medda ta' 20 minuta.

L-ebda prodott medicinali ieħor m'għandu jingħata fl-istess hin mal-infużjoni ta' IntronA.

Doża wahda ta' IntronA tingħata f'kull ġurnata skedata. IntronA jingħata jew kuljum (5 jew 7 darbiet fil-gimgha), jew tliet darbiet fil-gimgha, kull jumejn, pereżempju t-Tnejn, l-Erbgha u l-Ġimgħa. L-interferoni jistgħu jikkawżaw għeja mhux tas-soltu; jekk qed tinjetta din il-medicina inti stess, jew jekk qed tagħtiha lil tifel/tifla, użaha fil-hin tal-irqad.

Uża IntronA eżatt skont ir-riċetta tat-tabib tiegħek. Tihux dożaġġ aktar minn dak rakkomandat, u ibqa' hu IntronA għat-tul taż-żmien skont kif ordnalek it-tabib.

Jekk tuża IntronA aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-professionist tal-kura tas-saħħa tiegħek mill-aktar fis possibbli.

Jekk tinsa tiehu IntronA

Jekk qed tagħti l-kura lilek innifsek, jew jekk int qed tiehu ħsieb il-kura ta' tifel jew tifla li qed jiehu/tiehu IntronA f'kombinazzjoni ma' ribavirin, injetta d-doża rakkomandata malli tiftakar u kompli bil-kura bħas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Jekk tkun skedat li tinjetta din il-medicina kuljum, u bi żball taqbez id-doża ta' ġurnata shiha, kompli bil-kura tas-soltu fil-jum li jmiss. Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk ikun meħtieġ.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Għalkemm jistgħu ma jsehhux dawn l-effetti sekondarji kollha, jekk isehhu jistgħu jkunu jeħtieġu attenzjoni medika.

Sistema psikjatrika u sistema nervuża ċentrali:

Xi nies taqbadhom dipressjoni meta jkunu qed jieħdu IntronA wahdu jew f'kura kombinata flimkien ma' ribavirin, u f'xi każijiet kien hemm nies li kellhom ħsiebijiet li jieħdu l-hajja ta' nies oħra, ħsiebijiet dwar suwiċidju jew imġiba aggressiva (kultant diretta lejn l-oħrajn). Xi pazjenti fil-fatt ghamlu suwiċidju. Aċċerta ruhek li tfittex kura ta' emerġenza jekk tinnota li qed taqbdem dipressjoni jew qed jiġuk ħsiebijiet dwar suwiċidju jew tara xi tibdil fl-imġiba tiegħek. Jista' jagħti l-każ li tkun tixtieq tikkunsidra li titlob lil xi membru tal-familja jew ħabib tal-qalb sabiex jgħinek tinnota sinjali ta' dipressjoni jew tibdil fl-imġiba tiegħek.

Tfal u adolexxenti huma aktar suxxettibli li taqbadhom dipressjoni meta jkunu qed jiġu kkurati b'IntronA u ribavirin. Ikkuntattja lit-tabib minnufih jew fittex kura ta' emerġenza jekk tara li qed juru sintomi ta' mġiba mhux tas-soltu, iħossuhom dipressi, jew iħossu li jridu jagħmlu ħsara lilhom infushom jew lill-oħrajn.

Tkabbir u żvilupp (tfal u adolexxenti):

Waqgħat kura ta' sena b'IntronA kombinat ma' ribavirin, xi tfal u adolexxenti ma kibrux jew ma żidux fil-piż daqs kemm ikun mistenni. Xi tfal ma laħqux it-tul mistenni tagħhom fi żmien 10-12-il sena wara li temmew il-kura.

Jekk isehhu kwalunkwe mill-effetti sekondarji li ġejjin, tibqax tiehu IntronA u għid lit-tabib tiegħek immedjatament jew mur fid-dipartiment tal-emerġenza tal-eqreb spartar:

- nefha tal-idejn, ir-riġlejn, l-għekiesi, il-wieċ, ix-xufftejn, il-halq jew il-gerżuma li tista' tikkawża diffikultà biex tibla' jew biex tiehu n-nifs; urtikarja; ħass ħażin.

Dawn huma kollha effetti sekondarji serji ħafna. Jekk ikollok minnhom, jista' jkun li kellek reazzjoni allergika serja għal IntronA. Jista' jkun li teħtieġ attenzjoni medika urġenti jew li tittiehed l-isptar.

Dawn l-effetti sekondarji serji ħafna huma rari ħafna.

Icċekkja mat-tabib tiegħek immedjatament jekk kwalunkwe wieħed minn dawn l-effetti sekondarji isehh:

- uġiġħ fis-sider jew sogħla qawwiya u persistenti; taħbit tal-qalb irregolari jew mġaħġel; qtugħ ta' nifs, konfużjoni, tbatija biex toqgħod attent, sensazzjoni ta' tnefnim jew tingiż fl-idejn jew fir-riġlejn; aċċessjoni (konvulżjonijiet); tbatija biex torqod, taħseb jew tikkonċentra; stat mentali mibdul; ħsiebijiet dwar suwiċidju, attentati ta' suwiċidju, imġiba aggressiva jew mibdula (kultant indirizzata lejn l-oħrajn); allucinazzjonijiet; uġiġħ sever fl-istonku; ippurgar iswed jew jixbah lill-qatran; demm fl-ippurgar jew fl-awrina, tinfaġġ bil-qawwi; issir isfar, livell għoli ta' zokkor fid-demm, deni jew tkexkix ta' bard li jibdwara wara ftit ġimgħat ta' kura, uġiġħ fin-naha t'isfel tad-dahar jew fil-ġenb, diffikultà biex tagħmel l-awrina, problemi fl-għajnejn jew fil-vista jew

fis-smigh, telf tas-smigh, hmura qawwija jew li twegga' jew feriti fuq il-gilda jew fuq il-membrana mukuza.

Dawn jistghu jkunu sinjal ta' effetti sekondarji serji li jistghu jehtiegu attenzjoni medika urgenti. It-tabib tieghek se jittestjalek id-demm biex jaccerta li l-ghadd tač-celluli bojod tad-demm (iç-celluli li jiggieldu lill-infezzjonijiet) u tač-celluli homor tad-demm (iç-celluli li jgorru l-hadid u l-ossignu), tal-plejtlits (iç-celluli li bihom jaghqad id-demm) u l-valuri l-ohra tal-laboratorju ikunu f'livelli accettabbli. Tnaqqis moderat li s-soltu jkun reversibbli fit-tliet elementi kollha tad-demm – celluli bojod tad-demm, celluli homor tad-demm u plejtlits, kien irrappurtat.

Fil-bidu tal-kura b'IntronA, jista' jkollok reazzjoni li tixbah lill-influenza, bid-deni, gheja, ughigh ta' ras, ughigh fil-muskoli, ughigh fil-gogi u tkexkix jew bir-roghda tal-bard. It-tabib jista' jtik parir biex tiehu paracetamol jekk tiżviluppa dawn is-sintomi.

Effetti sekondarji li jistghu jsehhu elenkati hawn taht huma migburin skont il-frekwenza li biha jsehhu:

Komuni hafna	(jaffettwaw aktar minn 1 f'10 li juzawh)
Komuni	(jaffettwaw 1 sa 10 f'100 li juzawh)
Mhux komuni	(jaffettwaw 1 sa 10 f'1,000 li juzawh)
Rari	(jaffettwaw 1 sa 10 f'10,000 li juzawh)
Rari hafna	(jaffettwa anqas minn 1 f'10,000 li juzawh)
Mhux maghruf	(frekwenza ma tistax tigi stmata mid-dejta disponibbli)

L-effetti sekondarji li ghejjin kienu rrappurtati:

Effetti sekondarji rrappurtati komuni hafna:

ughigh, nefha u hmura jew hsara fil-gilda fis-sit mnejn tinghata l-infezzjoni, telf ta' xaghar, sturdament, tibdil fl-aptit, wegghat fl-istonku jew fl-addome, dijarea, tqalligh (thossok imdardar), infezzjoni virali, dipressjoni, reazzjonijiet emozzjonali ecessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata, nuqqas ta' rqad, ansjeta, gerzuma misluha u wighigh biex tibla, gheja, dehriet/treghid, deni, reazzjoni bhal tal-influenza, thossok skomdu b'mod generali, ughigh ta' ras, telf tal-piz, rimettar, irritabilita, dgħufija, tibdil fil-burdati, sogħla (kultant qawwija), qtugh ta' nifs, hakk, gilda xotta, raxx, ughigh muskolari sever f'daqqa, ughigh fil-gogi, ughigh muskolusketriku, tibdil fil-valuri tal-laboratorju inkluz tnaqqis fl-ghadd tač-celluli bojod tad-demm. Xi tfal kellhom tnaqqis fir-rata ta' tkabbir tagħhom (tul u piz).

Effetti sekondarji rrappurtati b'mod komuni:

ghatx, deidratazzjoni, pressjoni għolja, attackki tal-migranja, glandoli minfuħin, fwawar, problemi mestrwali, tnaqqis fl-aptit sesswali, problemi fil-vagina, ughigh tas-sider, ughigh fit-testikoli, problemi fil-glandola tat-tirojde, hmura fil-hanek, halq xott, il-halq jew l-ilsien jihmaru jew jinselhu, ughigh fis-sien jew disturbi fis-sien, herpes simplex (infafet tad-deni), tibdil fit-togħma, taqlib tal-istonku, dispepsija (hrug ta' stonku), stitikezza, tkabbir tal-fwied (problemi fil-fwied, kultant severi), ippurgar mahlul, tfal jagħmlu l-pipi taħthom, infjammazzjoni tas-sinuses, bronkite, ughigh fl-ghajnejn, problema fil-kanali tad-dmugh, konguntivite ("ghajn roza"), agitatazzjoni, ngħas, hmar il-lejl, problema fl-imgħiba, nervozita, imneher imblukkat jew inixxi, ghatis, nifs mgħagħel, gilda pallida jew hamra, tbengil, problema fil-gilda jew fid-dwiefer, psorjasi (gdida jew li tmur għall-agħar), zieda fl-gharaq, zieda fil-bżonn li tagħmel l-awrina, movimenti fini ta' treghid, nuqqas ta' sensitività biex thoss, artrite.

Effetti sekondarji irrappurtati b'mod mhux komuni:

infezzjoni batterjali, sensazzjoni ta' tingiz, u perikardite (infjammazzjoni tal-kisja tal-qalb).

Effetti sekondarji rrappurtati b'mod rari:

pulmonite.

Effetti sekondarji rrappurtati rari hafna:

pressjoni baxxa, wičč impaħpaħ, dijabete, bughawwiegħ fir-riglejn, ughigh fid-dahar, problemi tal-kliewi, hsara fin-nervaturi, hrug ta' demm mill-hanek, anemija aplastika. Aplasia pura tač-celluli homor, kundizzjoni fejn il-gisem ikun waqaf jew naqqas il-produzzjoni ta' celluli homor tad-demm, kienet irrappurtata. Din twassal għal anemija severa, li s-sintomi tagħha jkunu jinkludu gheja mhux tas-soltu u nuqqas ta' energija.

F'kazijiet rari hafna kienet irrappurtata sarkojdoži (marda kkaratterizzata minn deni persistenti, telf ta' piż, ġogi minfuha u muġugħa, feriti fil-ġilda u glandoli minfuha). Telf mis-sensi seħħ b'mod rari hafna, l-aktar f'pazjenti anzjani li ngħataw doži għoljin. Kazijiet ta' puplesija (avvenimenti ċerebrovaskulari) kienu rrappurtati. Iċċekkja mat-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi.

Effetti sekondarji mhux magħrufa:

Disturbi perijodontali (li jaffettwaw il-ħanek) u disturbi tas-snien, tibdil fil-kulur tal-ilsien, tibdil fl-istat mentali, tintilef minn sensik, reazzjonijiet akuti ta' sensittività eċċessiva inkluża urtikarja (ħorriqija), angjoedema (nefha tal-idejn, riġlejn, għekiesi, wiċċ, xufftejn, ħalq, jew gerżuma li tista' tikkawża tbatija biex tibla' jew tieħu n-nifs), bronkokostrizzjoni u anafilassi (reazzjoni allergika severa, li taffettwa l-ġisem kollu) kienu rrappurtati, iżda l-frekwenza tagħhom mhijiex magħrufa.

Minbarra hekk, bl-użu ta' IntronA kien ġie rrappurtat is-sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada (marda awtoimmunitarja infjammatorja li taffettwa lill-ghajnejn, il-ġilda u l-membrani tal-widnejn, moħħ u sinsla), ħsibijiet dwar li thedded il-hajja ta' nies oħra, manija (entuzjażmu eċċessiv jew mhux raġonevoli), disturbi bipolari (disturbi fil-burdati li l-karatteristika tagħhom hija episodji li jalternaw bejn dwejjaq u eċċitament), insuffiċjenza kongestiva tal-qalb u effużjoni perikardijaka (jingabar fluwidu bejn il-perikardju (il-kisja tal-qalb) u l-qalb innifisha) fibrozi tal-pulmun (ċikatriċi tal-pulmun) u riattivazzjoni tal-epatite B f'pazjenti koinfettati b'HCV/HBV (rikorrenza tal-marda epatite B).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermjer tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen IntronA

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-friża.

Għal invvjaġġar għal perijodu qasir, is-soluzzjoni tista' tinżamm barra mill-frigġ f'temperatura ta' 25°C jew inqas għal mhux iktar minn sebat ijiem qabel l-użu. IntronA jista' jitpoġġa lura fil-frigġ fi kwalunkwe hin f'dawn is-sebat ijiem. Jekk il-medicina ma tintużax matul dawn is-sebat ijiem, din għandha tintrema.

Ladarba jinfetħ, il-medicina tista' tinħażen għal mhux aktar minn 28 jum bejn $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

Tużax din il-medicina jekk tinnota xi tibdil fid-dehra ta' IntronA.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih IntronA

- Is-sustanza attiva hi interferon alfa-2b rikombinanti. Kull kunjett fih 18-il miljun IU fi 3 mL ta' soluzzjoni.
- Is-sustanzi l-oħra huma disodium phosphate anhydrous, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, edetate disodium, sodium chloride, m-cresol, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.
- Millilitru wiehed tas-soluzzjoni fih 6 miljun IU ta' interferon alfa-2b.

Kif jidher IntronA u l-kontenut tal-pakkett

IntronA jiġi bħala soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni
Is-soluzzjoni ċara u minghajr kulur tiġi f'kunjett tal-ħġieġ.

IntronA jiġi f'dis'a' daqsijiet differenti ta' pakketti:

- Pakkett b'1 kunjett
- Pakkett b'1 kunjett, 6 siringi għall-injezzjoni ta' 1 mL, 6 labar għall-injezzjoni u 12-il tajjara għat-tindif
- Pakkett b'1 kunjett, 6 siringi għall-injezzjoni b'labra mqabbda u apparat ta' protezzjoni tal-labra ta' 1 mL u 12-il tajjara għat-tindif
- Pakkett b'2 kunjetti
- Pakkett b'2 kunjetti, 12-il siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 12-il labra għall-injezzjoni u 24 tajjara għat-tindif.
- Pakkett b'2 kunjetti, 12-il siringa għall-injezzjoni b'labra mqabbda u apparat ta' protezzjoni tal-labra ta' 1 mL u 24 tajjara għat-tindif
- Pakketti bi 12-il kunjett
- Pakketti bi 12-il kunjett, 72 siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 72 labra għall-injezzjoni u 144 tajjara għat-tindif
- Pakkett b'12-il kunjett, 72 siringa għall-injezzjoni b'labra mqabbda u apparat ta' protezzjoni tal-labra ta' 1 mL u 144 tajjara għat-tindif

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq Manifattur

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:

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: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.
Tel: +351 21 4465808
inform_pt@merck.com

Romania

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human
Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

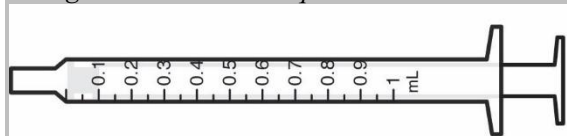
Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

KIF TINJETTA INTRONA LILEK INNIFSEK

Siringa b'labra mhux imqabdda



It-tagħrif li ġej jispjegalek kif tinjetta IntronA inti stess. Jekk jogħġbok aqra l-istruzzjonijiet bl-attenzjoni u segwihom pass pass. It-tabib tiegħek jew l-assistent tiegħu/tagħha se jgħidulek kif tinjetta IntronA lilek innifsek. Tippruvax tinjetta lilek innifsek jekk ma tkunx ċert li fhimt il-proċedura u l-htieġa għall-injezzjoni.

Preparazzjoni

Igħbor l-affarijiet kollha li għandek b'zonn qabel tibda:

- kunjett ta' IntronA soluzzjoni għall-injezzjoni;
- siringa (pereżempju 1 mL);
- labra biex tinjetta taht il-ġilda (pereżempju 0.4 x 13 mm [27 gauge 0.5 pulzieri]);
- tajjara għat-tindif.

Aħsel idejk sew.

Kif tkejjel id-doża ta' IntronA

Nehhi l-għatu mill-kunjett. Jekk dan huwa kunjett b'hafna doži, ikollok tneħhi l-kappa meta tkun se tipprepara l-ewwel doża biss. Naddaf it-tapp fil-parti ta' fuq tal-kunjett li jkun fih is-soluzzjoni ta' IntronA b'tajjara għat-tindif.

Nehhi s-siringa mill-ippakkjar. Tmissx it-tarf tas-siringa. Hu l-labra u poġġiha b'mod sod fuq il-ponta tas-siringa.

Nehhi l-protezzjoni tal-labra mingħajr ma tmiss il-labra, u imla s-siringa bl-arja billi tiġbed il-plaġer sal-livell li jindika d-doża kif ordnalek it-tabib.

Žomm il-kunjett ta' IntronA rasu 'l fuq mingħajr ma tmiss b'idejk il-parti ta' fuq tal-kunjett li tkun naddaft.

Dahhal il-labra fil-kunjett li jkun fih is-soluzzjoni ta' IntronA u injetta l-arja fil-kunjett.

Aqleb il-kunjett u s-siringa ta' taht fuq f'id waħda. Aċċerta ruhek li l-ponta tal-labra tkun fis-soluzzjoni ta' IntronA. L-id l-oħra tkun hielsa biex tmexxi l-plaġer. Igbed lura l-plaġer bil-mod sabiex tiġbed id-doża korretta fis-siringa kif ordnalek it-tabib.

Nehhi l-labra mill-kunjett u ara jekk ikunx hemm b'żieqaq tal-arja fis-siringa. Jekk tara xi b'żieqaq, igbed il-plaġer f'tit lura, tektek is-siringa hafif, bil-labra thares 'il fuq, sakemm il-b'żieqaq jisparixxu. Imbotta l-plaġer 'il fuq bil-mod lura sad-doża korretta.

Il-Volum li għandu jingibed skont id-doża:

Volum (mL)	Doża li tikkorrispondi (miljun IU) b'IntronA 18-il miljun IU/3 mL soluzzjoni għall- injezzjoni jew infużjoni
0.25	1.5
0.5	3
1	6
1.5	9
2	12
2.5	15
3	18

Poġġi l-protezzjoni tal-labra f'postha u poġġi s-siringa bil-labra fuq wiċċ ċatt.

Kun ċert li s-soluzzjoni tkun fit-temperatura tal-kamra ta' mhux aktar minn 25°C. Jekk is-soluzzjoni tkun kiesha, saħħan is-siringa bejn il-pali ta' jdejk. Eżamina s-soluzzjoni qabel ma tagħtiha: għandha tkun ċara u mingħajr kulur. Tużahiekk jekk tinnotta tibdil fil-kulur jew ikun hemm xi frak fiha. Issa tkun lest biex tinjetta d-doża.

Kif tinjetta s-soluzzjoni

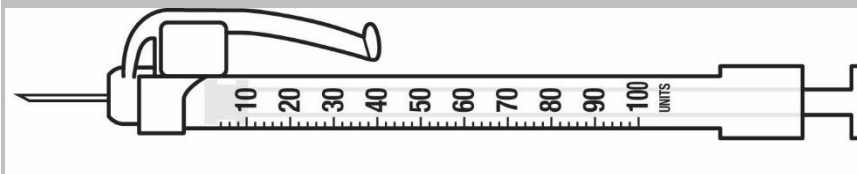
Aghżel il-post fejn se tinjetta. L-aħjar postijiet għall-injezzjoni huma tessut b'saff ta' xaħam bejn il-ġilda u l-muskolu: il-koxxa, il-wieċ ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ (jista' jkollok bżonn l-ghajjnuna ta' persuna oħra biex tuża dan il-post), iż-żaqq (hlief iż-żokra jew il-qadd). Jekk int irqiq/a ħafna, uża biss il-koxxa jew il-wieċ ta' barra tad-driegħ għall-injezzjoni. Ibdel il-post tal-injezzjoni kull darba.

Naddaf u ddiżinfetta l-ġilda fejn tkun se tagħti l-injezzjoni. Stenniha tinxef. Nehhi l-protezzjoni tal-labra. B'id waħda oqros biċċa ġilda 'l barra. Bl-id l-oħra żomm is-siringa qisek qed iżżomm lapes. Daħhal il-labra f'angolu ta' bejn 45° u 90° fil-ġilda maqrusa 'l barra. Injetta s-soluzzjoni billi timbotta l-plaġer bil-mod s'isfel. Igbed il-labra dritt 'il barra mill-ġilda. Aghfas il-post tal-injezzjoni b'faxxa żgħira jew b'garża sterili jekk hemm bżonn għal diversi sekondi. Timmassaġġjax il-post tal-injezzjoni. Jekk ikun ħiereg id-demm, għatti b'faxxa li tehel.

Il-kunjett u l-materjali għall-injezzjoni maħsubin għal użu ta' darba għandhom jintremew. Armi s-siringa u l-labar go kontenitur magħluq b'mod sigur. Għal kunjetti b'ħafna dozi, kun ċert li terġa' tpoġġi l-kunjett lura fil-frigġ.

KIF TINJETTA INTRONA LILEK INNIFSEK

Siringa b'labra mqabba u apparat ta' protezzjoni tal-labra



L-istruzzjonijiet li ġejjin jispjegawlek kif tinjetta IntronA inti stess. Jekk jogħġbok aqra l-istruzzjonijiet b'attenzjoni u segwihom pass pass. It-tabib tiegħek jew l-assistent tiegħu/tagħha se jgħidulek kif tinjetta IntronA lilek innifsek. Tippruvax tinjetta lilek innifsek jekk ma tkunx ċert li fhimt il-proċedura u l-htieġa għall-injezzjoni.

Preparazzjoni

Igbor l-affarijiet kollha li għandek bżonn qabel tibda:

- kunjett ta' IntronA soluzzjoni għall-injezzjoni;
- siringa ta' 1 mL b'labra mqabba u strument ta' protezzjoni tal-labra (siringa BD SafetyGlide);
- tajjara għat-tindif.

Aħsel idejk sew.

Kif tkejjel id-doża ta' IntronA

Nehhi l-għatu mill-kunjett. Jekk dan huwa kunjett b'hafna dozi, ikolllok tneħhi l-għatu meta tkun se tipprepara l-ewwel doża biss. Naddaf it-tapp tal-lastku fil-parti ta' fuq tal-kunjett li fih is-soluzzjoni ta' IntronA b'tajjara għat-tindif.

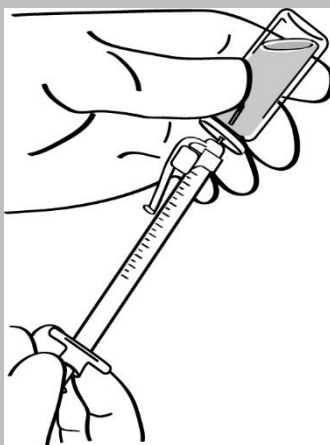
Nehhi s-siringa mill-ippakkjar. Dawwar l-istrument għall-protezzjoni tal-labra għall-orjentazzjoni tat-tastatur jew il-leġġibbiltà tal-iskala.

Nehhi l-protezzjoni tal-labra mingħajr ma tmiss il-labra, u i s-siringa bl-arja billi tigbed il-plaġer sal-livell li jindika d-doża kif ordnalek it-tabib.

Żomm il-kunjett ta' IntronA rasu 'l fuq mingħajr ma tmiss b'idejk il-parti ta' fuq tal-kunjett li tkun naddaft.

Dahhal il-labra fil-kunjett li fih is-soluzzjoni ta' IntronA u injetta l-arja fil-kunjett.

Aqleb il-kunjett u s-siringa ta' taht fuq 'id wahda. Aċċerta ruhek li l-ponta tal-labra tkun fis-soluzzjoni ta' IntronA. Idek l-oħra tkun hielsa biex tmexxi l-plaġer. Igbed lura l-plaġer bil-mod biex tigbed id-doża korretta fis-siringa kif ordnalek it-tabib (Dijagramma A).



Dijagramma A

Nehhi l-labra mill-kunjett u ara jekk ikunx hemm bżieġaq tal-arja fis-siringa. Jekk tara xi bżieġaq, igbed il-plaġer f'it lura; tektek is-siringa hafif, bil-labra thares 'il fuq, sakemm il-bżieġaq jisparixxu. Imbotta l-plaġer 'il fuq bil-mod lura sad-doża korretta.

Il-volum li għandu jingibed skont id-doża:

Volum (mL)	Doża li tikkorrispondi (miljun IU) b'IntronA 18-il miljun IU/3 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni
0.25	1.5
0.5	3
1	6
1.5	9
2	12
2.5	15
3	18

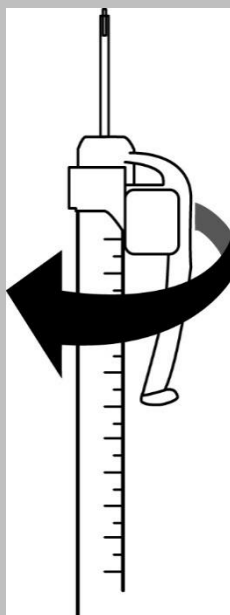
Erga' poġġi l-protezzjoni tal-labra f'postha u poġġi s-siringa bil-labra fuq wiċċ ċatt.

Kun ċert li s-soluzzjoni tkun fit-temperatura tal-kamra ta' mhux aktar minn 25°C. Jekk is-soluzzjoni tkun kiesha, saħħan is-siringa bejn il-pali ta' jdek. Eżamina s-soluzzjoni qabel ma tagħtiha: għandha tkun ċara u mingħajr kulur. Tużahex jekk tinnotta tibdil fil-kulur jew ikun hemm xi frak fiha. Issa tkun lest biex tinjetta d-doża.

Kif tinjetta s-soluzzjoni

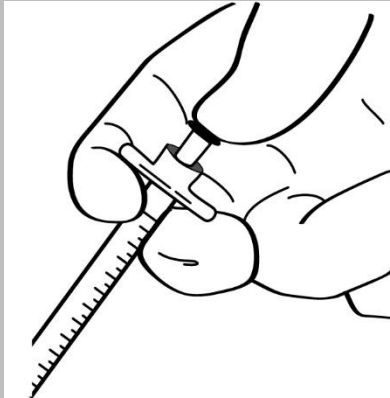
Aghżel il-post fejn se tinjetta. L-aħjar postijiet għall-injezzjoni huma tessut b'saff ta' xaham bejn il-ġilda u l-muskolu: il-koxxa, il-wiċċ ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ (jista' jkollok bżonn l-ghajnuna ta' persuna oħra biex tuża dan il-post), iż-żuq (hlief iż-żokra jew il-qadd). Jekk int irqiq/a hafna, uża biss il-koxxa jew il-wiċċ ta' barra tad-driegħ għall-injezzjoni. Ibdel il-post tal-injezzjoni kull darba.

Naddaf u ddizinfetta l-ġilda fejn tkun se tagħti l-injezzjoni. Stennieha tinxef. Neħhi l-protezzjoni tal-labra. Għall-konvenjenza tal-utent, l-istrument għall-protezzjoni tal-labra jista' jiddawwar biex jagħmel l-injezzjoni aktar faċli (Dijagramma B).



Dijagramma B

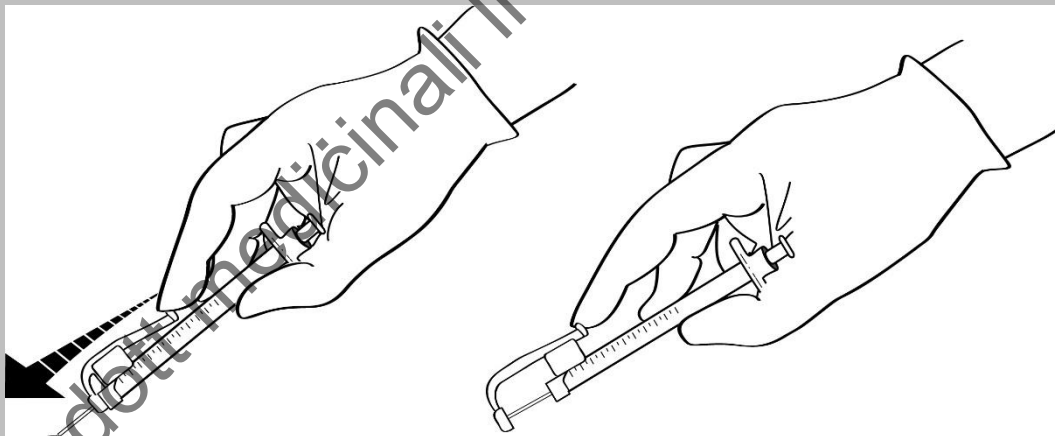
B'id waħda oqros biċċa ġilda 'l barra. Bl-id l-oħra żomm is-siringa qisek qed iżżomm lapes. Daħhal il-labra f'angolu ta' bejn 45° u 90° fil-ġilda maqrusa 'l barra. Injetta s-soluzzjoni billi timbotta l-plaġer bil-mod s'isfel (Dijagramma C).



Dijagramma C

Iġbed il-labra dritt 'il barra mill-ġilda. Aghfas il-post tal-injezzjoni b'faxxa żgħira jew b'garża sterili jekk hemm bżonn għal diversi sekondi. Timmassaġġjax il-post tal-injezzjoni. Jekk ikun hiereġ id-demm, għatti b'faxxa li tehel.

Il-kunjett u l-materjali għall-injezzjoni maħsubin għal użu ta' darba għandhom jintremew. Attiva l-Mekkaniżmu tas-Sigurtà tas-siringa wara li tneħhiha mill-post tal-injezzjoni billi tmexxi l-pushrod kompletament 'il quddiem sakemm din tkun estiża għal kollox u l-ponta tal-labra tkun mghottija (Dijagramma D). Ikkonferma viżwalment li l-pushrod tkun avvanzat b'mod sħiħ u l-ponta tal-labra tkun mghottija. Jekk ma tkunx tista' tattivah, armi immedjatement f'kollettur approvat tal-labar u affarijiet oħra li jaqtghu. Armi s-siringa bil-labra mqabba go kontenitur magħluq b'mod sigur. Għal kunjetti b'hafna dozi, kun ċert li terġa' tpoġġi l-kunjett lura fil-frigġ.



Dijagramma D

Rappreżentant Awtorizzat:
BD, Laagstraat 57, B-9140
Temse, Il-Belġju

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

IntronA 25 miljun IU/2.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni interferon alfa-2b

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu IntronA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża IntronA
3. Kif għandek tuża IntronA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen IntronA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu IntronA u għalxiex jintuża

IntronA (interferon alfa-2b) jibdel ir-rispons tas-sistema immuni tal-ġisem biex jgħin fil-ġlieda kontra l-infezzjonijiet u l-mard sever.

IntronA huwa użat f'pazjenti adulti biex jikkura ċerti kundizzjonijiet li jaffettwaw lid-demm, mudullun tal-ghadam, glandoli limfatiċi, jew il-ġilda u jistgħu jestendu għal ġol-ġisem. Inkluzi hemm il-lewkimja tal-*hairy cell*, lewkimja tal-mudullun kronika, majeloma multipla, limfoma follikulari, tumor karċinojde u melanoma malinna.

IntronA huwa użat ukoll f'pazjenti adulti għall-kura ta' epatite B jew Ċ kronika, li huma infezzjonijiet virali tal-fwied.

IntronA jintuża flimkien ma' ribavirin fi tfal minn 3 snin 'il fuq u adolexxenti li qabel kellhom epatite Ċ li ma kinitx ikkurata.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża IntronA

Tużax IntronA

- jekk inti allergiku/a għal interferon jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek mard sever tal-qalb.
- jekk għandek funzjoni tal-kliewi jew tal-fwied batuta.
- jekk għandek mard avanzat dikumpensat (mhux ikkontrollat) tal-fwied.
- jekk għandek epatite u jekk dan l-aħħar kont ikkurat b'medicini li jrazznu s-sistema immuni (barra kura fuq perjodu qasir ta' żmien bil-medicina tat-tip cortisone).
- jekk għandek storja medika ta' aċċessjonijiet (konvulżjoni)
- jekk għandek storja medika ta' mard awtoimmuni, jew jekk għamilt trapjant ta' xi organu u qed tiehu medicina li trazzanlek is-sistema immuni (is-sistema immuni tgħin biex tippoteġik minn infezzjonijiet).
- jekk għandek mard tat-tirojde li mhux ikkontrollat sew.
- jekk qed tingħata kura b'telbivudine (ara sezzjoni "Medicini oħra u IntronA").

Tfal u adolexxenti:

- jekk kellek problemi tas-sistema nervuża jew mentali, bħal dipressjoni severa jew ħsbijiet dwar suwiċidju.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek qabel tuża IntronA

- jekk inti tqila jew jekk qed tippjana li toħroġ tqila (ara sezzjoni “Tqala u treddigh”).
- jekk kellek problemi tas-sistema nervuża jew mentali. L-użu ta’ interferon alfa-2b fi tfal u adolexxenti b’ mard jew storja medika ta’ kunidzzjonijiet psikjatriċi huwa kontraindikata (ara sezzjoni “Tużax IntronA”).
- jekk qatt kellek dipressjoni jew tiżviluppa sintomi assoċjati mad-dipressjoni (eż. thossok imdejjaq, swied ta’ qalb, eċċ) waqt li tkun qed tieħu kura b’IntronA (ara sezzjoni 4 “Effetti sekondarji possibbli”).
- jekk għandek il-psorjasi, din tista’ tmur għall-aġħar waqt il-kura b’IntronA.
- meta tirċievi IntronA, jista’ temporanjament ikollok riskju akbar li taqbdet infezzjoni. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk taħseb li se taqbdet infezzjoni.
- jekk tiżviluppa sintomi assoċjati ma’ rih jew ma’ infezzjoni oħra respiratorja, bħal deni, sogħla jew kwalunkwe diffikultà biex tieħu n-nifs, għid lit-tabib tiegħek.
- jekk tinnota ħruġ tad-demm jew tbengil mhux tas-soltu, iċċekkja mat-tabib tiegħek immedjatement.
- jekk tiżviluppa sintomi ta’ reazzjoni allergika severa (bħal ma huma diffikultà fin-nifs, tharhir, jew urtikarja) waqt li tkun fuq din il-medicina, fittex għajnuna medika immedjatement.
- jekk qiegħed tkun ikkurat ukoll għall-HIV (ara sezzjoni “Mediċini oħra u IntronA”).
- jekk għandek infezzjoni bħalissa jew kellek infezzjoni qabel bil-virus tal-epatite B, peress li t-tabib tiegħek jista’ jkun jixtieq jissorveljak aktar mill-qrib.
- jekk irċevejt trapjant ta’ organu, jew kilwa jew fwied, il-kura b’interferon tista’ żżid ir-riskju ta’ rifjut tal-organu. Aċċerta ruhek li tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Disturbi tas-sniien jew tal-ħanek, li jistgħu jwasslu għal telf tas-sniien, kienu rrapportati f’pazjenti li kienu qed jirċievu IntronA u ribavirin f’terapija kombinata. Minbarra hekk, ħalq xott jista’ jkollu effett li jagħmel ħsara lis-sniien u l-membrani tal-ħalq waqt kura fit-tul bil-kombinazzjoni ta’ IntronA ma’ ribavirin. Għandek taħsel snienek sew darbejn kuljum u tmur għal eżamijiet tas-sniien b’mod regolari. Minbarra hekk, xi pazjenti jistgħu jirremettu. Jekk ikollok din ir-reazzjoni, aċċerta ruhek li taħsel ħalqek sew wara.

Għid lit-tabib tiegħek jekk xi darba kellek attakk tal-qalb jew problema f’qalbek; jekk għandek storja medika ta’ irregolaritajiet tan-nifs jew pulmonite, problemi bit-tagħqid tad-demm, kundizzjoni tal-fwied, problemi tat-tirojda, dijabete jew pressjoni għolja jew baxxa.

Għid lit-tabib tiegħek jekk xi darba rċevejt kura għal dipressjoni jew għal kwalunkwe disturbi psikjatriċi oħra; konfużjoni; tintilef minn sensik, ħsbijiet ta’ suwiċidju jew ippruvajt tagħmel suwiċidju, jew għandek storja ta’ abbuż ta’ sustanzi/drogi (eż., alkohol jew droga) fil-passat.

Kun żgħur li għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu l-medicina tal-ħxejjex Ċiniża shosaikoto.

Mediċini oħra u IntronA

IntronA se jżid mal-effetti tas-sustanzi li jbaxxulek ir-ritmu tas-sistema nervuża, u dan jista’ jqabbdek in-nagħas. Għalhekk, iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek dwar li tixrob xorb alkoħoliku, jew li tieħu pilloli tal-irqad, kalmanti jew mediċini qawwija għal kontra l-uġiġħ.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu theophylline jew aminophylline għall-ażżma, u dwar il-medicina l-oħrajn kollha li qed tieħu, jew li ħadt dan l-aħħar, anki jekk dawn ma kellhomx riċetta tat-tabib, billi d-doża ta’ xi mediċini tista’ tkun teħtieġ aġġustament waqt il-kura tiegħek b’IntronA.

Pazjenti li għandhom ukoll infezzjoni tal-HIV: Aċidożi lattika u funzjoni tal-fwied li teħzien huma effetti sekondarji assoċjati ma’ Terapija AntiRetrovirali Attiva Ħafna (HAART), li hija kura għall-HIV. Jekk qed tirċievi HAART, iż-żieda ta’ IntronA u ribavirin jistgħu jżidulek ir-riskju ta’ aċidożi

lattika u ta' kollass tal-fwied. It-tabib tiegħek se jimmonitorja għal sinjali u sintomi ta' dawn il-kundizzjonijiet (Jekk jogħġbok kun ċert li taqra wkoll il-Fuljett ta' Tagħrif ta' ribavirin). Minbarra hekk, pazjenti kkurati b'terapija kombinata ta' IntronA u ribavirin u zidovudine jistgħu jkunu f'riskju miżjud li jiżviluppaw anemija (numru baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm).

Jekk tiehu telbivudine ma' interferon alfa-2a pegilat jew kwalunkwe tip ta' prodott interferon li jista' jingħata b'injezzjoni, ir-riskju tiegħek li tiżviluppa newropatija periferali (tnemnim, tingiż u/jew sensazzjonijiet ta' ħruq fid-dirgħajn u/jew riġlejn) ikun ogħla. Dawn l-avvenimenti jistgħu jkunu wkoll aktar severi. Għalhekk, il-kombinazzjoni ta' IntronA ma' telbivudine hija kontraindikata.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew haadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki daww mingħajr riċetta.

IntronA ma' ikel, xorb u alkohol

Meta tkun qed tiġi kkurati b'IntronA, it-tabib tiegħek jista' jkun iridek tixrob fluwidi addizzjonali sabiex jevita li jkollok pressjoni baxxa.

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel ma tiehu din il-mediċina. L-effett fuq it-tqala fil-bniedem mhuwiex magħruf. Jekk jordnawlek IntronA flimkien ma' ribavirin, ribavirin jista' jagħmel ħsara kbira lit-tarbija mhux imwiela, għalhekk kemm pazjenti nisa kif ukoll riġiel iridu jieħdu prekawzjonijiet speċjali fl-attività sesswali tagħhom jekk tkun tista' ssewli tqala.

- jekk int **tfajla** jew **mara** li jista' jkollok it-tfal, irid ikollok test negattiv għat-tqala qabel il-kura, kull xahar waqt il-kura, u għal 4 xhur wara li l-kura titwaqqaf. Int trid tuża kontraċettiv effettiv waqt iż-żmien li tkun qed tiehu ribavirin u għal 4 xhur wara li titwaqqaf il-kura. Dan jista' jkun diskuss mat-tabib tiegħek.
- jekk int **raġel** li qed tiehu ribavirin, m'għandux ikollok attività sesswali ma' mara tqila hlief jekk ma tużax kondom. Dan inaqqas iċ-ċans li ribavirin jithalla fil-ġisem tal-mara. Jekk seħbitek mhijiex tqila bħalissa, iżda jista' jkollha t-tfal, għandha tagħmel test tat-tqala kull xahar waqt il-kura u għas-7 xhur wara li l-kura titwaqqaf. Dan jista' jkun diskuss mat-tabib tiegħek. Jekk int pazjent raġel, int jew seħbitek għandkom tużaw kontraċezzjoni effettiva matul iż-żmien li tkun qed tiehu ribavirin u għal 7 xhur wara li l-kura titwaqqaf. Dan jista' jkun diskuss mat-tabib tiegħek.

Mhux magħruf jekk din il-mediċina hi preżenti fil-halib tal-mara. Għalhekk, m'għandekx tredda' tarbija jekk tkun qed tiehu IntronA. F'terapija kombinata ma' ribavirin, agħti każ tat-tagħrif rispettiv tal-prodotti mediċinali li fihom ribavirin.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'għandekx issugħew thaddem magni jekk jaqbdet in-nghas, għeja, jew konfużjoni meta tuża din il-mediċina.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) kull 2.5 mL, i.e., jista' jitqies "mingħajr sodium".

3. Kif għandek tuża IntronA

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. It-tabib tiegħek ordnawlek IntronA speċifikament għalik u għall-kondizzjoni li għandek bħalissa; thalli lil ebda persuna oħra tuża din il-mediċina.

It-tabib tiegħek iddeċieda dwar id-dożaġġ preċiż ta' IntronA li għandek tiehu skont il-htigijiet individwali tiegħek. Id-dożaġġ se jvarja skont il-marda li qed tkun ittrattata.

Jekk qed tinjetta IntronA inti stess, jekk jogħġbok kun ċert li d-doża li kienet preskritta għalik hi pprovduta b'mod ċar mal-pakkett tal-medicina li tircievi. Dożaġġi li għandhom jinghataw 3 darbiet fil-gimgha l-ahjar li jinghataw huwa kull jumejn.

Id-doži normali tal-bidu għal kull kundizzjoni huma dawn li ġejjin; madankollu, id-doži individwali jistgħu jvarjaw, u t-tabib jista' jibdillek id-doża skont il-htigijiet partikulari tiegħek:

Epatite B kronika: 5 sa 10 miljun IU 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

Epatite Ċ kronika: *Adulti* - 3 miljun IU 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda flimkien ma' ribavirin jew wahdu. *Tfal li għandhom 3 snin jew akbar u adolexxenti* – 3 miljun IU/m² 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda flimkien ma' ribavirin (Jekk jogħġbok ara wkoll il-fuljett ta' tagħrif ta' ribavirin).

Lewkimja tal-*Hairy Cell*: 2 miljun IU/m², 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

Lewkimja tal-Mudullun Kronika: 4-5 miljun IU/m² kuljum injettati taht il-gilda.

Majeloma multipla: 3 miljun IU/m², 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

Limfoma follikulari: Bħala zieda mal-kimoterapija, 5 miljun IU 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

Tumur karċinojde: 5 miljun IU, 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

Melanoma malinna, terapija ta' induzzjoni: 20 miljun IU/m² gol-vini, mogħtija kuljum għal 5 ijiem fil-gimgha għal perjodu ta' 4 gimghat. Kura ta' manteniment: 10 miljun IU/m², 3 darbiet fil-gimgha (darba kull jumejn) injettati taht il-gilda.

It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi doża differenti ta' IntronA, wahdu jew flimkien ma' medicini ohra (eż., cytarabine, ribavirin). Jekk jagħtik riċetta għal IntronA li tinkludi magħha medicina ohra, jekk jogħġbok irreferi wkoll għall-Fuljett ta' Tagħrif tal-medicina l-ohra. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar l-iskeda u l-kors preċiżi tad-dożaġġ skont il-htigijiet tiegħek. Jekk ikollok l-impressjoni li l-effett ta' IntronA huwa qawwi wisq jew dgħajf wisq, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Użu taht il-gilda:

IntronA huwa normalment maħsub għall-użu taht il-gilda. Dan ifisser li IntronA ikun injettat b'labra qasira għal got-tessut bix-xaham eżatt taht il-gilda. Jekk se tinjetta din il-medicina inti stess, se tinghata istruzzjonijiet dwar kif tipprepara u dwar kif tagħti l-injezzjoni. Istruzzjonijiet dettaljati dwar l-ghoti taht il-gilda huma pprovduti ma' dan il-fuljett (ara sezzjoni "KIF TINJETTA INTRONA LILEK INNIFSEK" fit-tmiem ta' dan il-fuljett).

Infużjoni gol-vini:

L-infużjoni trid tkun ippreparata eżatt qabel l-użu. Kunjett ta' kwalunkwe daqs jista' jintuza biex ikejjel id-doża; madankollu, il-konċentrazzjoni finali ta' interferon f'soluzzjoni ta' sodium chloride ma tridx tkun inqas minn 0.3 miljun IU/mL. Id-doża adattata ta' IntronA tingħbed mill-kunjett(i), tizzied ma' 50 mL ta' 9 mg/mL (0.9 %) sodium chloride soluzzjoni għall-injezzjoni f'borża tal-PVC jew flixxun tal-ħgieg għal użu għal gol-vini u mogħtija fuq medda ta' 20 minuta.

L-ebda prodott medicinali ieħor m'għandu jinghata fl-istess hin mal-infużjoni ta' IntronA.

Doża wahda ta' IntronA tinghata f'kull ġurnata skedata. IntronA jinghata jew kuljum (5 jew 7 darbiet fil-gimgha), jew tliet darbiet fil-gimgha, kull jumejn, pereżempju t-Tnejn, l-Erbgha u l-Ġimgħa. L-interferoni jistgħu jikkawżaw għeja mhux tas-soltu; jekk qed tinjetta din il-medicina inti stess, jew jekk qed tagħtiha lil tifel/tifla, użaha fil-hin tal-irqad.

Uża IntronA eżatt skont ir-riċetta tat-tabib tiegħek. Tihux dożaġġ aktar minn dak rakkomandat, u ibqa' hu IntronA għat-tul taż-żmien skont kif ordnalek it-tabib.

Jekk tuża IntronA aktar milli support

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-professionist tal-kura tas-saħħa tiegħek mill-aktar fis possibbli.

Jekk tinsa tiehu IntronA

Jekk qed tagħti l-kura lilek innifsek, jew jekk int qed tiehu ħsieb il-kura ta' tifel jew tifla li qed jiehu/tiehu IntronA f'kombinazzjoni ma' ribavirin, injetta d-doża rakkomandata malli tiftakar u kompli bil-kura bħas-soltu. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Jekk tkun skedat li tinjetta din il-medicina kuljum, u bi żball taqbez id-doża ta' ġurnata shiha, kompli bil-kura tas-soltu fil-jum li jmiss. Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk ikun meħtieġ.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Għalkemm jistgħu ma jsehhux dawn l-effetti sekondarji kollha, jekk isehhu jistgħu jkunu jeħtieġu attenzjoni medika.

Sistema psikjatrika u sistema nervuża ċentrali:

Xi nies taqbadhom dipressjoni meta jkunu qed jieħdu IntronA wahdu jew f'kura kombinata flimkien ma' ribavirin, u f'xi każijiet kien hemm nies li kellhom ħsiebijiet li jheddu l-hajja ta' nies oħra, ħsiebijiet dwar suwiċidju jew imġiba aggressiva (kultant diretta lejn l-oħrajn). Xi pazjenti fil-fatt ghamlu suwiċidju. Aċċerta ruhek li tfittex kura ta' emerġenza jekk tinnota li qed taqbddek dipressjoni jew qed jiġuk ħsiebijiet dwar suwiċidju jew tara xi tibdil fl-imġiba tiegħek. Jista' jagħti l-każ li tkun tixtieq tikkunsidra li titlob lil xi membru tal-familja jew ħabib tal-qalb sabiex jgħinek tinnota sinjali ta' dipressjoni jew tibdil fl-imġiba tiegħek.

Tfal u adolexxenti huma aktar suxxettibli li taqbadhom dipressjoni meta jkunu qed jiġu kkurati b'IntronA u ribavirin. Ikkuntattja lit-tabib minnufih jew fittex kura ta' emerġenza jekk tara li qed juru sintomi ta' mġiba mhux tas-soltu, iħossuhom dipressi, jew iħossu li jridu jagħmlu ħsara lilhom infushom jew lill-oħrajn.

Tkabbir u żvilupp (tfal u adolexxenti):

Waq t kura ta' sena b'IntronA kombinat ma' ribavirin, xi tfal u adolexxenti ma kibrux jew ma židux fil-piż daqs kemm ikun mistenni. Xi tfal ma laħqux it-tul mistenni tagħhom fi żmien 10-12-il sena wara li temmew il-kura.

Jekk isehhu kwalunkwe mill-effetti sekondarji li ġejjin, tibqax tiehu IntronA u għid lit-tabib tiegħek immedjatament jew mur fid-dipartiment tal-emerġenza tal-eqreb spartar:

- nefha tal-idejn, ir-riġlejn, l-għekiesi, il-wieċ, ix-xufftejn, il-halq jew il-gerżuma li tista' tikkawża diffikultà biex tibla' jew biex tiehu n-nifs; urtikarja; ħass ħażin.

Dawn huma kollha effetti sekondarji serji ħafna. Jekk ikollok minnhom, jista' jkun li kellek reazzjoni allergika serja għal IntronA. Jista' jkun li teħtieġ attenzjoni medika urgenti jew li tittiehed l-isptar.

Dawn l-effetti sekondarji serji ħafna huma rari ħafna.

Iċċekkja mat-tabib tiegħek immedjatament jekk kwalunkwe wieħed minn dawn l-effetti sekondarji isehh:

- uġiġħ fis-sider jew sogħla qawwiya u persistenti; taħbit tal-qalb irregolari jew mġhaġġel; qtugħ ta' nifs, konfużjoni, tbatija biex toqghod attent, sensazzjoni ta' tnefnim jew tingiż fl-idejn jew fir-riġlejn; aċċessjoni (konvulżjonijiet); tbatija biex torqod, taħseb jew tikkonċentra; stat mentali mibdul; ħsiebijiet dwar suwiċidju, attentati ta' suwiċidju, imġiba aggressiva jew mibdula (kultant indirizzata lejn l-oħrajn); allucinazzjonijiet; uġiġħ sever fl-istonku; ippurgar iswed jew jixbah lill-qatran; demm fl-ippurgar jew fl-awrina, tinfaġġ bil-qawwi; issir isfar, livell għoli ta' zokkor fid-demm, deni jew tkexkix ta' bard li jibdew wara ftit ġimġhat ta' kura, uġiġħ fin-naha t'isfel tad-dahar jew fil-ġenb, diffikultà biex tagħmel l-awrina, problemi fl-għajnejn jew fil-vista jew

fis-smigh, telf tas-smigh, hmura qawwija jew li twegga' jew feriti fuq il-gilda jew fuq il-membrana mukuza.

Dawn jistghu jkunu sinjal ta' effetti sekondarji serji li jistghu jehtiegu attenzjoni medika urgenti. It-tabib tieghek se jittestjalek id-demm biex jaccerta li l-ghadd tač-celluli bojod tad-demm (iç-celluli li jiggieldu lill-infezzjonijiet) u tač-celluli homor tad-demm (iç-celluli li jgorru l-hadid u l-ossignu), tal-plejtlits (iç-celluli li bihom jaghqad id-demm) u l-valuri l-ohra tal-laboratorju ikunu f'livelli accettabbli. Tnaqqis moderat li s-soltu jkun reversibbli fit-tliet elementi kollha tad-demm – celluli bojod tad-demm, celluli homor tad-demm u plejtlits, kien irrappurtat.

Fil-bidu tal-kura b'IntronA, jista' jkollok reazzjoni li tixbah lill-influenza, bid-deni, gheja, ughigh ta' ras, ughigh fil-muskoli, ughigh fil-gogi u tkexkix jew bir-roghda tal-bard. It-tabib jista' jtik parir biex tiehu paracetamol jekk tiżviluppa dawn is-sintomi.

Effetti sekondarji li jistghu jsehhu elenkati hawn taht huma miġburin skont il-frekwenza li biha jsehhu:

Komuni hafna	(jaffettwaw aktar minn 1 f'10 li jużawh)
Komuni	(jaffettwaw 1 sa 10 f'100 li jużawh)
Mhux komuni	(jaffettwaw 1 sa 10 f'1,000 li jużawh)
Rari	(jaffettwaw 1 sa 10 f'10,000 li jużawh)
Rari hafna	(jaffettwa anqas minn 1 f'10,000 li jużawh)
Mhux magħruf	(frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli)

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrappurtati:

Effetti sekondarji rrappurtati komuni hafna:

ughigh, nefha u hmura jew hsara fil-gilda fis-sit mnejn tinghata l-infezzjoni, telf ta' xaghar, sturdament, tibdil fl-aptit, wegghat fl-istonku jew fl-addome, dijarea, tqalligh (thossok imdardar), infezzjoni virali, dipressjoni, reazzjonijiet emozzjonali eċċessivi u tibdil ta' spiss fil-burdata, nuqqas ta' rqad, ansjeta, gerżuma misluha u wighigh biex tibla, gheja, dehxi/treghid, deni, reazzjoni bhal tal-influenza, thossok skomdu b'mod ġenerali, ughigh ta' ras, telf tal-piz, rimettar, irritabilita, dgħufija, tibdil fil-burdati, sogħla (kultant qawwija), qtugh ta' nifs, hakk, gilda xotta, raxx, ughigh muskolari sever f'daqqa, ughigh fil-gogi, ughigh muskolusketriku, tibdil fil-valuri tal-laboratorju inkluz tnaqqis fl-ghadd tač-celluli bojod tad-demm. Xi tfal kellhom tnaqqis fir-rata ta' tkabbir tagħhom (tul u piz).

Effetti sekondarji rrappurtati b'mod komuni:

ghatx, deidratazzjoni, pressjoni għolja, attackki tal-migranja, glandoli minfuħin, fwawar, problemi mestrwali, tnaqqis fl-aptit sesswali, problemi fil-vagina, ughigh tas-sider, ughigh fit-testikoli, problemi fil-glandola tat-tirojde, hmura fil-hanek, halq xott, il-halq jew l-ilsien jihmaru jew jinselhu, ughigh fis-sien jew disturbi fis-sien, herpes simplex (infafet tad-deni), tibdil fit-togħma, taqlib tal-istonku, dispepsija (hruq ta' stonku), stitikezza, tkabbir tal-fwied (problemi fil-fwied, kultant severi), ippurgar mahlul, tfal jagħmlu l-pipi taħthom, infjammazzjoni tas-sinuses, bronkite, ughigh fl-ghajnejn, problema fil-kanali tad-dmugh, konguntivite ("ghajn roza"), agitatazzjoni, nghas, hmar il-lejl, problema fl-imgiba, nervozita, imneher imblukkat jew inixxi, ghatis, nifs mgħagħel, gilda pallida jew hamra, tbengil, problema fil-gilda jew fid-dwiefer, psorjasi (gdida jew li tmur għall-agħar), zieda fl-gharaq, zieda fil-bżonn li tagħmel l-awrina, movimenti fini ta' treghid, nuqqas ta' sensitività biex thoss, artrite.

Effetti sekondarji irrappurtati b'mod mhux komuni:

infezzjoni batterjali, sensazzjoni ta' tingiz, u perikardite (infjammazzjoni tal-kisja tal-qalb).

Effetti sekondarji rrappurtati b'mod rari:

pulmonite.

Effetti sekondarji rrappurtati rari hafna:

pressjoni baxxa, wičč impaħpaħ, dijabete, bughawwieg fir-riglejn, ughigh fid-dahar, problemi tal-kliwi, hsara fin-nervaturi, hruq ta' demm mill-hanek, anemija aplastika. Aplasia pura tač-celluli homor, kundizzjoni fejn il-ġisem ikun waqaf jew naqqas il-produzzjoni ta' celluli homor tad-demm, kienet irrappurtata. Din twassal għal anemija severa, li s-sintomi tagħha jkunu jinkludu gheja mhux tas-soltu u nuqqas ta' energija.

F'kazijiet rari hafna kienet irrappurtata sarkojdozi (marda kkaratterizzata minn deni persistenti, telf ta' piz, gogi minfuha u mugugha, feriti fil-gilda u glandoli minfuha). Telf mis-sensi sehh b'mod rari hafna, l-aktar f'pazjenti anzjani li ngħataw dozi għoljin. Kazijiet ta' puplesija (avvenimenti ċerebrovaskulari) kienu rrappurtati. Iċċekkja mat-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi.

Effetti sekondarji mhux magħrufa:

Disturbi perijodontali (li jaffettwaw il-ħanek) u disturbi tas-sniien, tibdil fil-kulur tal-ilsien, tibdil fl-istat mentali, tintilef minn sensik, reazzjonijiet akuti ta' sensitività eċċessiva inkluża urtikarja (ħorriqija), angioedema (nefha tal-idejn, riġlejn, għekiesi, wiċċ, xufftejn, ħalq, jew gerżuma li tista' tikkawża tbatija biex tibla' jew tieħu n-nifs), bronkokostrizzjoni u anafilassi (reazzjoni allergika severa, li taffettwa l-ġisem kollu) kienu rrappurtati, iżda l-frekwenza tagħhom mhijiex magħrufa.

Minbarra hekk, bl-użu ta' IntronA kien ġie rrappurtat is-sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada (marda awtoimmunitarja infjammatorja li taffettwa lill-għajnejn, il-gilda u l-membrani tal-widnejn, moħħ u sinsla), ħsibijiet dwar li thedded il-hajja ta' nies oħra, manija (entuzjażmu eċċessiv jew mhux raġonevoli), disturbi bipolari (disturbi fil-burdati li l-karatteristika tagħhom hija episodji li jalternaw bejn dwejjaq u eċċitament), insuffiċjenza kongestiva tal-qalb u effużjoni perikardijaka (jiġġabar fluwidu bejn il-perikardju (il-kisja tal-qalb) u l-qalb innifisha), fibrozi tal-pulmun (ċikatriċi tal-pulmun) u riattivazzjoni tal-epatite B f'pazjenti koinfettati b'HCV/HBV (rikorrenza tal-marda epatite B).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali immiżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen IntronA

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-friża.

Għal invjaġġar għal perjodu qasir, is-soluzzjoni tista' tinzamm barra mill-friġġ f'temperatura ta' 25°C jew inqas għal mhux iktar minn sebat ijiem qabel l-użu. IntronA jista' jitpoġġa lura fil-friġġ fi kwalunkwe hin f'dawn is-sebat ijiem. Jekk il-medicina ma tintużax matul dawn is-sebat ijiem, din għandha tintrema.

Ladarba jinfetħ, il-medicina tista' tinħażen għal mhux aktar minn 28 jum bejn $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$.

Tużax din il-medicina jekk tinnota xi tibdil fid-dehra ta' IntronA.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih IntronA

- Is-sustanza attiva hi interferon alfa-2b rikombinanti. Kull kunjett fih 25 miljun IU f'2.5 mL ta' soluzzjoni.

- Is-sustanzi l-oħra huma disodium phosphate anhydrous, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, edetate disodium, sodium chloride, m-cresol, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.
- Millilitru wiehed tas-soluzzjoni fiha 10 miljun IU ta' interferon alfa-2b

Kif jidher IntronA u l-kontenut tal-pakkett

IntronA jiġi bħala soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni
Is-soluzzjoni ċara u mingħajr kulur tiġi f'kunjett tal-ħġieġ.

IntronA jiġi f' tnaqqis-il daqs differenti ta' pakketti:

- Pakkett b'1 kunjett
- Pakkett b'1 kunjett, 6 siringi għall-injezzjoni ta' 1 mL, 6 labar għall-injezzjoni u 12-il tadjara għat-tindif
- Pakkett b'1 kunjett, 6 siringi għall-injezzjoni b'labra mqabbda u apparat ta' protezzjoni tal-labra ta' 1 mL u 12-il tadjara għat-tindif
- Pakkett b'1 kunjett, 6 siringi b'labra mqabbda ta' 1 mL u 12-il tadjara għat-tindif
- Pakkett b'2 kunjetti
- Pakkett b'2 kunjetti, 12-il siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 12-il labra għall-injezzjoni u 24 tadjara għat-tindif.
- Pakkett b'2 kunjetti, 12-il siringa għall-injezzjoni b'labra mqabbda u apparat ta' protezzjoni tal-labra ta' 1 mL u 24 tadjara għat-tindif
- Pakkett b'2 kunjetti, 12-il siringa għall-injezzjoni b'labra mqabbda ta' 1 mL u 24 tadjara għat-tindif
- Pakketti bi 12-il kunjett
- Pakketti bi 12-il kunjett, 72 siringa għall-injezzjoni ta' 1 mL, 72 labra għall-injezzjoni u 144 tadjara għat-tindif
- Pakkett b'12-il kunjett, 72 siringa għall-injezzjoni b'labra mqabbda u apparat ta' protezzjoni tal-labra ta' 1 mL u 144 tadjara għat-tindif
- Pakkett b'12-il kunjett, 72 siringa għall-injezzjoni b'labra mqabbda ta' 1 mL u 144 tadjara għat-tindif

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq Manifattur

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:

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: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.
Tel: +351 21 4465808
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

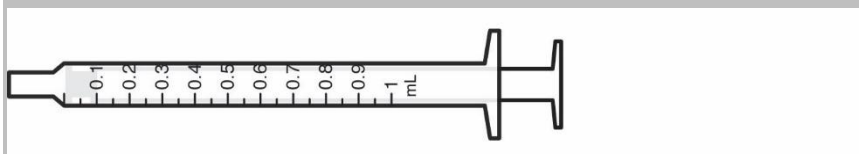
Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

KIF TINJETTA INTRONA LILEK INNIFSEK

Siringa b'labra mhux imqabbda



It-tagħrif li ġej jispjegalek kif tinjetta IntronA inti stess. Jekk jogħġbok aqra l-istruzzjonijiet bl-attenzjoni u segwihom pass pass. It-tabib tiegħek jew l-assistent tiegħu/tagħha se jgħidulek kif tinjetta IntronA lilek innifsek. Tippruvax tinjetta lilek innifsek jekk ma tkunx ċert li fhimt il-proċedura u l-htieġa għall-injezzjoni.

Preparazzjoni

Igħbor l-affarijiet kollha li għandek b'żonn qabel tibda:

- kunjett ta' IntronA soluzzjoni għall-injezzjoni;
- siringa (pereżempju 1 mL);
- labra biex tinjetta taht il-ġilda (pereżempju 0.4 x 13 mm [27 gauge 0.5 pulzieri];
- tajjara għat-tindif.

Aħsel idejk sew.

Kif tkejjel id-doża ta' IntronA

Nehhi l-ġhatu mill-kunjett. Jekk dan huwa kunjett b'hafna doži, ikollok tneħhi l-ġhatu meta tkun se tipprepara l-ewwel doża biss. Naddaf it-tapp fil-parti ta' fuq tal-kunjett li jkun fih is-soluzzjoni ta' IntronA b'tajjara għat-tindif.

Nehhi s-siringa mill-ippakkjar. Tmissx it-tarf tas-siringa. Hu l-labra u poġġiha b'mod sod fuq il-ponta tas-siringa.

Nehhi l-protezzjoni tal-labra mingħajr ma tmiss il-labra, u imla s-siringa bl-arja billi tigbed il-plaġer sal-livell li jindika d-doża kif ordnalek it-tabib.

Żomm il-kunjett ta' IntronA rasu 'l fuq mingħajr ma tmiss b'idejk il-parti ta' fuq tal-kunjett li tkun naddaft.

Dahhal il-labra fil-kunjett li jkun fih is-soluzzjoni ta' IntronA u injetta l-arja fil-kunjett.

Aqleb il-kunjett u s-siringa ta' taht fuq fid wahda. Aċċerta ruhek li l-ponta tal-labra tkun fis-soluzzjoni ta' IntronA. L-id l-oħra tkun hielsa biex tmexxi l-plaġer. Igbed lura l-plaġer bil-mod sabiex tigbed id-doża korretta fis-siringa kif ordnalek it-tabib.

Nehhi l-labra mill-kunjett u ara jekk ikunx hemm b'zieaq tal-arja fis-siringa. Jekk tara xi b'zieaq, igbed il-plaġer ftit lura, tektek is-siringa hafif, bil-labra thares 'il fuq, sakemm il-b'zieaq jisparixxu. Imbotta l-plaġer 'il fuq bil-mod lura sad-doża korretta.

Il-Volum li għandu jingibed skont id-doża:

Volum (mL)	Doża li tikkorrispondi (miljun IU) b'IntronA 25 miljun IU/2.5 mL soluzzjoni għall- injezzjoni jew infużjoni
0.25	2.5
0.5	5
1	10
1.5	15
2	20
2.5	25

Poġġi l-protezzjoni tal-labra f'postha u poġġi s-siringa bil-labra fuq wiċċ ċatt.

Kun ċert li s-soluzzjoni tkun fit-temperatura tal-kamra ta' mhux aktar minn 25°C. Jekk is-soluzzjoni tkun kiesha, saħħan is-siringa bejn il-pali ta' jdejek. Eżamina s-soluzzjoni qabel ma tagħtiha: għandha tkun ċara u mingħajr kulur. Tużahiekk jekk tinnotta tibdil fil-kulur jew ikun hemm xi frak fiha. Issa tkun lest biex tinjetta d-doża.

Kif tinjetta s-soluzzjoni

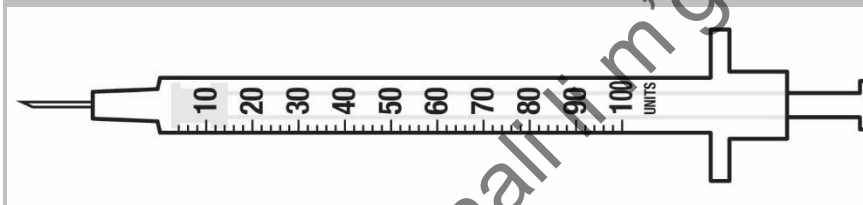
Aghżel il-post fejn se tinjetta. L-aħjar postijiet għall-injezzjoni huma tessut b'saff ta' xaħam bejn il-ġilda u l-muskolu: il-koxxa, il-wieċ ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ (jista' jkollok b'zonn l-għajnuna ta' persuna oħra biex tuża dan il-post), iż-żaqq (hlief iż-żokra jew il-qadd). Jekk int irqiq/a hafna, uża biss il-koxxa jew il-wieċ ta' barra tad-driegħ għall-injezzjoni. Ibdel il-post tal-injezzjoni kull darba.

Naddaf u ddiżinfetta l-ġilda fejn tkun se tagħti l-injezzjoni. Stenniha tinxef. Nehhi l-protezzjoni tal-labra. B'id waħda oqros biċċa ġilda 'l barra. Bl-id l-oħra zomm is-siringa qisek qed iżżomm lapas. Dahhal il-labra f'angolu ta' bejn 45° u 90° fil-ġilda maqrusa 'l barra. Injetta s-soluzzjoni billi timbotta l-plaġer bil-mod s'isfel. Iġbed il-labra dritt 'il barra mill-ġilda. Aghfas il-post tal-injezzjoni b'faxxa żgħira jew b'garża sterili jekk hemm b'zonn għal diversi sekondi. Timmassaġġjax il-post tal-injezzjoni. Jekk ikun ħiereġ id-demm, għatti b'faxxa li tehel.

Il-kunjett u l-materjali għall-injezzjoni maħsubin għal użu ta' darba għandhom jintremew. Armi s-siringa u l-labar ġo kontenitur magħluq b'mod sigur. Għal kunjetti b'hafna dozi, kun ċert li terġa' tpoġġi l-kunjett lura fil-frigġ.

KIF TINJETTA INTRONA LILEK INNIFSEK

Siringa b'labra mqabbda



L-istruzzjonijiet li ġejjin jispjegawlek kif tinjetta IntronA inti stess. Jekk jogħġbok aqra l-istruzzjonijiet b'attenzjoni u segwihom pass pass. It-tabib tiegħek jew l-assistent tiegħu/tagħha se jgħidulek kif tinjetta IntronA lilek innifsek. Tippruvax tinjetta lilek innifsek jekk ma tkunx ċert li fhimt il-proċedura u l-htieġa għall-injezzjoni.

Preparazzjoni

Igbor l-affarijiet kollha li għandek b'zonn qabel tibda:

- kunjett ta' IntronA soluzzjoni għall-injezzjoni;
- siringa b'labra mqabbda għal injezzjoni taht il-ġilda;
- tadjara għat-tindif.

Aħsel idejkk sew.

Kif tkejjel id-doża ta' IntronA

Nehhi l-għatu mill-kunjett. Jekk dan huwa kunjett b'hafna dozi, ikollok tneħhi l-għatu meta tkun se tipprepara l-ewwel doża biss. Naddaf it-tapp tal-lastku fil-parti ta' fuq tal-kunjett li fih is-soluzzjoni ta' IntronA b'tadjara għat-tindif.

Nehhi s-siringa mill-ippakkjar. Aċċerta ruhek li l-labra bil-protezzjoni tal-labra tkun imqabbda sewwa mas-siringa billi timbotta filwaqt li ddawwar il-protezzjoni tal-labra.

Nehhi l-protezzjoni tal-labra mingħajr ma tmiss il-labra, u imla s-siringa bl-arja billi tiġbed il-plaġer sal-livell li jindika d-doża kif ordnalek it-tabib.

Żomm il-kunjett ta' IntronA rasu 'l fuq mingħajr ma tmiss b'idejkk il-parti ta' fuq tal-kunjett li tkun naddaft.

Dahhal il-labra fil-kunjett li fih is-soluzzjoni ta' IntronA u injetta l-arja fil-kunjett.

Aqleb il-kunjett u s-siringa ta' taht fuq f'id wahda. Accerta ruhek li l-ponta tal-labra tkun fis-soluzzjoni ta' IntronA. Idek l-oħra tkun hielsa biex tmexxi l-planger. Igbed lura l-planger bil-mod biex tigbed id-doża korretta fis-siringa kif ordnalek it-tabib.

Nehhi l-labra mill-kunjett u ara jekk ikunx hemm bziezaq tal-arja fis-siringa. Jekk tara xi bziezaq, igbed il-planger f'it lura; tektek is-siringa hafif, bil-labra thares 'il fuq, sakemm il-bziezaq jisparixxu. Imbotta l-planger 'il fuq bil-mod lura sad-doża korretta.

Il-Volum li għandu jingibed skont id-doża:

Volum (mL)	Doża li tikkorrispondi (miljun IU) b'IntronA 25 miljun IU/2.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni
0.25	2.5
0.5	5
1	10
1.5	15
2	20
2.5	25

Erga' poġġi l-protezzjoni tal-labra f'postha u poġġi s-siringa bil-labra fuq wiċċ ċatt.

Kun ċert li s-soluzzjoni tkun fit-temperatura tal-kamra ta' mhux aktar minn 25°C. Jekk is-soluzzjoni tkun kiesha, saħhan is-siringa bejn il-pali ta' jdek. Ezamina s-soluzzjoni qabel ma tagħtiha: għandha tkun ċara u mingħajr kulur. Tużahix jekk tinnota tibdil fil-kulur jew ikun hemm xi frak fiha. Issa tkun lest biex tinjetta d-doża.

Kif tinjetta s-soluzzjoni

Aghzel il-post fejn se tinjetta. L-ahjar postijiet għall-injezzjoni huma tessut b'saff ta' xaham bejn il-gilda u l-muskolu: il-koxxa, il-wieċ ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ (jista' jkollok bżonn l-ghajnuna ta' persuna oħra biex tuża dan il-post), iż-zaqq (hlief iż-żokra jew il-qadd). Jekk int irqiq/a hafna, uża biss il-koxxa jew il-wieċ ta' barra tad-driegħ għall-injezzjoni. Ibdel il-post tal-injezzjoni kull darba.

Naddaf u ddizinfetta l-gilda fejn tkun se tagħti l-injezzjoni. Stennieha tinxef. Nehhi l-protezzjoni tal-labra. B'id wahda oqros biċċa gilda 'l barra. Bl-id l-oħra zomm is-siringa qisek qed iżżomm lapes. Dahhal il-labra f'angolu ta' bejn 45° u 90° fil-gilda maqrusa 'l barra. Injetta s-soluzzjoni billi timbotta l-planger bil-mod s'isfel. Igbed il-labra dritt 'il barra mill-gilda. Aghfas il-post tal-injezzjoni b'faxxa żghira jew b'garża sterili jekk hemm bżonn għal diversi sekondi. Timmassaġġjax il-post tal-injezzjoni. Jekk ikun hiereġ id-demm, għatti b'faxxa li tehel.

Il-kunjett u l-materjali għall-injezzjoni maħsubin għal użu ta' darba għandhom jintremew. Armi s-siringa bil-labra mqabbda go kontenitur magħluq b'mod sigur. Għal kunjetti b'hafna doži, kun ċert li terġa' tpoġġi l-kunjett lura fil-frigġ.

KIF TINJETTA INTRONA LILEK INNIFSEK

Siringa b'labra mqabbla u apparat ta' protezzjoni tal-labra

L-istruzzjonijiet li ġejjin jispjegawlek kif tinjetta IntronA inti stess. Jekk jogħġbok aqra l-istruzzjonijiet b'attenzjoni u segwihom pass pass. It-tabib tiegħek jew l-assistent tiegħu/tagħha se jgħidulek kif tinjetta IntronA lilek innifsek. Tippruvax tinjetta lilek innifsek jekk ma tkunx ċert li fhimt il-proċedura u l-htieġa għall-injezzjoni.

Preparazzjoni

Igħbor l-affarijiet kollha li għandek b'żonn qabel tibda:

- kunjett ta' IntronA soluzzjoni għall-injezzjoni;
- siringa ta' 1 mL b'labra mqabbla u strument għall-protezzjoni tal-labra (siringa BD SafetyGlide);
- tajjara għat-tindif.

Aħsel idejk sew.

Kif tkejjel id-doża ta' IntronA

Nehhi l-għatu mill-kunjett. Jekk dan huwa kunjett b'hafna doži, ikollok tneħhi l-għatu meta tkun se tipprepara l-ewwel doża biss. Naddaf it-tapp tal-lastku fil-parti ta' fuq tal-kunjett li fih is-soluzzjoni ta' IntronA b'tajjara għat-tindif.

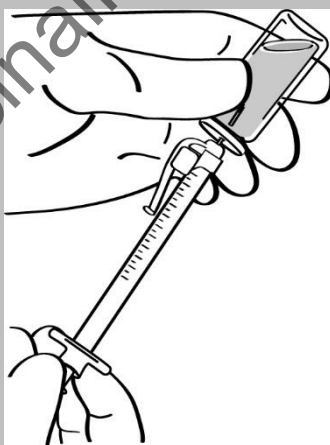
Nehhi s-siringa mill-ippakkjar. Dawwar l-istrument għall-protezzjoni tal-labra għall-orjentazzjoni tat-tastatur jew il-leġġibbiltà tal-iskala.

Nehhi l-protezzjoni tal-labra mingħajr ma tmiss il-labra, u imla s-siringa bl-arja billi tiġbed il-plaġer sal-livell li jindika d-doża kif ordnalek it-tabib.

Żomm il-kunjett ta' IntronA rasu 'l fuq mingħajr ma tmiss b'idejk il-parti ta' fuq tal-kunjett li tkun naddaft.

Dahhal il-labra fil-kunjett li fih is-soluzzjoni ta' IntronA u injetta l-arja fil-kunjett.

Aqleb il-kunjett u s-siringa ta' taht fuq f'id wahda. Aċċerta ruhek li l-ponta tal-labra tkun fis-soluzzjoni ta' IntronA. Idek l-oħra tkun hielsa biex tmexxi l-plaġer. Igbed lura l-plaġer bil-mod biex tiġbed id-doża korretta fis-siringa kif ordnalek it-tabib (Dijagramma A).



Dijagramma A

Nehhi l-labra mill-kunjett u ara jekk ikunx hemm b'żieqaq tal-arja fis-siringa. Jekk tara xi b'żieqaq, igbed il-plaġer f'tit lura; tektek is-siringa ħafif, bil-labra thares 'il fuq, sakemm il-b'żieqaq jisparixxu. Imbotta l-plaġer 'il fuq bil-mod lura sad-doża korretta.

Il-volum li għandu jingibed skont id-doża:

Volum (mL)	Doża li tikkorrispondi (miljun IU) b'IntronA 25 miljun IU/2.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni jew infużjoni
0.25	2.5
0.5	5
1	10
1.5	15
2	20
2.5	25

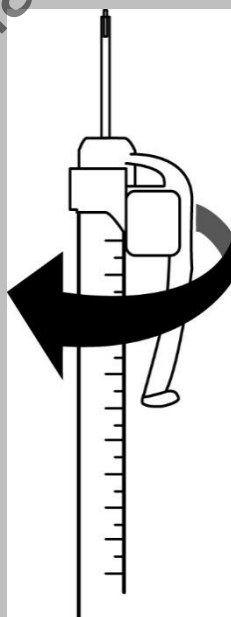
Erga' poġġi l-protezzjoni tal-labra f'postha u poġġi s-siringa bil-labra fuq wiċċ ċatt.

Kun ċert li s-soluzzjoni tkun fit-temperatura tal-kamra ta' mhux aktar minn 25°C. Jekk is-soluzzjoni tkun kiesha, saħħan is-siringa bejn il-pali ta' jdejg. Eżamina s-soluzzjoni qabel ma tagħtiha: għandha tkun ċara u mingħajr kulur. Tużahix jekk tinnotta tibdil fil-kulur jew ikun hemm xi frak fiha. Issa tkun lest biex tinjetta d-doża.

Kif tinjetta s-soluzzjoni

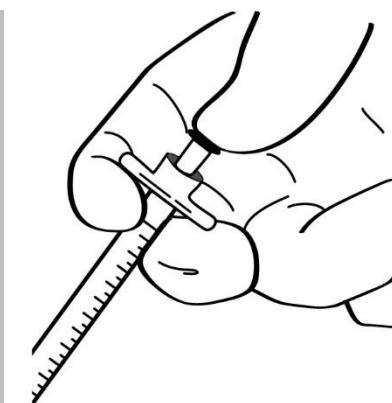
Agħzel il-post fejn se tinjetta. L-aħjar postijiet għall-injezzjoni huma tessuti b'saff ta' xaham bejn il-ġilda u l-muskolu: il-koxxa, il-wiċċ ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ (jista' jkollok bżonn l-ghajnuna ta' persuna oħra biex tuża dan il-post), iż-żaqq (hief iż-żokra jew il-qadd). Jekk int irqiq/a hafna, uża biss il-koxxa jew il-wiċċ ta' barra tad-driegħ għall-injezzjoni. Ibdel il-post tal-injezzjoni kull darba.

Naddaf u ddiżinfetta l-ġilda fejn tkun se tagħti l-injezzjoni. Stennieha tinxef. Neħhi l-protezzjoni tal-labra. Għall-konvenjenza tal-utent, l-istrument għall-protezzjoni tal-labra jista' jiddawwar biex jagħmel l-injezzjoni aktar faċli (Dijagramma B).



Dijagramma B

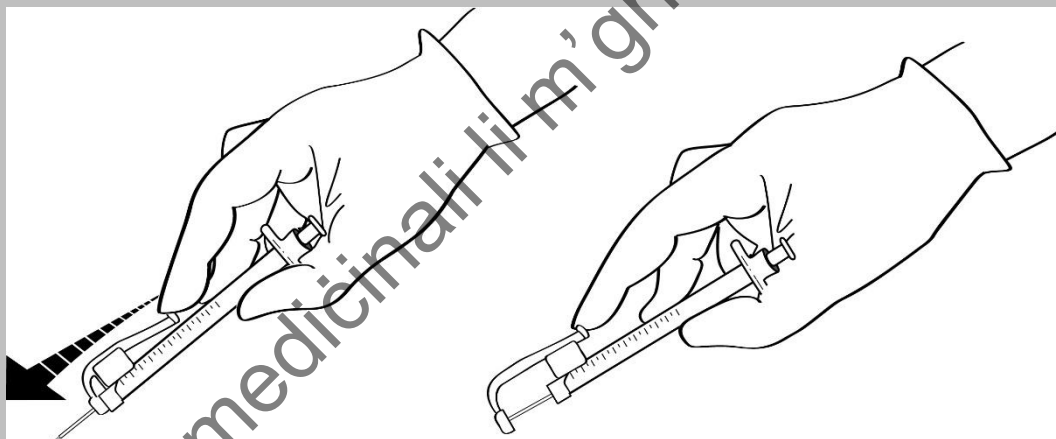
B'id waħda oqros biċċa ġilda 'l barra. Bl-id l-oħra zomm is-siringa qisek qed iżżomm lapes. Daħhal il-labra f'angolu ta' bejn 45° u 90° fil-ġilda maqrusa 'l barra. Injetta s-soluzzjoni billi timbotta l-planger bil-mod s'isfel (Dijagramma C).



Dijagramma C

Igbed il-labra dritt 'il barra mill-gilda. Aghfas il-post tal-injezzjoni b' faxxa żghira jew b' garza sterili jekk hemm bżonn għal diversi sekondi. Timmassaġġax il-post tal-injezzjoni. Jekk ikun hiereg id-demm, għatti b'faxxa li tehel.

Il-kunjett u l-materjali għall-injezzjoni maħsubin għal użu ta' darba għandhom jintremew. Attiva l-Mekkaniżmu tas-Sigurtà tas-siringa wara li tneħhiha mill-post tal-injezzjoni billi tmexxi l-pushrod kompletament 'il quddiem sakemm din tkun estiża għal kollox u l-ponta tal-labra tkun mghottija (Dijagramma D). Ikkonferma viżwalment li l-pushrod tkun avanzat b'mod sħiħ u l-ponta tal-labra tkun mghottija. Jekk ma tkunx tista' tattivah, armi immedjatament f'kollettur approvat tal-labar u affarijiet ohra li jaqtghu. Armi s-siringa bil-labra mqabbda go kontenitur maghluq b'mod sigur. Għal kunjetti b'hafna dozi, kun ċert li terġa' tpoġġi l-kunjett lura fil-frigg.



Dijagramma D

Rappreżentant Awtorizzat:
BD, Laagstraat 57, B-9140
Temse, Il-Belġju