

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUME**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## 1. LÄKEMEDELST NAMN

IntronA 3 miljoner IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska IntronA, injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning, innehåller 3 miljoner IE rekombinant interferon alfa-2b tillverkat i *E.coli* genom rekombinant DNA-teknologi i 0,5 ml vätska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning.  
Klar och färglös lösning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Kronisk hepatit B

Behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit B med tecken på hepatit B virusreplikation (närvaro av DNA från hepatit B-virus (HBV-DNA) och hepatit B-antigen (HbeAg)), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och histologiskt verifierad aktiv leverinflammation och/eller fibros.

#### Kronisk hepatit C

Innan behandling med IntronA påbörjas bör resultat från kliniska studier beaktas där IntronA jämförts med pegylerat interferon (se avsnitt 5.1).

#### *Vuxna patienter*

IntronA är indicerad för behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit C som har förhöjda transaminaser utan leverdekomensation och som är positiva för hepatit C-virus RNA (HCV-RNA) (se avsnitt 4.4).

Bästa sättet att använda IntronA vid denna indikation är i kombination med ribavirin.

#### *Barn 3 år och äldre och ungdomar*

IntronA är indicerat att användas i kombination med ribavirin, för behandling av barn 3 år och äldre och ungdomar, med icke tidigare behandlad kronisk hepatit C, utan dekompenenserad leverfunktion och som är positiva för HCV-RNA.

När beslut fattas om att inte skjuta upp behandlingen tills patienten är vuxen är det viktigt att beakta att kombinationsbehandlingen orsakade en tillväxthämning som resulterade i minskad slutlig kroppslängd i vuxen ålder hos vissa patienter. Beslutet att behandla ska fattas från fall till fall (se avsnitt 4.4).

#### Hårcellsleukemi

Behandling av patienter med hårcellsleukemi.

#### Kronisk myeloisk leukemi

##### *Monoterapi*

Behandling av vuxna patienter med kronisk myeloisk leukemi som är positiv med avseende på Philadelphia kromosom eller bcr/abl translokation.

Klinisk erfarenhet tyder på att ett måttligt/uttalat hematologiskt och cytogenetiskt svar kan uppnås hos majoriteten av de behandlade patienterna. Ett uttalat cytogenetiskt svar är definierat som < 34 % Ph+ leukemiceller i benmärgen, medan ett måttligt svar är  $\geq 34\%$  men < 90 % Ph+ celler i benmärgen.

#### Kombinationsbehandling

Kombinationen av interferon alfa-2b och cytarabin (Ara-C) given under de första 12 månaderna av behandlingen har visat sig signifikant öka andelen uttalade cytogenetiska svar samt signifikant förlänga den totala överlevnaden vid 3 år jämfört med behandling med enbart interferon alfa-2b.

#### Multipelt myelom

Som underhållsbehandling hos patienter som uppnått objektiv remission (mer än 50 % minskning av myelomprotein) efter inledande induktionskemoterapi.

Nuvarande klinisk erfarenhet tyder på att underhållsbehandling med interferon alfa-2b förlänger platåfasen. Effekter på total överlevnad har emellertid inte kunnat visas på ett konklusivt sätt.

#### Folikulärt lymfom

Adjuvant behandling av follikulära lymfom med stor tumörbörda i kombination med lämplig inledande kemoterapi, såsom CHOP-liknande behandlingsregimer. Stor tumörbörda innebär att minst ett av följande kriterier uppfylls: bulkgig tumörmassa (> 7 cm), engagemang av tre eller fler nodala områden (vardera > 3 cm), systemiska symtom (viktminskning > 10 %, feber > 38°C under mer än 8 dagar eller nattliga svettningar), splenomegali nedanför naveln, större organobstruktion eller kompressionssyndrom, orbitalt eller epiduralt engagemang, serös utgjutning eller leukemi.

#### Carcinoid tumör

Behandling av carcinoider med metastaser i lymfkörtlar eller lever och med "carcinoidsyndrom".

#### Malignt melanom

Som adjuvant behandling av patienter som är sjukdomsfria efter kirurgi men som har hög risk för systemisk relaps t ex patienter med primära eller recidiverande (kliniska eller patologiska) lymfkörtelengagemang.

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandlingen ska initieras av en läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Lämplig beredningsform och styrka måste väljas.

Om biverkningar uppkommer under behandling med IntronA för någon indikation ska dosen justeras eller behandlingen tillfälligt avbrytas tills biverkningarna avklingar. Om intolerans kvarstår eller återkommer efter adekvat dosjustering, eller om sjukdomen progredierar, ska behandlingen med IntronA avbrytas. Efter läkarens omdöme kan patienten själv injicera underhållsdoserna subkutant.

#### Kronisk hepatit B

Den rekommenderade dosen ligger inom intervallet 5 till 10 miljoner IE givet subkutant tre gånger i veckan (varannan dag) under en period på 4 till 6 månader.

Den givna dosen ska reduceras med 50 % om hematologiska rubbningar uppstår (vita blodkroppar < 1 500/mm<sup>3</sup>, granulocyter < 1 000/mm<sup>3</sup>, trombocyter < 100 000/mm<sup>3</sup>). Behandlingen ska avbrytas vid fall av svår leukopeni (< 1 200/mm<sup>3</sup>), svår neutropeni (< 750/mm<sup>3</sup>) eller svår trombocytopeni (< 70 000/mm<sup>3</sup>).

För alla patienter gäller att om ingen förbättring av HBV-DNA i serum observeras efter tre till fyra månaders behandling (vid den maximalt tolererade dosen) ska behandlingen med IntronA avbrytas.

## Kronisk hepatit C

### *Vuxna*

IntronA ges subkutant i en dos på 3 miljoner IE tre gånger per vecka (varannan dag) till vuxna patienter oavsett om det ges som monoterapi eller i kombination med ribavirin.

### *Barn som är 3 år och äldre och ungdomar*

IntronA 3 MIE/m<sup>2</sup> ges subkutant 3 gånger per vecka (varannan dag) i kombination med ribavirin kapslar eller oral lösning som ges peroralt i två fördelade doser per dag samtidigt med föda (morgon och kväll).

(Se produktresumén för ribavirin kapslar för dosering av ribavirin kapslar och riktlinjer för dosjustering av kombinationsbehandlingen. För barn som väger < 47 kg eller som inte kan svälja kapslar, se produktresumén för ribavirin oral lösning.)

### *Patienter med virologisk relaps efter tidigare interferonbehandling (relapspatienter) (vuxna)*

IntronA ges i kombination med ribavirin. Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 6 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienter behandlas med IntronA i kombination med ribavirin under 6 månader.

### *Tidigare obehandlade patienter (vuxna)*

Effekten av IntronA förstärks när det ges i kombination med ribavirin. Enbart IntronA ska huvudsakligen ges när det föreligger intolerans eller kontraindikation mot ribavirin.

#### - IntronA i kombination med ribavirin

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 12 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienterna behandlas med IntronA i kombination med ribavirin under minst 6 månader.

Behandlingen bör fortgå i ytterligare 6 månader (dvs. totalt 12 månader) hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA vid 6 månader och som har virus genotyp 1 (som fastställts i ett test före behandlingen) och hög virusmängd före behandling.

Andra negativa prognostiska faktorer (ålder > 40 år, manligt kön, bridging fibros) bör tas i beaktande inför ställningstagande till att förlänga behandlingen till 12 månader.

I kliniska studier, hade patienter som inte uppvisade ett virologiskt svar efter 6 månaders behandling (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen) inte något bestående virologiskt svar (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen sex månader efter att behandlingen avslutats).

#### - Enbart IntronA

Den optimala durationen av behandlingen med IntronA är inte fastställd ännu, men en behandling på mellan 12 och 18 månader är tillrådlig.

Det rekommenderas att patienterna behandlas med enbart IntronA under minst 3 till 4 månader, varefter HCV-RNA-status bör fastställas. Behandlingen bör fortgå hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA.

### *Tidigare obehandlade patienter (barn och ungdomar)*

Effekten och säkerheten av IntronA i kombination med ribavirin har studerats hos barn och ungdomar som tidigare inte har behandlats för kronisk hepatit C.

### Behandlingslängd hos barn och ungdomar

- Genotyp 1: Den rekommenderade behandlingsdurationen är ett år. Det är högst osannolikt att patienter som inte uppvisar ett virologiskt svar efter 12 veckor behåller ett virologiskt svar (negativt prediktivt värde 96 %). Därför rekommenderas det att behandlingen avbryts hos barn och ungdomar som fått kombinationsbehandling med IntronA och ribavirin, om deras HCV-

RNA vid vecka 12 sjunkit  $< 2 \log_{10}$  jämfört med före behandling, eller om de har påvisbart HCV-RNA efter 24 veckors behandling.

- Genotyp 2/3: Den rekommenderade behandlingens duration är 24 veckor.

### Hårcellsleukemi

Den rekommenderade dosen är 2 miljoner IE/m<sup>2</sup>, givet subkutant tre gånger per vecka (varannan dag) för både splenektomerade och icke-splenektomerade patienter. För de flesta patienter med hårcellsleukemi, sker en normalisering av en eller flera hematologiska parametrar inom en till två månaders behandling med IntronA. En förbättring av alla tre hematologiska parametrarna (granulocytantal, trombocytantal och hemoglobinnivå) kan kräva sex månader eller mer. Denna regim ska upprätthållas såvida inte sjukdomen progredierar snabbt eller allvarlig intolerans uppkommer.

### Kronisk myeloisk leukemi

Den rekommenderade dosen av IntronA är 4 till 5 miljoner IE/m<sup>2</sup> dagligen givet subkutant. Vissa patienter har visat sig ha nytta av IntronA 5 miljoner IE/m<sup>2</sup> dagligen givet subkutant i kombination med cytarabin (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> dagligen givet subkutant i 10 dagar per månad (upp till en maximal daglig dos på 40 mg). När antalet vita blodkroppar är under kontroll, ges den maximalt tolererade dosen IntronA (4 till 5 miljoner IE/m<sup>2</sup> dagligen) för att bibehålla hematologisk remission.

Behandlingen med IntronA ska avbrytas efter 8 till 12 veckors behandling om man inte har erhållit minst en partiell hematologisk remission eller en kliniskt betydelsefull cytoreduktion.

### Multipelt myelom

#### *Underhållsbehandling*

Hos patienter som är i plåtåfasen (mer än 50 % reduktion av myelomprotein) efter inledande induktionskemoterapi, kan interferon alfa-2b ges subkutant som monoterapi i en dos på 3 miljoner IE/m<sup>2</sup> tre gånger per vecka (varannan dag).

### Follikulärt lymfom

Adjuvant till kemoterapi kan interferon alfa-2b ges subkutant i en dos av 5 miljoner IE tre gånger per vecka (varannan dag) under 18 månader. CHOP-liknande behandlingsregimer tillråds, men klinisk erfarenhet är begränsad till CHVP (kombination av doxorubicin, cyklofosamid, teniposid och prednisolon).

### Carcinoid tumör

Den vanliga dosen är 5 miljoner IE (3 till 9 miljoner IE) givet subkutant tre gånger per vecka (varannan dag). Patienter med framskriden sjukdom kan behöva en daglig dos på 5 miljoner IE. Behandlingen bör temporärt avbrytas under och efter kirurgi. Behandlingen kan fortsätta så länge patienten svarar på behandling med interferon alfa-2b.

### Malignt melanom

Som induktionsbehandling ges interferon alfa-2b intravenöst i en dos på 20 miljoner IE/m<sup>2</sup> dagligen, fem dagar per vecka under en fyraveckorsperiod. Den beräknade dosen interferon alfa-2b tillsättes till natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska och ges som en 20-minuters infusion (se avsnitt 6.6). Den rekommenderade dosen vid underhållsbehandling är 10 miljoner IE/m<sup>2</sup> givet subkutant tre dagar per vecka (varannan dag) under 48 veckor.

Om allvarliga biverkningar uppkommer under behandling med interferon alfa-2b, speciellt om granulocyterna sjunker till  $< 500/\text{mm}^3$  eller alaninaminotransferas/aspartataminotransferas (ALAT/ASAT) stiger till  $> 5$  gånger den övre normalgränsen, ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills biverkningarna avklingar. Behandlingen med interferon alfa-2b ska återinsättas med 50 % av tidigare dos. Om intolerans kvarstår efter dosjustering eller om granulocyterna sjunker under  $< 250/\text{mm}^3$  eller om ALAT/ASAT stiger till  $> 10$  gånger den övre normalgränsen, ska behandlingen med interferon alfa-2b avbrytas.

Även om den optimala (lägsta) dosen för maximal klinisk effekt är okänd ska patienter behandlas med den rekommenderade dosen med dosreduktion vid toxicitet som beskrivits.

IntronA kan administreras genom att använda injektionssprutor av antingen steriliserat glas eller plast för engångsbruk.

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tidigare svår befintlig hjärtsjukdom, t ex instabil kronisk hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt, allvarliga arytmisjukdomar.
- Gravt nedsatt njur- eller leverfunktion, inklusive den orsakad av metastaser.
- Epilepsi och/eller nedsatt funktion av centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.4).
- Kronisk hepatit med dekompenenserad levercirros.
- Kronisk hepatit hos patienter som behandlas eller nyligen har behandlats med immunosuppressiva läkemedel, med undantag för utsättande av korttidskortikosterioder.
- Autoimmun hepatit eller autoimmun sjukdom i anamnesen; immunsupprimerade transplanterade patienter.
- Befintlig tyreoidasjukdom, såvida den inte kan kontrolleras med konventionell behandling.
- Kombination av IntronA med telbivudin.

#### *Barn och ungdomar*

- Pågående eller tidigare allvarligt psykiatriskt tillstånd, särskilt allvarlig depression, självmordstankar eller självmordsförsök.

#### *Kombinationsbehandling med ribavirin*

Se även produktresumén för ribavirin om IntronA ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### **Psykiska störningar och centrala nervsystemet (CNS)**

Allvarliga CNS-effekter, särskilt depression, självmordstankar och självmordsförsök har observerats hos vissa patienter under behandling med IntronA och även efter avslutad behandling, huvudsakligen under uppföljningsperioden på 6 månader. Hos barn och ungdomar som behandlades med IntronA i kombination med ribavirin rapporterades självmordstankar och självmordsförsök mer frekvent jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % mot 1 %) under behandling och under den 6 månader långa uppföljningsperioden efter behandling. Precis som hos vuxna patienter fick barn och ungdomar andra psykiska biverkningar (t ex depression, emotionell labilitet och somnolens). Andra CNS-effekter inklusive aggressivt beteende (ibland riktat mot andra såsom tankar på mord), bipolära sjukdomar, maniska tillstånd, förvirring och mentala förändringar har observerats med alfa-interferoner. Patienterna ska noggrant följas avseende tecken eller symtom på psykiatrisk sjukdom. Om sådana symtom uppstår måste den potentiella allvarlighetsgraden med dessa biverkningar beaktas av den förskrivande läkaren och behovet av adekvat behandling ska övervägas. Om de psykiatriska symtomen kvarstår eller förvärras, eller suicidala eller homicidal tankar identifieras rekommenderas att behandlingen med IntronA avbryts och att patienten följs upp med lämplig psykiatrisk intervention.

#### *Patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd:*

Om behandling med interferon alfa-2b anses nödvändig hos vuxna patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd, ska den enbart inledas efter att en lämplig individualiserad diagnostik och terapeutiskt omhändertagande av det psykiatriska tillståndet har säkerställts. Användning av interferon alfa-2b hos barn och ungdomar med pågående eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

#### *Patienter med missbruk:*

HCV-infekterade patienter som samtidigt har missbruk (alkohol, cannabis etc) har en ökad risk att utveckla psykiatriska symtom eller försämring av redan existerande psykiatrisk sjukdom vid behandling med alfainterferon. Om behandling med alfainterferon bedöms vara nödvändig hos dessa patienter, bör förekomst av psykiatriska komorbiditeter och potentialen för annat missbruk utvärderas

noggrant och vara adekvat kontrollerad innan behandlingen initieras. Vid behov bör man överväga ett multidisciplinärt angreppssätt, inkluderande psykiatri- eller missbruksspecialist, för att utvärdera, behandla och följa upp patienten. Patienter bör följas noggrant under och även efter avslutad behandling. Tidig intervention mot återfall eller utvecklande av psykiatriska symtom och missbruk rekommenderas.

### **Barn och ungdomar: Tillväxt och utveckling (kronisk hepatit C)**

Under interferonbehandlingen (standard och pegylerat) i kombination med ribavirin som varade i upp till 48 veckor hos patienter från 3 till och med 17 år, var viktminskning och tillväxthämning vanligt (se avsnitt 4.8 och 5.1). Långtidsdata för barn som behandlats med kombinationen standardinterferon/ribavirin tyder också på en väsentlig tillväxthämning (> 15 percentilers minskning av längdpercentilen jämfört med baseline) hos 21 % (n=20) av barnen trots att de varit utan behandling i mer än 5 år. Slutlig kroppslängd i vuxen ålder var tillgänglig för 14 av dessa barn och visade att 12 fortsatte att visa minskad kroppslängd, >15 percentiler, 10 till 12 år efter avslutad behandling.

#### *Bedömning fall för fall av nytta/risk hos barn*

Den förväntade nyttan av behandlingen ska noga vägas mot de säkerhetsfynd som gjorts hos barn och ungdomar i de kliniska studierna (se avsnitt 4.8 och 5.1).

- Det är viktigt att beakta att kombinationsbehandlingen orsakar tillväxthämning som resulterade i minskad slutlig kroppslängd i vuxen ålder hos vissa patienter.
- Riskerna ska vägas mot sjukdomsbilden hos barnet, såsom tecken på progredierande sjukdom (i synnerhet fibros), samtida sjukdomar som kan påverka sjukdomsförloppet negativt (såsom samtidig hivinfektion), liksom faktorer som är prognostiska för respons (HCV-genotyp och virusmängd).

När det är möjligt ska barnet behandlas efter den pubertala tillväxtpuckeln, för att minska risken för tillväxthämning. Det finns inga data avseende långtidseffekter på sexuell mognad.

#### *Överkänslighetsreaktioner*

Akuta överkänslighetsreaktioner (t ex urtikaria, angioödem, bronkkonstriktion, anafylaxi) mot interferon alfa-2b har observerats i sällsynta fall under behandling med IntronA. Om en sådan reaktion uppträder ska behandlingen avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. Övergående hudutslag nödvändiggör inte att behandlingen avbryts.

#### *Biverkningar inklusive förlängning av koagulationsmarkörer och leverförändringar*

Måttliga till allvarliga biverkningar kan kräva justering av patientens doseringsregim eller i vissa fall att behandlingen med IntronA avbryts. IntronA ökar risken för leverdekomensation och död hos patienter med cirros.

Behandling med IntronA ska avbrytas hos patienter med kronisk hepatit som utvecklar en försämring i koagulationsmarkörer vilket kan tyda på leverdekomensation.

Patienter som utvecklar onormal leverfunktion under behandling med IntronA ska övervakas noggrant och behandlingen ska avbrytas om tecken och symtom progredierar.

Leverenzymerna och leverfunktion bör övervakas noggrant hos cirrotiska patienter.

#### *Hypotension*

Hypotension kan uppträda under eller upp till två dagar efter behandlingen med IntronA och kan kräva understödande behandling.

#### *Behov av adekvat hydrering*

Adekvat hydrering måste upprätthållas hos patienter som genomgår IntronA behandling, eftersom hypotension relaterad till vätskeförlust har observerats hos vissa patienter. Vätskeersättning kan bli nödvändig.

#### *Feber*

Även om feber kan vara associerad med influensaliknande syndrom som ofta rapporterats under interferonbehandling, ska andra orsaker till feber uteslutas.

#### *Patienter med försvagande medicinska tillstånd*

IntronA ska användas med försiktighet hos patienter med försvagande medicinska tillstånd, såsom de med lungsjukdom (t ex kronisk obstruktiv lungsjukdom) eller diabetes mellitus med tendens till ketoacidosis i anamnesen. Försiktighet ska även iakttagas hos patienter med koagulationsrubbningar (t ex tromboflebit, lungemboli) eller grav myelosuppression.

#### *Lungpåverkan*

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med IntronA. Etiologin har inte fastställts. Dessa symtom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.5). Patienter som utvecklar feber, hosta, dyspné eller andra respiratoriska symtom ska lungröntgas. Om lungröntgen visar lunginfiltrat eller om det finns tecken på nedsatt lungfunktion, bör patienten övervakas noggrant och om det är lämpligt ska behandlingen med alfainterferon avbrytas. Även om detta oftare har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlats med alfainterferon, har det också rapporterats hos patienter med onkologiska sjukdomar som behandlats med alfainterferon. Omedelbart avbrytande av behandling med alfainterferon och behandling med kortikosteroider förefaller medföra att de pulmonella biverkningarna försvinner.

#### *Ögonbiverkningar*

Ögonbiverkningar (se avsnitt 4.8) inklusive retinalblödningar, bomullsexsudat, serös retinalavlossning och obstruktion i retinal artär eller ven har rapporterats i sällsynta fall efter behandling med alfainterferoner. Alla patienter ska genomgå en ögonundersökning före behandling. Alla patienter som klagar på förändringar i synskärpa eller av synfält eller rapporterar andra oftalmologiska symtom under behandling med IntronA måste omgående genomgå en fullständig ögonundersökning. Periodiskt återkommande synundersökningar under behandling med IntronA rekommenderas särskilt hos patienter med tillstånd som förekommer med retinopati, såsom diabetes mellitus eller hypertension. Avbrytande av IntronA ska övervägas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade oftalmologiska förändringar.

#### *Slöhet, koma och encefalopati*

Mer uttalad slöhet och koma, inklusive fall av encefalopati, har observerats hos vissa patienter, vanligtvis äldre, som behandlats med högre doser. Även om dessa effekter vanligtvis är reversibla tog det upp till tre veckor hos vissa patienter innan symtomen försvann. I mycket sällsynta fall har kramper inträffat vid höga doser av IntronA.

#### *Patienter med etablerad hjärtsjukdom*

Vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt, hjärtinfarkt och/eller tidigare eller nuvarande arytmisjukdom i anamnesen, och som behöver IntronA-behandling, måste övervakas noggrant. Det rekommenderas att man tar elektrokardiogram före och under behandlingens gång på de patienter som har en befintlig hjärtrubbning och/eller cancer i avancerat stadium. Hjärtarytmier (främst supraventrikulära) svarar vanligen på konventionell behandling, men kan kräva att behandlingen med IntronA avbryts. Det finns inga data på barn och ungdomar med tidigare hjärtsjukdom.

#### *Hypertriglyceridemi*

Hypertriglyceridemi och förvärrad hypertriglyceridemi, ibland allvarlig, har observerats. Övervakning av lipidnivåer är därför att rekommendera.

#### *Patienter med psoriasis och sarkoidos*

På grund av rapporter om att interferon alfa förvärrat befintlig psoriasis och sarkoidos, rekommenderas användningen av IntronA hos patienter med psoriasis eller sarkoidos endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

#### *Bortstötning av njur- och levertransplantat*

Preliminära data tyder på att behandling med interferon alfa kan vara förknippad med en ökad grad av bortstötning av njurtransplantat. Bortstötning av levertransplantat har också rapporterats.



### *Auto-antikroppar och autoimmuna sjukdomar*

Bildandet av auto-antikroppar och autoimmuna sjukdomar har rapporterats vid behandling med alfainterferoner. Patienter som är predisponerade för utveckling av autoimmuna sjukdomar kan ha en ökad risk. Patienter med tecken och symtom liknande autoimmuna sjukdomar ska utvärderas noggrant och risken/nyttan av fortsatt interferonbehandling ska omvärderas (se även avsnitt 4.4 Kronisk hepatit C, Monoterapi (tyreoidearubbningar) och avsnitt 4.8).

Fall av Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (VKH) har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlas med interferon. Detta syndrom är en granulomatös inflammatorisk sjukdom som angriper ögonen, hörselapparaten, hjärnhinnan och huden. Om VKH-syndrom misstänks, ska antiviral behandling sättas ut och behandling med kortikosteroider diskuteras (se avsnitt 4.8).

### Samtidig kemoterapi

Administrering av IntronA i kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel (t ex Ara-C, cyklofosamid, doxorubicin, teniposid) kan leda till ökad risk för toxicitet (svårighetsgrad och duration), vilken kan vara livshotande eller dödlig på grund av det samtidigt administrerade läkemedlet. De vanligast rapporterade potentiellt livshotande eller dödliga biverkningarna omfattar mukositet, diarré, neutropeni, nedsatt njurfunktion och elektrolytrubbningar. På grund av risken för ökad toxicitet krävs noggranna dosjusteringar av IntronA och av de samtidigt givna kemoterapeutiska läkemedlen (se avsnitt 4.5). När IntronA används tillsammans med hydroxikarbamid kan frekvensen och svårighetsgraden av kutan vaskulit öka.

### Kronisk hepatit C

#### *Kombinationsbehandling med ribavirin*

Se även produktresumén för ribavirin om IntronA ges i kombination med ribavirin till patienter med kronisk hepatit C.

På alla patienterna i studierna på kronisk hepatit C togs en leverbiopsi innan de inkluderades men i vissa fall (dvs. patienter med genotyp 2 och 3), är det möjligt att behandla utan histologisk bekräftelse. Aktuella behandlingsriktlinjer ska konsulteras huruvida en leverbiopsi krävs innan behandlingen påbörjas.

#### *Monoterapi*

I sällsynta fall utvecklade vuxna patienter som behandlats för kronisk hepatit C med IntronA tyreoidearubbningar, antingen hypotyreoidism eller hypertyreoidism. I kliniska studier där IntronA-behandling användes, utvecklade totalt 2,8 % av patienterna tyreoidearubbningar. Tillståndet kan kontrolleras med konventionell behandling för tyreoideadysfunktion. Den mekanism genom vilken IntronA kan påverka tyreoideafunktionen är okänd. Innan behandlingen med IntronA mot kronisk hepatit C påbörjas, ska serumnivån av tyreoideastimulerande hormon (TSH) undersökas. Varje tyreoidearubbning som upptäcks vid detta tillfälle ska behandlas med konventionell terapi. Behandling med IntronA kan påbörjas om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Under pågående IntronA behandling bör TSH-nivåerna kontrolleras om en patient utvecklar symtom som tyder på möjlig tyreoideadysfunktion. Vid befintlig tyreoideadysfunktion kan IntronA-behandling fortgå om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Tyreoideadysfunktion som uppkommit var inte reversibel efter det att IntronA behandlingen avbrutits (se även Övervakning av tyreoidea, särskild uppföljning hos barn och ungdomar).

#### *Övervakning av tyreoidea, särskild uppföljning hos barn och ungdomar*

Omkring 12 % av barn som behandlats med interferon alfa-2b och ribavirin utvecklade en ökning av tyreoideastimulerande hormon (TSH). Ytterligare 4 % fick en övergående sänkning under normalvärdesgränsen. Innan behandling med IntronA påbörjas, måste TSH-nivåerna utvärderas och eventuell avvikelse beträffande tyreoidea som upptäcks vid den tidpunkten måste behandlas med konventionell terapi. Behandling med IntronA kan påbörjas om TSH-nivåerna kan bibehållas inom normalgränserna genom medicinering. Tyreoideadysfunktion under behandlingen med interferon alfa-2b och ribavirin har observerats. Om tyreoideaavvikelse upptäcks ska patientens tyreoideastatus utvärderas och behandlas enligt gängse riktlinjer. Barn och ungdomar ska följas upp var tredje månad beträffande tecken på tyreoideadysfunktion (t ex TSH).

### *Samtidig HCV-/hiv-infektion*

Patienter som samtidigt är infekterade med hiv och som får högaktiv antiretroviral behandling (HAART) kan ha en ökad risk för mjölksyraacidosis. Försiktighet ska iakttagas när IntronA och ribavirin läggs till HAART-behandling (se produktresumé för ribavirin). Patienter som behandlas med IntronA och ribavirin i kombination samt zidovudin kan ha en ökad risk för att utveckla anemi. Patienter med samtidig infektion, med framskriden cirros och som får HAART-behandling kan ha en ökad risk för leverdekomensation och död. Tillägg av behandling med alfainterferoner enbart eller i kombination med ribavirin kan öka risken i denna undergrupp av patienter.

### *Samtidig HCV/HBV-infektion*

Fall med reaktivering av hepatit B (varav några med allvarliga följder) har rapporterats hos patienter samtidigt infekterade med hepatit B och C virus som behandlats med interferon. Frekvensen för sådan reaktivering förefaller vara låg.

Samtliga patienter bör screenas för hepatit B innan interferonbehandling av hepatit C påbörjas. Patienter med samtidiga infektioner av hepatit B och C ska därefter monitoreras och hanteras enligt aktuella kliniska riktlinjer.

### *Dentala och parodontala tillstånd*

Dentala och parodontala tillstånd som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått IntronA och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänder och munslemhinnor vid långtidsbehandling med kombinationen av IntronA och ribavirin. Patienterna bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om de gör det ska de rådas att skölja munnen noggrant efteråt.

### Laboratorieprover

Hematologiska och blodkemiska standardtester (blodstatus och differentialräkning, trombocytantal, elektrolyter, leverenzym, serumprotein, serumbilirubin och serumkreatinin) ska utföras på alla patienter före och regelbundet under behandling med IntronA.

Under behandling av hepatit B eller C rekommenderas det att prover tas vid vecka 1, 2, 4, 8, 12, 16 och därefter varannan månad under hela behandlingen. Om ALAT stiger under behandling med IntronA till mer än eller lika med 2 gånger utgångsvärdet kan behandlingen med IntronA fortsätta, såvida inte tecken och symtom på leversvikt observeras. Vid ALAT-stegring ska följande leverfunktionstester övervakas med tvåveckorsintervall: ALAT, protrombintid, alkalisk fosfat, albumin och bilirubin.

Hos patienter som behandlas för malignt melanom ska leverfunktionen, antalet vita blodkroppar och differentialräkning övervakas varje vecka under induktionsfasen av behandlingen och varje månad under underhållsfasen av behandlingen.

### Effekter på fertilitet

Interferon kan försämra fertiliteten (se avsnitten 4.6 och avsnitt 5.3).

### Viktig information om några av innehållsämnen i IntronA

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 0,5 ml, dvs. är i huvudsak "natriumfritt".

### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Narkotika, hypnotika och sedativa ska ges med försiktighet vid samtidig användning av IntronA.

Interaktioner mellan IntronA och andra läkemedel har inte utvärderats fullständigt. Försiktighet ska iakttas när IntronA ges i kombination med andra potentiellt myelosuppressiva medel.

Interferoner kan påverka den oxidativa metabola processen. Detta bör beaktas vid samtidig behandling med läkemedel som metaboliseras via denna väg, såsom xantinderivaten teofyllin eller aminofyllin. Vid samtidig behandling med xantinläkemedel, ska teofyllinnivåerna i serum övervakas och dosen justeras om så behövs.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med IntronA. Etiologin har inte fastställts. Dessa symtom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.4).

Administrering av IntronA i kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel (t ex Ara-C, cyklofosamid, doxorubicin, teniposid), kan leda till ökad risk för toxicitet (svårighetsgrad och duration) (se avsnitt 4.4).

Se även produktresumén för ribavirin om IntronA ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

En klinisk studie som undersökte kombinationen av 600 mg telbivudin dagligen med 180 mikrogram pegylerat interferon alfa-2a subkutant en gång i veckan, indikerar att denna kombination är associerad med en ökad risk att utveckla perifer neuropati. Mekanismen bakom detta är inte känd (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5 i produktresumén för telbivudin). Vidare har säkerhet och effekt av telbivudin i kombination med interferoner för behandling av kronisk hepatit B inte påvisats. Kombinationen av IntronA med telbivudin är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Fertila kvinnor/födelsekontroll hos män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling. Minskade koncentrationer av östradiol och progesteron i serum har rapporterats hos kvinnor som behandlats med humant leukocytinterferon.

IntronA ska användas med försiktighet hos fertila män.

##### *Kombinationsbehandling med ribavirin*

Ribavirin orsakar allvariga fosterskador vid användning under graviditeten. Extrem försiktighet måste iakttas för att undvika graviditet hos kvinnor eller hos partner till manliga patienter som tar IntronA i kombination med ribavirin. Kvinnor i fertil ålder måste använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Manliga patienter eller deras kvinnliga partner måste använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats (se produktresumén för ribavirin).

##### Graviditet

Tillräckliga data från behandling av gravida kvinnor med interferon alfa-2b saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. IntronA ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

##### *Kombinationsbehandling med ribavirin*

Ribavirinbehandling är kontraindicerad hos kvinnor som är gravida.

##### Amning

Det är inte känt om innehållsämnen i detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. På grund av risken för biverkningar hos spädbarn som ammas, bör amning avslutas innan behandlingen påbörjas.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna ska informeras om att de kan bli trötta, sömniga eller förvirrade under behandlingen med IntronA och att de därför bör undvika att köra bil eller använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

Se produktresumén för ribavirin för biverkningar relaterade till ribavirin om IntronA ges i kombination med ribavirin till patienter med kronisk hepatit C.

I kliniska studier som utförts på ett brett indikationsområde och inom ett brett dosintervall (från 6 MIE/m<sup>2</sup>/vecka vid hårcellsleukemi upp till 100 MIE/m<sup>2</sup>/vecka vid melanom), var de vanligaste rapporterade biverkningarna feber, trötthet, huvudvärk och myalgi. Feber och trötthet gick ofta tillbaka inom 72 timmar efter att behandlingen avbrutits eller avslutats.

##### Vuxna

I kliniska studier som genomfördes i hepatit C-populationen behandlades patienterna med IntronA enbart eller i kombination med ribavirin i ett år. Alla patienter i dessa studier fick 3 MIE IntronA tre gånger per vecka. I **tabell 1** visas frekvensen patienter som rapporterade behandlingsrelaterade biverkningar i kliniska studier av patienter som behandlats i ett år och som tidigare ej varit behandlade (naiva patienter). Svårighetsgraden var generellt mild till måttlig. De biverkningar som listas i **tabell 1** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsföringen. Inom varje organsystem listas biverkningarna under frekvensrubriker och med följande kategorier: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

<b>Tabell 1</b> Biverkningar rapporterade under kliniska prövningar eller efter marknadsföring av IntronA som monoterapi eller i kombination med ribavirin	
<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Infektioner och infestationer</b> Mycket vanliga: Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta: Ingen känd frekvens:	Faryngit*, virusinfektion* Bronkit, sinuit, herpes simplex (resistens), rinit Bakterieinfektion Pneumoni <sup>§</sup> , sepsis Reaktivering av hepatit B hos patienter som samtidigt är infekterade med HCV/HBV
<b>Blodet och lymfsystemet</b> Mycket vanliga: Vanliga: Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Leukopeni Trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni Aplastisk anemi Ren erythrocytopeni, idiopatisk trombocytopenia purpura, trombotisk trombocytopenia purpura
<b>Immunsystemet</b> <sup>§</sup> Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Sarkoidos, förvärrad sarkoidos Systemisk lupus erythematosus, vaskulit, reumatoid artrit (ny eller förvärrad), Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria, angioödem, bronkokonstriktion, anafylaxi <sup>§</sup>
<b>Endokrina systemet</b> Vanliga: Mycket sällsynta:	Hypotyroidism <sup>§</sup> , hypertyroidism <sup>§</sup> Diabetes, förvärrad diabetes
<b>Metabolism och nutrition</b> Mycket vanliga: Vanliga: Mycket sällsynta:	Anorexi Hypokalcemi, dehydrering, hyperurikemi, törst Hyperglykemi, hypertriglyceridemi <sup>§</sup> , ökad aptit

<b>Tabell 1</b> Biverkningar rapporterade under kliniska prövningar eller efter marknadsföring av IntronA som monoterapi eller i kombination med ribavirin	
<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Psykiska störningar<sup>§</sup></b> Mycket vanliga:  Vanliga: Sällsynta: Mycket sällsynta:  Ingen känd frekvens:	Depression, insomnia, oro, emotionell labilitet*, agitation, nervositet Förvirring, sömnproblem, minskad libido Självmordstankar Självmord, självmordsförsök, aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), psykos inklusive hallucinationer Mordtankar, förändring av det mentala tillståndet <sup>§</sup> , maniska tillstånd, bipolära sjukdomar
<b>Centrala och perifera nervsystemet<sup>§</sup></b> Mycket vanliga: Vanliga:  Mindre vanliga: Mycket sällsynta:  Ingen känd frekvens:	Yrsel, huvudvärk, nedsatt koncentration, muntorrhet Tremor, parestesi, hypoestesi, migrän, vallningar, somnolens, smakförändringar Perifer neuropati Cerebrovaskulär blödning, cerebrovaskulär ischemi, kramper, medvetandesänkning, encefalopati Mononeuropatier, koma <sup>§</sup>
<b>Ögon</b> Mycket vanliga: Vanliga: Sällsynta:  Ingen känd frekvens:	Dimsyn Konjunktivit, onormal syn, tårkörtelrubbningar, ögonsmärta Näthinneblödningar <sup>§</sup> , retinopatier (inklusive makulaödem), obstruktion av retinalartär <sup>§</sup> , obstruktion av retinalven <sup>§</sup> , optikusneurit, papillödem, förlust av synskärpa eller av synfält, bomullsexsudat <sup>§</sup> Serös retinalavlossning
<b>Öron och balansorgan</b> Vanliga: Mycket sällsynta:	Vertigo, tinnitus Hörsel förlust, hörselrubbningar
<b>Hjärtat</b> Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta: Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Palpitationer, takykardi Perikardit Kardiomyopati Hjärtinfarkt, hjärtischemi Kronisk hjärtsvikt, hjärtsäcksutgjutning, arytm
<b>Blodkärl</b> Vanliga: Mycket sällsynta:	Hypertension Perifer ischemi, hypotension <sup>§</sup>
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> Mycket vanliga: Vanliga:  Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Dyspné*, hosta* Näsblödningar, andningsbesvär, nästäppa, rinorré, icke-produktiv hosta Lunginfiltrat <sup>§</sup> , pneumonit <sup>§</sup> Lungfibros, pulmonell arteriell hypertoni <sup>#</sup>
<b>Magtarmkanalen</b> Mycket vanliga: Vanliga:  Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Illamående/kräkningar, buksmärta, diarré, stomatit, dyspepsi Ulcerös stomatit, smärta i övre högra kvadranten, glossit, gingivit, förstoppning, lös avföring Pankreatit, ischemisk kolit, ulcerös kolit, blödande tandkött Ospecificerad parodontal sjukdom, ospecificerad tandsjukdom <sup>§</sup> , pigmentering av tungan
<b>Lever och gallvägar</b> Vanliga: Mycket sällsynta:	Hepatomegali Hepatotoxicitet, (inklusive dödsfall)

<b>Tabell 1</b> Biverkningar rapporterade under kliniska prövningar eller efter marknadsföring av IntronA som monoterapi eller i kombination med ribavirin	
<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Hud och subkutan vävnad</b> Mycket vanliga: Vanliga:  Mycket sällsynta:	Alopeci, pruritus*, torr hud*, utslag*, ökad svettning Psoriasis (debut eller förvärrad) <sup>§</sup> , makulopapulösa utslag, erytematösa utslag, eksem, erytem, hudförändringar Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b> Mycket vanliga: Vanliga: Mycket sällsynta:	Myalgi, artralgi, muskuloskeletal smärta Artrit Rabdomyolys, myosit, vadmkramp, ryggvärk
<b>Njurar och urinvägar</b> Vanliga: Mycket sällsynta:	Frekvent urinering Njursvikt, njurinsufficiens, nefrotiskt syndrom
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b> Vanliga:	Amenorré, bröstsmärta, dysmenorré, menorrhagi, menstruationsrubbnings, vaginala förändringar
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> Mycket vanliga:  Vanliga: Mycket sällsynta:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället*, trötthet, stelhet, feber <sup>§</sup> , influensaliknande symtom <sup>§</sup> , asteni, irritabilitet, smärta i bröstkorgen, sjukdomskänsla Smärta vid injektionsstället Nekros vid injektionsstället, ansiktsödem
<b>Undersökningar</b> Mycket vanliga:	Viktminskning

\*Dessa händelser var bara vanliga med IntronA som monoterapi

<sup>§</sup>Se avsnitt 4.4

<sup>#</sup>Klassmärkning för interferon-produkter, se nedan Pulmonell arteriell hypertoni.

Dessa biverkningar har också rapporterats för enbart IntronA.

Biverkningarna som sågs vid hepatit C behandling är representativa för de biverkningar som rapporterats då IntronA ges vid andra indikationer, med vissa dosrelaterade öknings av incidensen. Så var till exempel i en studie på högdos adjuvant IntronA behandling hos patienter med melanom incidensen av trötthet, feber, myalgi, neutropeni/anemi, anorexi, illamående och kräkning, diarré, frossa, influensaliknande symtom, depression, alopeci, smakförändring och yrsel högre än i hepatit C studierna. Svårighetsgraden ökade också med högdosterapi (WHO grad 3: 66 % av patienterna och WHO grad 4: 14 % av patienterna) jämfört med den milda till måttliga svårighetsgrad som vanligtvis förknippas med lägre doser. Biverkningarna kontrollerades i de flesta fall med dosjustering.

Kardiovaskulära biverkningar, främst arytmier, verkade mest korrelera med befintlig hjärt-kärlsjukdom och föregående behandling med kardiotoxiska medel (se avsnitt 4.4). Kardiomyopati, som kan vara reversibel vid avbrytande av interferon alfa, har rapporterats i sällsynta fall hos patienter utan tidigare tecken på hjärtsjukdom (se avsnitt 4.4).

Fall av pulmonell arteriell hypertoni (PAH) har rapporterats för produkter innehållande alfa-interferon, särskilt hos patienter med riskfaktorer för PAH (t ex portal hypertoni, hiv-infektion, cirros). Biverkningar rapporterades vid olika tidpunkter, normalt flera månader efter att behandling med alfa-interferon inletts.

Många olika autoimmuna och immunmedierade sjukdomar har rapporterats med alfainterferoner inklusive tyreoidaeförändringar, systemisk lupus erythematosus, reumatoid artrit (debut eller

förvärrad), idiopatisk och trombotisk trombocytopenia purpura, vaskulit, neuropatier inklusive mononeuropatier (se även avsnitt 4.4).

Kliniskt signifikanta förändringar av laboratorievärden, vanligast förekommande vid doser högre än 10 miljoner IE per dag, inkluderar minskade antal granulocyter, vita blodkroppar och minskade antal trombocyter, sänkt hemoglobin, förhöjda nivåer av alkalisk fosfat, LD, serumkreatinin och serumurea. Måttlig och vanligtvis reversibel pancytopeni har rapporterats. Ökade ALAT/ASAT nivåer har noterats som en avvikelse hos vissa individer utan hepatit och även hos vissa patienter med kronisk hepatit B samtidigt med eliminering av viralt DNAP.

#### Barn och ungdomar

##### *Kronisk hepatit C – kombinationsbehandling med ribavirin*

I kliniska studier på 118 barn och ungdomar (3 till 16 år) avbröt 6 % behandlingen på grund av biverkningar. I allmänhet var biverkningsprofilen i den begränsade barn- och ungdomspopulationen som studerades jämförbar med den som observerats hos vuxna, även om det finns en särskild oro i samband med barn avseende tillväxthämning eftersom en minskning av längd-percentil (genomsnittlig percentil minskning med 9 percentiler) och vikt-percentil (genomsnittlig percentil minskning med 13 percentiler) sågs under behandlingen. Under uppföljningsperioden på 5 år efter behandlingen hade barnen en genomsnittlig längd i 44:e percentilen, vilket var under medianen i normalpopulationen och mindre än deras genomsnittliga längd vid baseline (48:e percentilen). Tjugo (21 %) av 97 barn hade en minskning av längdpercentilen på > 15 percentiler, av vilka 10 av de 20 barnen hade en minskning av längdpercentilen på > 30 percentiler från behandlingens början till slutet på uppföljningsperioden (upp till 5 år). Slutlig kroppslängd i vuxen ålder var tillgänglig för 14 av dessa barn och visade att 12 fortsatte att visa minskad kroppslängd, >15 percentiler, 10 till 12 år efter avslutad behandling. Under kombinationsbehandling i upp till 48 veckor med IntronA och ribavirin sågs tillväxthämning som resulterade i minskad slutlig kroppslängd i vuxen ålder hos vissa patienter. Framförallt var minskningen av längdpercentilen från baseline till slutet av långtidsuppföljningen mest framträdande i åldern före puberteten (se avsnitt 4.4).

Dessutom rapporterades självmordstankar eller självmordsförsök oftare jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % respektive 1 %) under behandlingen och under 6 månader efter behandling. Liksom vuxna patienter upplevde också barn och ungdomar andra psykiatriska symtom (t ex depression, emotionell labilitet och somnolens) (se avsnitt 4.4). Därutöver förekom besvär vid injektionsstället, feber, anorexi, kräkningar och emotionell labilitet oftare hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter. Dosjusteringar krävdes hos 30 % av patienterna, oftast på grund av anemi och neutropeni.

De biverkningar som listas i **tabell 2** grundar sig på erfarenhet från de två kliniska multicenterprövningarna på barn och ungdomar. Inom organsystemen listas biverkningarna under frekvensrubriker enligt följande kategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

<b>Tabell 2</b> Biverkningar som rapporteras som mycket vanliga och vanliga i kliniska prövningar på barn och ungdomar som behandlats med IntronA i kombination med ribavirin	
<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Infektioner och infestationer</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Virusinfektion, faryngit Svampinfektion, bakteriell infektion, lunginfektion, otitis media, tandabscess, herpes simplex, urinvägsinfektion, vaginit, gastroenterit
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b> Vanliga:	Neoplasm (ospecificerad)
<b>Blodet och lymfsystemet</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Anemi, neutropeni Trombocytopeni, lymfadenopati

**Tabell 2** Biverkningar som rapporteras som mycket vanliga och vanliga i kliniska prövningar på barn och ungdomar som behandlats med IntronA i kombination med ribavirin

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Endokrina systemet</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Hypotyroidism <sup>§</sup> Hypertyroidism <sup>§</sup> , virilism
<b>Metabolism och nutrition</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Anorexi Hypertriglyceridemi <sup>§</sup> , hyperurikemi, ökad aptit
<b>Psykiska störningar<sup>§</sup></b> Mycket vanliga: Vanliga:	Depression, emotionell instabilitet, sömnlöshet Självordtänkar, aggressiva reaktioner, förvirring, förändrat beteende, agitation, sömngång, oro, nervositet, sömnrubbningar, onormala drömmar, apati
<b>Centrala och perifera nervsystemet<sup>§</sup></b> Mycket vanliga: Vanliga:	Huvudvärk, yrsel Hyperkinesi, tremor, dysfoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, försämrad koncentration, somnolens
<b>Ögon</b> Vanliga:	Konjunktivit, ögonsmärta, onormal syn, tårkörtelbesvär
<b>Blodkärl</b> Vanliga:	Vallningar, pallor
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> Vanliga:	Dyspné, takypné, näsblödningar, hosta, nästäppa, irritation i näsan, rinnorré, nysningar
<b>Magtarmkanalen</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Diarré, kräkningar, illamående, buksmärta Munsår, ulcerös stomatit, stomatit, smärta i övre högra kvadranten, dyspepsi, glossit, gastroesofagusreflux, rektala besvär, gastrointestinala besvär, förstoppning, lös avföring, tandvärk, tandbesvär
<b>Lever och gallvägar</b> Vanliga:	Onormal leverfunktion
<b>Hud och subkutan vävnad</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Alopeci, utslag Ljuskänslighetsreaktioner, makulopapulösa utslag, eksem, akne, hudproblem, nagelbesvär, missfärgning av huden, pruritus, torr hud, erytem, blåmärken, ökad svettning
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b> Mycket vanliga:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta
<b>Njurar och urinvägar</b> Vanliga:	Enures, urineringsbesvär, urininkontinens
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b> Vanliga:	<u>Flickor</u> : amenorré, menorrhagi, menstruationsrubbningar, vaginala besvär <u>Pojkar</u> : testikelsmärta



**Tabell 2** Biverkningar som rapporteras som mycket vanliga och vanliga i kliniska prövningar på barn och ungdomar som behandlats med IntronA i kombination med ribavirin

Organsystem	Biverkningar
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> Mycket vanliga:  Vanliga:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, trötthet, stelhet, feber <sup>§</sup> , influensaliknande symtom <sup>§</sup> , sjukdomskänsla, irritabilitet  Smärta i bröstkorgen, asteni, ödem, smärta vid injektionsstället
<b>Undersökningar</b> Mycket vanliga:	Minskad tillväxttakt (längd och/eller viktninskning för åldern) <sup>§</sup>
<b>Skador och förgiftningar</b> Vanliga:	Hudlaceration

<sup>§</sup>Se avsnitt 4.4

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.](#)

## 4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats som lett till akuta kliniska manifestationer. Som för alla aktiva farmakologiska substanser är det emellertid indicerat med symptomatisk behandling och frekvent övervakning av vitaltecken och noggrann observation av patienten.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: interferon alfa-2b, ATC-kod L03A B05

IntronA är en steril stabil formulering av högt renat interferon alfa-2b producerat med rekombinant-DNA teknik. Rekombinant interferon alfa-2b är ett vattenlösligt protein med en molekylvikt på approximativt 19300 dalton. Det har framställts från en E.coli stam som har en genetiskt ändrad plasmidhybrid innehållande en interferon alfa-2b-gen från humana leukocyter.

Aktiviteten hos IntronA uttrycks som IE, där 1 mg rekombinant interferon alfa-2b protein motsvarar  $2,6 \times 10^8$  IE. Internationella Enheter (IE) bestäms genom att jämföra aktiviteten hos rekombinant interferon alfa-2b med aktiviteten hos den internationella referensberedning av humant leukocytinterferon som fastställts av Världshälsoorganisationen.

Interferonerna är en familj av små proteinmolekyler med molekylvikter mellan ungefär 15 000 och 21 000 dalton. De produceras och utsöndras av celler som svar på virusinfektioner eller olika syntetiska och biologiska inducerare. Tre huvudklasser av interferoner har identifierats: alfa, beta och gamma. Dessa tre klasser är i sig själva inte homogena och kan innehålla flera olika typer av interferonmolekyler. Mer än 14 genetiska distinkta humana alfainterferoner har identifierats. IntronA har klassificerats som rekombinant interferon alfa-2b.

Interferoner utövar sina cellulära aktiviteter genom att binda till specifika membranreceptorer på cellytan. Humana interferonreceptorer, isolerade från humana lymfoblastoida (Daudi) celler, tycks vara mycket asymmetriska proteiner. De uppvisar selektivitet för humana men inte murina interferoner, vilket tyder på artspecifitet. Studier med andra interferoner har påvisat artspecifitet.

Dock är vissa arter av apor, t ex rhesusapor, mottagliga för farmakodynamisk stimulering efter exponering för humana typ 1 interferoner.

Resultaten från ett flertal studier tyder på att när interferon väl bundit till cellmembranet initieras en komplex sekvens av intracellulära förlopp som inkluderar induktion av vissa enzymer. Man antar att denna process åtminstone delvis är ansvarig för de olika cellulära svaren på interferon, vilka inkluderar hämning av virusreplikation i virusinfekterade celler, suppression av cellulär proliferation och sådana immunmodulerande effekter som ökning av makrofagers fagocyterande förmåga och förbättring av lymfocytens specifika cytotoxicitet mot målceller. Vissa av eller alla dessa effekter kan bidra till interferonets terapeutiska effekter.

Rekombinant interferon alfa-2b har uppvisat antiproliferativa effekter i studier med både animala och humana cellkultursystem, såväl som humana tumörxenograft i djur. Det har uppvisat signifikant immunomodulerande aktivitet *in vitro*.

Rekombinant interferon alfa-2b inhiberar även viral replikation *in vitro* och *in vivo*. Även om den exakta antivirala verkningsmekanismen för rekombinant interferon alfa-2b är okänd, förefaller det att förändra värdcellens metabolism. Denna verkan inhiberar virusreplikation eller om replikation inträffar så är de alstrade virionerna oförmögna att komma ut ur cellen.

### Kronisk hepatit B

Nuvarande klinisk erfarenhet hos patienter som behandlas med interferon alfa-2b i 4 till 6 månader tyder på att behandlingen kan eliminera HBV-DNA i serum. En förbättring av leverhistologin har observerats. Hos vuxna patienter med avsaknad av HbeAg och HBV-DNA har en betydlig minskning av morbiditet och mortalitet observerats.

Interferon alfa-2b (6 MIE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka i 6 månader) har givits till barn med kronisk aktiv hepatit B. På grund av ett metodologiskt fel kunde man inte visa på någon effekt. Vidare upplevde barn som behandlades med interferon alfa-2b en minskad tillväxthastighet och vissa fall av depression observerades.

### Kronisk hepatit C hos vuxna patienter

Hos vuxna patienter som får interferon i kombination med ribavirin är det bestående behandlingssvaret 47 %. Överlägsen effekt har visats med kombinationen pegylerat interferon och ribavirin (61 % bestående behandlingssvar uppnåddes i en studie på naiva patienter med en ribavirindos på > 10,6 mg/kg,  $p < 0,01$ ).

IntronA enbart eller i kombination med ribavirin har studerats i fyra randomiserade kliniska fas III studier med 2 552 patienter med kronisk hepatit C som tidigare inte behandlats med interferoner (interferonnaiva patienter). Studierna jämförde effekten av enbart IntronA eller i kombination med ribavirin. Effekten definierades som bestående virologiskt svar 6 månader efter avslutad behandling. Patienter aktuella för dessa studier hade kronisk hepatit C som faststälts genom ett positivt HCV-RNA polymeraskedjereaktionstest (PCR) (> 100 kopior/ml), en leverbiopsi som överensstämde med en histologisk diagnos av kronisk hepatit utan någon annan känd orsak till kronisk hepatit och ett avvikande ALAT i serum.

IntronA gavs i en dos av 3 MIE 3 gånger per vecka som monoterapi eller i kombination med ribavirin. Majoriteten av patienterna i dessa kliniska studier behandlades i ett år. Alla patienter följdes upp i ytterligare 6 månader efter det att behandlingen avslutats för att bestämma bestående virologiskt svar. Bestående virologiskt svar hos behandlingsgrupperna behandlade i ett år med IntronA enbart eller i kombination med ribavirin (från två studier) visas i **tabell 3**.

Samtidig behandling med IntronA och ribavirin gav en minst tvåfaldig ökning av effekten av IntronA vid behandling av kronisk hepatit C hos patienter som tidigare inte behandlats. HCV genotyp och virusmängd före behandling är prognostiska faktorer och det är känt att de påverkar behandlingssvaret. Det ökade behandlingssvaret för kombinationen av IntronA + ribavirin, jämfört med IntronA enbart, upprätthålls i alla subgrupper. Den relativa fördelen av kombinationsbehandlingen med IntronA +

ribavirin är särskilt betydelsefull hos den mest svårbehandlade subgruppen av patienter (genotyp 1 och hög virusmängd) (**tabell 3**).

Behandlingssvaret i dessa studier ökade med följsamheten (compliance). Oavsett genotyp hade patienter som fick IntronA i kombination med ribavirin och fick  $\geq 80\%$  av sin behandling ett högre bestående svar 6 månader efter 1 års behandling än de som fick  $< 80\%$  av sin behandling (56 % vs 32 % i studie C/I98-580).

<b>Tabell 3</b> Bestående virologiskt svar med IntronA + ribavirin (ett års behandling) med avseende på genotyp och virusmängd			
<b>HCV Genotyp</b>	<b>I</b> N=503 C95-132/I95-143	<b>I/R</b> N=505 C95-132/I95-143	<b>I/R</b> N=505 C/I98-580
<b>Alla Genotyper</b>	<b>16 %</b>	<b>41 %</b>	<b>47 %</b>
<b>Genotyp 1</b>	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 $\leq 2$ miljoner kopior/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 $> 2$ miljoner kopior/ml	3 %	27 %	29 %
<b>Genotyp 2/3</b>	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MIE 3 gånger per vecka)

I/R IntronA (3 MIE 3 gånger per vecka) + ribavirin (1 000/1 200 mg/dag)

#### *Patienter med samtidig HCV/hiv-infektion*

Två studier har genomförts hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion. I båda studierna, var det totalt sett mindre sannolikt att de patienter som fick IntronA plus ribavirin svarade än de som fick pegylerat interferon alfa-2b med ribavirin. Behandlingssvaren i båda studierna presenteras i **tabell 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiserad multicenterstudie med 412 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{vecka}$ ) plus ribavirin (800 mg/dag) eller IntronA (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800 mg/dag) under 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader. Studie 2 (P02080) var en randomiserad singelcenterstudie med 95 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (100 eller 150  $\mu\text{g}/\text{vecka}$  baserat på vikt) plus ribavirin (800-1 200 mg/dag baserat på vikt) eller IntronA (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800-1 200 mg/dag baserat på vikt). Behandlingstiden var 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader med undantag för patienter infekterade med genotyp 2 eller 3 och virusmängd  $< 800\ 000$  IE/ml (Amplicor) som behandlades i 24 veckor med en 6 månaders uppföljningsperiod.

<b>Tabell 4</b> Bestående virologiskt behandlingsvar baserat på genotyp efter behandling med IntronA i kombination med ribavirin jämfört med pegylerat interferon alfa-2b i kombination med ribavirin hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion						
	Studie 1 <sup>1</sup>			Studie 2 <sup>2</sup>		
	Pegylerat interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka) + ribavirin (800 mg)	IntronA (3 MIE 3 ggr/vecka) + ribavirin (800 mg)	p-värde <sup>a</sup>	Pegylerat interferon alfa-2b (100 or 150 <sup>c</sup> µg/vecka) + ribavirin (800-1 200 mg) <sup>d</sup>	IntronA (3 MIE 3 ggr/vecka) + ribavirin (800-1 200 mg) <sup>d</sup>	p-värde <sup>b</sup>
Alla	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIE = miljoner internationella enheter; TIW = tre gånger i veckan.

a: p-värde baserat på Cochran-Mantel Haenszels chi-två-test.

b: p-värde baserat på chi-två-test.

c: patienter < 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 100 µg/vecka och patienter ≥ 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 150 µg/vecka.

d: ribavirindosen var 800 mg för patienter < 60 kg, 1 000 mg för patienter 60–75 kg, och 1 200 mg för patienter > 75 kg.

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

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

#### Patienter med relaps

Totalt 345 patienter som fått relaps efter interferon alfa behandling behandlades i två kliniska studier med IntronA monoterapi eller i kombination med ribavirin. Hos dessa patienter ökade effektiviteten 10 gånger då ribavirin adderades till IntronA behandlingen jämfört med IntronA enbart vid behandling av kronisk hepatit C (48,6 % vs 4,7 %). Denna ökning av effektiviteten inkluderade förlust av HCV (< 100 kopior/ml med PCR), förbättring av leverinflammationen och normalisering av ALAT och kvarstod 6 månader efter behandlingen avslutats.

#### Effektdata från långtidsbehandling

I en stor studie togs 1 071 patienter in efter behandling i en tidigare studie med icke-peglyerat interferon alfa-2b eller icke-peglyerat interferon alfa-2b/ribavirin för att, baserat på kliniska resultat, undersöka varaktigheten av virologiskt svar samt utvärdera betydelsen av fortsatt virusfrihet.

462 patienter fullföljde åtminstone 5 års långtidsuppföljning och endast 12 av 492 patienter med bestående svar fick relaps under denna studie.

Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt bestående svar över 5 år för alla patienter är 97 % (95 %, 99 %).

Bestående virologiskt svar efter behandling av kronisk HCV med icke-peglyerat interferon alfa-2b (med eller utan ribavirin) resulterar i långtids-eliminering av viruset vilket medför resolution av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Detta omöjliggör emellertid inte förekomst av leverkomplikationer hos patienter med cirros (inklusive leverkarcinom).

#### Kronisk hepatit C hos barn och ungdomar

Tre kliniska studier har genomförts på barn och ungdomar; två med standardinterferon och ribavirin och en med pegylerat interferon och ribavirin. Patienter som fick IntronA plus ribavirin svarade sämre på behandlingen än patienter som fick pegylerat interferon alfa-2b och ribavirin.

Barn och ungdomar mellan 3 och 16 år med kompenserad kronisk hepatit C och detekterbart HCV-RNA (fastställt av ett centralt laboratorium som använder ett forskningsbaserat RT-PCR test)

inkluderades i två multicenterstudier och behandlades med IntronA 3 MIE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka plus ribavirin 15 mg/kg per dag under 1 år följt av 6 månaders uppföljning efter behandlingen. Totalt inkluderades 118 patienter: 57 % pojkar, 80 % med kaukasiskt ursprung och 78 % med genotyp 1 och 64 % ≤ 12 år. Studien omfattade huvudsakligen barn med mild till måttlig hepatit C. I de två multicenterprövningarna var bestående virologiskt svar hos barn och ungdomar jämförbart med det hos vuxna. Eftersom data saknas i dessa två multicenterprövningar för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av risken för svåra biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med ribavirin och interferon alfa-2b nogga göras för denna patientgrupp (se avsnitten 4.1, 4.4 och 4.8).

Studieresultaten är summerade i **tabell 5**.

<b>Tabell 5</b>	Bestående virologiskt svar hos tidigare obehandlade barn och ungdomar
	<b>IntronA 3 MIE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka + ribavirin 15 mg/kg/dag</b>
Respons, totalt <sup>a</sup> (n=118)	54 (46%)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36%)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

\*Antal (%) patienter

<sup>a</sup>Definierat som HCV-RNA under gränsen för detekterbarhet genom användning av ett forskningsbaserat RT-PCR-test efter behandlingens slut och under uppföljningsperioden

#### Långtidseffekt

En fem år lång observationsstudie inkluderade 97 barn med kronisk hepatit C efter behandling i multicenterstudierna med standardinterferon. Sjuutio procent (68/97) av alla inkluderade individer fullföljde denna studie av vilka 75 % (42/56) hade ett bestående svar. Syftet med studien var att årligen utvärdera det bestående virologiska svaret och bedöma betydelsen av fortsatt virusfrihet på det kliniska resultatet för patienter som hade bestående virusfrihet efter 24 veckor av 48-veckorsbehandlingen med interferon alfa-2b och ribavirin efter avslutad behandling. Alla utom ett av barnen hade fortsatt bestående virusfrihet under långtidsuppföljningen efter fullföljd behandling med interferon alfa-2b plus ribavirin. Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt bestående svar efter 5 år är 98 % [95 % KI: 95 %, 100 %] för barn som behandlats med interferon alfa-2b och ribavirin. Dessutom behöll 98 % (51/52) med normala ALAT-nivåer vid uppföljningsvecka 24 normala ALAT-nivåer vid det sista besöket.

Bestående virusfrihet efter behandling av kronisk HCV med icke-pegylet interferon alfa-2b tillsammans med ribavirin resulterar i långtidseliminering av virus vilket medför utläkning av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Det utesluter emellertid inte att leverkomplikationer kan förekomma hos patienter med cirros (inklusive levercancer).

#### Resultat från kliniska studier med pegylet interferon alfa-2b och ribavirin

Barn och ungdomar från 3 till 17 år med kompenserad kronisk hepatit C och påvisbart HCV-RNA behandlades i en multicenterprövning med peginterferon alfa-2b 60 µg/m<sup>2</sup> en gång i veckan plus ribavirin 15 mg/kg dagligen under 24 eller 48 veckor, beroende på HCV-genotyp och utgångsvärdet för virusmängd. Alla patienter följdes upp 24 veckor efter behandling. Totalt behandlades 107 patienter varav 52 % flickor, 89 % med kaukasiskt ursprung, 67 % med HCV-genotyp 1 och 63 % < 12 år. Den inkluderade populationen bestod i huvudsak av barn med mild till måttlig hepatit C. Eftersom data saknas för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av den potentiella risken för biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med peginterferon alfa-2b med ribavirin nogga göras för denna patientgrupp (se avsnitt 4.4 i produktresuméerna för peginterferon alfa-2b och ribavirin). Studieresultaten är sammanfattade i **tabell 6**.

<b>Tabell 6</b> Bestående virologiskt svar ( $n^{a,b}$ (%)) hos tidigare obehandlade barn och ungdomar efter genotyp och behandlingsduration – alla försökspersoner $n=107$		
	<b>24 veckor</b>	<b>48 veckor</b>
Alla genotyper	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Svar på behandling definierades som ej påvisbart HCV-RNA 24 veckor efter behandling, nedre detektionsgräns = 125 IE/ml.

b:  $n$  = antal patienter som svarat på behandlingen/antal försökspersoner med angiven genotyp och tilldelad behandlingsduration.

c: Patienter med genotyp 3 och låg virusmängd ( $< 600\,000$  IE/ml) gavs 24 veckors behandling medan de med genotyp 3 och hög virusmängd ( $\geq 600\,000$  IE/ml) gavs 48 veckors behandling.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos IntronA studerades hos friska frivilliga efter engångsdoser på dels 5 miljoner IE/m<sup>2</sup> eller 10 miljoner IE/m<sup>2</sup> givna subkutant och dels 5 miljoner IE/m<sup>2</sup> givet intramuskulärt och som en intravenös infusion under 30 minuter. De genomsnittliga interferonkoncentrationerna i serum efter subkutan och intramuskulär injektion var jämförbara.  $C_{max}$  uppnåddes tre till 12 timmar efter den lägre dosen och sex till åtta timmar efter den högre dosen. Halveringstiden för eliminering efter interferoninjektionerna var ungefär två till tre timmar respektive sex till sju timmar. Serumnivåerna var under den detekterbara gränsen 16 respektive 24 timmar efter injektionen. Både subkutan och intramuskulär administrering resulterade i en biotillgänglighet på över 100 %.

Efter intravenös administrering nådde interferonnivåerna i serum sina högsta värden (135 till 273 IE/ml) vid slutet av infusionen, sjönk sedan något snabbare än efter subkutan eller intramuskulär läkemedelsadministrering och var ej detekterbara fyra timmar efter infusionen. Halveringstiden för elimineringen var ungefär två timmar. Urinnivåerna av interferon var under detektionsgränsen för var och en av de tre administreringsvägarna.

Analys av interferon-neutraliserande faktorer genomfördes på serumprover från patienter som fick IntronA i kliniska studier monitorerade av Schering-Plough. Interferon-neutraliserande faktorer är antikroppar som neutraliserar den antivirala aktiviteten hos interferon. Den kliniska incidensen av neutraliserande faktorer som uppkommer hos systemiskt behandlade cancerpatienter är 2,9 % och hos hepatitpatienter 6,2 %. Detekterbara titrar var låga i nästan samtliga fall och har inte regelmässigt associerats med förlust av svar eller något annat autoimmunt fenomen. Hos patienter med hepatit observerades ingen förlust av svar, antagligen på grund av de låga titrarna.

### *Barn och ungdomar*

Farmakokinetiska egenskaper vid upprepade dosering av IntronA injektion och ribavirin kapslar hos barn och ungdomar mellan 5 och 16 år med kronisk hepatit C framgår av **tabell 7**. Farmakokinetiken för IntronA och ribavirin (dosnormaliserade) är jämförbar mellan vuxna och barn eller ungdomar.

<b>Tabell 7</b> Medelvärde (% CV) av farmakokinetiska parametrar vid upprepad dosering av IntronA och ribavirin kapslar givna till barn eller ungdomar med kronisk hepatit C		
<b>Parameter</b>	<b>Ribavirin</b> 15 mg/kg/dag som 2 uppdelade doser (n = 17)	<b>IntronA</b> 3 MIE/m <sup>2</sup> 3 gånger i veckan (n = 54)
T <sub>max</sub> (tim)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Skenbar clearance l/tim/kg	0,27 (27)	Ej utfört

\*AUC<sub>12</sub> (ng.tim/ml) för ribavirin: AUC<sub>0-24</sub> (IE.tim/ml) för IntronA

#### Överföring till sädesvätska

Överföring av ribavirin till sädesvätska har studerats. Koncentration av ribavirin i sädesvätska är cirka två gånger högre än i serum. Dock har systemisk exponering av en kvinnlig partner, efter samlag med en behandlad patient, beräknats och den förblir ytterst begränsad jämfört med terapeutisk plasmakoncentration av ribavirin.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Även om interferon allmänt anses vara artspecifikt, genomfördes toxikologiska djurstudier. Injektioner av humant rekombinant interferon alfa-2b under upp till 3 månader har inte visat några tecken på toxicitet hos mus, råtta eller kanin. Daglig dosering till cynomolgusapa med 20 x 10<sup>6</sup> IE/kg/dag i tre månader gav ingen anmärkningsvärd toxicitet. Toxicitet sågs hos apa som fick 100 x 10<sup>6</sup> IE/kg/dag i tre månader.

I studier med interferon hos icke humana primater har en onormal menstruationscykel observerats (se avsnitt 4.4).

Resultaten från djurreproduktionsstudier tyder på att rekombinant interferon alfa-2b inte var teratogent hos råtta eller kanin och inte heller hade någon ogynnsam effekt på graviditet, fosterutveckling eller reproduktiv kapacitet hos avkomman till de behandlade råttorna. Interferon alfa-2b har visat sig ha abortframkallande effekter hos *Macaca mulatta* (rhesusapor) vid 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m<sup>2</sup>. Aborter observerades i alla dosgrupper (7,5 miljoner, 15 miljoner och 30 miljoner IE/kg) och var statistiskt signifikanta jämfört med kontrollgrupper i de medelhöga och höga dosgrupperna (motsvarande 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m<sup>2</sup>). Höga doser av andra former av alfa- och betainterferon har visat sig ge dosrelaterade anovulatoriska och abortframkallande effekter på rhesusapor.

Mutagenicitetsstudier med interferon alfa-2b avslöjade inte några ogynnsamma effekter.

#### IntronA plus ribavirin

Inga studier har utförts på juvenila djur med interferon alfa-2b för att undersöka effekten av behandling på tillväxt, utveckling, sexuell mognad och beteende. Prekliniska juvenila toxicitetsresultat visade på en obetydlig, dosrelaterad minskning av den totala tillväxten hos neonatala råttor som gavs ribavirin (se avsnitt 5.3 i produktresumén för Rebetol om IntronA kommer att administreras i kombination med ribavirin).

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfritt dinatriumfosfat  
Natriumdivätefosfatmonohydrat  
Natriumedetat

Natriumklorid  
M-kresol  
Polysorbat 80  
Vatten för injektionsvätskor

## 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

## 6.3 Hållbarhet

18 månader.

Under transport kan injektionsvätskan, inom dess hållbarhetstid, förvaras vid eller under 25°C upp till sju dagar före användning. IntronA kan ställas tillbaka i kylskåp när som helst under denna sju-dagars period. Om läkemedlet inte används under denna sju-dagars period, kan det inte ställas tillbaka i kylskåpet för en ny förvaringsperiod utan måste kasseras.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet, se avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,5 ml lösning (motsvarande 3 miljoner IE) förpackad i en injektionsflaska för engångsbruk (typ I glas) med en propp av halobutylgummi i en förslutning av aluminium med en hätta av polypropylen.

IntronA tillhandahålls som:

- Förpackning om 1 injektionsflaska
- Förpackning om 1 injektionsflaska, 1 injektionsspruta (1 ml), 1 injektionsnål och 1 rengöringsservett
- Förpackning om 6 injektionsflaskor, 6 injektionssprutor (1 ml), 6 injektionsnålar och 6 rengöringsservetter
- Förpackning om 12 injektionsflaskor, 12 injektionssprutor (1 ml), 12 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.

IntronA injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning, kan injiceras direkt efter uttagande av den tillämpliga dosen från injektionsflaskan med en steril injektionsspruta.

Detaljerade instruktioner för subkutan användning av produkten finns i bipacksedeln (se ”Hur man själv injicerar IntronA”).

Beredning av IntronA för intravenös infusion: Infusionen ska beredas omedelbart före användning. Valfri storlek på injektionsflaskan kan användas för att mäta den beräknade dosen. Den slutliga dosen av interferon i natriumklorid infusionsvätska får emellertid inte understiga 0,3 miljoner IE/ml. Den tillämpliga dosen av IntronA dras ut ur injektionsflaskan(orna) och sättes till 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska i en PVC-påse eller glasflaska för intravenös användning och ges under 20 minuter.

**Inga andra läkemedel får infunderas samtidigt med IntronA.**



Som för alla parenterala läkemedel gäller det att före administrering kontrollera IntronA injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning med avseende på partiklar och missfärgning. Lösningen ska vara klar och färglös.

Ej använt läkemedel ska kasseras enligt gällande anvisningar efter att dosen dragits upp.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 9 mars 2000  
Datum för den senaste förnyelsen: 9 mars 2010

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## 1. LÄKEMEDELST NAMN

IntronA 5 miljoner IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska IntronA, injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning, innehåller 5 miljoner IE rekombinant interferon alfa-2b tillverkat i *E.coli* genom rekombinant DNA-teknologi i 0,5 ml vätska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning.  
Klar och färglös lösning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Kronisk hepatit B

Behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit B med tecken på hepatit B virusreplikation (närvaro av DNA från hepatit B-virus (HBV-DNA) och hepatit B-antigen (HbeAg)), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och histologiskt verifierad aktiv leverinflammation och/eller fibros.

#### Kronisk hepatit C

Innan behandling med IntronA påbörjas bör resultat från kliniska studier beaktas där IntronA jämförts med pegylerat interferon (se avsnitt 5.1).

#### *Vuxna patienter*

IntronA är indicerad för behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit C som har förhöjda transaminaser utan leverdekomensation och som är positiva för hepatit C-virus RNA (HCV-RNA) (se avsnitt 4.4).

Bästa sättet att använda IntronA vid denna indikation är i kombination med ribavirin.

#### *Barn 3 år och äldre och ungdomar*

IntronA är indicerat att användas i kombination med ribavirin, för behandling av barn 3 år och äldre och ungdomar, med icke tidigare behandlad kronisk hepatit C, utan dekompenenserad leverfunktion och som är positiva för HCV-RNA.

När beslut fattas om att inte skjuta upp behandlingen tills patienten är vuxen är det viktigt att beakta att kombinationsbehandlingen orsakade en tillväxthämning som resulterade i minskad slutlig kroppslängd i vuxen ålder hos vissa patienter. Beslutet att behandla ska fattas från fall till fall (se avsnitt 4.4).

#### Hårcellsleukemi

Behandling av patienter med hårcellsleukemi.

#### Kronisk myeloisk leukemi

##### *Monoterapi*

Behandling av vuxna patienter med kronisk myeloisk leukemi som är positiv med avseende på Philadelphia kromosom eller bcr/abl translokation.

Klinisk erfarenhet tyder på att ett måttligt/uttalat hematologiskt och cytogenetiskt svar kan uppnås hos majoriteten av de behandlade patienterna. Ett uttalat cytogenetiskt svar är definierat som < 34 % Ph+ leukemiceller i benmärgen, medan ett måttligt svar är  $\geq 34\%$  men < 90 % Ph+ celler i benmärgen.

#### Kombinationsbehandling

Kombinationen av interferon alfa-2b och cytarabin (Ara-C) given under de första 12 månaderna av behandlingen har visat sig signifikant öka andelen uttalade cytogenetiska svar samt signifikant förlänga den totala överlevnaden vid 3 år jämfört med behandling med enbart interferon alfa-2b.

#### Multipelt myelom

Som underhållsbehandling hos patienter som uppnått objektiv remission (mer än 50 % minskning av myelomprotein) efter inledande induktionskemoterapi.

Nuvarande klinisk erfarenhet tyder på att underhållsbehandling med interferon alfa-2b förlänger platåfasen. Effekter på total överlevnad har emellertid inte kunnat visas på ett konklusivt sätt.

#### Folikulärt lymfom

Adjuvant behandling av follikulära lymfom med stor tumörbörda i kombination med lämplig inledande kemoterapi, såsom CHOP-liknande behandlingsregimer. Stor tumörbörda innebär att minst ett av följande kriterier uppfylls: buldig tumörmassa (> 7 cm), engagemang av tre eller fler nodala områden (vardera > 3 cm), systemiska symptom (viktminskning > 10 %, feber > 38°C under mer än 8 dagar eller nattliga svettningar), splenomegali nedanför naveln, större organobstruktion eller kompressionssyndrom, orbitalt eller epiduralt engagemang, serös utgjutning eller leukemi.

#### Carcinoid tumör

Behandling av carcinoider med metastaser i lymfkörtlar eller lever och med "carcinoidsyndrom".

#### Malignt melanom

Som adjuvant behandling av patienter som är sjukdomsfria efter kirurgi men som har hög risk för systemisk relaps t ex patienter med primära eller recidiverande (kliniska eller patologiska) lymfkörtelengagemang.

## **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandlingen ska initieras av en läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Lämplig beredningsform och styrka måste väljas.

Om biverkningar uppkommer under behandling med IntronA för någon indikation ska dosen justeras eller behandlingen tillfälligt avbrytas tills biverkningarna avklingar. Om intolerans kvarstår eller återkommer efter adekvat dosjustering, eller om sjukdomen progredierar, ska behandlingen med IntronA avbrytas. Efter läkarens omdöme kan patienten själv injicera underhållsdoserna subkutant.

#### Kronisk hepatit B

Den rekommenderade dosen ligger inom intervallet 5 till 10 miljoner IE givet subkutant tre gånger i veckan (varannan dag) under en period på 4 till 6 månader.

Den givna dosen ska reduceras med 50 % om hematologiska rubbningar uppstår (vita blodkroppar < 1 500/mm<sup>3</sup>, granulocyter < 1 000/mm<sup>3</sup>, trombocyter < 100 000/mm<sup>3</sup>). Behandlingen ska avbrytas vid fall av svår leukopeni (< 1 200/mm<sup>3</sup>), svår neutropeni (< 750/mm<sup>3</sup>) eller svår trombocytopeni (< 70 000/mm<sup>3</sup>).

För alla patienter gäller att om ingen förbättring av HBV-DNA i serum observeras efter tre till fyra månaders behandling (vid den maximalt tolererade dosen) ska behandlingen med IntronA avbrytas.

## Kronisk hepatit C

### *Vuxna*

IntronA ges subkutant i en dos på 3 miljoner IE tre gånger per vecka (varannan dag) till vuxna patienter oavsett om det ges som monoterapi eller i kombination med ribavirin.

### *Barn som är 3 år och äldre och ungdomar*

IntronA 3 MIE/m<sup>2</sup> ges subkutant 3 gånger per vecka (varannan dag) i kombination med ribavirin kapslar eller oral lösning som ges peroralt i två fördelade doser per dag samtidigt med föda (morgon och kväll).

(Se produktresumén för ribavirin kapslar för dosering av ribavirin kapslar och riktlinjer för dosjustering av kombinationsbehandlingen. För barn som väger < 47 kg eller som inte kan svälja kapslar, se produktresumén för ribavirin oral lösning.)

### *Patienter med virologisk relaps efter tidigare interferonbehandling (relapspatienter) (vuxna)*

IntronA ges i kombination med ribavirin. Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 6 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienter behandlas med IntronA i kombination med ribavirin under 6 månader.

### *Tidigare obehandlade patienter (vuxna)*

Effekten av IntronA förstärks när det ges i kombination med ribavirin. Enbart IntronA ska huvudsakligen ges när det föreligger intolerans eller kontraindikation mot ribavirin.

#### - IntronA i kombination med ribavirin

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 12 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienterna behandlas med IntronA i kombination med ribavirin under minst 6 månader.

Behandlingen bör fortgå i ytterligare 6 månader (dvs. totalt 12 månader) hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA vid 6 månader och som har virus genotyp 1 (som fastställts i ett test före behandlingen) och hög virusmängd före behandling.

Andra negativa prognostiska faktorer (ålder > 40 år, manligt kön, bridging fibros) bör tas i beaktande inför ställningstagande till att förlänga behandlingen till 12 månader.

I kliniska studier, hade patienter som inte uppvisade ett virologiskt svar efter 6 månaders behandling (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen) inte något bestående virologiskt svar (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen sex månader efter att behandlingen avslutats).

#### - Enbart IntronA

Den optimala durationen av behandlingen med IntronA är inte fastställd ännu, men en behandling på mellan 12 och 18 månader är tillrädlig.

Det rekommenderas att patienterna behandlas med enbart IntronA under minst 3 till 4 månader, varefter HCV-RNA-status bör fastställas. Behandlingen bör fortgå hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA.

### *Tidigare obehandlade patienter (barn och ungdomar)*

Effekten och säkerheten av IntronA i kombination med ribavirin har studerats hos barn och ungdomar som tidigare inte har behandlats för kronisk hepatit C.

### Behandlingslängd hos barn och ungdomar

- Genotyp 1: Den rekommenderade behandlingsdurationen är ett år. Det är högst osannolikt att patienter som inte uppvisar ett virologiskt svar efter 12 veckor behåller ett virologiskt svar (negativt prediktivt värde 96 %). Därför rekommenderas det att behandlingen avbryts hos barn och ungdomar som fått kombinationsbehandling med IntronA och ribavirin, om deras HCV-

RNA vid vecka 12 sjunkit  $< 2 \log_{10}$  jämfört med före behandling, eller om de har påvisbart HCV-RNA efter 24 veckors behandling.

- Genotyp 2/3: Den rekommenderade behandlingstiden är 24 veckor.

### Hårcellsleukemi

Den rekommenderade dosen är 2 miljoner IE/m<sup>2</sup>, givet subkutant tre gånger per vecka (varannan dag) för både splenektomerade och icke-splenektomerade patienter. För de flesta patienter med hårcellsleukemi, sker en normalisering av en eller flera hematologiska parametrar inom en till två månaders behandling med IntronA. En förbättring av alla tre hematologiska parametrarna (granulocytantal, trombocytantal och hemoglobinnivå) kan kräva sex månader eller mer. Denna regim ska upprätthållas såvida inte sjukdomen progredierar snabbt eller allvarlig intolerans uppkommer.

### Kronisk myeloisk leukemi

Den rekommenderade dosen av IntronA är 4 till 5 miljoner IE/m<sup>2</sup> dagligen givet subkutant. Vissa patienter har visat sig ha nytta av IntronA 5 miljoner IE/m<sup>2</sup> dagligen givet subkutant i kombination med cytarabin (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> dagligen givet subkutant i 10 dagar per månad (upp till en maximal daglig dos på 40 mg). När antalet vita blodkroppar är under kontroll, ges den maximalt tolererade dosen IntronA (4 till 5 miljoner IE/m<sup>2</sup> dagligen) för att bibehålla hematologisk remission.

Behandlingen med IntronA ska avbrytas efter 8 till 12 veckors behandling om man inte har erhållit minst en partiell hematologisk remission eller en kliniskt betydelsefull cytoreduktion.

### Multipelt myelom

#### *Underhållsbehandling*

Hos patienter som är i plåtåfasen (mer än 50 % reduktion av myelomprotein) efter inledande induktionskemoterapi, kan interferon alfa-2b ges subkutant som monoterapi i en dos på 3 miljoner IE/m<sup>2</sup> tre gånger per vecka (varannan dag).

### Follikulärt lymfom

Adjuvant till kemoterapi kan interferon alfa-2b ges subkutant i en dos av 5 miljoner IE tre gånger per vecka (varannan dag) under 18 månader. CHOP-liknande behandlingsregimer tillråds, men klinisk erfarenhet är begränsad till CHVP (kombination av doxorubicin, cyklofosamid, teniposid och prednisolon).

### Carcinoid tumör

Den vanliga dosen är 5 miljoner IE (3 till 9 miljoner IE) givet subkutant tre gånger per vecka (varannan dag). Patienter med framskriden sjukdom kan behöva en daglig dos på 5 miljoner IE. Behandlingen bör temporärt avbrytas under och efter kirurgi. Behandlingen kan fortsätta så länge patienten svarar på behandling med interferon alfa-2b.

### Malignt melanom

Som induktionsbehandling ges interferon alfa-2b intravenöst i en dos på 20 miljoner IE/m<sup>2</sup> dagligen, fem dagar per vecka under en fyraveckorsperiod. Den beräknade dosen interferon alfa-2b tillsättes till natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska och ges som en 20-minuters infusion (se avsnitt 6.6). Den rekommenderade dosen vid underhållsbehandling är 10 miljoner IE/m<sup>2</sup> givet subkutant tre dagar per vecka (varannan dag) under 48 veckor.

Om allvarliga biverkningar uppkommer under behandling med interferon alfa-2b, speciellt om granulocyterna sjunker till  $< 500/\text{mm}^3$  eller alaninaminotransferas/aspartataminotransferas (ALAT/ASAT) stiger till  $> 5$  gånger den övre normalgränsen, ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills biverkningarna avklingar. Behandlingen med interferon alfa-2b ska återinsättas med 50 % av tidigare dos. Om intolerans kvarstår efter dosjustering eller om granulocyterna sjunker under  $< 250/\text{mm}^3$  eller om ALAT/ASAT stiger till  $> 10$  gånger den övre normalgränsen, ska behandlingen med interferon alfa-2b avbrytas.

Även om den optimala (lägsta) dosen för maximal klinisk effekt är okänd ska patienter behandlas med den rekommenderade dosen med dosreduktion vid toxicitet som beskrivits.

IntronA kan administreras genom att använda injektionssprutor av antingen steriliserat glas eller plast för engångsbruk.

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tidigare svår befintlig hjärtsjukdom, t ex instabil kronisk hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt, allvarliga arytmisjukdomar.
- Gravt nedsatt njur- eller leverfunktion, inklusive den orsakad av metastaser.
- Epilepsi och/eller nedsatt funktion av centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.4).
- Kronisk hepatit med dekompenenserad levercirros.
- Kronisk hepatit hos patienter som behandlas eller nyligen har behandlats med immunosuppressiva läkemedel, med undantag för utsättande av korttidskortikosterioder.
- Autoimmun hepatit eller autoimmun sjukdom i anamnesen; immunosupprimerade transplanterade patienter.
- Befintlig tyreoidasjukdom, såvida den inte kan kontrolleras med konventionell behandling.
- Kombination av IntronA med telbivudin.

#### *Barn och ungdomar*

- Pågående eller tidigare allvarligt psykiatriskt tillstånd, särskilt allvarlig depression, självmordstankar eller självmordsförsök.

#### *Kombinationsbehandling med ribavirin*

Se även produktresumén för ribavirin om IntronA ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### **Psykiska störningar och centrala nervsystemet (CNS)**

Allvarliga CNS-effekter, särskilt depression, självmordstankar och självmordsförsök har observerats hos vissa patienter under behandling med IntronA och även efter avslutad behandling, huvudsakligen under uppföljningsperioden på 6 månader. Hos barn och ungdomar som behandlades med IntronA i kombination med ribavirin rapporterades självmordstankar och självmordsförsök mer frekvent jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % mot 1 %) under behandling och under den 6 månader långa uppföljningsperioden efter behandling. Precis som hos vuxna patienter fick barn och ungdomar andra psykiska biverkningar (t ex depression, emotionell labilitet och somnolens). Andra CNS-effekter inklusive aggressivt beteende (ibland riktat mot andra såsom tankar på mord), bipolära sjukdomar, maniska tillstånd, förvirring och mentala förändringar har observerats med alfa-interferoner. Patienterna ska noggrant följas avseende tecken eller symtom på psykiatrisk sjukdom. Om sådana symtom uppstår måste den potentiella allvarlighetsgraden med dessa biverkningar beaktas av den förskrivande läkaren och behovet av adekvat behandling ska övervägas. Om de psykiatriska symtomen kvarstår eller förvärras, eller suicidala eller homicidala tankar identifieras rekommenderas att behandlingen med IntronA avbryts och att patienten följs upp med lämplig psykiatrisk intervention.

#### *Patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd:*

Om behandling med interferon alfa-2b anses nödvändig hos vuxna patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd, ska den enbart inledas efter att en lämplig individualiserad diagnostik och terapeutiskt omhändertagande av det psykiatriska tillståndet har säkerställts. Användning av interferon alfa-2b hos barn och ungdomar med pågående eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

#### *Patienter med missbruk:*

HCV-infekterade patienter som samtidigt har missbruk (alkohol, cannabis etc) har en ökad risk att utveckla psykiatriska symtom eller försämring av redan existerande psykiatrisk sjukdom vid behandling med alfainterferon. Om behandling med alfainterferon bedöms vara nödvändig hos dessa patienter, bör förekomst av psykiatriska komorbiditeter och potentialen för annat missbruk utvärderas

noggrant och vara adekvat kontrollerad innan behandlingen initieras. Vid behov bör man överväga ett multidisciplinärt angreppssätt, inkluderande psykiatri- eller missbruksspecialist, för att utvärdera, behandla och följa upp patienten. Patienter bör följas noggrant under och även efter avslutad behandling. Tidig intervention mot återfall eller utvecklande av psykiatriska symtom och missbruk rekommenderas.

### **Barn och ungdomar: Tillväxt och utveckling (kronisk hepatit C)**

Under interferonbehandlingen (standard och pegylerat) i kombination med ribavirin som varade i upp till 48 veckor hos patienter från 3 till och med 17 år, var viktminskning och tillväxthämning vanligt (se avsnitt 4.8 och 5.1). Långtidsdata för barn som behandlats med kombinationen standardinterferon/ribavirin tyder också på en väsentlig tillväxthämning (> 15 percentilers minskning av längdpercentilen jämfört med baseline) hos 21 % (n=20) av barnen trots att de varit utan behandling i mer än 5 år. Slutlig kroppslängd i vuxen ålder var tillgänglig för 14 av dessa barn och visade att 12 fortsatte att visa minskad kroppslängd, >15 percentiler, 10 till 12 år efter avslutad behandling.

#### *Bedömning fall för fall av nytta/risk hos barn*

Den förväntade nyttan av behandlingen ska noga vägas mot de säkerhetsfynd som gjorts hos barn och ungdomar i de kliniska studierna (se avsnitt 4.8 och 5.1).

- Det är viktigt att beakta att kombinationsbehandlingen orsakar tillväxthämning som resulterade i minskad slutlig kroppslängd i vuxen ålder hos vissa patienter.
- Riskerna ska vägas mot sjukdomsbilden hos barnet, såsom tecken på progredierande sjukdom (i synnerhet fibros), samtida sjukdomar som kan påverka sjukdomsförloppet negativt (såsom samtidig hivinfektion), liksom faktorer som är prognostiska för respons (HCV-genotyp och virusmängd).

När det är möjligt ska barnet behandlas efter den pubertala tillväxtpuckeln, för att minska risken för tillväxthämning. Det finns inga data avseende långtidseffekter på sexuell mognad.

#### *Överkänslighetsreaktioner*

Akuta överkänslighetsreaktioner (t ex urtikaria, angioödem, bronkkonstriktion, anafylaxi) mot interferon alfa-2b har observerats i sällsynta fall under behandling med IntronA. Om en sådan reaktion uppträder ska behandlingen avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. Övergående hudutslag nödvändiggör inte att behandlingen avbryts.

#### *Biverkningar inklusive förlängning av koagulationsmarkörer och leverförändringar*

Måttliga till allvarliga biverkningar kan kräva justering av patientens doseringsregim eller i vissa fall att behandlingen med IntronA avbryts. IntronA ökar risken för leverdekomensation och död hos patienter med cirros.

Behandling med IntronA ska avbrytas hos patienter med kronisk hepatit som utvecklar en försämring i koagulationsmarkörer vilket kan tyda på leverdekomensation.

Patienter som utvecklar onormal leverfunktion under behandling med IntronA ska övervakas noggrant och behandlingen ska avbrytas om tecken och symtom progredierar.

Leverenzymerna och leverfunktion bör övervakas noggrant hos cirrotiska patienter.

#### *Hypotension*

Hypotension kan uppträda under eller upp till två dagar efter behandlingen med IntronA och kan kräva understödande behandling.

#### *Behov av adekvat hydrering*

Adekvat hydrering måste upprätthållas hos patienter som genomgår IntronA behandling, eftersom hypotension relaterad till vätskeförlust har observerats hos vissa patienter. Vätskeersättning kan bli nödvändig.

#### *Feber*

Även om feber kan vara associerad med influensaliknande syndrom som ofta rapporterats under interferonbehandling, ska andra orsaker till feber uteslutas.

#### *Patienter med försvagande medicinska tillstånd*

IntronA ska användas med försiktighet hos patienter med försvagande medicinska tillstånd, såsom de med lungsjukdom (t ex kronisk obstruktiv lungsjukdom) eller diabetes mellitus med tendens till ketoacidosis i anamnesen. Försiktighet ska även iakttagas hos patienter med koagulationsrubbningar (t ex tromboflebit, lungemboli) eller grav myelosuppression.

#### *Lungpåverkan*

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med IntronA. Etiologin har inte fastställts. Dessa symtom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.5). Patienter som utvecklar feber, hosta, dyspné eller andra respiratoriska symtom ska lungröntgas. Om lungröntgen visar lunginfiltrat eller om det finns tecken på nedsatt lungfunktion, bör patienten övervakas noggrant och om det är lämpligt ska behandlingen med alfainterferon avbrytas. Även om detta oftare har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlats med alfainterferon, har det också rapporterats hos patienter med onkologiska sjukdomar som behandlats med alfainterferon. Omedelbart avbrytande av behandling med alfainterferon och behandling med kortikosteroider förefaller medföra att de pulmonella biverkningarna försvinner.

#### *Ögonbiverkningar*

Ögonbiverkningar (se avsnitt 4.8) inklusive retinalblödningar, bomullsexsudat, serös retinalavlossning och obstruktion i retinal artär eller ven har rapporterats i sällsynta fall efter behandling med alfainterferoner. Alla patienter ska genomgå en ögonundersökning före behandling. Alla patienter som klagar på förändringar i synskärpa eller av synfält eller rapporterar andra oftalmologiska symtom under behandling med IntronA måste omgående genomgå en fullständig ögonundersökning. Periodiskt återkommande synundersökningar under behandling med IntronA rekommenderas särskilt hos patienter med tillstånd som förekommer med retinopati, såsom diabetes mellitus eller hypertension. Avbrytande av IntronA ska övervägas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade oftalmologiska förändringar.

#### *Slöhet, koma och encefalopati*

Mer uttalad slöhet och koma, inklusive fall av encefalopati, har observerats hos vissa patienter, vanligtvis äldre, som behandlats med högre doser. Även om dessa effekter vanligtvis är reversibla tog det upp till tre veckor hos vissa patienter innan symtomen försvann. I mycket sällsynta fall har kramper inträffat vid höga doser av IntronA.

#### *Patienter med etablerad hjärtsjukdom*

Vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt, hjärtinfarkt och/eller tidigare eller nuvarande arytmisjukdom i anamnesen, och som behöver IntronA-behandling, måste övervakas noggrant. Det rekommenderas att man tar elektrokardiogram före och under behandlingens gång på de patienter som har en befintlig hjärtrubbning och/eller cancer i avancerat stadium. Hjärtarytmier (främst supraventrikulära) svarar vanligen på konventionell behandling, men kan kräva att behandlingen med IntronA avbryts. Det finns inga data på barn och ungdomar med tidigare hjärtsjukdom.

#### *Hypertriglyceridemi*

Hypertriglyceridemi och förvärrad hypertriglyceridemi, ibland allvarlig, har observerats. Övervakning av lipidnivåer är därför att rekommendera.

#### *Patienter med psoriasis och sarkoidos*

På grund av rapporter om att interferon alfa förvärrat befintlig psoriasis och sarkoidos, rekommenderas användningen av IntronA hos patienter med psoriasis eller sarkoidos endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

#### *Bortstötning av njur- och levertransplantat*

Preliminära data tyder på att behandling med interferon alfa kan vara förknippad med en ökad grad av bortstötning av njurtransplantat. Bortstötning av levertransplantat har också rapporterats.



### *Auto-antikroppar och autoimmuna sjukdomar*

Bildandet av auto-antikroppar och autoimmuna sjukdomar har rapporterats vid behandling med alfainterferoner. Patienter som är predisponerade för utveckling av autoimmuna sjukdomar kan ha en ökad risk. Patienter med tecken och symtom liknande autoimmuna sjukdomar ska utvärderas noggrant och risken/nyttan av fortsatt interferonbehandling ska omvärderas (se även avsnitt 4.4 Kronisk hepatit C, Monoterapi (tyreoidearubbningar) och avsnitt 4.8).

Fall av Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (VKH) har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlas med interferon. Detta syndrom är en granulomatös inflammatorisk sjukdom som angriper ögonen, hörselapparaten, hjärnhinnan och huden. Om VKH-syndrom misstänks, ska antiviral behandling sättas ut och behandling med kortikosteroider diskuteras (se avsnitt 4.8).

### Samtidig kemoterapi

Administrering av IntronA i kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel (t ex Ara-C, cyklofosamid, doxorubicin, teniposid) kan leda till ökad risk för toxicitet (svårighetsgrad och duration), vilken kan vara livshotande eller dödlig på grund av det samtidigt administrerade läkemedlet. De vanligast rapporterade potentiellt livshotande eller dödliga biverkningarna omfattar mukositet, diarré, neutropeni, nedsatt njurfunktion och elektrolytrubbningar. På grund av risken för ökad toxicitet krävs noggranna dosjusteringar av IntronA och av de samtidigt givna kemoterapeutiska läkemedlen (se avsnitt 4.5). När IntronA används tillsammans med hydroxikarbamid kan frekvensen och svårighetsgraden av kutan vaskulit öka.

### Kronisk hepatit C

#### *Kombinationsbehandling med ribavirin*

Se även produktresumén för ribavirin om IntronA ges i kombination med ribavirin till patienter med kronisk hepatit C.

På alla patienterna i studierna på kronisk hepatit C togs en leverbiopsi innan de inkluderades men i vissa fall (dvs. patienter med genotyp 2 och 3), är det möjligt att behandla utan histologisk bekräftelse. Aktuella behandlingsriktlinjer ska konsulteras huruvida en leverbiopsi krävs innan behandlingen påbörjas.

#### *Monoterapi*

I sällsynta fall utvecklade vuxna patienter som behandlats för kronisk hepatit C med IntronA tyreoidearubbningar, antingen hypotyreoidism eller hypertyreoidism. I kliniska studier där IntronA-behandling användes, utvecklade totalt 2,8 % av patienterna tyreoidearubbningar. Tillståndet kan kontrolleras med konventionell behandling för tyreoideadysfunktion. Den mekanism genom vilken IntronA kan påverka tyreoideafunktionen är okänd. Innan behandlingen med IntronA mot kronisk hepatit C påbörjas, ska serumnivån av tyreoideastimulerande hormon (TSH) undersökas. Varje tyreoidearubbning som upptäcks vid detta tillfälle ska behandlas med konventionell terapi. Behandling med IntronA kan påbörjas om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Under pågående IntronA behandling bör TSH-nivåerna kontrolleras om en patient utvecklar symtom som tyder på möjlig tyreoideadysfunktion. Vid befintlig tyreoideadysfunktion kan IntronA-behandling fortgå om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Tyreoideadysfunktion som uppkommit var inte reversibel efter det att IntronA behandlingen avbrutits (se även Övervakning av tyreoidea, särskild uppföljning hos barn och ungdomar).

#### *Övervakning av tyreoidea, särskild uppföljning hos barn och ungdomar*

Omkring 12 % av barn som behandlats med interferon alfa-2b och ribavirin utvecklade en ökning av tyreoideastimulerande hormon (TSH). Ytterligare 4 % fick en övergående sänkning under normalvärdesgränsen. Innan behandling med IntronA påbörjas, måste TSH-nivåerna utvärderas och eventuell avvikelse beträffande tyreoidea som upptäcks vid den tidpunkten måste behandlas med konventionell terapi. Behandling med IntronA kan påbörjas om TSH-nivåerna kan bibehållas inom normalgränserna genom medicinering. Tyreoideadysfunktion under behandlingen med interferon alfa-2b och ribavirin har observerats. Om tyreoideaavvikelse upptäcks ska patientens tyreoideastatus utvärderas och behandlas enligt gängse riktlinjer. Barn och ungdomar ska följas upp var tredje månad beträffande tecken på tyreoideadysfunktion (t ex TSH).

### *Samtidig HCV-/hiv-infektion*

Patienter som samtidigt är infekterade med hiv och som får högaktiv antiretroviral behandling (HAART) kan ha en ökad risk för mjölksyraacidosis. Försiktighet ska iaktas när IntronA och ribavirin läggs till HAART-behandling (se produktresumé för ribavirin). Patienter som behandlas med IntronA och ribavirin i kombination samt zidovudin kan ha en ökad risk för att utveckla anemi.

Patienter med samtidig infektion, med framskriden cirros och som får HAART-behandling kan ha en ökad risk för leverdekompensation och död. Tillägg av behandling med alfainterferoner enbart eller i kombination med ribavirin kan öka risken i denna undergrupp av patienter.

### *Samtidig HCV/HBV-infektion*

Fall med reaktivering av hepatit B (varav några med allvarliga följder) har rapporterats hos patienter samtidigt infekterade med hepatit B och C virus som behandlats med interferon. Frekvensen för sådan reaktivering förefaller vara låg.

Samtliga patienter bör screenas för hepatit B innan interferonbehandling av hepatit C påbörjas. Patienter med samtidiga infektioner av hepatit B och C ska därefter monitoreras och hanteras enligt aktuella kliniska riktlinjer.

### *Dentala och parodontala tillstånd*

Dentala och parodontala tillstånd som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått IntronA och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänder och munslemhinnor vid långtidsbehandling med kombinationen av IntronA och ribavirin. Patienterna bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om de gör det ska de rådås att skölja munnen noggrant efteråt.

### Laboratorieprover

Hematologiska och blodkemiska standardtester (blodstatus och differentialräkning, trombocytantal, elektrolyter, leverenzym, serumprotein, serumbilirubin och serumkreatinin) ska utföras på alla patienter före och regelbundet under behandling med IntronA.

Under behandling av hepatit B eller C rekommenderas det att prover tas vid vecka 1, 2, 4, 8, 12, 16 och därefter varannan månad under hela behandlingen. Om ALAT stiger under behandling med IntronA till mer än eller lika med 2 gånger utgångsvärdet kan behandlingen med IntronA fortsätta, såvida inte tecken och symtom på leversvikt observeras. Vid ALAT-stegring ska följande leverfunktionstester övervakas med tvåveckorsintervall: ALAT, protrombintid, alkalisk fosfat, albumin och bilirubin.

Hos patienter som behandlas för malignt melanom ska leverfunktionen, antalet vita blodkroppar och differentialräkning övervakas varje vecka under induktionsfasen av behandlingen och varje månad under underhållsfasen av behandlingen.

### Effekter på fertilitet

Interferon kan försämra fertiliteten (se avsnitten 4.6 och avsnitt 5.3).

### Viktig information om några av innehållsämnen i IntronA

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 0,5 ml, dvs. är i huvudsak "natriumfritt".

### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Narkotika, hypnotika och sedativa ska ges med försiktighet vid samtidig användning av IntronA.

Interaktioner mellan IntronA och andra läkemedel har inte utvärderats fullständigt. Försiktighet ska iakttas när IntronA ges i kombination med andra potentiellt myelosuppressiva medel.

Interferoner kan påverka den oxidativa metabola processen. Detta bör beaktas vid samtidig behandling med läkemedel som metaboliseras via denna väg, såsom xantinderivaten teofyllin eller aminofyllin. Vid samtidig behandling med xantinläkemedel, ska teofyllinnivåerna i serum övervakas och dosen justeras om så behövs.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med IntronA. Etiologin har inte fastställts. Dessa symtom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.4).

Administrering av IntronA i kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel (t ex Ara-C, cyklofosamid, doxorubicin, teniposid), kan leda till ökad risk för toxicitet (svårighetsgrad och duration) (se avsnitt 4.4).

Se även produktresumén för ribavirin om IntronA ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

En klinisk studie som undersökte kombinationen av 600 mg telbivudin dagligen med 180 mikrogram pegylerat interferon alfa-2a subkutant en gång i veckan, indikerar att denna kombination är associerad med en ökad risk att utveckla perifer neuropati. Mekanismen bakom detta är inte känd (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5 i produktresumén för telbivudin). Vidare har säkerhet och effekt av telbivudin i kombination med interferoner för behandling av kronisk hepatit B inte påvisats. Kombinationen av IntronA med telbivudin är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Fertila kvinnor/födelsekontroll hos män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling. Minskade koncentrationer av östradiol och progesteron i serum har rapporterats hos kvinnor som behandlats med humant leukocytinterferon.

IntronA ska användas med försiktighet hos fertila män.

##### *Kombinationsbehandling med ribavirin*

Ribavirin orsakar allvarliga fosterskador vid användning under graviditeten. Extrem försiktighet måste iakttas för att undvika graviditet hos kvinnor eller hos partner till manliga patienter som tar IntronA i kombination med ribavirin. Kvinnor i fertil ålder måste använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Manliga patienter eller deras kvinnliga partner måste använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats (se produktresumén för ribavirin).

##### Graviditet

Tillräckliga data från behandling av gravida kvinnor med interferon alfa-2b saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. IntronA ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

##### *Kombinationsbehandling med ribavirin*

Ribavirinbehandling är kontraindicerad hos kvinnor som är gravida.

##### Amning

Det är inte känt om innehållsämnen i detta läkemedel utsöndras i bröstmjolk. På grund av risken för biverkningar hos spädbarn som ammas, bör amning avslutas innan behandlingen påbörjas.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna ska informeras om att de kan bli trötta, sömniga eller förvirrade under behandlingen med IntronA och att de därför bör undvika att köra bil eller använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

Se produktresumén för ribavirin för biverkningar relaterade till ribavirin om IntronA ges i kombination med ribavirin till patienter med kronisk hepatit C.

I kliniska studier som utförts på ett brett indikationsområde och inom ett brett dosintervall (från 6 MIE/m<sup>2</sup>/vecka vid hårcellsleukemi upp till 100 MIE/m<sup>2</sup>/vecka vid melanom), var de vanligaste rapporterade biverkningarna feber, trötthet, huvudvärk och myalgi. Feber och trötthet gick ofta tillbaka inom 72 timmar efter att behandlingen avbrutits eller avslutats.

##### Vuxna

I kliniska studier som genomfördes i hepatit C-populationen behandlades patienterna med IntronA enbart eller i kombination med ribavirin i ett år. Alla patienter i dessa studier fick 3 MIE IntronA tre gånger per vecka. I **tabell 1** visas frekvensen patienter som rapporterade behandlingsrelaterade biverkningar i kliniska studier av patienter som behandlats i ett år och som tidigare ej varit behandlade (naiva patienter). Svårighetsgraden var generellt mild till måttlig. De biverkningar som listas i **tabell 1** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsföringen. Inom varje organsystem listas biverkningarna under frekvensrubriker och med följande kategorier: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

<b>Tabell 1</b> Biverkningar rapporterade under kliniska prövningar eller efter marknadsföring av IntronA som monoterapi eller i kombination med ribavirin	
<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Infektioner och infestationer</b> Mycket vanliga: Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta: Ingen känd frekvens:	Faryngit*, virusinfektion* Bronkit, sinuit, herpes simplex (resistens), rinit Bakterieinfektion Pneumoni <sup>§</sup> , sepsis Reaktivering av hepatit B hos patienter som samtidigt är infekterade med HCV/HBV
<b>Blodet och lymfsystemet</b> Mycket vanliga: Vanliga: Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Leukopeni Trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni Aplastisk anemi Ren erythrocytopeni, idiopatisk trombocytopenia purpura, trombotisk trombocytopenia purpura
<b>Immunsystemet</b> <sup>§</sup> Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Sarkoidos, förvärrad sarkoidos Systemisk lupus erythematosus, vaskulit, reumatoid artrit (ny eller förvärrad), Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria, angioödem, bronkokonstriktion, anafylaxi <sup>§</sup>
<b>Endokrina systemet</b> Vanliga: Mycket sällsynta:	Hypotyroidism <sup>§</sup> , hypertyroidism <sup>§</sup> Diabetes, förvärrad diabetes
<b>Metabolism och nutrition</b> Mycket vanliga: Vanliga: Mycket sällsynta:	Anorexi Hypokalcemi, dehydrering, hyperurikemi, törst Hyperglykemi, hypertriglyceridemi <sup>§</sup> , ökad aptit

<b>Tabell 1</b> Biverkningar rapporterade under kliniska prövningar eller efter marknadsföring av IntronA som monoterapi eller i kombination med ribavirin	
<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Psykiska störningar<sup>§</sup></b> Mycket vanliga:  Vanliga: Sällsynta: Mycket sällsynta:  Ingen känd frekvens:	Depression, insomnia, oro, emotionell labilitet*, agitation, nervositet Förvirring, sömnproblem, minskad libido Självmordstankar Självmord, självmordsförsök, aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), psykos inklusive hallucinationer Mordtankar, förändring av det mentala tillståndet <sup>§</sup> , maniska tillstånd, bipolära sjukdomar
<b>Centrala och perifera nervsystemet<sup>§</sup></b> Mycket vanliga: Vanliga:  Mindre vanliga: Mycket sällsynta:  Ingen känd frekvens:	Yrsel, huvudvärk, nedsatt koncentration, muntorrhet Tremor, parestesi, hypoestesi, migrän, vallningar, somnolens, smakförändringar Perifer neuropati Cerebrovaskulär blödning, cerebrovaskulär ischemi, kramper, medvetandesänkning, encefalopati Mononeuropatier, koma <sup>§</sup>
<b>Ögon</b> Mycket vanliga: Vanliga: Sällsynta:  Ingen känd frekvens:	Dimsyn Konjunktivit, onormal syn, tårkörtelrubbningar, ögonsmärta Näthinneblödningar <sup>§</sup> , retinopatier (inklusive makulaödem), obstruktion av retinalartär <sup>§</sup> , obstruktion av retinalven <sup>§</sup> , optikusneurit, papillödem, förlust av synskärpa eller av synfält, bomullsexsudat <sup>§</sup> Serös retinalavlossning
<b>Öron och balansorgan</b> Vanliga: Mycket sällsynta:	Vertigo, tinnitus Hörsel förlust, hörselrubbningar
<b>Hjärtat</b> Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta: Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Palpitationer, takykardi Perikardit Kardiomyopati Hjärtinfarkt, hjärtischemi Kronisk hjärtsvikt, hjärtsäcksutgjutning, arytm
<b>Blodkärl</b> Vanliga: Mycket sällsynta:	Hypertension Perifer ischemi, hypotension <sup>§</sup>
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> Mycket vanliga: Vanliga:  Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Dyspné*, hosta* Näsblödningar, andningsbesvär, nästäppa, rinorré, icke-produktiv hosta Lunginfiltrat <sup>§</sup> , pneumonit <sup>§</sup> Lungfibros, pulmonell arteriell hypertoni <sup>#</sup>
<b>Magtarmkanalen</b> Mycket vanliga: Vanliga:  Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Illamående/kräkningar, buksmärta, diarré, stomatit, dyspepsi Ulcerös stomatit, smärta i övre högra kvadranten, glossit, gingivit, förstoppning, lös avföring Pankreatit, ischemisk kolit, ulcerös kolit, blödande tandkött Ospecificerad parodontal sjukdom, ospecificerad tandsjukdom <sup>§</sup> , pigmentering av tungan
<b>Lever och gallvägar</b> Vanliga: Mycket sällsynta:	Hepatomegali Hepatotoxicitet, (inklusive dödsfall)

<b>Tabell 1</b> Biverkningar rapporterade under kliniska prövningar eller efter marknadsföring av IntronA som monoterapi eller i kombination med ribavirin	
<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Hud och subkutan vävnad</b> Mycket vanliga: Vanliga:  Mycket sällsynta:	Alopeci, pruritus*, torr hud*, utslag*, ökad svettning Psoriasis (debut eller förvärrad) <sup>§</sup> , makulopapulösa utslag, erytematösa utslag, eksem, erytem, hudförändringar Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b> Mycket vanliga: Vanliga: Mycket sällsynta:	Myalgi, artralgi, muskuloskeletal smärta Artrit Rabdomyolys, myosit, vadmkramp, ryggvärk
<b>Njurar och urinvägar</b> Vanliga: Mycket sällsynta:	Frekvent urinering Njursvikt, njurinsufficiens, nefrotiskt syndrom
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b> Vanliga:	Amenorré, bröstsmärta, dysmenorré, menorrhagi, menstruationsrubbnings, vaginala förändringar
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> Mycket vanliga:  Vanliga: Mycket sällsynta:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället*, trötthet, stelhet, feber <sup>§</sup> , influensaliknande symtom <sup>§</sup> , asteni, irritabilitet, smärta i bröstkorgen, sjukdomskänsla Smärta vid injektionsstället Nekros vid injektionsstället, ansiktsödem
<b>Undersökningar</b> Mycket vanliga:	Viktminskning

\*Dessa händelser var bara vanliga med IntronA som monoterapi

<sup>§</sup>Se avsnitt 4.4

<sup>#</sup>Klassmärkning för interferon-produkter, se nedan Pulmonell arteriell hypertoni.

Dessa biverkningar har också rapporterats för enbart IntronA.

Biverkningarna som sågs vid hepatit C behandling är representativa för de biverkningar som rapporterats då IntronA ges vid andra indikationer, med vissa dosrelaterade öknings av incidensen. Så var till exempel i en studie på högdos adjuvant IntronA behandling hos patienter med melanom incidensen av trötthet, feber, myalgi, neutropeni/anemi, anorexi, illamående och kräkning, diarré, frossa, influensaliknande symtom, depression, alopeci, smakerändring och yrsel högre än i hepatit C studierna. Svårighetsgraden ökade också med högdosterapi (WHO grad 3: 66 % av patienterna och WHO grad 4: 14 % av patienterna) jämfört med den milda till måttliga svårighetsgrad som vanligtvis förknippas med lägre doser. Biverkningarna kontrollerades i de flesta fall med dosjustering.

Kardiovaskulära biverkningar, främst arytmier, verkade mest korrelera med befintlig hjärtsjukdom och föregående behandling med kardiotoxiska medel (se avsnitt 4.4). Kardiomyopati, som kan vara reversibel vid avbrytande av interferon alfa, har rapporterats i sällsynta fall hos patienter utan tidigare tecken på hjärtsjukdom (se avsnitt 4.4).

Fall av pulmonell arteriell hypertoni (PAH) har rapporterats för produkter innehållande alfa-interferon, särskilt hos patienter med riskfaktorer för PAH (t ex portal hypertoni, hiv-infektion, cirros). Biverkningar rapporterades vid olika tidpunkter, normalt flera månader efter att behandling med alfa-interferon inletts.

Många olika autoimmuna och immunmedierade sjukdomar har rapporterats med alfainterferoner inklusive tyreoidförändringar, systemisk lupus erythematosus, reumatoid artrit (debut eller

förvärrad), idiopatisk och trombotisk trombocytopenia purpura, vaskulit, neuropatier inklusive mononeuropatier (se även avsnitt 4.4).

Kliniskt signifikanta förändringar av laboratorievärden, vanligast förekommande vid doser högre än 10 miljoner IE per dag, inkluderar minskade antal granulocyter, vita blodkroppar och minskade antal trombocyter, sänkt hemoglobin, förhöjda nivåer av alkalisk fosfat, LD, serumkreatinin och serumurea. Måttlig och vanligtvis reversibel pancytopeni har rapporterats. Ökade ALAT/ASAT nivåer har noterats som en avvikelse hos vissa individer utan hepatit och även hos vissa patienter med kronisk hepatit B samtidigt med eliminering av viralt DNAP.

#### Barn och ungdomar

##### *Kronisk hepatit C – kombinationsbehandling med ribavirin*

I kliniska studier på 118 barn och ungdomar (3 till 16 år) avbröt 6 % behandlingen på grund av biverkningar. I allmänhet var biverkningsprofilen i den begränsade barn- och ungdomspopulationen som studerades jämförbar med den som observerats hos vuxna, även om det finns en särskild oro i samband med barn avseende tillväxthämning eftersom en minskning av längd-percentil (genomsnittlig percentil minskning med 9 percentiler) och vikt-percentil (genomsnittlig percentil minskning med 13 percentiler) sågs under behandlingen. Under uppföljningsperioden på 5 år efter behandlingen hade barnen en genomsnittlig längd i 44:e percentilen, vilket var under medianen i normalpopulationen och mindre än deras genomsnittliga längd vid baseline (48:e percentilen). Tjugo (21 %) av 97 barn hade en minskning av längdpercentilen på > 15 percentiler, av vilka 10 av de 20 barnen hade en minskning av längdpercentilen på > 30 percentiler från behandlingens början till slutet på uppföljningsperioden (upp till 5 år). Slutlig kroppslängd i vuxen ålder var tillgänglig för 14 av dessa barn och visade att 12 fortsatte att visa minskad kroppslängd, >15 percentiler, 10 till 12 år efter avslutad behandling. Under kombinationsbehandling i upp till 48 veckor med IntronA och ribavirin sågs tillväxthämning som resulterade i minskad slutlig kroppslängd i vuxen ålder hos vissa patienter. Framförallt var minskningen av längdpercentilen från baseline till slutet av långtidsuppföljningen mest framträdande i åldern före puberteten (se avsnitt 4.4).

Dessutom rapporterades självmordstankar eller självmordsförsök oftare jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % respektive 1 %) under behandlingen och under 6 månader efter behandling. Liksom vuxna patienter upplevde också barn och ungdomar andra psykiatriska symtom (t ex depression, emotionell labilitet och somnolens) (se avsnitt 4.4). Därutöver förekom besvär vid injektionsstället, feber, anorexi, kräkningar och emotionell labilitet oftare hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter. Dosjusteringar krävdes hos 30 % av patienterna, oftast på grund av anemi och neutropeni.

De biverkningar som listas i **tabell 2** grundar sig på erfarenhet från de två kliniska multicenterprövningarna på barn och ungdomar. Inom organsystemen listas biverkningarna under frekvensrubriker enligt följande kategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

<b>Tabell 2</b> Biverkningar som rapporteras som mycket vanliga och vanliga i kliniska prövningar på barn och ungdomar som behandlats med IntronA i kombination med ribavirin	
<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Infektioner och infestationer</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Virusinfektion, faryngit Svampinfektion, bakteriell infektion, lunginfektion, otitis media, tandabscess, herpes simplex, urinvägsinfektion, vaginit, gastroenterit
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b> Vanliga:	Neoplasm (ospecificerad)
<b>Blodet och lymfsystemet</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Anemi, neutropeni Trombocytopeni, lymfadenopati

**Tabell 2** Biverkningar som rapporteras som mycket vanliga och vanliga i kliniska prövningar på barn och ungdomar som behandlats med IntronA i kombination med ribavirin

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Endokrina systemet</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Hypotyroidism <sup>§</sup> Hypertyroidism <sup>§</sup> , virilism
<b>Metabolism och nutrition</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Anorexi Hypertriglyceridemi <sup>§</sup> , hyperurikemi, ökad aptit
<b>Psykiska störningar<sup>§</sup></b> Mycket vanliga: Vanliga:	Depression, emotionell instabilitet, sömnlöshet Självordtänkar, aggressiva reaktioner, förvirring, förändrat beteende, agitation, sömngång, oro, nervositet, sömnrubbingar, onormala drömmar, apati
<b>Centrala och perifera nervsystemet<sup>§</sup></b> Mycket vanliga: Vanliga:	Huvudvärk, yrsel Hyperkinesi, tremor, dysfoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, försämrad koncentration, somnolens
<b>Ögon</b> Vanliga:	Konjunktivit, ögonsmärta, onormal syn, tårkörtelbesvär
<b>Blodkärl</b> Vanliga:	Vallningar, pallor
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> Vanliga:	Dyspné, takypné, näsblödningar, hosta, nästäppa, irritation i näsan, rinnorré, nysningar
<b>Magtarmkanalen</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Diarré, kräkningar, illamående, buksmärta Munsår, ulcerös stomatit, stomatit, smärta i övre högra kvadranten, dyspepsi, glossit, gastroesofagusreflux, rektala besvär, gastrointestinala besvär, förstoppning, lös avföring, tandvärk, tandbesvär
<b>Lever och gallvägar</b> Vanliga:	Onormal leverfunktion
<b>Hud och subkutan vävnad</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Alopeci, utslag Ljuskänslighetsreaktioner, makulopapulösa utslag, eksem, akne, hudproblem, nagelbesvär, missfärgning av huden, pruritus, torr hud, erytem, blåmärken, ökad svettning
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b> Mycket vanliga:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta
<b>Njurar och urinvägar</b> Vanliga:	Enures, urineringsbesvär, urininkontinens
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b> Vanliga:	<u>Flickor</u> : amenorré, menorrhagi, menstruationsrubbingar, vaginala besvär <u>Pojkar</u> : testikelsmärta



**Tabell 2** Biverkningar som rapporteras som mycket vanliga och vanliga i kliniska prövningar på barn och ungdomar som behandlats med IntronA i kombination med ribavirin

Organsystem	Biverkningar
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> Mycket vanliga:  Vanliga:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, trötthet, stelhet, feber <sup>§</sup> , influensaliknande symtom <sup>§</sup> , sjukdomskänsla, irritabilitet  Smärta i bröstkorgen, asteni, ödem, smärta vid injektionsstället
<b>Undersökningar</b> Mycket vanliga:	Minskad tillväxttakt (längd och/eller viktninskning för åldern)
<b>Skador och förgiftningar</b> Vanliga:	Hudlaceration

<sup>§</sup>Se avsnitt 4.4

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.](#)

#### 4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats som lett till akuta kliniska manifestationer. Som för alla aktiva farmakologiska substanser är det emellertid indicerat med symtomatisk behandling och frekvent övervakning av vitaltecken och noggrann observation av patienten.

### 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

#### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: interferon alfa-2b, ATC-kod L03A B05

IntronA är en steril stabil formulering av högt renat interferon alfa-2b producerat med rekombinant-DNA teknik. Rekombinant interferon alfa-2b är ett vattenlösligt protein med en molekylvikt på approximativt 19300 dalton. Det har framställts från en E.coli stam som har en genetiskt ändrad plasmidhybrid innehållande en interferon alfa-2b-gen från humana leukocyter.

Aktiviteten hos IntronA uttrycks som IE, där 1 mg rekombinant interferon alfa-2b protein motsvarar  $2,6 \times 10^8$  IE. Internationella Enheter (IE) bestäms genom att jämföra aktiviteten hos rekombinant interferon alfa-2b med aktiviteten hos den internationella referensberedning av humant leukocytinterferon som fastställts av Världshälsoorganisationen.

Interferonerna är en familj av små proteinmolekyler med molekylvikter mellan ungefär 15 000 och 21 000 dalton. De produceras och utsöndras av celler som svar på virusinfektioner eller olika syntetiska och biologiska inducerare. Tre huvudklasser av interferoner har identifierats: alfa, beta och gamma. Dessa tre klasser är i sig själva inte homogena och kan innehålla flera olika typer av interferonmolekyler. Mer än 14 genetiska distinkta humana alfainterferoner har identifierats. IntronA har klassificerats som rekombinant interferon alfa-2b.

Interferoner utövar sina cellulära aktiviteter genom att binda till specifika membranreceptorer på cellytan. Humana interferonreceptorer, isolerade från humana lymfoblastoida (Daudi) celler, tycks vara mycket asymmetriska proteiner. De uppvisar selektivitet för humana men inte murina interferoner, vilket tyder på artspecifitet. Studier med andra interferoner har påvisat artspecifitet.

Dock är vissa arter av apor, t ex rhesusapor, mottagliga för farmakodynamisk stimulering efter exponering för humana typ 1 interferoner.

Resultaten från ett flertal studier tyder på att när interferon väl bundit till cellmembranet initieras en komplex sekvens av intracellulära förlopp som inkluderar induktion av vissa enzymer. Man antar att denna process åtminstone delvis är ansvarig för de olika cellulära svaren på interferon, vilka inkluderar hämning av virusreplikation i virusinfekterade celler, suppression av cellulär proliferation och sådana immunmodulerande effekter som ökning av makrofagers fagocyterande förmåga och förbättring av lymfocytens specifika cytotoxicitet mot målceller. Vissa av eller alla dessa effekter kan bidra till interferonets terapeutiska effekter.

Rekombinant interferon alfa-2b har uppvisat antiproliferativa effekter i studier med både animala och humana cellkultursystem, såväl som humana tumörxenograft i djur. Det har uppvisat signifikant immunomodulerande aktivitet *in vitro*.

Rekombinant interferon alfa-2b inhiberar även viral replikation *in vitro* och *in vivo*. Även om den exakta antivirala verkningsmekanismen för rekombinant interferon alfa-2b är okänd, förefaller det att förändra värdcellens metabolism. Denna verkan inhiberar virusreplikation eller om replikation inträffar så är de alstrade virionerna oförmögna att komma ut ur cellen.

### Kronisk hepatit B

Nuvarande klinisk erfarenhet hos patienter som behandlas med interferon alfa-2b i 4 till 6 månader tyder på att behandlingen kan eliminera HBV-DNA i serum. En förbättring av leverhistologin har observerats. Hos vuxna patienter med avsaknad av HbeAg och HBV-DNA har en betydlig minskning av morbiditet och mortalitet observerats.

Interferon alfa-2b (6 MIE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka i 6 månader) har givits till barn med kronisk aktiv hepatit B. På grund av ett metodologiskt fel kunde man inte visa på någon effekt. Vidare upplevde barn som behandlades med interferon alfa-2b en minskad tillväxthastighet och vissa fall av depression observerades.

### Kronisk hepatit C hos vuxna patienter

Hos vuxna patienter som får interferon i kombination med ribavirin är det bestående behandlingssvaret 47 %. Överlägsen effekt har visats med kombinationen pegylerat interferon och ribavirin (61 % bestående behandlingssvar uppnåddes i en studie på naiva patienter med en ribavirindos på > 10,6 mg/kg,  $p < 0,01$ ).

IntronA enbart eller i kombination med ribavirin har studerats i fyra randomiserade kliniska fas III studier med 2 552 patienter med kronisk hepatit C som tidigare inte behandlats med interferoner (interferonnaiva patienter). Studierna jämförde effekten av enbart IntronA eller i kombination med ribavirin. Effekten definierades som bestående virologiskt svar 6 månader efter avslutad behandling. Patienter aktuella för dessa studier hade kronisk hepatit C som faststälts genom ett positivt HCV-RNA polymeraskedjereaktionstest (PCR) (> 100 kopior/ml), en leverbiopsi som överensstämde med en histologisk diagnos av kronisk hepatit utan någon annan känd orsak till kronisk hepatit och ett avvikande ALAT i serum.

IntronA gavs i en dos av 3 MIE 3 gånger per vecka som monoterapi eller i kombination med ribavirin. Majoriteten av patienterna i dessa kliniska studier behandlades i ett år. Alla patienter följdes upp i ytterligare 6 månader efter det att behandlingen avslutats för att bestämma bestående virologiskt svar. Bestående virologiskt svar hos behandlingsgrupperna behandlade i ett år med IntronA enbart eller i kombination med ribavirin (från två studier) visas i **tabell 3**.

Samtidig behandling med IntronA och ribavirin gav en minst tvåfaldig ökning av effekten av IntronA vid behandling av kronisk hepatit C hos patienter som tidigare inte behandlats. HCV genotyp och virusmängd före behandling är prognostiska faktorer och det är känt att de påverkar behandlingssvaret. Det ökade behandlingssvaret för kombinationen av IntronA + ribavirin, jämfört med IntronA enbart, upprätthålls i alla subgrupper. Den relativa fördelen av kombinationsbehandlingen med IntronA +

ribavirin är särskilt betydelsefull hos den mest svårbehandlade subgruppen av patienter (genotyp 1 och hög virusmängd) (**tabell 3**).

Behandlingssvaret i dessa studier ökade med följsamheten (compliance). Oavsett genotyp hade patienter som fick IntronA i kombination med ribavirin och fick  $\geq 80\%$  av sin behandling ett högre bestående svar 6 månader efter 1 års behandling än de som fick  $< 80\%$  av sin behandling (56 % vs 32 % i studie C/I98-580).

**Tabell 3** Bestående virologiskt svar med IntronA + ribavirin (ett års behandling) med avseende på genotyp och virusmängd

HCV Genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Alla Genotyper	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 $\leq 2$ miljoner kopior/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 $> 2$ miljoner kopior/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MIE 3 gånger per vecka)

I/R IntronA (3 MIE 3 gånger per vecka) + ribavirin (1 000/1 200 mg/dag)

#### Patienter med samtidig HCV/hiv-infektion

Två studier har genomförts hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion. I båda studierna, var det totalt sett mindre sannolikt att de patienter som fick IntronA plus ribavirin svarade än de som fick pegylerat interferon alfa-2b med ribavirin. Behandlingssvaren i båda studierna presenteras i **tabell 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiserad multicenterstudie med 412 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{vecka}$ ) plus ribavirin (800 mg/dag) eller IntronA (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800 mg/dag) under 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader. Studie 2 (P02080) var en randomiserad singelcenterstudie med 95 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (100 eller 150  $\mu\text{g}/\text{vecka}$  baserat på vikt) plus ribavirin (800-1 200 mg/dag baserat på vikt) eller IntronA (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800-1 200 mg/dag baserat på vikt). Behandlingstiden var 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader med undantag för patienter infekterade med genotyp 2 eller 3 och virusmängd  $< 800\,000$  IE/ml (Amplicor) som behandlades i 24 veckor med en 6 månaders uppföljningsperiod.

<b>Tabell 4</b> Bestående virologiskt behandlingsvar baserat på genotyp efter behandling med IntronA i kombination med ribavirin jämfört med pegylerat interferon alfa-2b i kombination med ribavirin hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion						
	Studie 1 <sup>1</sup>			Studie 2 <sup>2</sup>		
	Pegylerat interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka) + ribavirin (800 mg)	IntronA (3 MIE 3 ggr/vecka) + ribavirin (800 mg)	p-värde <sup>a</sup>	Pegylerat interferon alfa-2b (100 or 150 <sup>c</sup> µg/vecka) + ribavirin (800-1 200 mg) <sup>d</sup>	IntronA (3 MIE 3 ggr/vecka) + ribavirin (800-1 200 mg) <sup>d</sup>	p-värde <sup>b</sup>
Alla	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIE = miljoner internationella enheter; TIW = tre gånger i veckan.

a: p-värde baserat på Cochran-Mantel Haenszels chi-två-test.

b: p-värde baserat på chi-två-test.

c: patienter < 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 100 µg/vecka och patienter ≥ 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 150 µg/vecka.

d: ribavirindosen var 800 mg för patienter < 60 kg, 1 000 mg för patienter 60–75 kg, och 1 200 mg för patienter > 75 kg.

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

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

#### Patienter med relaps

Totalt 345 patienter som fått relaps efter interferon alfa behandling behandlades i två kliniska studier med IntronA monoterapi eller i kombination med ribavirin. Hos dessa patienter ökade effektiviteten 10 gånger då ribavirin adderades till IntronA behandlingen jämfört med IntronA enbart vid behandling av kronisk hepatit C (48,6 % vs 4,7 %). Denna ökning av effektiviteten inkluderade förlust av HCV (< 100 kopior/ml med PCR), förbättring av leverinflammationen och normalisering av ALAT och kvarstod 6 månader efter behandlingen avslutats.

#### Effektdata från långtidsbehandling

I en stor studie togs 1 071 patienter in efter behandling i en tidigare studie med icke-peglyerat interferon alfa-2b eller icke-peglyerat interferon alfa-2b/ribavirin för att, baserat på kliniska resultat, undersöka varaktigheten av virologiskt svar samt utvärdera betydelsen av fortsatt virusfrihet.

462 patienter fullföljde åtminstone 5 års långtidsuppföljning och endast 12 av 492 patienter med bestående svar fick relaps under denna studie.

Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt bestående svar över 5 år för alla patienter är 97 % (95 %, 99 %).

Bestående virologiskt svar efter behandling av kronisk HCV med icke-peglyerat interferon alfa-2b (med eller utan ribavirin) resulterar i långtids-eliminering av viruset vilket medför resolution av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Detta omöjliggör emellertid inte förekomst av leverkomplikationer hos patienter med cirros (inklusive leverkarcinom).

#### Kronisk hepatit C hos barn och ungdomar

Tre kliniska studier har genomförts på barn och ungdomar; två med standardinterferon och ribavirin och en med pegylerat interferon och ribavirin. Patienter som fick IntronA plus ribavirin svarade sämre på behandlingen än patienter som fick pegylerat interferon alfa-2b och ribavirin.

Barn och ungdomar mellan 3 och 16 år med kompenserad kronisk hepatit C och detekterbart HCV-RNA (fastställt av ett centralt laboratorium som använder ett forskningsbaserat RT-PCR test)

inkluderades i två multicenterstudier och behandlades med IntronA 3 MIE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka plus ribavirin 15 mg/kg per dag under 1 år följt av 6 månaders uppföljning efter behandlingen. Totalt inkluderades 118 patienter: 57 % pojkar, 80 % med kaukasiskt ursprung och 78 % med genotyp 1 och 64 % ≤ 12 år. Studien omfattade huvudsakligen barn med mild till måttlig hepatit C. I de två multicenterprövningarna var bestående virologiskt svar hos barn och ungdomar jämförbart med det hos vuxna. Eftersom data saknas i dessa två multicenterprövningar för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av risken för svåra biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med ribavirin och interferon alfa-2b nogga göras för denna patientgrupp (se avsnitten 4.1, 4.4 och 4.8).

Studieresultaten är summerade i **tabell 5**.

<b>Tabell 5</b> Bestående virologiskt svar hos tidigare obehandlade barn och ungdomar	
	<b>IntronA 3 MIE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka + ribavirin 15 mg/kg/dag</b>
Respons, totalt <sup>a</sup> (n=118)	54 (46%)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36%)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

\*Antal (%) patienter

<sup>a</sup>Definierat som HCV-RNA under gränsen för detekterbarhet genom användning av ett forskningsbaserat RT-PCR-test efter behandlingens slut och under uppföljningsperioden

#### Långtidseffekt

En fem år lång observationsstudie inkluderade 97 barn med kronisk hepatit C efter behandling i multicenterstudierna med standardinterferon. Sjuutio procent (68/97) av alla inkluderade individer fullföljde denna studie av vilka 75 % (42/56) hade ett bestående svar. Syftet med studien var att årligen utvärdera det bestående virologiska svaret och bedöma betydelsen av fortsatt virusfrihet på det kliniska resultatet för patienter som hade bestående virusfrihet efter 24 veckor av 48-veckorsbehandlingen med interferon alfa-2b och ribavirin efter avslutad behandling. Alla utom ett av barnen hade fortsatt bestående virusfrihet under långtidsuppföljningen efter fullföljd behandling med interferon alfa-2b plus ribavirin. Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt bestående svar efter 5 år är 98 % [95 % KI: 95 %, 100 %] för barn som behandlats med interferon alfa-2b och ribavirin. Dessutom behöll 98 % (51/52) med normala ALAT-nivåer vid uppföljningsvecka 24 normala ALAT-nivåer vid det sista besöket.

Bestående virusfrihet efter behandling av kronisk HCV med icke-pegylet interferon alfa-2b tillsammans med ribavirin resulterar i långtidseliminering av virus vilket medför utläkning av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Det utesluter emellertid inte att leverkomplikationer kan förekomma hos patienter med cirros (inklusive levercancer).

#### Resultat från kliniska studier med pegylet interferon alfa-2b och ribavirin

Barn och ungdomar från 3 till 17 år med kompenserad kronisk hepatit C och påvisbart HCV-RNA behandlades i en multicenterprövning med peginterferon alfa-2b 60 µg/m<sup>2</sup> en gång i veckan plus ribavirin 15 mg/kg dagligen under 24 eller 48 veckor, beroende på HCV-genotyp och utgångsvärdet för virusmängd. Alla patienter följdes upp 24 veckor efter behandling. Totalt behandlades 107 patienter varav 52 % flickor, 89 % med kaukasiskt ursprung, 67 % med HCV-genotyp 1 och 63 % < 12 år. Den inkluderade populationen bestod i huvudsak av barn med mild till måttlig hepatit C. Eftersom data saknas för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av den potentiella risken för biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med peginterferon alfa-2b med ribavirin nogga göras för denna patientgrupp (se avsnitt 4.4 i produktresuméerna för peginterferon alfa-2b och ribavirin). Studieresultaten är sammanfattade i **tabell 6**.

<b>Tabell 6</b> Bestående virologiskt svar ( $n^{a,b}$ (%)) hos tidigare obehandlade barn och ungdomar efter genotyp och behandlingsduration – alla försökspersoner $n=107$		
	<b>24 veckor</b>	<b>48 veckor</b>
Alla genotyper	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Svar på behandling definierades som ej påvisbart HCV-RNA 24 veckor efter behandling, nedre detektionsgräns = 125 IE/ml.

b:  $n$  = antal patienter som svarat på behandlingen/antal försökspersoner med angiven genotyp och tilldelad behandlingsduration.

c: Patienter med genotyp 3 och låg virusmängd ( $< 600\,000$  IE/ml) gavs 24 veckors behandling medan de med genotyp 3 och hög virusmängd ( $\geq 600\,000$  IE/ml) gavs 48 veckors behandling.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos IntronA studerades hos friska frivilliga efter engångsdoser på dels 5 miljoner IE/m<sup>2</sup> eller 10 miljoner IE/m<sup>2</sup> givna subkutan och dels 5 miljoner IE/m<sup>2</sup> givet intramuskulärt och som en intravenös infusion under 30 minuter. De genomsnittliga interferonkoncentrationerna i serum efter subkutan och intramuskulär injektion var jämförbara.  $C_{max}$  uppnåddes tre till 12 timmar efter den lägre dosen och sex till åtta timmar efter den högre dosen. Halveringstiden för eliminering efter interferoninjektionerna var ungefär två till tre timmar respektive sex till sju timmar. Serumnivåerna var under den detekterbara gränsen 16 respektive 24 timmar efter injektionen. Både subkutan och intramuskulär administrering resulterade i en biotillgänglighet på över 100 %.

Efter intravenös administrering nådde interferonnivåerna i serum sina högsta värden (135 till 273 IE/ml) vid slutet av infusionen, sjönk sedan något snabbare än efter subkutan eller intramuskulär läkemedelsadministrering och var ej detekterbara fyra timmar efter infusionen. Halveringstiden för elimineringen var ungefär två timmar.

Urinnivåerna av interferon var under detektionsgränsen för var och en av de tre administreringsvägarna.

Analys av interferon-neutraliserande faktorer genomfördes på serumprover från patienter som fick IntronA i kliniska studier monitorerade av Schering-Plough. Interferon-neutraliserande faktorer är antikroppar som neutraliserar den antivirala aktiviteten hos interferon. Den kliniska incidensen av neutraliserande faktorer som uppkommer hos systemiskt behandlade cancerpatienter är 2,9 % och hos hepatitpatienter 6,2 %. Detekterbara titrar var låga i nästan samtliga fall och har inte regelmässigt associerats med förlust av svar eller något annat autoimmunt fenomen. Hos patienter med hepatit observerades ingen förlust av svar, antagligen på grund av de låga titrarna.

### *Barn och ungdomar*

Farmakokinetiska egenskaper vid upprepad dosering av IntronA injektion och ribavirin kapslar hos barn och ungdomar mellan 5 och 16 år med kronisk hepatit C framgår av **tabell 7**. Farmakokinetiken för IntronA och ribavirin (dosnormaliserade) är jämförbar mellan vuxna och barn eller ungdomar.

<b>Tabell 7</b> Medelvärde (% CV) av farmakokinetiska parametrar vid upprepad dosering av IntronA och ribavirin kapslar givna till barn eller ungdomar med kronisk hepatit C		
<b>Parameter</b>	<b>Ribavirin</b> 15 mg/kg/dag som 2 uppdelade doser (n = 17)	<b>IntronA</b> 3 MIE/m <sup>2</sup> 3 gånger i veckan (n = 54)
T <sub>max</sub> (tim)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Skenbar clearance l/tim/kg	0,27 (27)	Ej utfört

\*AUC<sub>12</sub> (ng.tim/ml) för ribavirin: AUC<sub>0-24</sub> (IE.tim/ml) för IntronA

#### Överföring till sädesvätska

Överföring av ribavirin till sädesvätska har studerats. Koncentration av ribavirin i sädesvätska är cirka två gånger högre än i serum. Dock har systemisk exponering av en kvinnlig partner, efter samlag med en behandlad patient, beräknats och den förblir ytterst begränsad jämfört med terapeutisk plasmakoncentration av ribavirin.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Även om interferon allmänt anses vara artspecifikt, genomfördes toxikologiska djurstudier. Injektioner av humant rekombinant interferon alfa-2b under upp till 3 månader har inte visat några tecken på toxicitet hos mus, råtta eller kanin. Daglig dosering till cynomolgusapa med 20 x 10<sup>6</sup> IE/kg/dag i tre månader gav ingen anmärkningsvärd toxicitet. Toxicitet sågs hos apa som fick 100 x 10<sup>6</sup> IE/kg/dag i tre månader.

I studier med interferon hos icke humana primater har en onormal menstruationscykel observerats (se avsnitt 4.4).

Resultaten från djurreproduktionsstudier tyder på att rekombinant interferon alfa-2b inte var teratogent hos råtta eller kanin och inte heller hade någon ogynnsam effekt på graviditet, fosterutveckling eller reproduktiv kapacitet hos avkomman till de behandlade råttorna. Interferon alfa-2b har visat sig ha abortframkallande effekter hos *Macaca mulatta* (rhesusapor) vid 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m<sup>2</sup>. Aborter observerades i alla dosgrupper (7,5 miljoner, 15 miljoner och 30 miljoner IE/kg) och var statistiskt signifikanta jämfört med kontrollgrupper i de medelhöga och höga dosgrupperna (motsvarande 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m<sup>2</sup>). Höga doser av andra former av alfa- och betainterferon har visat sig ge dosrelaterade anovulatoriska och abortframkallande effekter på rhesusapor.

Mutagenicitetsstudier med interferon alfa-2b avslöjade inte några ogynnsamma effekter.

#### IntronA plus ribavirin

Inga studier har utförts på juvenila djur med interferon alfa-2b för att undersöka effekten av behandling på tillväxt, utveckling, sexuell mognad och beteende. Prekliniska juvenila toxicitetsresultat visade på en obetydlig, dosrelaterad minskning av den totala tillväxten hos neonatala råttor som gavs ribavirin (se avsnitt 5.3 i produktresumén för Rebetol om IntronA kommer att administreras i kombination med ribavirin).

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfritt dinatriumfosfat  
Natriumdivätefosfatmonohydrat  
Natriumedetat

Natriumklorid  
M-kresol  
Polysorbat 80  
Vatten för injektionsvätskor

## 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6

## 6.3 Hållbarhet

18 månader.

Under transport kan injektionsvätskan, inom dess hållbarhetstid, förvaras vid eller under 25°C upp till sju dagar före användning. IntronA kan ställas tillbaka i kylskåp när som helst under denna sju-dagars period. Om läkemedlet inte används under denna sju-dagars period, kan det inte ställas tillbaka i kylskåpet för en ny förvaringsperiod utan måste kasseras.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet, se avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,5 ml lösning (motsvarande 5 miljoner IE) förpackad i en injektionsflaska för engångsbruk (typ I glas) med en propp av halobutylgummi i en förslutning av aluminium med en hätta av polypropylen.

IntronA tillhandahålls som:

- Förpackning om 1 injektionsflaska
- Förpackning om 1 injektionsflaska, 1 injektionsspruta (1 ml), 1 injektionsnål och 1 rengöringsservett
- Förpackning om 6 injektionsflaskor, 6 injektionssprutor (1 ml), 6 injektionsnålar och 6 rengöringsservetter
- Förpackning om 12 injektionsflaskor, 12 injektionssprutor (1 ml), 12 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.

IntronA injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning, kan injiceras direkt efter uttagande av den tillämpliga dosen från injektionsflaskan med en steril injektionsspruta.

Detaljerade instruktioner för subkutan användning av produkten finns i bipacksedeln (se ”Hur man själv injicerar IntronA”).

Beredning av IntronA för intravenös infusion: Infusionen ska beredas omedelbart före användning. Valfri storlek på injektionsflaskan kan användas för att mäta den beräknade dosen. Den slutliga dosen av interferon i natriumklorid infusionsvätska får emellertid inte understiga 0,3 miljoner IE/ml. Den tillämpliga dosen av IntronA dras ut ur injektionsflaskan(orna) och sättes till 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska i en PVC-påse eller glasflaska för intravenös användning och ges under 20 minuter.

**Inga andra läkemedel får infunderas samtidigt med IntronA.**



Som för alla parenterala läkemedel gäller det att före administrering kontrollera IntronA injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning med avseende på partiklar och missfärgning. Lösningen ska vara klar och färglös.

Ej använt läkemedel ska kasseras enligt gällande anvisningar efter att dosen dragits upp.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 9 mars 2000  
Datum för den senaste förnyelsen: 9 mars 2010

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## 1. LÄKEMEDELST NAMN

IntronA 10 miljoner IE/ml injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska IntronA, injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning, innehåller 10 miljoner IE rekombinant interferon alfa-2b tillverkat i *E.coli* genom rekombinant DNA-teknologi i 1 ml vätska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning.  
Klar och färglös lösning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Kronisk hepatit B

Behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit B med tecken på hepatit B virusreplikation (närvaro av DNA från hepatit B-virus (HBV-DNA) och hepatit B-antigen (HbeAg)), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och histologiskt verifierad aktiv leverinflammation och/eller fibros.

#### Kronisk hepatit C

Innan behandling med IntronA påbörjas bör resultat från kliniska studier beaktas där IntronA jämförts med pegylerat interferon (se avsnitt 5.1).

#### *Vuxna patienter*

IntronA är indicerad för behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit C som har förhöjda transaminaser utan leverdekomensation och som är positiva för hepatit C-virus RNA (HCV-RNA) (se avsnitt 4.4).

Bästa sättet att använda IntronA vid denna indikation är i kombination med ribavirin.

#### *Barn 3 år och äldre och ungdomar*

IntronA är indicerat att användas i kombination med ribavirin, för behandling av barn 3 år och äldre och ungdomar, med icke tidigare behandlad kronisk hepatit C, utan dekompenenserad leverfunktion och som är positiva för HCV-RNA.

När beslut fattas om att inte skjuta upp behandlingen tills patienten är vuxen är det viktigt att beakta att kombinationsbehandlingen orsakade en tillväxthämning som resulterade i minskad slutlig kroppslängd i vuxen ålder hos vissa patienter. Beslutet att behandla ska fattas från fall till fall (se avsnitt 4.4).

#### Hårcellsleukemi

Behandling av patienter med hårcellsleukemi.

#### Kronisk myeloisk leukemi

##### *Monoterapi*

Behandling av vuxna patienter med kronisk myeloisk leukemi som är positiv med avseende på Philadelphia kromosom eller bcr/abl translokation.

Klinisk erfarenhet tyder på att ett måttligt/uttalat hematologiskt och cytogenetiskt svar kan uppnås hos majoriteten av de behandlade patienterna. Ett uttalat cytogenetiskt svar är definierat som < 34 % Ph+ leukemiceller i benmärgen, medan ett måttligt svar är  $\geq 34$  % men < 90 % Ph+ celler i benmärgen.

#### Kombinationsbehandling

Kombinationen av interferon alfa-2b och cytarabin (Ara-C) given under de första 12 månaderna av behandlingen har visat sig signifikant öka andelen uttalade cytogenetiska svar samt signifikant förlänga den totala överlevnaden vid 3 år jämfört med behandling med enbart interferon alfa-2b.

#### Multipelt myelom

Som underhållsbehandling hos patienter som uppnått objektiv remission (mer än 50 % minskning av myelomprotein) efter inledande induktionskemoterapi.

Nuvarande klinisk erfarenhet tyder på att underhållsbehandling med interferon alfa-2b förlänger platåfasen. Effekter på total överlevnad har emellertid inte kunnat visas på ett konklusivt sätt.

#### Folikulärt lymfom

Adjuvant behandling av follikulära lymfom med stor tumörbörda i kombination med lämplig inledande kemoterapi, såsom CHOP-liknande behandlingsregimer. Stor tumörbörda innebär att minst ett av följande kriterier uppfylls: buldig tumörmassa (> 7 cm), engagemang av tre eller fler nodala områden (vardera > 3 cm), systemiska symptom (viktminskning > 10 %, feber > 38°C under mer än 8 dagar eller nattliga svettningar), splenomegali nedanför naveln, större organobstruktion eller kompressionssyndrom, orbitalt eller epiduralt engagemang, serös utgjutning eller leukemi.

#### Carcinoid tumör

Behandling av carcinoider med metastaser i lymfkörtlar eller lever och med "carcinoidsyndrom".

#### Malignt melanom

Som adjuvant behandling av patienter som är sjukdomsfria efter kirurgi men som har hög risk för systemisk relaps t ex patienter med primära eller recidiverande (kliniska eller patologiska) lymfkörtelengagemang.

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandlingen ska initieras av en läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Lämplig beredningsform och styrka måste väljas.

Om biverkningar uppkommer under behandling med IntronA för någon indikation ska dosen justeras eller behandlingen tillfälligt avbrytas tills biverkningarna avklingar. Om intolerans kvarstår eller återkommer efter adekvat dosjustering, eller om sjukdomen progredierar, ska behandlingen med IntronA avbrytas. Efter läkarens omdöme kan patienten själv injicera underhållsdoserna subkutant.

#### Kronisk hepatit B

Den rekommenderade dosen ligger inom intervallet 5 till 10 miljoner IE givet subkutant tre gånger i veckan (varannan dag) under en period på 4 till 6 månader.

Den givna dosen ska reduceras med 50 % om hematologiska rubbningar uppstår (vita blodkroppar < 1 500/mm<sup>3</sup>, granulocyter < 1 000/mm<sup>3</sup>, trombocyter < 100 000/mm<sup>3</sup>). Behandlingen ska avbrytas vid fall av svår leukopeni (< 1 200/mm<sup>3</sup>), svår neutropeni (< 750/mm<sup>3</sup>) eller svår trombocytopeni (< 70 000/mm<sup>3</sup>).

För alla patienter gäller att om ingen förbättring av HBV-DNA i serum observeras efter tre till fyra månaders behandling (vid den maximalt tolererade dosen) ska behandlingen med IntronA avbrytas.

## Kronisk hepatit C

### *Vuxna*

IntronA ges subkutant i en dos på 3 miljoner IE tre gånger per vecka (varannan dag) till vuxna patienter oavsett om det ges som monoterapi eller i kombination med ribavirin.

### *Barn som är 3 år och äldre och ungdomar*

IntronA 3 MIE/m<sup>2</sup> ges subkutant 3 gånger per vecka (varannan dag) i kombination med ribavirin kapslar eller oral lösning som ges peroralt i två fördelade doser per dag samtidigt med föda (morgon och kväll).

(Se produktresumén för ribavirin kapslar för dosering av ribavirin kapslar och riktlinjer för dosjustering av kombinationsbehandlingen. För barn som väger < 47 kg eller som inte kan svälja kapslar, se produktresumén för ribavirin oral lösning.)

### *Patienter med virologisk relaps efter tidigare interferonbehandling (relapspatienter) (vuxna)*

IntronA ges i kombination med ribavirin. Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 6 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienter behandlas med IntronA i kombination med ribavirin under 6 månader.

### *Tidigare obehandlade patienter (vuxna)*

Effekten av IntronA förstärks när det ges i kombination med ribavirin. Enbart IntronA ska huvudsakligen ges när det föreligger intolerans eller kontraindikation mot ribavirin.

#### - IntronA i kombination med ribavirin

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 12 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienterna behandlas med IntronA i kombination med ribavirin under minst 6 månader.

Behandlingen bör fortgå i ytterligare 6 månader (dvs. totalt 12 månader) hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA vid 6 månader och som har virus genotyp 1 (som fastställts i ett test före behandlingen) och hög virusmängd före behandling.

Andra negativa prognostiska faktorer (ålder > 40 år, manligt kön, bridging fibros) bör tas i beaktande inför ställningstagande till att förlänga behandlingen till 12 månader.

I kliniska studier, hade patienter som inte uppvisade ett virologiskt svar efter 6 månaders behandling (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen) inte något bestående virologiskt svar (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen sex månader efter att behandlingen avslutats).

#### - Enbart IntronA

Den optimala durationen av behandlingen med IntronA är inte fastställd ännu, men en behandling på mellan 12 och 18 månader är tillrädlig.

Det rekommenderas att patienterna behandlas med enbart IntronA under minst 3 till 4 månader, varefter HCV-RNA-status bör fastställas. Behandlingen bör fortgå hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA.

### *Tidigare obehandlade patienter (barn och ungdomar)*

Effekten och säkerheten av IntronA i kombination med ribavirin har studerats hos barn och ungdomar som tidigare inte har behandlats för kronisk hepatit C.

### Behandlingslängd hos barn och ungdomar

- **Genotyp 1:** Den rekommenderade behandlingsdurationen är ett år. Det är högst osannolikt att patienter som inte uppvisar ett virologiskt svar efter 12 veckor behåller ett virologiskt svar (negativt prediktivt värde 96 %). Därför rekommenderas det att behandlingen avbryts hos barn och ungdomar som fått kombinationsbehandling med IntronA och ribavirin, om deras HCV-

RNA vid vecka 12 sjunkit  $< 2 \log_{10}$  jämfört med före behandling, eller om de har påvisbart HCV-RNA efter 24 veckors behandling.

- Genotyp 2/3: Den rekommenderade behandlingens duration är 24 veckor.

### Hårcellsleukemi

Den rekommenderade dosen är 2 miljoner IE/m<sup>2</sup>, givet subkutant tre gånger per vecka (varannan dag) för både splenektomerade och icke-splenektomerade patienter. För de flesta patienter med hårcellsleukemi, sker en normalisering av en eller flera hematologiska parametrar inom en till två månaders behandling med IntronA. En förbättring av alla tre hematologiska parametrarna (granulocytantal, trombocytantal och hemoglobinnivå) kan kräva sex månader eller mer. Denna regim ska upprätthållas såvida inte sjukdomen progredierar snabbt eller allvarlig intolerans uppkommer.

### Kronisk myeloisk leukemi

Den rekommenderade dosen av IntronA är 4 till 5 miljoner IE/m<sup>2</sup> dagligen givet subkutant. Vissa patienter har visat sig ha nytta av IntronA 5 miljoner IE/m<sup>2</sup> dagligen givet subkutant i kombination med cytarabin (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> dagligen givet subkutant i 10 dagar per månad (upp till en maximal daglig dos på 40 mg). När antalet vita blodkroppar är under kontroll, ges den maximalt tolererade dosen IntronA (4 till 5 miljoner IE/m<sup>2</sup> dagligen) för att bibehålla hematologisk remission.

Behandlingen med IntronA ska avbrytas efter 8 till 12 veckors behandling om man inte har erhållit minst en partiell hematologisk remission eller en kliniskt betydelsefull cytoreduktion.

### Multipelt myelom

#### *Underhållsbehandling*

Hos patienter som är i plåtåfasen (mer än 50 % reduktion av myelomprotein) efter inledande induktionskemoterapi, kan interferon alfa-2b ges subkutant som monoterapi i en dos på 3 miljoner IE/m<sup>2</sup> tre gånger per vecka (varannan dag).

### Follikulärt lymfom

Adjuvant till kemoterapi kan interferon alfa-2b ges subkutant i en dos av 5 miljoner IE tre gånger per vecka (varannan dag) under 18 månader. CHOP-liknande behandlingsregimer tillråds, men klinisk erfarenhet är begränsad till CHVP (kombination av doxorubicin, cyklofosamid, teniposid och prednisolon).

### Carcinoid tumör

Den vanliga dosen är 5 miljoner IE (3 till 9 miljoner IE) givet subkutant tre gånger per vecka (varannan dag). Patienter med framskriden sjukdom kan behöva en daglig dos på 5 miljoner IE. Behandlingen bör temporärt avbrytas under och efter kirurgi. Behandlingen kan fortsätta så länge patienten svarar på behandling med interferon alfa-2b.

### Malignt melanom

Som induktionsbehandling ges interferon alfa-2b intravenöst i en dos på 20 miljoner IE/m<sup>2</sup> dagligen, fem dagar per vecka under en fyraveckorsperiod. Den beräknade dosen interferon alfa-2b tillsättes till natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska och ges som en 20-minuters infusion (se avsnitt 6.6). Den rekommenderade dosen vid underhållsbehandling är 10 miljoner IE/m<sup>2</sup> givet subkutant tre dagar per vecka (varannan dag) under 48 veckor.

Om allvarliga biverkningar uppkommer under behandling med interferon alfa-2b, speciellt om granulocyterna sjunker till  $< 500/\text{mm}^3$  eller alaninaminotransferas/aspartataminotransferas (ALAT/ASAT) stiger till  $> 5$  gånger den övre normalgränsen, ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills biverkningarna avklingar. Behandlingen med interferon alfa-2b ska återinsättas med 50 % av tidigare dos. Om intolerans kvarstår efter dosjustering eller om granulocyterna sjunker under  $< 250/\text{mm}^3$  eller om ALAT/ASAT stiger till  $> 10$  gånger den övre normalgränsen, ska behandlingen med interferon alfa-2b avbrytas.

Även om den optimala (lägsta) dosen för maximal klinisk effekt är okänd ska patienter behandlas med den rekommenderade dosen med dosreduktion vid toxicitet som beskrivits.

IntronA kan administreras genom att använda injektionssprutor av antingen steriliserat glas eller plast för engångsbruk.

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tidigare svår befintlig hjärtsjukdom, t ex instabil kronisk hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt, allvarliga arytmisjukdomar.
- Gravt nedsatt njur- eller leverfunktion, inklusive den orsakad av metastaser.
- Epilepsi och/eller nedsatt funktion av centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.4).
- Kronisk hepatit med dekompenenserad levercirros.
- Kronisk hepatit hos patienter som behandlas eller nyligen har behandlats med immunosuppressiva läkemedel, med undantag för utsättande av korttidskortikosterioder.
- Autoimmun hepatit eller autoimmun sjukdom i anamnesen; immunsupprimerade transplanterade patienter.
- Befintlig tyreoidasjukdom, såvida den inte kan kontrolleras med konventionell behandling.
- Kombination av IntronA med telbivudin.

#### *Barn och ungdomar*

- Pågående eller tidigare allvarligt psykiatriskt tillstånd, särskilt allvarlig depression, självmordstankar eller självmordsförsök.

#### *Kombinationsbehandling med ribavirin*

Se även produktresumén för ribavirin om IntronA ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### **Psykiska störningar och centrala nervsystemet (CNS)**

Allvarliga CNS-effekter, särskilt depression, självmordstankar och självmordsförsök har observerats hos vissa patienter under behandling med IntronA och även efter avslutad behandling, huvudsakligen under uppföljningsperioden på 6 månader. Hos barn och ungdomar som behandlades med IntronA i kombination med ribavirin rapporterades självmordstankar och självmordsförsök mer frekvent jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % mot 1 %) under behandling och under den 6 månader långa uppföljningsperioden efter behandling. Precis som hos vuxna patienter fick barn och ungdomar andra psykiska biverkningar (t ex depression, emotionell labilitet och somnolens). Andra CNS-effekter inklusive aggressivt beteende (ibland riktat mot andra såsom tankar på mord), bipolära sjukdomar, maniska tillstånd, förvirring och mentala förändringar har observerats med alfa-interferoner. Patienterna ska noggrant följas avseende tecken eller symtom på psykiatrisk sjukdom. Om sådana symtom uppstår måste den potentiella allvarlighetsgraden med dessa biverkningar beaktas av den förskrivande läkaren och behovet av adekvat behandling ska övervägas. Om de psykiatriska symtomen kvarstår eller förvärras, eller suicidala eller homicidal tankar identifieras rekommenderas att behandlingen med IntronA avbryts och att patienten följs upp med lämplig psykiatrisk intervention.

#### *Patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd:*

Om behandling med interferon alfa-2b anses nödvändig hos vuxna patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd, ska den enbart inledas efter att en lämplig individualiserad diagnostik och terapeutiskt omhändertagande av det psykiatriska tillståndet har säkerställts. Användning av interferon alfa-2b hos barn och ungdomar med pågående eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

#### *Patienter med missbruk:*

HCV-infekterade patienter som samtidigt har missbruk (alkohol, cannabis etc) har en ökad risk att utveckla psykiatriska symtom eller försämring av redan existerande psykiatrisk sjukdom vid behandling med alfainterferon. Om behandling med alfainterferon bedöms vara nödvändig hos dessa patienter, bör förekomst av psykiatriska komorbiditeter och potentialen för annat missbruk utvärderas

noggrant och vara adekvat kontrollerad innan behandlingen initieras. Vid behov bör man överväga ett multidisciplinärt angreppssätt, inkluderande psykiatri- eller missbruksspecialist, för att utvärdera, behandla och följa upp patienten. Patienter bör följas noggrant under och även efter avslutad behandling. Tidig intervention mot återfall eller utvecklande av psykiatriska symtom och missbruk rekommenderas.

### **Barn och ungdomar: Tillväxt och utveckling (kronisk hepatit C)**

Under interferonbehandlingen (standard och pegylerat) i kombination med ribavirin som varade i upp till 48 veckor hos patienter från 3 till och med 17 år, var viktminskning och tillväxthämning vanligt (se avsnitt 4.8 och 5.1). Långtidsdata för barn som behandlats med kombinationen standardinterferon/ribavirin tyder också på en väsentlig tillväxthämning (> 15 percentilers minskning av längdpercentilen jämfört med baseline) hos 21 % (n=20) av barnen trots att de varit utan behandling i mer än 5 år. Slutlig kroppslängd i vuxen ålder var tillgänglig för 14 av dessa barn och visade att 12 fortsatte att visa minskad kroppslängd, > 15 percentiler, 10 till 12 år efter avslutad behandling.

#### *Bedömning fall för fall av nytta/risk hos barn*

Den förväntade nyttan av behandlingen ska noga vägas mot de säkerhetsfynd som gjorts hos barn och ungdomar i de kliniska studierna (se avsnitt 4.8 och 5.1).

- Det är viktigt att beakta att kombinationsbehandlingen orsakar tillväxthämning som resulterade i minskad slutlig kroppslängd i vuxen ålder hos vissa patienter.
- Riskerna ska vägas mot sjukdomsbilden hos barnet, såsom tecken på progredierande sjukdom (i synnerhet fibros), samtida sjukdomar som kan påverka sjukdomsförloppet negativt (såsom samtidig hivinfektion), liksom faktorer som är prognostiska för respons (HCV-genotyp och virusmängd).

När det är möjligt ska barnet behandlas efter den pubertala tillväxtpuckeln, för att minska risken för tillväxthämning. Det finns inga data avseende långtidseffekter på sexuell mognad.

#### *Överkänslighetsreaktioner*

Akuta överkänslighetsreaktioner (t ex urtikaria, angioödem, bronkkonstriktion, anafylaxi) mot interferon alfa-2b har observerats i sällsynta fall under behandling med IntronA. Om en sådan reaktion uppträder ska behandlingen avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. Övergående hudutslag nödvändiggör inte att behandlingen avbryts.

#### *Biverkningar inklusive förlängning av koagulationsmarkörer och leverförändringar*

Måttliga till allvarliga biverkningar kan kräva justering av patientens doseringsregim eller i vissa fall att behandlingen med IntronA avbryts. IntronA ökar risken för leverdekomensation och död hos patienter med cirros.

Behandling med IntronA ska avbrytas hos patienter med kronisk hepatit som utvecklar en försämring i koagulationsmarkörer vilket kan tyda på leverdekomensation.

Patienter som utvecklar onormal leverfunktion under behandling med IntronA ska övervakas noggrant och behandlingen ska avbrytas om tecken och symtom progredierar.

Leverenzymerna och leverfunktion bör övervakas noggrant hos cirrotiska patienter.

#### *Hypotension*

Hypotension kan uppträda under eller upp till två dagar efter behandlingen med IntronA och kan kräva understödande behandling.

#### *Behov av adekvat hydrering*

Adekvat hydrering måste upprätthållas hos patienter som genomgår IntronA behandling, eftersom hypotension relaterad till vätskeförlust har observerats hos vissa patienter. Vätskeersättning kan bli nödvändig.

#### *Feber*

Även om feber kan vara associerad med influensaliknande syndrom som ofta rapporterats under interferonbehandling, ska andra orsaker till feber uteslutas.

#### *Patienter med försvagande medicinska tillstånd*

IntronA ska användas med försiktighet hos patienter med försvagande medicinska tillstånd, såsom de med lungsjukdom (t ex kronisk obstruktiv lungsjukdom) eller diabetes mellitus med tendens till ketoacidosis i anamnesen. Försiktighet ska även iaktas hos patienter med koagulationsrubbningar (t ex tromboflebit, lungemboli) eller grav myelosuppression.

#### *Lungpåverkan*

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med IntronA. Etiologin har inte fastställts. Dessa symtom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.5). Patienter som utvecklar feber, hosta, dyspné eller andra respiratoriska symtom ska lungröntgas. Om lungröntgen visar lunginfiltrat eller om det finns tecken på nedsatt lungfunktion, bör patienten övervakas noggrant och om det är lämpligt ska behandlingen med alfainterferon avbrytas. Även om detta oftare har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlats med alfainterferon, har det också rapporterats hos patienter med onkologiska sjukdomar som behandlats med alfainterferon. Omedelbart avbrytande av behandling med alfainterferon och behandling med kortikosteroider förefaller medföra att de pulmonella biverkningarna försvinner.

#### *Ögonbiverkningar*

Ögonbiverkningar (se avsnitt 4.8) inklusive retinalblödningar, bomullsexsudat, serös retinalavlossning och obstruktion i retinal artär eller ven har rapporterats i sällsynta fall efter behandling med alfainterferoner. Alla patienter ska genomgå en ögonundersökning före behandling. Alla patienter som klagat på förändringar i synskärpa eller av synfält eller rapporterar andra oftalmologiska symtom under behandling med IntronA måste omgående genomgå en fullständig ögonundersökning. Periodiskt återkommande synundersökningar under behandling med IntronA rekommenderas särskilt hos patienter med tillstånd som förekommer med retinopati, såsom diabetes mellitus eller hypertension. Avbrytande av IntronA ska övervägas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade oftalmologiska förändringar.

#### *Slöhet, koma och encefalopati*

Mer uttalad slöhet och koma, inklusive fall av encefalopati, har observerats hos vissa patienter, vanligtvis äldre, som behandlats med högre doser. Även om dessa effekter vanligtvis är reversibla tog det upp till tre veckor hos vissa patienter innan symtomen försvann. I mycket sällsynta fall har kramper inträffat vid höga doser av IntronA.

#### *Patienter med etablerad hjärtsjukdom*

Vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt, hjärtinfarkt och/eller tidigare eller nuvarande arytmisjukdom i anamnesen, och som behöver IntronA-behandling, måste övervakas noggrant. Det rekommenderas att man tar elektrokardiogram före och under behandlingens gång på de patienter som har en befintlig hjärtrubbning och/eller cancer i avancerat stadium. Hjärtarytmier (främst supraventrikulära) svarar vanligen på konventionell behandling, men kan kräva att behandlingen med IntronA avbryts. Det finns inga data på barn och ungdomar med tidigare hjärtsjukdom.

#### *Hypertriglyceridemi*

Hypertriglyceridemi och förvärrad hypertriglyceridemi, ibland allvarlig, har observerats. Övervakning av lipidnivåer är därför att rekommendera.

#### *Patienter med psoriasis och sarkoidos*

På grund av rapporter om att interferon alfa förvärrat befintlig psoriasis och sarkoidos, rekommenderas användningen av IntronA hos patienter med psoriasis eller sarkoidos endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

#### *Bortstötning av njur- och levertransplantat*

Preliminära data tyder på att behandling med interferon alfa kan vara förknippad med en ökad grad av bortstötning av njurtransplantat. Bortstötning av levertransplantat har också rapporterats.



### *Auto-antikroppar och autoimmuna sjukdomar*

Bildandet av auto-antikroppar och autoimmuna sjukdomar har rapporterats vid behandling med alfainterferoner. Patienter som är predisponerade för utveckling av autoimmuna sjukdomar kan ha en ökad risk. Patienter med tecken och symtom liknande autoimmuna sjukdomar ska utvärderas noggrant och risken/nyttan av fortsatt interferonbehandling ska omvärderas (se även avsnitt 4.4 Kronisk hepatit C, Monoterapi (tyreoidearubbningar) och avsnitt 4.8).

Fall av Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (VKH) har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlas med interferon. Detta syndrom är en granulomatös inflammatorisk sjukdom som angriper ögonen, hörselapparaten, hjärnhinnan och huden. Om VKH-syndrom misstänks, ska antiviral behandling sättas ut och behandling med kortikosteroider diskuteras (se avsnitt 4.8).

### Samtidig kemoterapi

Administrering av IntronA i kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel (t ex Ara-C, cyklofosamid, doxorubicin, teniposid) kan leda till ökad risk för toxicitet (svårighetsgrad och duration), vilken kan vara livshotande eller dödlig på grund av det samtidigt administrerade läkemedlet. De vanligast rapporterade potentiellt livshotande eller dödliga biverkningarna omfattar mukositet, diarré, neutropeni, nedsatt njurfunktion och elektrolytrubbningar. På grund av risken för ökad toxicitet krävs noggranna dosjusteringar av IntronA och av de samtidigt givna kemoterapeutiska läkemedlen (se avsnitt 4.5). När IntronA används tillsammans med hydroxikarbamid kan frekvensen och svårighetsgraden av kutan vaskulit öka.

### Kronisk hepatit C

#### *Kombinationsbehandling med ribavirin*

Se även produktresumén för ribavirin om IntronA ges i kombination med ribavirin till patienter med kronisk hepatit C.

På alla patienterna i studierna på kronisk hepatit C togs en leverbiopsi innan de inkluderades men i vissa fall (dvs. patienter med genotyp 2 och 3), är det möjligt att behandla utan histologisk bekräftelse. Aktuella behandlingsriktlinjer ska konsulteras huruvida en leverbiopsi krävs innan behandlingen påbörjas.

#### *Monoterapi*

I sällsynta fall utvecklade vuxna patienter som behandlats för kronisk hepatit C med IntronA tyreoidearubbningar, antingen hypotyreoidism eller hypertyreoidism. I kliniska studier där IntronA-behandling användes, utvecklade totalt 2,8 % av patienterna tyreoidearubbningar. Tillståndet kan kontrolleras med konventionell behandling för tyreoideadysfunktion. Den mekanism genom vilken IntronA kan påverka tyreoideafunktionen är okänd. Innan behandlingen med IntronA mot kronisk hepatit C påbörjas, ska serumnivån av tyreoideastimulerande hormon (TSH) undersökas. Varje tyreoidearubbning som upptäcks vid detta tillfälle ska behandlas med konventionell terapi. Behandling med IntronA kan påbörjas om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Under pågående IntronA behandling bör TSH-nivåerna kontrolleras om en patient utvecklar symtom som tyder på möjlig tyreoideadysfunktion. Vid befintlig tyreoideadysfunktion kan IntronA-behandling fortgå om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Tyreoideadysfunktion som uppkommit var inte reversibel efter det att IntronA behandlingen avbrutits (se även Övervakning av tyreoidea, särskild uppföljning hos barn och ungdomar).

#### *Övervakning av tyreoidea, särskild uppföljning hos barn och ungdomar*

Omkring 12 % av barn som behandlats med interferon alfa-2b och ribavirin utvecklade en ökning av tyreoideastimulerande hormon (TSH). Ytterligare 4 % fick en övergående sänkning under normalvärdesgränsen. Innan behandling med IntronA påbörjas, måste TSH-nivåerna utvärderas och eventuell avvikelse beträffande tyreoidea som upptäcks vid den tidpunkten måste behandlas med konventionell terapi. Behandling med IntronA kan påbörjas om TSH-nivåerna kan bibehållas inom normalgränserna genom medicinering. Tyreoideadysfunktion under behandlingen med interferon alfa-2b och ribavirin har observerats. Om tyreoideaavvikelse upptäcks ska patientens tyreoideastatus utvärderas och behandlas enligt gängse riktlinjer. Barn och ungdomar ska följas upp var tredje månad beträffande tecken på tyreoideadysfunktion (t.ex. TSH).

### *Samtidig HCV-/hiv-infektion*

Patienter som samtidigt är infekterade med hiv och som får högaktiv antiretroviral behandling (HAART) kan ha en ökad risk för mjölksyraacidosis. Försiktighet ska iaktas när IntronA och ribavirin läggs till HAART-behandling (se produktresumé för ribavirin). Patienter som behandlas med IntronA och ribavirin i kombination samt zidovudin kan ha en ökad risk för att utveckla anemi. Patienter med samtidig infektion, med framskriden cirros och som får HAART-behandling kan ha en ökad risk för leverdekomensation och död. Tillägg av behandling med alfainterferoner enbart eller i kombination med ribavirin kan öka risken i denna undergrupp av patienter.

### *Samtidig HCV/HBV-infektion*

Fall med reaktivering av hepatit B (varav några med allvarliga följder) har rapporterats hos patienter samtidigt infekterade med hepatit B och C virus som behandlats med interferon. Frekvensen för sådan reaktivering förefaller vara låg.

Samtliga patienter bör screenas för hepatit B innan interferonbehandling av hepatit C påbörjas. Patienter med samtidiga infektioner av hepatit B och C ska därefter monitoreras och hanteras enligt aktuella kliniska riktlinjer.

### *Dentala och parodontala tillstånd*

Dentala och parodontala tillstånd som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått IntronA och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänder och munslemhinnor vid långtidsbehandling med kombinationen av IntronA och ribavirin. Patienterna bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om de gör det ska de rådås att skölja munnen noggrant efteråt.

### Laboratorieprover

Hematologiska och blodkemiska standardtester (blodstatus och differentialräkning, trombocytantal, elektrolyter, leverenzym, serumprotein, serumbilirubin och serumkreatinin) ska utföras på alla patienter före och regelbundet under behandling med IntronA.

Under behandling av hepatit B eller C rekommenderas det att prover tas vid vecka 1, 2, 4, 8, 12, 16 och därefter varannan månad under hela behandlingen. Om ALAT stiger under behandling med IntronA till mer än eller lika med 2 gånger utgångsvärdet kan behandlingen med IntronA fortsätta, såvida inte tecken och symtom på leversvikt observeras. Vid ALAT-stegring ska följande leverfunktionstester övervakas med tvåveckorsintervall: ALAT, protrombintid, alkalisk fosfat, albumin och bilirubin.

Hos patienter som behandlas för malignt melanom ska leverfunktionen, antalet vita blodkroppar och differentialräkning övervakas varje vecka under induktionsfasen av behandlingen och varje månad under underhållsfasen av behandlingen.

### Effekter på fertilitet

Interferon kan försämra fertiliteten (se avsnitten 4.6 och avsnitt 5.3).

### Viktig information om några av innehållsämnen i IntronA

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 1 ml, dvs. är i huvudsak ”natriumfritt”.

### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Narkotika, hypnotika och sedativa ska ges med försiktighet vid samtidig användning av IntronA.

Interaktioner mellan IntronA och andra läkemedel har inte utvärderats fullständigt. Försiktighet ska iaktas när IntronA ges i kombination med andra potentiellt myelosuppressiva medel.

Interferoner kan påverka den oxidativa metabola processen. Detta bör beaktas vid samtidig behandling med läkemedel som metaboliseras via denna väg, såsom xantinderivaten teofyllin eller aminofyllin. Vid samtidig behandling med xantinläkemedel, ska teofyllinnivåerna i serum övervakas och dosen justeras om så behövs.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med IntronA. Etiologin har inte fastställts. Dessa symtom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.4).

Administrering av IntronA i kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel (t ex Ara-C, cyklofosamid, doxorubicin, teniposid), kan leda till ökad risk för toxicitet (svårighetsgrad och duration) (se avsnitt 4.4).

Se även produktresumén för ribavirin om IntronA ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

En klinisk studie som undersökte kombinationen av 600 mg telbivudin dagligen med 180 mikrogram pegylerat interferon alfa-2a subkutant en gång i veckan, indikerar att denna kombination är associerad med en ökad risk att utveckla perifer neuropati. Mekanismen bakom detta är inte känd (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5 i produktresumén för telbivudin). Vidare har säkerhet och effekt av telbivudin i kombination med interferoner för behandling av kronisk hepatit B inte påvisats. Kombinationen av IntronA med telbivudin är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Fertila kvinnor/födelsekontroll hos män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling. Minskade koncentrationer av östradiol och progesteron i serum har rapporterats hos kvinnor som behandlats med humant leukocytinterferon.

IntronA ska användas med försiktighet hos fertila män.

##### *Kombinationsbehandling med ribavirin*

Ribavirin orsakar allvariga fosterskador vid användning under graviditeten. Extrem försiktighet måste iaktas för att undvika graviditet hos kvinnor eller hos partner till manliga patienter som tar IntronA i kombination med ribavirin. Kvinnor i fertil ålder måste använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Manliga patienter eller deras kvinnliga partner måste använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats (se produktresumén för ribavirin).

##### Graviditet

Tillräckliga data från behandling av gravida kvinnor med interferon alfa-2b saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. IntronA ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

##### *Kombinationsbehandling med ribavirin*

Ribavirinbehandling är kontraindicerad hos kvinnor som är gravida.

##### Amning

Det är inte känt om innehållsämnen i detta läkemedel utsöndras i bröstmjölk. På grund av risken för biverkningar hos spädbarn som ammas, bör amning avslutas innan behandlingen påbörjas.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna ska informeras om att de kan bli trötta, sömniga eller förvirrade under behandlingen med IntronA och att de därför bör undvika att köra bil eller använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

Se produktresumén för ribavirin för biverkningar relaterade till ribavirin om IntronA ges i kombination med ribavirin till patienter med kronisk hepatit C.

I kliniska studier som utförts på ett brett indikationsområde och inom ett brett dosintervall (från 6 MIE/m<sup>2</sup>/vecka vid hårcellsleukemi upp till 100 MIE/m<sup>2</sup>/vecka vid melanom), var de vanligaste rapporterade biverkningarna feber, trötthet, huvudvärk och myalgi. Feber och trötthet gick ofta tillbaka inom 72 timmar efter att behandlingen avbrutits eller avslutats.

##### Vuxna

I kliniska studier som genomfördes i hepatit C-populationen behandlades patienterna med IntronA enbart eller i kombination med ribavirin i ett år. Alla patienter i dessa studier fick 3 MIE IntronA tre gånger per vecka. I **tabell 1** visas frekvensen patienter som rapporterade behandlingsrelaterade biverkningar i kliniska studier av patienter som behandlats i ett år och som tidigare ej varit behandlade (naiva patienter). Svårighetsgraden var generellt mild till måttlig. De biverkningar som listas i **tabell 1** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsföringen. Inom varje organsystem listas biverkningarna under frekvensrubriker och med följande kategorier: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

<b>Tabell 1</b> Biverkningar rapporterade under kliniska prövningar eller efter marknadsföring av IntronA som monoterapi eller i kombination med ribavirin	
<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Infektioner och infestationer</b> Mycket vanliga: Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta: Ingen känd frekvens:	Faryngit*, virusinfektion* Bronkit, sinuit, herpes simplex (resistens), rinit Bakterieinfektion Pneumoni <sup>§</sup> , sepsis Reaktivering av hepatit B hos patienter som samtidigt är infekterade med HCV/HBV
<b>Blodet och lymfsystemet</b> Mycket vanliga: Vanliga: Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Leukopeni Trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni Aplastisk anemi Ren erythrocytopeni, idiopatisk trombocytopenia purpura, trombotisk trombocytopenia purpura
<b>Immunsystemet</b> <sup>§</sup> Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Sarkoidos, förvärrad sarkoidos Systemisk lupus erythematosus, vaskulit, reumatoid artrit (ny eller förvärrad), Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria, angioödem, bronkokonstriktion, anafylaxi <sup>§</sup>
<b>Endokrina systemet</b> Vanliga: Mycket sällsynta:	Hypotyroidism <sup>§</sup> , hypertyroidism <sup>§</sup> Diabetes, förvärrad diabetes
<b>Metabolism och nutrition</b> Mycket vanliga: Vanliga: Mycket sällsynta:	Anorexi Hypokalcemi, dehydrering, hyperurikemi, törst Hyperglykemi, hypertriglyceridemi <sup>§</sup> , ökad aptit

<b>Tabell 1</b> Biverkningar rapporterade under kliniska prövningar eller efter marknadsföring av IntronA som monoterapi eller i kombination med ribavirin	
<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Psykiska störningar<sup>§</sup></b> Mycket vanliga:  Vanliga: Sällsynta: Mycket sällsynta:  Ingen känd frekvens:	Depression, insomnia, oro, emotionell labilitet*, agitation, nervositet Förvirring, sömnproblem, minskad libido Självmordstankar Självmord, självmordsförsök, aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), psykos inklusive hallucinationer Mordtankar, förändring av det mentala tillståndet <sup>§</sup> , maniska tillstånd, bipolära sjukdomar
<b>Centrala och perifera nervsystemet<sup>§</sup></b> Mycket vanliga: Vanliga:  Mindre vanliga: Mycket sällsynta:  Ingen känd frekvens:	Yrsel, huvudvärk, nedsatt koncentration, muntorrhet Tremor, parestesi, hypoestesi, migrän, vallningar, somnolens, smakförändringar Perifer neuropati Cerebrovaskulär blödning, cerebrovaskulär ischemi, kramper, medvetandesänkning, encefalopati Mononeuropatier, koma <sup>§</sup>
<b>Ögon</b> Mycket vanliga: Vanliga: Sällsynta:  Ingen känd frekvens:	Dimsyn Konjunktivit, onormal syn, tårkörtelrubbningar, ögonsmärta Näthinneblödningar <sup>§</sup> , retinopatier (inklusive makulaödem), obstruktion av retinalartär <sup>§</sup> , obstruktion av retinalven <sup>§</sup> , optikusneurit, papillödem, förlust av synskärpa eller av synfält, bomullsexsudat <sup>§</sup> Serös retinalavlossning
<b>Öron och balansorgan</b> Vanliga: Mycket sällsynta:	Vertigo, tinnitus Hörsel förlust, hörselrubbningar
<b>Hjärtat</b> Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta: Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Palpitationer, takykardi Perikardit Kardiomyopati Hjärtinfarkt, hjärtischemi Kronisk hjärtsvikt, hjärtsäcksutgjutning, arytm
<b>Blodkärl</b> Vanliga: Mycket sällsynta:	Hypertension Perifer ischemi, hypotension <sup>§</sup>
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> Mycket vanliga: Vanliga:  Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Dyspné*, hosta* Näsblödningar, andningsbesvär, nästäppa, rinorré, icke-produktiv hosta Lunginfiltrat <sup>§</sup> , pneumonit <sup>§</sup> Lungfibros, pulmonell arteriell hypertoni <sup>#</sup>
<b>Magtarmkanalen</b> Mycket vanliga: Vanliga:  Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Illamående/kräkningar, buksmärta, diarré, stomatit, dyspepsi Ulcerös stomatit, smärta i övre högra kvadranten, glossit, gingivit, förstoppning, lös avföring Pankreatit, ischemisk kolit, ulcerös kolit, blödande tandkött Ospecificerad parodontal sjukdom, ospecificerad tandsjukdom <sup>§</sup> , pigmentering av tungan
<b>Lever och gallvägar</b> Vanliga: Mycket sällsynta:	Hepatomegali Hepatotoxicitet, (inklusive dödsfall)

<b>Tabell 1</b> Biverkningar rapporterade under kliniska prövningar eller efter marknadsföring av IntronA som monoterapi eller i kombination med ribavirin	
<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Hud och subkutan vävnad</b> Mycket vanliga: Vanliga:  Mycket sällsynta:	Alopeci, pruritus*, torr hud*, utslag*, ökad svettning Psoriasis (debut eller förvärrad) <sup>§</sup> , makulopapulösa utslag, erytematösa utslag, eksem, erytem, hudförändringar Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b> Mycket vanliga: Vanliga: Mycket sällsynta:	Myalgi, artralgi, muskuloskeletal smärta Artrit Rabdomyolys, myosit, vadmuskler, ryggvärk
<b>Njurar och urinvägar</b> Vanliga: Mycket sällsynta:	Frekvent urinering Njursvikt, njurinsufficiens, nefrotiskt syndrom
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b> Vanliga:	Amenorré, bröstsmärta, dysmenorré, menorrhagi, menstruationsrubbnings, vaginala förändringar
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> Mycket vanliga:  Vanliga: Mycket sällsynta:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället*, trötthet, stelhet, feber <sup>§</sup> , influensaliknande symtom <sup>§</sup> , asteni, irritabilitet, smärta i bröstkorgen, sjukdomskänsla Smärta vid injektionsstället Nekros vid injektionsstället, ansiktsödem
<b>Undersökningar</b> Mycket vanliga:	Viktminskning

\*Dessa händelser var bara vanliga med IntronA som monoterapi

<sup>§</sup>Se avsnitt 4.4

<sup>#</sup>Klassmärkning för interferon-produkter, se nedan Pulmonell arteriell hypertoni.

Dessa biverkningar har också rapporterats för enbart IntronA.

Biverkningarna som sågs vid hepatit C behandling är representativa för de biverkningar som rapporterats då IntronA ges vid andra indikationer, med vissa dosrelaterade öknings av incidensen. Så var till exempel i en studie på högdos adjuvant IntronA behandling hos patienter med melanom incidensen av trötthet, feber, myalgi, neutropeni/anemi, anorexi, illamående och kräkning, diarré, frossa, influensaliknande symtom, depression, alopeci, smakförändring och yrsel högre än i hepatit C studierna. Svårighetsgraden ökade också med högdosterapi (WHO grad 3: 66 % av patienterna och WHO grad 4: 14 % av patienterna) jämfört med den milda till måttliga svårighetsgrad som vanligtvis förknippas med lägre doser. Biverkningarna kontrollerades i de flesta fall med dosjustering.

Kardiovaskulära biverkningar, främst arytmier, verkade mest korrelera med befintlig hjärt-kärlsjukdom och föregående behandling med kardiotoxiska medel (se avsnitt 4.4). Kardiomyopati, som kan vara reversibel vid avbrytande av interferon alfa, har rapporterats i sällsynta fall hos patienter utan tidigare tecken på hjärtsjukdom (se avsnitt 4.4).

Fall av pulmonell arteriell hypertoni (PAH) har rapporterats för produkter innehållande alfa-interferon, särskilt hos patienter med riskfaktorer för PAH (t ex portal hypertoni, hiv-infektion, cirros). Biverkningar rapporterades vid olika tidpunkter, normalt flera månader efter att behandling med alfa-interferon inletts.

Många olika autoimmuna och immunmedierade sjukdomar har rapporterats med alfainterferoner inklusive tyreoidförändringar, systemisk lupus erythematosus, reumatoid artrit (debut eller

förvärrad), idiopatisk och trombotisk trombocytopenia purpura, vaskulit, neuropatier inklusive mononeuropatier (se även avsnitt 4.4).

Kliniskt signifikanta förändringar av laboratorievärden, vanligast förekommande vid doser högre än 10 miljoner IE per dag, inkluderar minskade antal granulocyter, vita blodkroppar och minskade antal trombocyter, sänkt hemoglobin, förhöjda nivåer av alkalisk fosfat, LD, serumkreatinin och serumurea. Måttlig och vanligtvis reversibel pancytopeni har rapporterats. Ökade ALAT/ASAT nivåer har noterats som en avvikelse hos vissa individer utan hepatit och även hos vissa patienter med kronisk hepatit B samtidigt med eliminering av viralt DNAP.

### Barn och ungdomar

#### *Kronisk hepatit C – kombinationsbehandling med ribavirin*

I kliniska studier på 118 barn och ungdomar (3 till 16 år) avbröt 6 % behandlingen på grund av biverkningar. I allmänhet var biverkningsprofilen i den begränsade barn- och ungdomspopulationen som studerades jämförbar med den som observerats hos vuxna, även om det finns en särskild oro i samband med barn avseende tillväxthämning eftersom en minskning av längd-percentil (genomsnittlig percentil minskning med 9 percentiler) och vikt-percentil (genomsnittlig percentil minskning med 13 percentiler) sågs under behandlingen. Under uppföljningsperioden på 5 år efter behandlingen hade barnen en genomsnittlig längd i 44:e percentilen, vilket var under medianen i normalpopulationen och mindre än deras genomsnittliga längd vid baseline (48:e percentilen). Tjugo (21 %) av 97 barn hade en minskning av längdpercentilen på > 15 percentiler, av vilka 10 av de 20 barnen hade en minskning av längdpercentilen på > 30 percentiler från behandlingens början till slutet på uppföljningsperioden (upp till 5 år). Slutlig kroppslängd i vuxen ålder var tillgänglig för 14 av dessa barn och visade att 12 fortsatte att visa minskad kroppslängd, > 15 percentiler, 10 till 12 år efter avslutad behandling. Under kombinationsbehandling i upp till 48 veckor med IntronA och ribavirin sågs tillväxthämning som resulterade i minskad slutlig kroppslängd i vuxen ålder hos vissa patienter. Framförallt var minskningen av längdpercentilen från baseline till slutet av långtidsuppföljningen mest framträdande i åldern före puberteten (se avsnitt 4.4).

Dessutom rapporterades självmordstankar eller självmordsförsök oftare jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % respektive 1 %) under behandlingen och under 6 månader efter behandling. Liksom vuxna patienter upplevde också barn och ungdomar andra psykiatriska symtom (t ex depression, emotionell labilitet och somnolens) (se avsnitt 4.4). Därutöver förekom besvär vid injektionsstället, feber, anorexi, kräkningar och emotionell labilitet oftare hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter. Dosjusteringar krävdes hos 30 % av patienterna, oftast på grund av anemi och neutropeni.

De biverkningar som listas i **tabell 2** grundar sig på erfarenhet från de två kliniska multicenterprövningarna på barn och ungdomar. Inom organsystemen listas biverkningarna under frekvensrubriker enligt följande kategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

<b>Tabell 2</b> Biverkningar som rapporteras som mycket vanliga och vanliga i kliniska prövningar på barn och ungdomar som behandlats med IntronA i kombination med ribavirin	
<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Infektioner och infestationer</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Virusinfektion, faryngit Svampinfektion, bakteriell infektion, lunginfektion, otitis media, tandabscess, herpes simplex, urinvägsinfektion, vaginit, gastroenterit
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b> Vanliga:	Neoplasm (ospecificerad)
<b>Blodet och lymfsystemet</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Anemi, neutropeni Trombocytopeni, lymfadenopati

**Tabell 2** Biverkningar som rapporteras som mycket vanliga och vanliga i kliniska prövningar på barn och ungdomar som behandlats med IntronA i kombination med ribavirin

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Endokrina systemet</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Hypotyroidism <sup>§</sup> Hypertyroidism <sup>§</sup> , virilism
<b>Metabolism och nutrition</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Anorexi Hypertriglyceridemi <sup>§</sup> , hyperurikemi, ökad aptit
<b>Psykiska störningar<sup>§</sup></b> Mycket vanliga: Vanliga:	Depression, emotionell instabilitet, sömnlöshet Självordtänkar, aggressiva reaktioner, förvirring, förändrat beteende, agitation, sömngång, oro, nervositet, sömnrubbningsar, onormala drömmar, apati
<b>Centrala och perifera nervsystemet<sup>§</sup></b> Mycket vanliga: Vanliga:	Huvudvärk, yrsel Hyperkinesi, tremor, dysfoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, försämrad koncentration, somnolens
<b>Ögon</b> Vanliga:	Konjunktivit, ögonsmärta, onormal syn, tårkörtelbesvär
<b>Blodkärl</b> Vanliga:	Vallningar, pallor
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> Vanliga:	Dyspné, takypné, näsblödningar, hosta, nästäppa, irritation i näsan, rinnorré, nysningar
<b>Magtarmkanalen</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Diarré, kräkningar, illamående, buksmärta Munsår, ulcerös stomatit, stomatit, smärta i övre högra kvadranten, dyspepsi, glossit, gastroesofagusreflux, rektala besvär, gastrointestinala besvär, förstoppning, lös avföring, tandvärk, tandbesvär
<b>Lever och gallvägar</b> Vanliga:	Onormal leverfunktion
<b>Hud och subkutan vävnad</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Alopeci, utslag Ljuskänslighetsreaktioner, makulopapulösa utslag, eksem, akne, hudproblem, nagelbesvär, missfärgning av huden, pruritus, torr hud, erytem, blåmärken, ökad svettning
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b> Mycket vanliga:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta
<b>Njurar och urinvägar</b> Vanliga:	Enures, urineringsbesvär, urininkontinens
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b> Vanliga:	<u>Flickor</u> : amenorré, menorrhagi, menstruationsrubbningsar, vaginala besvär <u>Pojkar</u> : testikelsmärta



**Tabell 2** Biverkningar som rapporteras som mycket vanliga och vanliga i kliniska prövningar på barn och ungdomar som behandlats med IntronA i kombination med ribavirin

Organsystem	Biverkningar
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> Mycket vanliga:  Vanliga:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, trötthet, stelhet, feber <sup>§</sup> , influensaliknande symtom <sup>§</sup> , sjukdomskänsla, irritabilitet  Smärta i bröstkorgen, asteni, ödem, smärta vid injektionsstället
<b>Undersökningar</b> Mycket vanliga:	Minskad tillväxttakt (längd och/eller viktninskning för åldern)
<b>Skador och förgiftningar</b> Vanliga:	Hudlaceration

<sup>§</sup>Se avsnitt 4.4

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.](#)

## 4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats som lett till akuta kliniska manifestationer. Som för alla aktiva farmakologiska substanser är det emellertid indicerat med symptomatisk behandling och frekvent övervakning av vitaltecken och noggrann observation av patienten.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: interferon alfa-2b, ATC-kod L03A B05

IntronA är en steril stabil formulering av högt renat interferon alfa-2b producerat med rekombinant-DNA teknik. Rekombinant interferon alfa-2b är ett vattenlösligt protein med en molekylvikt på approximativt 19300 dalton. Det har framställts från en E.coli stam som har en genetiskt ändrad plasmidhybrid innehållande en interferon alfa-2b-gen från humana leukocyter.

Aktiviteten hos IntronA uttrycks som IE, där 1 mg rekombinant interferon alfa-2b protein motsvarar  $2,6 \times 10^8$  IE. Internationella Enheter (IE) bestäms genom att jämföra aktiviteten hos rekombinant interferon alfa-2b med aktiviteten hos den internationella referensberedning av humant leukocyterinterferon som fastställts av Världshälsoorganisationen.

Interferonerna är en familj av små proteinmolekyler med molekylvikter mellan ungefär 15 000 och 21 000 dalton. De produceras och utsöndras av celler som svar på virusinfektioner eller olika syntetiska och biologiska inducerare. Tre huvudklasser av interferoner har identifierats: alfa, beta och gamma. Dessa tre klasser är i sig själva inte homogena och kan innehålla flera olika typer av interferonmolekyler. Mer än 14 genetiska distinkta humana alfainterferoner har identifierats. IntronA har klassificerats som rekombinant interferon alfa-2b.

Interferoner utövar sina cellulära aktiviteter genom att binda till specifika membranreceptorer på cellytan. Humana interferonreceptorer, isolerade från humana lymfoblastoida (Daudi) celler, tycks vara mycket asymmetriska proteiner. De uppvisar selektivitet för humana men inte murina interferoner, vilket tyder på artspecifitet. Studier med andra interferoner har påvisat artspecifitet.

Dock är vissa arter av apor, t.ex. rhesusapor, mottagliga för farmakodynamisk stimulering efter exponering för humana typ 1 interferoner.

Resultaten från ett flertal studier tyder på att när interferon väl bundit till cellmembranet initieras en komplex sekvens av intracellulära förlopp som inkluderar induktion av vissa enzymer. Man antar att denna process åtminstone delvis är ansvarig för de olika cellulära svaren på interferon, vilka inkluderar hämning av virusreplikation i virusinfekterade celler, suppression av cellulär proliferation och sådana immunmodulerande effekter som ökning av makrofagers fagocyterande förmåga och förbättring av lymfocytens specifika cytotoxicitet mot målceller. Vissa av eller alla dessa effekter kan bidra till interferonets terapeutiska effekter.

Rekombinant interferon alfa-2b har uppvisat antiproliferativa effekter i studier med både animala och humana cellkultursystem, såväl som humana tumörxenograft i djur. Det har uppvisat signifikant immunomodulerande aktivitet *in vitro*.

Rekombinant interferon alfa-2b inhiberar även viral replikation *in vitro* och *in vivo*. Även om den exakta antivirala verkningsmekanismen för rekombinant interferon alfa-2b är okänd, förefaller det att förändra värdcellens metabolism. Denna verkan inhiberar virusreplikation eller om replikation inträffar så är de alstrade virionerna oförmögna att komma ut ur cellen.

### Kronisk hepatit B

Nuvarande klinisk erfarenhet hos patienter som behandlas med interferon alfa-2b i 4 till 6 månader tyder på att behandlingen kan eliminera HBV-DNA i serum. En förbättring av leverhistologin har observerats. Hos vuxna patienter med avsaknad av HbeAg och HBV-DNA har en betydlig minskning av morbiditet och mortalitet observerats.

Interferon alfa-2b (6 MIE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka i 6 månader) har givits till barn med kronisk aktiv hepatit B. På grund av ett metodologiskt fel kunde man inte visa på någon effekt. Vidare upplevde barn som behandlades med interferon alfa-2b en minskad tillväxthastighet och vissa fall av depression observerades.

### Kronisk hepatit C hos vuxna patienter

Hos vuxna patienter som får interferon i kombination med ribavirin är det bestående behandlingssvaret 47 %. Överlägsen effekt har visats med kombinationen pegylerat interferon och ribavirin (61 % bestående behandlingssvar uppnåddes i en studie på naiva patienter med en ribavirindos på > 10,6 mg/kg,  $p < 0,01$ ).

IntronA enbart eller i kombination med ribavirin har studerats i fyra randomiserade kliniska fas III studier med 2 552 patienter med kronisk hepatit C som tidigare inte behandlats med interferoner (interferonnaiva patienter). Studierna jämförde effekten av enbart IntronA eller i kombination med ribavirin. Effekten definierades som bestående virologiskt svar 6 månader efter avslutad behandling. Patienter aktuella för dessa studier hade kronisk hepatit C som faststälts genom ett positivt HCV-RNA polymeraskedjereaktionstest (PCR) (> 100 kopior/ml), en leverbiopsi som överensstämde med en histologisk diagnos av kronisk hepatit utan någon annan känd orsak till kronisk hepatit och ett avvikande ALAT i serum.

IntronA gavs i en dos av 3 MIE 3 gånger per vecka som monoterapi eller i kombination med ribavirin. Majoriteten av patienterna i dessa kliniska studier behandlades i ett år. Alla patienter följdes upp i ytterligare 6 månader efter det att behandlingen avslutats för att bestämma bestående virologiskt svar. Bestående virologiskt svar hos behandlingsgrupperna behandlade i ett år med IntronA enbart eller i kombination med ribavirin (från två studier) visas i **tabell 3**.

Samtidig behandling med IntronA och ribavirin gav en minst tvåfaldig ökning av effekten av IntronA vid behandling av kronisk hepatit C hos patienter som tidigare inte behandlats. HCV genotyp och virusmängd före behandling är prognostiska faktorer och det är känt att de påverkar behandlingssvaret. Det ökade behandlingssvaret för kombinationen av IntronA + ribavirin, jämfört med IntronA enbart, upprätthålls i alla subgrupper. Den relativa fördelen av kombinationsbehandlingen med IntronA +

ribavirin är särskilt betydelsefull hos den mest svårbehandlade subgruppen av patienter (genotyp 1 och hög virusmängd) (**tabell 3**).

Behandlingssvaret i dessa studier ökade med följsamheten (compliance). Oavsett genotyp hade patienter som fick IntronA i kombination med ribavirin och fick  $\geq 80\%$  av sin behandling ett högre bestående svar 6 månader efter 1 års behandling än de som fick  $< 80\%$  av sin behandling (56 % vs 32 % i studie C/I98-580).

<b>Tabell 3</b> Bestående virologiskt svar med IntronA + ribavirin (ett års behandling) med avseende på genotyp och virusmängd			
<b>HCV Genotyp</b>	<b>I N=503 C95-132/I95-143</b>	<b>I/R N=505 C95-132/I95-143</b>	<b>I/R N=505 C/I98-580</b>
<b>Alla Genotyper</b>	<b>16 %</b>	<b>41 %</b>	<b>47 %</b>
<b>Genotyp 1</b>	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 $\leq 2$ miljoner kopior/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 $> 2$ miljoner kopior/ml	3 %	27 %	29 %
<b>Genotyp 2/3</b>	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MIE 3 gånger per vecka)

I/R IntronA (3 MIE 3 gånger per vecka) + ribavirin (1 000/1 200 mg/dag)

#### *Patienter med samtidig HCV/hiv-infektion*

Två studier har genomförts hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion. I båda studierna, var det totalt sett mindre sannolikt att de patienter som fick IntronA plus ribavirin svarade än de som fick pegylerat interferon alfa-2b med ribavirin. Behandlingssvaren i båda studierna presenteras i **tabell 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiserad multicenterstudie med 412 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{vecka}$ ) plus ribavirin (800 mg/dag) eller IntronA (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800 mg/dag) under 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader. Studie 2 (P02080) var en randomiserad singelcenterstudie med 95 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (100 eller 150  $\mu\text{g}/\text{vecka}$  baserat på vikt) plus ribavirin (800-1 200 mg/dag baserat på vikt) eller IntronA (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800-1 200 mg/dag baserat på vikt). Behandlingstiden var 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader med undantag för patienter infekterade med genotyp 2 eller 3 och virusmängd  $< 800\,000$  IE/ml (Amplicor) som behandlades i 24 veckor med en 6 månaders uppföljningsperiod.

<b>Tabell 4</b> Bestående virologiskt behandlingssvar baserat på genotyp efter behandling med IntronA i kombination med ribavirin jämfört med pegylerat interferon alfa-2b i kombination med ribavirin hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion						
	Studie 1 <sup>1</sup>			Studie 2 <sup>2</sup>		
	Pegylerat interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka) + ribavirin (800 mg)	IntronA (3 MIE 3 ggr/vecka) + ribavirin (800 mg)	p-värde <sup>a</sup>	Pegylerat interferon alfa-2b (100 or 150 <sup>c</sup> µg/vecka) + ribavirin (800-1 200 mg) <sup>d</sup>	IntronA (3 MIE 3 ggr/vecka) + ribavirin (800-1 200 mg) <sup>d</sup>	p-värde <sup>b</sup>
Alla	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIE = miljoner internationella enheter; TIW = tre gånger i veckan.

a: p-värde baserat på Cochran-Mantel Haenszels chi-två-test.

b: p-värde baserat på chi-två-test.

c: patienter < 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 100 µg/vecka och patienter ≥ 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 150 µg/vecka.

d: ribavirindosen var 800 mg för patienter < 60 kg, 1 000 mg för patienter 60–75 kg, och 1 200 mg för patienter > 75 kg.

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

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

#### Patienter med relaps

Totalt 345 patienter som fått relaps efter interferon alfa behandling behandlades i två kliniska studier med IntronA monoterapi eller i kombination med ribavirin. Hos dessa patienter ökade effektiviteten 10 gånger då ribavirin adderades till IntronA behandlingen jämfört med IntronA enbart vid behandling av kronisk hepatit C (48,6 % vs 4,7 %). Denna ökning av effektiviteten inkluderade förlust av HCV (< 100 kopior/ml med PCR), förbättring av leverinflammationen och normalisering av ALAT och kvarstod 6 månader efter behandlingen avslutats.

#### Effektdata från långtidsbehandling

I en stor studie togs 1 071 patienter in efter behandling i en tidigare studie med icke-peglyerat interferon alfa-2b eller icke-peglyerat interferon alfa-2b/ribavirin för att, baserat på kliniska resultat, undersöka varaktigheten av virologiskt svar samt utvärdera betydelsen av fortsatt virusfrihet.

462 patienter fullföljde åtminstone 5 års långtidsuppföljning och endast 12 av 492 patienter med bestående svar fick relaps under denna studie.

Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt bestående svar över 5 år för alla patienter är 97 % (95 %, 99 %).

Bestående virologiskt svar efter behandling av kronisk HCV med icke-peglyerat interferon alfa-2b (med eller utan ribavirin) resulterar i långtids-eliminering av viruset vilket medför resolution av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Detta omöjliggör emellertid inte förekomst av leverkomplikationer hos patienter med cirros (inklusive leverkarcinom).

#### Kronisk hepatit C hos barn och ungdomar

Tre kliniska studier har genomförts på barn och ungdomar; två med standardinterferon och ribavirin och en med pegylerat interferon och ribavirin. Patienter som fick IntronA plus ribavirin svarade sämre på behandlingen än patienter som fick pegylerat interferon alfa-2b och ribavirin.

Barn och ungdomar mellan 3 och 16 år med kompenserad kronisk hepatit C och detekterbart HCV-RNA (fastställt av ett centralt laboratorium som använder ett forskningsbaserat RT-PCR test)

inkluderades i två multicenterstudier och behandlades med IntronA 3 MIE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka plus ribavirin 15 mg/kg per dag under 1 år följt av 6 månaders uppföljning efter behandlingen. Totalt inkluderades 118 patienter: 57 % pojkar, 80 % med kaukasiskt ursprung och 78 % med genotyp 1 och 64 % ≤ 12 år. Studien omfattade huvudsakligen barn med mild till måttlig hepatit C. I de två multicenterprövningarna var bestående virologiskt svar hos barn och ungdomar jämförbart med det hos vuxna. Eftersom data saknas i dessa två multicenterprövningar för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av risken för svåra biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med ribavirin och interferon alfa-2b nogra göras för denna patientgrupp (se avsnitten 4.1, 4.4 och 4.8).

Studieresultaten är summerade i **tabell 5**.

<b>Tabell 5</b>	Bestående virologiskt svar hos tidigare obehandlade barn och ungdomar
	<b>IntronA 3 MIE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka + ribavirin 15 mg/kg/dag</b>
Respons, totalt <sup>a</sup> (n=118)	54 (46%)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36%)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

\*Antal (%) patienter

<sup>a</sup>Definierat som HCV-RNA under gränsen för detekterbarhet genom användning av ett forskningsbaserat RT-PCR-test efter behandlingens slut och under uppföljningsperioden

#### Långtidseffekt

En fem år lång observationsstudie inkluderade 97 barn med kronisk hepatit C efter behandling i multicenterstudierna med standardinterferon. Sjuutio procent (68/97) av alla inkluderade individer fullföljde denna studie av vilka 75 % (42/56) hade ett bestående svar. Syftet med studien var att årligen utvärdera det bestående virologiska svaret och bedöma betydelsen av fortsatt virusfrihet på det kliniska resultatet för patienter som hade bestående virusfrihet efter 24 veckor av 48-veckorsbehandlingen med interferon alfa-2b och ribavirin efter avslutad behandling. Alla utom ett av barnen hade fortsatt bestående virusfrihet under långtidsuppföljningen efter fullföljd behandling med interferon alfa-2b plus ribavirin. Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt bestående svar efter 5 år är 98 % [95 % KI: 95 %, 100 %] för barn som behandlats med interferon alfa-2b och ribavirin. Dessutom behöll 98 % (51/52) med normala ALAT-nivåer vid uppföljningsvecka 24 normala ALAT-nivåer vid det sista besöket.

Bestående virusfrihet efter behandling av kronisk HCV med icke-pegylet interferon alfa-2b tillsammans med ribavirin resulterar i långtidseliminering av virus vilket medför utläkning av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Det utesluter emellertid inte att leverkomplikationer kan förekomma hos patienter med cirros (inklusive levercancer).

#### Resultat från kliniska studier med pegylet interferon alfa-2b och ribavirin

Barn och ungdomar från 3 till 17 år med kompenserad kronisk hepatit C och påvisbart HCV-RNA behandlades i en multicenterprövning med peginterferon alfa-2b 60 µg/m<sup>2</sup> en gång i veckan plus ribavirin 15 mg/kg dagligen under 24 eller 48 veckor, beroende på HCV-genotyp och utgångsvärdet för virusmängd. Alla patienter följdes upp 24 veckor efter behandling. Totalt behandlades 107 patienter varav 52 % flickor, 89 % med kaukasiskt ursprung, 67 % med HCV-genotyp 1 och 63 % < 12 år. Den inkluderade populationen bestod i huvudsak av barn med mild till måttlig hepatit C. Eftersom data saknas för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av den potentiella risken för biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med peginterferon alfa-2b med ribavirin nogra göras för denna patientgrupp (se avsnitt 4.4 i produktresuméerna för peginterferon alfa-2b och ribavirin). Studieresultaten är sammanfattade i **tabell 6**.

**Tabell 6.** Bestående virologiskt svar ( $n^{a,b}$  (%)) hos tidigare obehandlade barn och ungdomar efter genotyp och behandlingsduration – alla försökspersoner  
n=107

	24 veckor	48 veckor
Alla genotyper	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Svar på behandling definierades som ej påvisbart HCV-RNA 24 veckor efter behandling, nedre detektionsgräns = 125 IE/ml.

b: n = antal patienter som svarat på behandlingen/antal försökspersoner med angiven genotyp och tilldelad behandlingsduration.

c: Patienter med genotyp 3 och låg virusmängd (< 600 000 IE/ml) gavs 24 veckors behandling medan de med genotyp 3 och hög virusmängd ( $\geq$  600 000 IE/ml) gavs 48 veckors behandling.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos IntronA studerades hos friska frivilliga efter engångsdoser på dels 5 miljoner IE/m<sup>2</sup> eller 10 miljoner IE/m<sup>2</sup> givna subkutan och dels 5 miljoner IE/m<sup>2</sup> givet intramuskulärt och som en intravenös infusion under 30 minuter. De genomsnittliga interferonkoncentrationerna i serum efter subkutan och intramuskulär injektion var jämförbara.  $C_{max}$  uppnåddes tre till 12 timmar efter den lägre dosen och sex till åtta timmar efter den högre dosen. Halveringstiden för eliminering efter interferoninjektionerna var ungefär två till tre timmar respektive sex till sju timmar. Serumnivåerna var under den detekterbara gränsen 16 respektive 24 timmar efter injektionen. Både subkutan och intramuskulär administrering resulterade i en biotillgänglighet på över 100 %.

Efter intravenös administrering nådde interferonnivåerna i serum sina högsta värden (135 till 273 IE/ml) vid slutet av infusionen, sjönk sedan något snabbare än efter subkutan eller intramuskulär läkemedelsadministrering och var ej detekterbara fyra timmar efter infusionen. Halveringstiden för elimineringen var ungefär två timmar.

Urinnivåerna av interferon var under detektionsgränsen för var och en av de tre administreringsvägarna.

Analys av interferon-neutraliserande faktorer genomfördes på serumprover från patienter som fick IntronA i kliniska studier monitorerade av Schering-Plough. Interferon-neutraliserande faktorer är antikroppar som neutraliserar den antivirala aktiviteten hos interferon. Den kliniska incidensen av neutraliserande faktorer som uppkommer hos systemiskt behandlade cancerpatienter är 2,9 % och hos hepatitpatienter 6,2 %. Detekterbara titrar var låga i nästan samtliga fall och har inte regelmässigt associerats med förlust av svar eller något annat autoimmunt fenomen. Hos patienter med hepatit observerades ingen förlust av svar, antagligen på grund av de låga titrarna.

### *Barn och ungdomar*

Farmakokinetiska egenskaper vid upprepad dosering av IntronA injektion och ribavirin kapslar hos barn och ungdomar mellan 5 och 16 år med kronisk hepatit C framgår av **tabell 7**. Farmakokinetiken för IntronA och ribavirin (dosnormaliserade) är jämförbar mellan vuxna och barn eller ungdomar.

**Tabell 7** Medelvärde (% CV) av farmakokinetiska parametrar vid upprepad dosering av IntronA och ribavirin kapslar givna till barn eller ungdomar med kronisk hepatit C

Parameter	Ribavirin 15 mg/kg/dag som 2 uppdelade doser (n = 17)	IntronA 3 MIE/m <sup>2</sup> 3 gånger i veckan (n = 54)
T <sub>max</sub> (tim)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Skenbar clearance l/tim/kg	0,27 (27)	Ej utfört

\*AUC<sub>12</sub> (ng.tim/ml) för ribavirin: AUC<sub>0-24</sub> (IE.tim/ml) för IntronA

#### Överföring till sädesvätska

Överföring av ribavirin till sädesvätska har studerats. Koncentration av ribavirin i sädesvätska är cirka två gånger högre än i serum. Dock har systemisk exponering av en kvinnlig partner, efter samlag med en behandlad patient, beräknats och den förblir ytterst begränsad jämfört med terapeutisk plasmakoncentration av ribavirin.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Även om interferon allmänt anses vara artspecifikt, genomfördes toxikologiska djurstudier. Injektioner av humant rekombinant interferon alfa-2b under upp till 3 månader har inte visat några tecken på toxicitet hos mus, råtta eller kanin. Daglig dosering till cynomolgusapa med 20 x 10<sup>6</sup> IE/kg/dag i tre månader gav ingen anmärkningsvärd toxicitet. Toxicitet sågs hos apa som fick 100 x 10<sup>6</sup> IE/kg/dag i tre månader.

I studier med interferon hos icke humana primater har en onormal menstruationscykel observerats (se avsnitt 4.4).

Resultaten från djurreproduktionsstudier tyder på att rekombinant interferon alfa-2b inte var teratogent hos råtta eller kanin och inte heller hade någon ogynnsam effekt på graviditet, fosterutveckling eller reproduktiv kapacitet hos avkomman till de behandlade råttorna. Interferon alfa-2b har visat sig ha abortframkallande effekter hos *Macaca mulatta* (rhesusapor) vid 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m<sup>2</sup>. Aborter observerades i alla dosgrupper (7,5 miljoner, 15 miljoner och 30 miljoner IE/kg) och var statistiskt signifikanta jämfört med kontrollgrupper i de medelhöga och höga dosgrupperna (motsvarande 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m<sup>2</sup>). Höga doser av andra former av alfa- och betainterferon har visat sig ge dosrelaterade anovulatoriska och abortframkallande effekter på rhesusapor.

Mutagenicitetsstudier med interferon alfa-2b avslöjade inte några ogynnsamma effekter.

#### IntronA plus ribavirin

Inga studier har utförts på juvenila djur med interferon alfa-2b för att undersöka effekten av behandling på tillväxt, utveckling, sexuell mognad och beteende. Prekliniska juvenila toxicitetsresultat visade på en obetydlig, dosrelaterad minskning av den totala tillväxten hos neonatala råttor som gavs ribavirin (se avsnitt 5.3 i produktresumén för Rebetol om IntronA kommer att administreras i kombination med ribavirin).

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfritt dinatriumfosfat  
Natriumdivätefosfatmonohydrat  
Natriumedetat

Natriumklorid  
M-kresol  
Polysorbat 80  
Vatten för injektionsvätskor

## 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

## 6.3 Hållbarhet

18 månader.

Under transport kan injektionsvätskan, inom dess hållbarhetstid, förvaras vid eller under 25°C upp till sju dagar före användning. IntronA kan ställas tillbaka i kylskåp när som helst under denna sju-dagars period. Om läkemedlet inte används under denna sju-dagars period, kan det inte ställas tillbaka i kylskåpet för en ny förvaringsperiod utan måste kasseras.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet, se avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml lösning (motsvarande 10 miljoner IE) förpackad i en injektionsflaska för engångsbruk (typ I glas) med en propp av halobutylgummi i en förslutning av aluminium med en hätta av polypropylen.

IntronA tillhandahålls som:

- Förpackning om 1 injektionsflaska
- Förpackning om 1 injektionsflaska, 1 injektionsspruta (2 ml), 1 injektionsnål och 1 rengöringsservett
- Förpackning om 6 injektionsflaskor, 6 injektionssprutor (2 ml), 6 injektionsnålar och 6 rengöringsservetter
- Förpackning om 12 injektionsflaskor, 12 injektionssprutor (2 ml), 12 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.

IntronA injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning, kan injiceras direkt efter uttagande av den tillämpliga dosen från injektionsflaskan med en steril injektionsspruta.

Detaljerade instruktioner för subkutan användning av produkten finns i bipacksedeln (se ”Hur man själv injicerar IntronA”).

Beredning av IntronA för intravenös infusion: Infusionen ska beredas omedelbart före användning. Valfri storlek på injektionsflaskan kan användas för att mäta den beräknade dosen. Den slutliga dosen av interferon i natriumklorid infusionsvätska får emellertid inte understiga 0,3 miljoner IE/ml. Den tillämpliga dosen av IntronA dras ut ur injektionsflaskan(orna) och sättes till 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska i en PVC-påse eller glasflaska för intravenös användning och ges under 20 minuter.

**Inga andra läkemedel får infunderas samtidigt med IntronA.**



Som för alla parenterala läkemedel gäller det att före administrering kontrollera IntronA injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning med avseende på partiklar och missfärgning. Lösningen ska vara klar och färglös.

Ej använt läkemedel ska kasseras enligt gällande anvisningar efter att dosen dragits upp.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 9 mars 2000  
Datum för den senaste förnyelsen: 9 mars 2010

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## 1. LÄKEMEDELTS NAMN

IntronA 18 miljoner IE/3 ml injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska IntronA, injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning, innehåller 18 miljoner IE rekombinant interferon alfa-2b tillverkat i *E.coli* genom rekombinant DNA-teknologi i 3 ml vätska.

En ml lösning innehåller 6 miljoner IE interferon alfa-2b.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning.  
Klar och färglös lösning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Kronisk hepatit B

Behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit B med tecken på hepatit B virusreplikation (närvaro av DNA från hepatit B-virus (HBV-DNA) och hepatit B-antigen (HbeAg)), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och histologiskt verifierad aktiv leverinflammation och/eller fibros.

#### Kronisk hepatit C

Innan behandling med IntronA påbörjas bör resultat från kliniska studier beaktas där IntronA jämförts med pegylerat interferon (se avsnitt 5.1).

#### *Vuxna patienter*

IntronA är indicerad för behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit C som har förhöjda transaminaser utan leverdekomensation och som är positiva för hepatit C-virus RNA (HCV-RNA) (se avsnitt 4.4).

Bästa sättet att använda IntronA vid denna indikation är i kombination med ribavirin.

#### *Barn 3 år och äldre och ungdomar*

IntronA är indicerat att användas i kombination med ribavirin, för behandling av barn 3 år och äldre och ungdomar, med icke tidigare behandlad kronisk hepatit C, utan dekompenenserad leverfunktion och som är positiva för HCV-RNA.

När beslut fattas om att inte skjuta upp behandlingen tills patienten är vuxen är det viktigt att beakta att kombinationsbehandlingen orsakade en tillväxthämning som resulterade i minskad slutlig kroppslängd i vuxen ålder hos vissa patienter. Beslutet att behandla ska fattas från fall till fall (se avsnitt 4.4).

#### Hårcellsleukemi

Behandling av patienter med hårcellsleukemi.

## Kronisk myeloisk leukemi

### *Monoterapi*

Behandling av vuxna patienter med kronisk myeloisk leukemi som är positiv med avseende på Philadelphia kromosom eller bcr/abl translokation.

Klinisk erfarenhet tyder på att ett måttligt/uttalat hematologiskt och cytogenetiskt svar kan uppnås hos majoriteten av de behandlade patienterna. Ett uttalat cytogenetiskt svar är definierat som < 34 % Ph<sup>+</sup> leukemiceller i benmärgen, medan ett måttligt svar är ≥ 34 % men < 90 % Ph<sup>+</sup> celler i benmärgen.

### *Kombinationsbehandling*

Kombinationen av interferon alfa-2b och cytarabin (Ara-C) given under de första 12 månaderna av behandlingen har visat sig signifikant öka andelen uttalade cytogenetiska svar samt signifikant förlänga den totala överlevnaden vid 3 år jämfört med behandling med enbart interferon alfa-2b.

## Multipelt myelom

Som underhållsbehandling hos patienter som uppnått objektiv remission (mer än 50 % minskning av myelomprotein) efter inledande induktionskemoterapi.

Nuvarande klinisk erfarenhet tyder på att underhållsbehandling med interferon alfa-2b förlänger platafasen. Effekter på total överlevnad har emellertid inte kunnat visas på ett konklusivt sätt.

## Follikulärt lymfom

Adjuvant behandling av follikulära lymfom med stor tumörbörda i kombination med lämplig inledande kemoterapi, såsom CHOP-liknande behandlingsregimer. Stor tumörbörda innebär att minst ett av följande kriterier uppfylls: bulkig tumörmassa (> 7 cm), engagemang av tre eller fler nodala områden (vardera > 3 cm), systemiska symtom (viktminskning > 10 %, feber > 38°C under mer än 8 dagar eller nattliga svettningar), splenomegali nedanför naveln, större organobstruktion eller kompressionssyndrom, orbitalt eller epiduralt engagemang, serös utgjutning eller leukemi.

## Carcinoid tumör

Behandling av carcinoider med metastaser i lymfkörtlar eller lever och med "carcinoidsyndrom".

## Malignt melanom

Som adjuvant behandling av patienter som är sjukdomsfria efter kirurgi men som har hög risk för systemisk relaps t ex patienter med primära eller recidiverande (kliniska eller patologiska) lymfkörtelengagemang.

## **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandlingen ska initieras av en läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Lämplig beredningsform och styrka måste väljas.

Om biverkningar uppkommer under behandling med IntronA för någon indikation ska dosen justeras eller behandlingen tillfälligt avbrytas tills biverkningarna avklingar. Om intolerans kvarstår eller återkommer efter adekvat dosjustering, eller om sjukdomen progredierar, ska behandlingen med IntronA avbrytas. Efter läkarens omdöme kan patienten själv injicera underhållsdoserna subkutant.

## Kronisk hepatit B

Den rekommenderade dosen ligger inom intervallet 5 till 10 miljoner IE givet subkutant tre gånger i veckan (varannan dag) under en period på 4 till 6 månader.

Den givna dosen ska reduceras med 50 % om hematologiska rubbningar uppstår (vita blodkroppar < 1 500/mm<sup>3</sup>, granulocyter < 1 000/mm<sup>3</sup>, trombocyter < 100 000/mm<sup>3</sup>). Behandlingen ska avbrytas vid fall av svår leukopeni (< 1 200/mm<sup>3</sup>), svår neutropeni (< 750/mm<sup>3</sup>) eller svår trombocytopeni (< 70 000/mm<sup>3</sup>).

För alla patienter gäller att om ingen förbättring av HBV-DNA i serum observeras efter tre till fyra månaders behandling (vid den maximalt tolererade dosen) ska behandlingen med IntronA avbrytas.

### Kronisk hepatit C

#### *Vuxna*

IntronA ges subkutant i en dos på 3 miljoner IE tre gånger per vecka (varannan dag) till vuxna patienter oavsett om det ges som monoterapi eller i kombination med ribavirin.

#### *Barn som är 3 år och äldre och ungdomar*

IntronA 3 MIE/m<sup>2</sup> ges subkutant 3 gånger per vecka (varannan dag) i kombination med ribavirin kapslar eller oral lösning som ges peroralt i två fördelade doser per dag samtidigt med föda (morgon och kväll).

(Se produktresumén för ribavirin kapslar för dosering av ribavirin kapslar och riktlinjer för dosjustering av kombinationsbehandlingen. För barn som väger < 47 kg eller som inte kan svälja kapslar, se produktresumén för ribavirin oral lösning.)

#### *Patienter med virologisk relaps efter tidigare interferonbehandling (relapspatienter) (vuxna)*

IntronA ges i kombination med ribavirin. Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 6 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienter behandlas med IntronA i kombination med ribavirin under 6 månader.

#### *Tidigare obehandlade patienter (vuxna)*

Effekten av IntronA förstärks när det ges i kombination med ribavirin. Enbart IntronA ska huvudsakligen ges när det föreligger intolerans eller kontraindikation mot ribavirin.

#### *- IntronA i kombination med ribavirin*

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 12 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienterna behandlas med IntronA i kombination med ribavirin under minst 6 månader.

Behandlingen bör fortgå i ytterligare 6 månader (dvs. totalt 12 månader) hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA vid 6 månader och som har virus genotyp 1 (som fastställts i ett test före behandlingen) och hög virusmängd före behandling.

Andra negativa prognostiska faktorer (ålder > 40 år, manligt kön, bridging fibros) bör tas i beaktande inför ställningstagande till att förlänga behandlingen till 12 månader.

I kliniska studier, hade patienter som inte uppvisade ett virologiskt svar efter 6 månaders behandling (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen) inte något bestående virologiskt svar (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen sex månader efter att behandlingen avslutats).

#### *- Enbart IntronA*

Den optimala durationen av behandlingen med IntronA är inte fastställd ännu, men en behandling på mellan 12 och 18 månader är tillrädlig.

Det rekommenderas att patienterna behandlas med enbart IntronA under minst 3 till 4 månader, varefter HCV-RNA-status bör fastställas. Behandlingen bör fortgå hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA.

#### *Tidigare obehandlade patienter (barn och ungdomar)*

Effekten och säkerheten av IntronA i kombination med ribavirin har studerats hos barn och ungdomar som tidigare inte har behandlats för kronisk hepatit C.

#### Behandlingslängd hos barn och ungdomar

- **Genotyp 1:** Den rekommenderade behandlingsdurationen är ett år. Det är högst osannolikt att patienter som inte uppvisar ett virologiskt svar efter 12 veckor behåller ett virologiskt svar

(negativt prediktivt värde 96 %). Därför rekommenderas det att behandlingen avbryts hos barn och ungdomar som fått kombinationsbehandling med IntronA och ribavirin, om deras HCV-RNA vid vecka 12 sjunkit  $< 2 \log_{10}$  jämfört med före behandling, eller om de har påvisbart HCV-RNA efter 24 veckors behandling.

- Genotyp 2/3: Den rekommenderade behandlingens duration är 24 veckor.

#### Hårcellsleukemi

Den rekommenderade dosen är 2 miljoner IE/m<sup>2</sup>, givet subkutant tre gånger per vecka (varannan dag) för både splenektomerade och icke-splenektomerade patienter. För de flesta patienter med hårcellsleukemi, sker en normalisering av en eller flera hematologiska parametrar inom en till två månaders behandling med IntronA. En förbättring av alla tre hematologiska parametrarna (granulocytantal, trombocytantal och hemoglobinnivå) kan kräva sex månader eller mer. Denna regimen ska upprätthållas såvida inte sjukdomen progredierar snabbt eller allvarlig intolerans uppkommer.

#### Kronisk myeloisk leukemi

Den rekommenderade dosen av IntronA är 4 till 5 miljoner IE/m<sup>2</sup> dagligen givet subkutant. Vissa patienter har visat sig ha nytta av IntronA 5 miljoner IE/m<sup>2</sup> dagligen givet subkutant i kombination med cytarabin (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> dagligen givet subkutant i 10 dagar per månad (upp till en maximal daglig dos på 40 mg). När antalet vita blodkroppar är under kontroll, ges den maximalt tolererade dosen IntronA (4 till 5 miljoner IE/m<sup>2</sup> dagligen) för att bibehålla hematologisk remission.

Behandlingen med IntronA ska avbrytas efter 8 till 12 veckors behandling, om man inte har erhållit minst en partiell hematologisk remission eller en kliniskt betydelsefull cytoreduktion.

#### Multipelt myelom

##### *Underhållsbehandling*

Hos patienter som är i platåfasen (mer än 50 % reduktion av myelomprotein) efter inledande induktionskemoterapi, kan interferon alfa-2b ges subkutant som monoterapi i en dos på 3 miljoner IE/m<sup>2</sup> tre gånger per vecka (varannan dag).

#### Follikulärt lymfom

Adjuvant till kemoterapi kan interferon alfa-2b ges subkutant i en dos av 5 miljoner IE tre gånger per vecka (varannan dag) under 18 månader. CHOP-liknande behandlingsregimer tillråds, men klinisk erfarenhet är begränsad till CHVP (kombination av doxorubicin, cyklofosamid, teniposid och prednisolon).

#### Carcinoid tumör

Den vanliga dosen är 5 miljoner IE (3 till 9 miljoner IE) givet subkutant tre gånger per vecka (varannan dag). Patienter med framskriden sjukdom kan behöva en daglig dos på 5 miljoner IE. Behandlingen bör temporärt avbrytas under och efter kirurgi. Behandlingen kan fortsätta så länge patienten svarar på behandling med interferon alfa-2b.

#### Malignt melanom

Som induktionsbehandling ges interferon alfa-2b intravenöst i en dos på 20 miljoner IE/m<sup>2</sup> dagligen, fem dagar per vecka under en fyraveckorsperiod. Den beräknade dosen interferon alfa-2b tillsättes till natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska och ges som en 20-minuters infusion (se avsnitt 6.6). Den rekommenderade dosen vid underhållsbehandling är 10 miljoner IE/m<sup>2</sup> givet subkutant tre dagar per vecka (varannan dag) under 48 veckor.

Om allvarliga biverkningar uppkommer under behandling med interferon alfa-2b, speciellt om granulocyterna sjunker till  $< 500/\text{mm}^3$  eller alaninaminotransferas/aspartataminotransferas (ALAT/ASAT) stiger till  $> 5$  gånger den övre normalgränsen, ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills biverkningarna avklingar. Behandlingen med interferon alfa-2b ska återinsättas med 50 % av tidigare dos. Om intolerans kvarstår efter dosjustering eller om granulocyterna sjunker under  $< 250/\text{mm}^3$  eller om ALAT/ASAT stiger till  $> 10$  gånger den övre normalgränsen, ska behandlingen med interferon alfa-2b avbrytas.

Även om den optimala (lägsta) dosen för maximal klinisk effekt är okänd ska patienter behandlas med den rekommenderade dosen med dosreduktion vid toxicitet som beskrivits.

IntronA kan administreras genom att använda injektionssprutor av antingen steriliserat glas eller plast för engångsbruk.

#### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tidigare svår befintlig hjärtsjukdom, t ex instabil kronisk hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt, allvarliga arytmijsjukdomar.
- Gravt nedsatt njur- eller leverfunktion, inklusive den orsakad av metastaser.
- Epilepsi och/eller nedsatt funktion av centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.4).
- Kronisk hepatit med dekompenenserad levercirros.
- Kronisk hepatit hos patienter som behandlas eller nyligen har behandlats med immunosuppressiva läkemedel, med undantag för utsättande av korttidskortikosteroider.
- Autoimmun hepatit eller autoimmun sjukdom i anamnesen; immunosupprimerade transplanterade patienter.
- Befintlig tyreoidasjukdom, såvida den inte kan kontrolleras med konventionell behandling.
- Kombination av IntronA med telbivudin.

#### *Barn och ungdomar*

- Pågående eller tidigare allvarligt psykiatriskt tillstånd, särskilt allvarlig depression, självmordstankar eller självmordsförsök.

#### *Kombinationsbehandling med ribavirin*

Se även produktresumén för ribavirin om IntronA ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### **Psykiska störningar och centrala nervsystemet (CNS)**

Allvarliga CNS-effekter, särskilt depression, självmordstankar och självmordsförsök har observerats hos vissa patienter under behandling med IntronA och även efter avslutad behandling, huvudsakligen under uppföljningsperioden på 6 månader. Hos barn och ungdomar som behandlades med IntronA i kombination med ribavirin rapporterades självmordstankar och självmordsförsök mer frekvent jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % mot 1 %) under behandling och under den 6 månader långa uppföljningsperioden efter behandling. Precis som hos vuxna patienter fick barn och ungdomar andra psykiska biverkningar (t ex depression, emotionell labilitet och somnolens). Andra CNS-effekter inklusive aggressivt beteende (ibland riktat mot andra såsom tankar på mord), bipolära sjukdomar, maniska tillstånd, förvirring och mentala förändringar har observerats med alfa-interferoner. Patienterna ska noggrant följas avseende tecken eller symtom på psykiatrisk sjukdom. Om sådana symtom uppstår måste den potentiella allvarlighetsgraden med dessa biverkningar beaktas av den förskrivande läkaren och behovet av adekvat behandling ska övervägas. Om de psykiatriska symtomen kvarstår eller förvärras, eller suicidala eller homicidala tankar identifieras rekommenderas att behandlingen med IntronA avbryts och att patienten följs upp med lämplig psykiatrisk intervention.

##### *Patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd:*

Om behandling med interferon alfa-2b anses nödvändig hos vuxna patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd, ska den enbart inledas efter att en lämplig individualiserad diagnostik och terapeutiskt omhändertagande av det psykiatriska tillståndet har säkerställts. Användning av interferon alfa-2b hos barn och ungdomar med pågående eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

##### *Patienter med missbruk:*

HCV-infekterade patienter som samtidigt har missbruk (alkohol, cannabis etc) har en ökad risk att utveckla psykiatriska symtom eller försämring av redan existerande psykiatrisk sjukdom vid

behandling med alfainterferon. Om behandling med alfainterferon bedöms vara nödvändig hos dessa patienter, bör förekomst av psykiatriska komorbiditeter och potentialen för annat missbruk utvärderas noggrant och vara adekvat kontrollerad innan behandlingen initieras. Vid behov bör man överväga ett multidisciplinärt angreppssätt, inkluderande psykiatri- eller missbruksspecialist, för att utvärdera, behandla och följa upp patienten. Patienter bör följas noggrant under och även efter avslutad behandling. Tidig intervention mot återfall eller utvecklande av psykiatriska symtom och missbruk rekommenderas.

### **Barn och ungdomar: Tillväxt och utveckling (kronisk hepatit C)**

Under interferonbehandlingen (standard och pegylerat) i kombination med ribavirin som varade i upp till 48 veckor hos patienter från 3 till och med 17 år, var viktminskning och tillväxthämning vanligt (se avsnitt 4.8 och 5.1). Långtidsdata för barn som behandlats med kombinationen standardinterferon/ribavirin tyder också på en väsentlig tillväxthämning (> 15 percentilers minskning av längdpercentilen jämfört med baseline) hos 21 % (n=20) av barnen trots att de varit utan behandling i mer än 5 år. Slutlig kroppslängd i vuxen ålder var tillgänglig för 14 av dessa barn och visade att 12 fortsatte att visa minskad kroppslängd, > 15 percentiler, 10 till 12 år efter avslutad behandling.

#### *Bedömning fall för fall av nytta/risk hos barn*

Den förväntade nyttan av behandlingen ska noga vägas mot de säkerhetsfynd som gjorts hos barn och ungdomar i de kliniska studierna (se avsnitt 4.8 och 5.1).

- Det är viktigt att beakta att kombinationsbehandlingen orsakar tillväxthämning som resulterade i minskad slutlig kroppslängd i vuxen ålder hos vissa patienter.
- Risken ska vägas mot sjukdomsbilden hos barnet, såsom tecken på progredierande sjukdom (i synnerhet fibros), samtida sjukdomar som kan påverka sjukdomsförloppet negativt (såsom samtidig hivinfektion), liksom faktorer som är prognostiska för respons (HCV-genotyp och virusmängd).

När det är möjligt ska barnet behandlas efter den pubertala tillväxtpuckeln, för att minska risken för tillväxthämning. Det finns inga data avseende långtidseffekter på sexuell mognad.

#### *Överkänslighetsreaktioner*

Akuta överkänslighetsreaktioner (t ex urtikaria, angioödem, bronkkonstriktion, anafylaxi) mot interferon alfa-2b har observerats i sällsynta fall under behandling med IntronA. Om en sådan reaktion uppträder ska behandlingen avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. Övergående hudutslag nödvändiggör inte att behandlingen avbryts.

#### *Biverkningar inklusive förlängning av koagulationsmarkörer och leverförändringar*

Måttliga till allvarliga biverkningar kan kräva justering av patientens doseringsregim eller i vissa fall att behandlingen med IntronA avbryts. IntronA ökar risken för leverdekomensation och död hos patienter med cirros.

Behandling med IntronA ska avbrytas hos patienter med kronisk hepatit som utvecklar en försämring i koagulationsmarkörer vilket kan tyda på leverdekomensation.

Patienter som utvecklar onormal leverfunktion under behandling med IntronA ska övervakas noggrant och behandlingen ska avbrytas om tecken och symtom progredierar.

Leverenzymerna och leverfunktion bör övervakas noggrant hos cirrotiska patienter.

#### *Hypotension*

Hypotension kan uppträda under eller upp till två dagar efter behandlingen med IntronA och kan kräva understödande behandling.

#### *Behov av adekvat hydrering*

Adekvat hydrering måste upprätthållas hos patienter som genomgår IntronA behandling, eftersom hypotension relaterad till vätskeförlust har observerats hos vissa patienter. Vätskeersättning kan bli nödvändig.

### *Feber*

Även om feber kan vara associerad med influensaliknande syndrom som ofta rapporterats under interferonbehandling, ska andra orsaker till feber uteslutas.

### *Patienter med försvagande medicinska tillstånd*

IntronA ska användas med försiktighet hos patienter med försvagande medicinska tillstånd, såsom de med lungsjukdom (t ex kronisk obstruktiv lungsjukdom) eller diabetes mellitus med tendens till ketoacidosis i anamnesen. Försiktighet ska även iaktas hos patienter med koagulationsrubbningar (t ex tromboflebit, lungemboli) eller grav myelosuppression.

### *Lungpåverkan*

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med IntronA. Etiologin har inte fastställts. Dessa symtom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.5). Patienter som utvecklar feber, hosta, dyspné eller andra respiratoriska symtom ska lungröntgas. Om lungröntgen visar lunginfiltrat eller om det finns tecken på nedsatt lungfunktion, bör patienten övervakas noggrant och om det är lämpligt ska behandlingen med alfainterferon avbrytas. Även om detta oftare har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlats med alfainterferon, har det också rapporterats hos patienter med onkologiska sjukdomar som behandlats med alfainterferon. Omedelbart avbrytande av behandling med alfainterferon och behandling med kortikosteroider förefaller medföra att de pulmonella biverkningarna försvinner.

### *Ögonbiverkningar*

Ögonbiverkningar (se avsnitt 4.8) inklusive retinalblödningar, bomullsexsudat, serös retinalavlossning och obstruktion i retinal artär eller ven har rapporterats i sällsynta fall efter behandling med alfainterferoner. Alla patienter ska genomgå en ögonundersökning före behandling. Alla patienter som klagar på förändringar i synskärpa eller av synfält eller rapporterar andra oftalmologiska symtom under behandling med IntronA måste omgående genomgå en fullständig ögonundersökning. Periodiskt återkommande synundersökningar under behandling med IntronA rekommenderas särskilt hos patienter med tillstånd som förekommer med retinopati, såsom diabetes mellitus eller hypertension. Avbrytande av IntronA ska övervägas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade oftalmologiska förändringar.

### *Slöhet, koma och encefalopati*

Mer uttalad slöhet och koma, inklusive fall av encefalopati, har observerats hos vissa patienter, vanligtvis äldre, som behandlats med högre doser. Även om dessa effekter vanligtvis är reversibla tog det upp till tre veckor hos vissa patienter innan symtomen försvann. I mycket sällsynta fall har kramper inträffat vid höga doser av IntronA.

### *Patienter med etablerad hjärtsjukdom*

Vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt, hjärtinfarkt och/eller tidigare eller nuvarande arytmisjukdom i anamnesen, och som behöver IntronA-behandling, måste övervakas noggrant. Det rekommenderas att man tar elektrokardiogram före och under behandlingens gång på de patienter som har en befintlig hjärtrubbning och/eller cancer i avancerat stadium. Hjärtarytmier (främst supraventrikulära) svarar vanligen på konventionell behandling, men kan kräva att behandlingen med IntronA avbryts. Det finns inga data på barn och ungdomar med tidigare hjärtsjukdom.

### *Hypertriglyceridemi*

Hypertriglyceridemi och förvärrad hypertriglyceridemi, ibland allvarlig, har observerats. Övervakning av lipidnivåer är därför att rekommendera.

### *Patienter med psoriasis och sarkoidos*

På grund av rapporter om att interferon alfa förvärrat befintlig psoriasis och sarkoidos, rekommenderas användningen av IntronA hos patienter med psoriasis eller sarkoidos endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.



### *Bortstötning av njur- och levertransplantat*

Preliminära data tyder på att behandling med interferon alfa kan vara förknippad med en ökad grad av bortstötning av njurtransplantat. Bortstötning av levertransplantat har också rapporterats.

### *Auto-antikroppar och autoimmuna sjukdomar*

Bildandet av auto-antikroppar och autoimmuna sjukdomar har rapporterats vid behandling med alfainterferoner. Patienter som är predisponerade för utveckling av autoimmuna sjukdomar kan ha en ökad risk. Patienter med tecken och symtom liknande autoimmuna sjukdomar ska utvärderas noggrant och risken/nyttan av fortsatt interferonbehandling ska omvärderas (se även avsnitt 4.4 Kronisk hepatitis C, Monoterapi (tyreoidearubbningar) och avsnitt 4.8).

Fall av Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (VKH) har rapporterats hos patienter med kronisk hepatitis C som behandlas med interferon. Detta syndrom är en granulomatös inflammatorisk sjukdom som angriper ögonen, hörselapparaten, hjärnhinnan och huden. Om VKH-syndrom misstänks, ska antiviral behandling sättas ut och behandling med kortikosteroider diskuteras (se avsnitt 4.8).

### Samtidig kemoterapi

Administrering av IntronA i kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel (t ex Ara-C, cyklofosamid, doxorubicin, teniposid) kan leda till ökad risk för toxicitet (svårighetsgrad och duration), vilken kan vara livshotande eller dödlig på grund av det samtidigt administrerade läkemedlet. De vanligast rapporterade potentiellt livshotande eller dödliga biverkningarna omfattar mukositet, diarré, neutropeni, nedsatt njurfunktion och elektrolytrubbningar. På grund av risken för ökad toxicitet krävs noggranna dosjusteringar av IntronA och av de samtidigt givna kemoterapeutiska läkemedlen (se avsnitt 4.5). När IntronA används tillsammans med hydroxikarbamid kan frekvensen och svårighetsgraden av kutan vaskulit öka.

### Kronisk hepatitis C

#### *Kombinationsbehandling med ribavirin*

Se även produktresumén för ribavirin om IntronA ges i kombination med ribavirin till patienter med kronisk hepatitis C.

På alla patienterna i studierna på kronisk hepatitis C togs en leverbiopsi innan de inkluderades men i vissa fall (dvs. patienter med genotyp 2 och 3), är det möjligt att behandla utan histologisk bekräftelse. Aktuella behandlingsriktlinjer ska konsulteras huruvida en leverbiopsi krävs innan behandlingen påbörjas.

#### *Monoterapi*

I sällsynta fall utvecklade vuxna patienter som behandlats för kronisk hepatitis C med IntronA tyreoidearubbningar, antingen hypotyreoidism eller hypertyreoidism. I kliniska studier där IntronA-behandling användes, utvecklade totalt 2,8 % av patienterna tyreoidearubbningar. Tillståndet kan kontrolleras med konventionell behandling för tyreoideadysfunktion. Den mekanism genom vilken IntronA kan påverka tyreoideafunktionen är okänd. Innan behandlingen med IntronA mot kronisk hepatitis C påbörjas, ska serumnivån av tyreoideastimulerande hormon (TSH) undersökas. Varje tyreoidearubbning som upptäcks vid detta tillfälle ska behandlas med konventionell terapi. Behandling med IntronA kan påbörjas om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Under pågående IntronA behandling bör TSH-nivåerna kontrolleras om en patient utvecklar symtom som tyder på möjlig tyreoideadysfunktion. Vid befintlig tyreoideadysfunktion kan IntronA-behandling fortgå om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Tyreoideadysfunktion som uppkommit var inte reversibel efter det att IntronA behandlingen avbrutits (se även Övervakning av tyreoidea, särskild uppföljning hos barn och ungdomar).

#### *Övervakning av tyreoidea, särskild uppföljning hos barn och ungdomar*

Omkring 12 % av barn som behandlats med interferon alfa-2b och ribavirin utvecklade en ökning av tyreoideastimulerande hormon (TSH). Ytterligare 4 % fick en övergående sänkning under normalvärdesgränsen. Innan behandling med IntronA påbörjas, måste TSH-nivåerna utvärderas och eventuell avvikelse beträffande tyreoidea som upptäcks vid den tidpunkten måste behandlas med konventionell terapi. Behandling med IntronA kan påbörjas om TSH-nivåerna kan bibehållas inom normalgränserna genom medicinering. Tyreoideadysfunktion under behandlingen med interferon

alfa-2b och ribavirin har observerats. Om tyreoidaavvikelse upptäcks ska patientens tyreoidastatus utvärderas och behandlas enligt gängse riktlinjer. Barn och ungdomar ska följas upp var tredje månad beträffande tecken på tyreoidadysfunktion (t ex TSH).

#### *Samtidig HCV-/hiv-infektion*

Patienter som samtidigt är infekterade med hiv och som får högaktiv antiretroviral behandling (HAART) kan ha en ökad risk för mjölksyraacidosis. Försiktighet ska iakttas när IntronA och ribavirin läggs till HAART-behandling (se produktresumé för ribavirin). Patienter som behandlas med IntronA och ribavirin i kombination samt zidovudin kan ha en ökad risk för att utveckla anemi.

Patienter med samtidig infektion, med framskriden cirros och som får HAART-behandling kan ha en ökad risk för leverdekompensation och död. Tillägg av behandling med alfainterferoner enbart eller i kombination med ribavirin kan öka risken i denna undergrupp av patienter.

#### *Samtidig HCV/HBV-infektion*

Fall med reaktivering av hepatit B (varav några med allvarliga följder) har rapporterats hos patienter samtidigt infekterade med hepatit B och C virus som behandlats med interferon. Frekvensen för sådan reaktivering förefaller vara låg.

Samtliga patienter bör screenas för hepatit B innan interferonbehandling av hepatit C påbörjas.

Patienter med samtidiga infektioner av hepatit B och C ska därefter monitoreras och hanteras enligt aktuella kliniska riktlinjer.

#### *Dentala och parodontala tillstånd*

Dentala och parodontala tillstånd som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått IntronA och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänder och munslemhinnor vid långtidsbehandling med kombinationen av IntronA och ribavirin. Patienterna bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om de gör det ska de rådas att skölja munnen noggrant efteråt.

#### Laboratorieprover

Hematologiska och blodkemiska standardtester (blodstatus och differentialräkning, trombocytantal, elektrolyter, leverenzym, serumprotein, serumbilirubin och serumkreatinin) ska utföras på alla patienter före och regelbundet under behandling med IntronA.

Under behandling av hepatit B eller C rekommenderas det att prover tas vid vecka 1, 2, 4, 8, 12, 16 och därefter varannan månad under hela behandlingen. Om ALAT stiger under behandling med IntronA till mer än eller lika med 2 gånger utgångsvärdet kan behandlingen med IntronA fortsätta, såvida inte tecken och symtom på leversvikt observeras. Vid ALAT-stegring ska följande leverfunktionstester övervakas med tvåveckorsintervall: ALAT, protrombintid, alkalisk fosfat, albumin och bilirubin.

Hos patienter som behandlas för malignt melanom ska leverfunktionen, antalet vita blodkroppar och differentialräkning övervakas varje vecka under induktionsfasen av behandlingen och varje månad under underhållsfasen av behandlingen.

#### Effekter på fertilitet

Interferon kan försämra fertiliteten (se avsnitten 4.6 och avsnitt 5.3).

#### Viktig information om några av innehållsämnen i IntronA

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 3 ml, dvs. är i huvudsak ”natriumfritt”.

#### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Narkotika, hypnotika och sedativa ska ges med försiktighet vid samtidig användning av IntronA.

Interaktioner mellan IntronA och andra läkemedel har inte utvärderats fullständigt. Försiktighet ska iakttas när IntronA ges i kombination med andra potentiellt myelosuppressiva medel.

Interferoner kan påverka den oxidativa metabola processen. Detta bör beaktas vid samtidig behandling med läkemedel som metaboliseras via denna väg, såsom xantinderivaten teofyllin eller aminofyllin. Vid samtidig behandling med xantinläkemedel, ska teofyllinnivåerna i serum övervakas och dosen justeras om så behövs.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med IntronA. Etiologin har inte fastställts. Dessa symtom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.4).

Administrering av IntronA i kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel (t ex Ara-C, cyklofosamid, doxorubicin, teniposid), kan leda till ökad risk för toxicitet (svårighetsgrad och duration) (se avsnitt 4.4).

Se även produktresumén för ribavirin om IntronA ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

En klinisk studie som undersökte kombinationen av 600 mg telbivudin dagligen med 180 mikrogram pegylerat interferon alfa-2a subkutant en gång i veckan, indikerar att denna kombination är associerad med en ökad risk att utveckla perifer neuropati. Mekanismen bakom detta är inte känd (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5 i produktresumén för telbivudin). Vidare har säkerhet och effekt av telbivudin i kombination med interferoner för behandling av kronisk hepatit B inte påvisats. Kombinationen av IntronA med telbivudin är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Fertila kvinnor/födelsekontroll hos män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling. Minskade koncentrationer av östradiol och progesteron i serum har rapporterats hos kvinnor som behandlats med humant leukocytinterferon.

IntronA ska användas med försiktighet hos fertila män.

##### *Kombinationsbehandling med ribavirin*

Ribavirin orsakar allvarliga fosterskador vid användning under graviditeten. Extrem försiktighet måste iakttas för att undvika graviditet hos kvinnor eller hos partner till manliga patienter som tar IntronA i kombination med ribavirin. Kvinnor i fertil ålder måste använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Manliga patienter eller deras kvinnliga partner måste använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats (se produktresumén för ribavirin).

##### Graviditet

Tillräckliga data från behandling av gravida kvinnor med interferon alfa-2b saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. IntronA ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

##### *Kombinationsbehandling med ribavirin*

Ribavirinbehandling är kontraindicerad hos kvinnor som är gravida.

### Amning

Det är inte känt om innehållsämnen i detta läkemedel utsöndras i bröstmjölk. På grund av risken för biverkningar hos spädbarn som ammas, bör amning avslutas innan behandlingen påbörjas.

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna ska informeras om att de kan bli trötta, sömniga eller förvirrade under behandlingen med IntronA och att de därför bör undvika att köra bil eller använda maskiner.

### 4.8 Biverkningar

Se produktresumén för ribavirin för biverkningar relaterade till ribavirin om IntronA ges i kombination med ribavirin till patienter med kronisk hepatit C.

I kliniska studier som utförts på ett brett indikationsområde och inom ett brett dosintervall (från 6 MIE/m<sup>2</sup>/vecka vid hårcellsleukemi upp till 100 MIE/m<sup>2</sup>/vecka vid melanom), var de vanligaste rapporterade biverkningarna feber, trötthet, huvudvärk och myalgi. Feber och trötthet gick ofta tillbaka inom 72 timmar efter att behandlingen avbrutits eller avslutats.

### Vuxna

I kliniska studier som genomfördes i hepatit C-populationen behandlades patienterna med IntronA enbart eller i kombination med ribavirin i ett år. Alla patienter i dessa studier fick 3 MIE IntronA tre gånger per vecka. I **tabell 1** visas frekvensen patienter som rapporterade behandlingsrelaterade biverkningar i kliniska studier av patienter som behandlats i ett år och som tidigare ej varit behandlade (naiva patienter). Svårighetsgraden var generellt mild till måttlig. De biverkningar som listas i **tabell 1** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsföringen. Inom varje organsystem listas biverkningarna under frekvensrubriker och med följande kategorier: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1** Biverkningar rapporterade under kliniska prövningar eller efter marknadsföring av IntronA som monoterapi eller i kombination med ribavirin

Organsystem	Biverkningar
<b>Infektioner och infestationer</b> Mycket vanliga: Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta: Ingen känd frekvens:	Faryngit*, virusinfektion* Bronkit, sinuit, herpes simplex (resistens), rinit Bakterieinfektion Pneumoni <sup>§</sup> , sepsis Reaktivering av hepatit B hos patienter som samtidigt är infekterade med HCV/HBV
<b>Blodet och lymfsystemet</b> Mycket vanliga: Vanliga: Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Leukopeni Trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni Aplastisk anemi Ren erythrocytopeni, idiopatisk trombocytopeni purpura, trombotisk trombocytopeni purpura
<b>Immunsystemet</b> <sup>§</sup> Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Sarkoidos, förvärrad sarkoidos Systemisk lupus erythematosus, vaskulit, reumatoid artrit (ny eller förvärrad), Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria, angioödem, bronkokonstriktion, anafylaxi <sup>§</sup>
<b>Endokrina systemet</b> Vanliga: Mycket sällsynta:	Hypotyroidism <sup>§</sup> , hypertyroidism <sup>§</sup> Diabetes, förvärrad diabetes

<b>Tabell 1</b> Biverkningar rapporterade under kliniska prövningar eller efter marknadsföring av IntronA som monoterapi eller i kombination med ribavirin	
<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Metabolism och nutrition</b> Mycket vanliga: Vanliga: Mycket sällsynta:	Anorexi Hypokalcemi, dehydrering, hyperurikemi, törst Hyperglykemi, hypertriglyceridemi <sup>§</sup> , ökad aptit
<b>Psykiska störningar<sup>§</sup></b> Mycket vanliga:  Vanliga: Sällsynta: Mycket sällsynta:  Ingen känd frekvens:	Depression, insomni, oro, emotionell labilitet*, agitation, nervositet Förvirring, sömnproblem, minskad libido Självordstankar Självord, självmordsförsök, aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), psykos inklusive hallucinationer Mordtankar, förändring av det mentala tillståndet <sup>§</sup> , maniska tillstånd, bipolära sjukdomar
<b>Centrala och perifera nervsystemet<sup>§</sup></b> Mycket vanliga: Vanliga:  Mindre vanliga: Mycket sällsynta:  Ingen känd frekvens:	Yrsel, huvudvärk, nedsatt koncentration, muntorrhet Tremor, parestesi, hypoestesi, migrän, vallningar, somnolens, smakförändringar Perifer neuropati Cerebrovaskulär blödning, cerebrovaskulär ischemi, kramper, medvetandesänkning, encefalopati Mononeuropatier, koma <sup>§</sup>
<b>Ögon</b> Mycket vanliga: Vanliga: Sällsynta:  Ingen känd frekvens:	Dimsyn Konjunktivit, onormal syn, tårkörtelrubbningar, ögonsmärta Näthinneblödningar <sup>§</sup> , retinopatier (inklusive makulaödem), obstruktion av retinalartär <sup>§</sup> , obstruktion av retinalven <sup>§</sup> , optikusneurit, papillödem, förlust av synskärpa eller av synfält, bomullsexsudat <sup>§</sup> Serös retinalavlossning
<b>Öron och balansorgan</b> Vanliga: Mycket sällsynta:	Vertigo, tinnitus Hörselörlust, hörselrubbningar
<b>Hjärtat</b> Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta: Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Palpitationer, takykardi Perikardit Kardiomyopati Hjärtinfarkt, hjärtischemi Kronisk hjärtsvikt, hjärtsäcksutgjutning, arytm
<b>Blodkärl</b> Vanliga: Mycket sällsynta:	Hypertension Perifer ischemi, hypotension <sup>§</sup>
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> Mycket vanliga: Vanliga:  Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Dyspné*, hosta* Näsblödningar, andningsbesvär, nästäppa, rinorré, icke-produktiv hosta Lunginfiltrat <sup>§</sup> , pneumonit <sup>§</sup> Lungfibros, pulmonell arteriell hypertoni <sup>#</sup>

<b>Tabell 1</b> Biverkningar rapporterade under kliniska prövningar eller efter marknadsföring av IntronA som monoterapi eller i kombination med ribavirin	
<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Magtarmkanalen</b> Mycket vanliga: Vanliga:  Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Illamående/kräkningar, buksmärta, diarré, stomatit, dyspepsi Ulcerös stomatit, smärta i övre högra kvadranten, glossit, gingivit, förstoppning, lös avföring Pankreatit, ischemisk kolit, ulcerös kolit, blödande tandkött Ospecificerad parodontal sjukdom, ospecificerad tandsjukdom <sup>§</sup> , pigmentering av tungan
<b>Lever och gallvägar</b> Vanliga: Mycket sällsynta:	Hepatomegali Hepatotoxicitet, (inklusive dödsfall)
<b>Hud och subkutan vävnad</b> Mycket vanliga: Vanliga:  Mycket sällsynta:	Alopeci, pruritus*, torr hud*, utslag*, ökad svettning Psoriasis (debut eller förvärrad) <sup>§</sup> , makulopapulösa utslag, erytematösa utslag, eksem, erytem, hudförändringar Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b> Mycket vanliga: Vanliga: Mycket sällsynta:	Myalgi, artralgi, muskuloskeletal smärta Artrit Rabdomyolys, myosit, vadkramper, ryggvärk
<b>Njurar och urinvägar</b> Vanliga: Mycket sällsynta:	Frekvent urinering Njursvikt, njursufficiens, nefrotiskt syndrom
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b> Vanliga:	Amenorré, bröstsmärta, dysmenorré, menorrhagi, menstruationsrubbningar, vaginala förändringar
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> Mycket vanliga:  Vanliga: Mycket sällsynta:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället*, trötthet, stelhet, feber <sup>§</sup> , influensaliknande symtom <sup>§</sup> , asteni, irritabilitet, smärta i bröstkorgen, sjukdomskänsla Smärta vid injektionsstället Nekros vid injektionsstället, ansiktsödem
<b>Undersökningar</b> Mycket vanliga:	Viktminskning

\*Dessa händelser var bara vanliga med IntronA som monoterapi

<sup>§</sup>Se avsnitt 4.4

<sup>#</sup>Klassmärkning för interferon-produkter, se nedan Pulmonell arteriell hypertoni.

Dessa biverkningar har också rapporterats för enbart IntronA.

Biverkningarna som sågs vid hepatit C behandling är representativa för de biverkningar som rapporterats då IntronA ges vid andra indikationer, med vissa dosrelaterade öknings av incidensen. Så var till exempel i en studie på högdos adjuvant IntronA behandling hos patienter med melanom incidensen av trötthet, feber, myalgi, neutropeni/anemi, anorexi, illamående och kräkning, diarré, frossa, influensaliknande symtom, depression, alopeci, smakförändring och yrsel högre än i hepatit C studierna. Svårighetsgraden ökade också med högdosterapi (WHO grad 3: 66 % av patienterna och WHO grad 4: 14 % av patienterna) jämfört med den milda till måttliga svårighetsgrad som vanligtvis förknippas med lägre doser. Biverkningarna kontrollerades i de flesta fall med dosjustering.

Kardiovaskulära biverkningar, främst arytmier, verkade mest korrelera med befintlig hjärt-kärlsjukdom och föregående behandling med kardiotoxiska medel (se avsnitt 4.4). Kardiomyopati,

som kan vara reversibel vid avbrytande av interferon alfa, har rapporterats i sällsynta fall hos patienter utan tidigare tecken på hjärtsjukdom (se avsnitt 4.4).

Fall av pulmonell arteriell hypertoni (PAH) har rapporterats för produkter innehållande alfa-interferon, särskilt hos patienter med riskfaktorer för PAH (t ex portal hypertoni, hiv-infektion, cirros). Biverkningar rapporterades vid olika tidpunkter, normalt flera månader efter att behandling med alfa-interferon inletts.

Många olika autoimmuna och immunmedierade sjukdomar har rapporterats med alfainterferoner inklusive tyreoidförändringar, systemisk lupus erythematosus, reumatoid artrit (debut eller förvärrad), idiopatisk och trombotisk trombocytopenia purpura, vaskulit, neuropatier inklusive mononeuropatier (se även avsnitt 4.4).

Kliniskt signifikanta förändringar av laboratorievärden, vanligast förekommande vid doser högre än 10 miljoner IE per dag, inkluderar minskade antal granulocyter, vita blodkroppar och minskade antal trombocyter, sänkt hemoglobin, förhöjda nivåer av alkalisk fosfatas, LD, serumkreatinin och serumurea. Måttlig och vanligtvis reversibel pancytopeni har rapporterats. Ökade ALAT/ASAT nivåer har noterats som en avvikelse hos vissa individer utan hepatit och även hos vissa patienter med kronisk hepatit B samtidigt med eliminering av viralt DNAp.

### Barn och ungdomar

#### *Kronisk hepatit C – kombinationsbehandling med ribavirin*

I kliniska studier på 118 barn och ungdomar (3 till 16 år) avbröt 6 % behandlingen på grund av biverkningar. I allmänhet var biverkningsprofilen i den begränsade barn- och ungdomspopulationen som studerades jämförbar med den som observerats hos vuxna, även om det finns en särskild oro i samband med barn avseende tillväxthämning eftersom en minskning av längd-percentil (genomsnittlig percentil minskning med 9 percentiler) och vikt-percentil (genomsnittlig percentil minskning med 13 percentiler) sågs under behandlingen. Under uppföljningsperioden på 5 år efter behandlingen hade barnen en genomsnittlig längd i 44:e percentilen, vilket var under medianen i normalpopulationen och mindre än deras genomsnittliga längd vid baseline (48:e percentilen). Tjugo (21 %) av 97 barn hade en minskning av längdpercentilen på > 15 percentiler, av vilka 10 av de 20 barnen hade en minskning av längdpercentilen på > 30 percentiler från behandlingens början till slutet på uppföljningsperioden (upp till 5 år). Slutlig kroppslängd i vuxen ålder var tillgänglig för 14 av dessa barn och visade att 12 fortsatte att visa minskad kroppslängd, >15 percentiler, 10 till 12 år efter avslutad behandling. Under kombinationsbehandling i upp till 48 veckor med IntronA och ribavirin sågs tillväxthämning som resulterade i minskad slutlig kroppslängd i vuxen ålder hos vissa patienter. Framförallt var minskningen av längdpercentilen från baseline till slutet av långtidsuppföljningen mest framträdande i åldern före puberteten (se avsnitt 4.4).

Dessutom rapporterades självmordstankar eller självmordsförsök oftare jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % respektive 1 %) under behandlingen och under 6 månader efter behandling. Liksom vuxna patienter upplevde också barn och ungdomar andra psykiatriska symtom (t ex depression, emotionell labilitet och somnolens) (se avsnitt 4.4). Därutöver förekom besvär vid injektionsstället, feber, anorexi, kräkningar och emotionell labilitet oftare hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter. Dosjusteringar krävdes hos 30 % av patienterna, oftast på grund av anemi och neutropeni.

De biverkningar som listas i **tabell 2** grundar sig på erfarenhet från de två kliniska multicenterprövningarna på barn och ungdomar. Inom organsystemen listas biverkningarna under frekvensrubriker enligt följande kategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 2** Biverkningar som rapporteras som mycket vanliga och vanliga i kliniska prövningar på barn och ungdomar som behandlats med IntronA i kombination med ribavirin

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Infektioner och infestationer</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Virusinfektion, faryngit Svampinfektion, bakteriell infektion, lunginfektion, otitis media, tandabscess, herpes simplex, urinvägsinfektion, vaginit, gastroenterit
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b> Vanliga:	Neoplasm (ospecificerad)
<b>Blodet och lymfsystemet</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Anemi, neutropeni Trombocytopeni, lymfadenopati
<b>Endokrina systemet</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Hypotyroidism <sup>§</sup> Hypertyroidism <sup>§</sup> , virilism
<b>Metabolism och nutrition</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Anorexi Hypertriglyceridemi <sup>§</sup> , hyperurikemi, ökad aptit
<b>Psykiska störningar<sup>§</sup></b> Mycket vanliga: Vanliga:	Depression, emotionell instabilitet, sömnlöshet Självordtänkar, aggressiva reaktioner, förvirring, förändrat beteende, agitation, sömngång, oro, nervositet, sömnrubbingar, onormala drömmar, apati
<b>Centrala och perifera nervsystemet<sup>§</sup></b> Mycket vanliga: Vanliga:	Huvudvärk, yrsel Hyperkinesi, tremor, dysfoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, försämrad koncentration, somnolens
<b>Ögon</b> Vanliga:	Konjunktivit, ögonsmärta, onormal syn, tårkörtelbesvär
<b>Blodkärl</b> Vanliga:	Vallningar, pallor
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> Vanliga:	Dyspné, takypné, näsblödningar, hosta, nästäppa, irritation i näsan, rinnorré, nysningar
<b>Magtarmkanalen</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Diarré, kräkningar, illamående, buksmärta Munsår, ulcerös stomatit, stomatit, smärta i övre högra kvadranten, dyspepsi, glossit, gastroesofagusreflux, rektala besvär, gastrointestinala besvär, förstoppning, lös avföring, tandvärk, tandbesvär
<b>Lever och gallvägar</b> Vanliga:	Onormal leverfunktion
<b>Hud och subkutan vävnad</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Alopeci, utslag Ljuskänslighetsreaktioner, makulopapulösa utslag, eksem, akne, hudproblem, nagelbesvär, missfärgning av huden, pruritus, torr hud, erytem, blåmärken, ökad svettning
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b> Mycket vanliga:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletal smärta



**Tabell 2** Biverkningar som rapporteras som mycket vanliga och vanliga i kliniska prövningar på barn och ungdomar som behandlats med IntronA i kombination med ribavirin

Organsystem	Biverkningar
<b>Njurar och urinvägar</b> Vanliga:	Enures, urineringsbesvär, urininkontinens
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b> Vanliga:	<u>Flickor</u> : amenorré, menorrhagi, menstruationsrubbnings, vaginala besvär <u>Pojkar</u> : testikelsmärta
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> Mycket vanliga:  Vanliga:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, trötthet, stelhet, feber <sup>§</sup> , influensaliknande symtom <sup>§</sup> , sjukdomskänsla, irritabilitet Smärta i bröstkorgen, asteni, ödem, smärta vid injektionsstället
<b>Undersökningar</b> Mycket vanliga:	Minskad tillväxttakt (längd och/eller viktninskning för åldern) <sup>§</sup>
<b>Skador och förgiftningar</b> Vanliga:	Hudlaceration

<sup>§</sup>Se avsnitt 4.4

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats som lett till akuta kliniska manifestationer. Som för alla aktiva farmakologiska substanser är det emellertid indicerat med symptomatisk behandling och frekvent övervakning av vitaltecken och noggrann observation av patienten.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: interferon alfa-2b, ATC-kod L03A B05

IntronA är en steril stabil formulering av högt renat interferon alfa-2b producerat med rekombinant-DNA teknik. Rekombinant interferon alfa-2b är ett vattenlösligt protein med en molekylvikt på approximativt 19300 dalton. Det har framställts från en E.coli stam som har en genetiskt ändrad plasmidhybrid innehållande en interferon alfa-2b-gen från humana leukocyter.

Aktiviteten hos IntronA uttrycks som IE, där 1 mg rekombinant interferon alfa-2b protein motsvarar  $2,6 \times 10^8$  IE. Internationella Enheter (IE) bestäms genom att jämföra aktiviteten hos rekombinant interferon alfa-2b med aktiviteten hos den internationella referensberedning av humant leukocytinterferon som fastställts av Världshälsoorganisationen.

Interferonerna är en familj av små proteinmolekyler med molekylvikter mellan ungefär 15 000 och 21 000 dalton. De produceras och utsöndras av celler som svar på virusinfektioner eller olika syntetiska och biologiska inducerare. Tre huvudklasser av interferoner har identifierats: alfa, beta och gamma. Dessa tre klasser är i sig själva inte homogena och kan innehålla flera olika typer av

interferonmolekyler. Mer än 14 genetiska distinkta humana alfainterferoner har identifierats. IntronA har klassificerats som rekombinant interferon alfa-2b.

Interferoner utövar sina cellulära aktiviteter genom att binda till specifika membranreceptorer på cellytan. Humana interferonreceptorer, isolerade från humana lymfoblastoida (Daudi) celler, tycks vara mycket asymmetriska proteiner. De uppvisar selektivitet för humana men inte murina interferoner, vilket tyder på artspecifitet. Studier med andra interferoner har påvisat artspecifitet. Dock är vissa arter av apor, t ex rhesusapor, mottagliga för farmakodynamisk stimulering efter exponering för humana typ 1 interferoner.

Resultaten från ett flertal studier tyder på att när interferon väl bundit till cellmembranet initieras en komplex sekvens av intracellulära förlopp som inkluderar induktion av vissa enzymer. Man antar att denna process åtminstone delvis är ansvarig för de olika cellulära svaren på interferon, vilka inkluderar hämning av virusreplikation i virusinfekterade celler, suppression av cellulär proliferation och sådana immunmodulerande effekter som ökning av makrofagers fagocyterande förmåga och förbättring av lymfocytens specifika cytotoxicitet mot målceller. Vissa av eller alla dessa effekter kan bidra till interferonets terapeutiska effekter.

Rekombinant interferon alfa-2b har uppvisat antiproliferativa effekter i studier med både animala och humana cellkultursystem, såväl som humana tumörxenograft i djur. Det har uppvisat signifikant immunomodulerande aktivitet *in vitro*.

Rekombinant interferon alfa-2b inhiberar även viral replikation *in vitro* och *in vivo*. Även om den exakta antivirala verkningsmekanismen för rekombinant interferon alfa-2b är okänd, förefaller det att förändra värdcellens metabolism. Denna verkan inhiberar virusreplikation eller om replikation inträffar så är de alstrade virionerna oförmögna att komma ut ur cellen.

#### Kronisk hepatit B

Nuvarande klinisk erfarenhet hos patienter som behandlas med interferon alfa-2b i 4 till 6 månader tyder på att behandlingen kan eliminera HBV-DNA i serum. En förbättring av leverhistologin har observerats. Hos vuxna patienter med avsaknad av HbeAg och HBV-DNA har en betydlig minskning av morbiditet och mortalitet observerats.

Interferon alfa-2b (6 MIE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka i 6 månader) har givits till barn med kronisk aktiv hepatit B. På grund av ett metodologiskt fel kunde man inte visa på någon effekt. Vidare upplevde barn som behandlades med interferon alfa-2b en minskad tillväxthastighet och vissa fall av depression observerades.

#### Kronisk hepatit C hos vuxna patienter

Hos vuxna patienter som får interferon i kombination med ribavirin är det bestående behandlingssvaret 47 %. Överlägsen effekt har visats med kombinationen pegylerat interferon och ribavirin (61 % bestående behandlingssvar uppnåddes i en studie på naiva patienter med en ribavirindos på > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

IntronA enbart eller i kombination med ribavirin har studerats i fyra randomiserade kliniska fas III studier med 2 552 patienter med kronisk hepatit C som tidigare inte behandlats med interferoner (interferonnaiva patienter). Studierna jämförde effekten av enbart IntronA eller i kombination med ribavirin. Effekten definierades som bestående virologiskt svar 6 månader efter avslutad behandling. Patienter aktuella för dessa studier hade kronisk hepatit C som fastställdes genom ett positivt HCV-RNA polymeraskedjereaktionstest (PCR) (> 100 kopior/ml), en leverbiopsi som överensstämde med en histologisk diagnos av kronisk hepatit utan någon annan känd orsak till kronisk hepatit och ett avvikande ALAT i serum.

IntronA gavs i en dos av 3 MIE 3 gånger per vecka som monoterapi eller i kombination med ribavirin. Majoriteten av patienterna i dessa kliniska studier behandlades i ett år. Alla patienter följdes upp i ytterligare 6 månader efter det att behandlingen avslutats för att bestämma bestående virologiskt svar.

Bestående virologiskt svar hos behandlingsgrupperna behandlade i ett år med IntronA enbart eller i kombination med ribavirin (från två studier) visas i **tabell 3**.

Samtidig behandling med IntronA och ribavirin gav en minst tvåfaldig ökning av effekten av IntronA vid behandling av kronisk hepatit C hos patienter som tidigare inte behandlats. HCV genotyp och virusmängd före behandling är prognostiska faktorer och det är känt att de påverkar behandlingssvaret. Det ökade behandlingssvaret för kombinationen av IntronA + ribavirin, jämfört med IntronA enbart, upprätthålls i alla subgrupper. Den relativa fördelen av kombinationsbehandlingen med IntronA + ribavirin är särskilt betydelsefull hos den mest svårbehandlade subgruppen av patienter (genotyp 1 och hög virusmängd) (**tabell 3**).

Behandlingssvaret i dessa studier ökade med följsamheten (compliance). Oavsett genotyp hade patienter som fick IntronA i kombination med ribavirin och fick  $\geq 80\%$  av sin behandling ett högre bestående svar 6 månader efter 1 års behandling än de som fick  $< 80\%$  av sin behandling (56 % vs 32 % i studie C/I98-580).

<b>Tabell 3</b> Bestående virologiskt svar med IntronA + ribavirin (ett års behandling) med avseende på genotyp och virusmängd			
<b>HCV Genotyp</b>	<b>I N=503 C95-132/I95-143</b>	<b>I/R N=505 C95-132/I95-143</b>	<b>I/R N=505 C/I98-580</b>
<b>Alla Genotyper</b>	<b>16 %</b>	<b>41 %</b>	<b>47 %</b>
<b>Genotyp 1</b>	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 $\leq 2$ miljoner kopior/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 $> 2$ miljoner kopior/ml	3 %	27 %	29 %
<b>Genotyp 2/3</b>	<b>31 %</b>	<b>65 %</b>	<b>79 %</b>

I IntronA (3 MIE 3 gånger per vecka)

I/R IntronA (3 MIE 3 gånger per vecka) + ribavirin (1 000/1 200 mg/dag)

#### *Patienter med samtidig HCV/hiv-infektion*

Två studier har genomförts hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion. I båda studierna, var det totalt sett mindre sannolikt att de patienter som fick IntronA plus ribavirin svarade än de som fick pegylerat interferon alfa-2b med ribavirin. Behandlingssvaren i båda studierna presenteras i **tabell 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiserad multicenterstudie med 412 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{vecka}$ ) plus ribavirin (800 mg/dag) eller IntronA (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800 mg/dag) under 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader. Studie 2 (P02080) var en randomiserad singelcenterstudie med 95 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (100 eller 150  $\mu\text{g}/\text{vecka}$  baserat på vikt) plus ribavirin (800-1 200 mg/dag baserat på vikt) eller IntronA (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800-1 200 mg/dag baserat på vikt). Behandlingstiden var 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader med undantag för patienter infekterade med genotyp 2 eller 3 och virusmängd  $< 800\,000$  IE/ml (Amplicor) som behandlades i 24 veckor med en 6 månaders uppföljningsperiod.

<b>Tabell 4</b> Bestående virologiskt behandlingsvar baserat på genotyp efter behandling med IntronA i kombination med ribavirin jämfört med pegylerat interferon alfa-2b i kombination med ribavirin hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion						
	Studie 1 <sup>1</sup>			Studie 2 <sup>2</sup>		
	Pegylerat interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka) + ribavirin (800 mg)	IntronA (3 MIE 3 ggr/vecka) + ribavirin (800 mg)	p-värde <sup>a</sup>	Pegylerat interferon alfa-2b (100 or 150 <sup>c</sup> µg/vecka) + ribavirin (800-1 200 mg) <sup>d</sup>	IntronA (3 MIE 3 ggr/vecka) + ribavirin (800-1 200 mg) <sup>d</sup>	p-värde <sup>b</sup>
Alla	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIE = miljoner internationella enheter; TIW = tre gånger i veckan.

a: p-värde baserat på Cochran-Mantel Haenszels chi-två-test.

b: p-värde baserat på chi-två-test.

c: patienter < 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 100 µg/vecka och patienter ≥ 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 150 µg/vecka.

d: ribavirindosen var 800 mg för patienter < 60 kg, 1 000 mg för patienter 60–75 kg, och 1 200 mg för patienter > 75 kg.

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

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

#### Patienter med relaps

Totalt 345 patienter som fått relaps efter interferon alfa behandling behandlades i två kliniska studier med IntronA monoterapi eller i kombination med ribavirin. Hos dessa patienter ökade effektiviteten 10 gånger då ribavirin adderades till IntronA behandlingen jämfört med IntronA enbart vid behandling av kronisk hepatit C (48,6 % vs 4,7 %). Denna ökning av effektiviteten inkluderade förlust av HCV (< 100 kopior/ml med PCR), förbättring av leverinflammationen och normalisering av ALAT och kvarstod 6 månader efter behandlingen avslutats.

#### Effektdata från långtidsbehandling

I en stor studie togs 1 071 patienter in efter behandling i en tidigare studie med icke-peglyerat interferon alfa-2b eller icke-peglyerat interferon alfa-2b/ribavirin för att, baserat på kliniska resultat, undersöka varaktigheten av virologiskt svar samt utvärdera betydelsen av fortsatt virusfrihet.

462 patienter fullföljde åtminstone 5 års långtidsuppföljning och endast 12 av 492 patienter med bestående svar fick relaps under denna studie.

Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt bestående svar över 5 år för alla patienter är 97 % (95 %, 99 %).

Bestående virologiskt svar efter behandling av kronisk HCV med icke-peglyerat interferon alfa-2b (med eller utan ribavirin) resulterar i långtids-eliminering av viruset vilket medför resolution av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Detta omöjliggör emellertid inte förekomst av leverkomplikationer hos patienter med cirros (inklusive leverkarcinom).

#### Kronisk hepatit C hos barn och ungdomar

Tre kliniska studier har genomförts på barn och ungdomar; två med standardinterferon och ribavirin och en med pegylerat interferon och ribavirin. Patienter som fick IntronA plus ribavirin svarade sämre på behandlingen än patienter som fick pegylerat interferon alfa-2b och ribavirin.

Barn och ungdomar mellan 3 och 16 år med kompenserad kronisk hepatit C och detekterbart HCV-RNA (fastställt av ett centralt laboratorium som använder ett forskningsbaserat RT-PCR test)

inkluderades i två multicenterstudier och behandlades med IntronA 3 MIE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka plus ribavirin 15 mg/kg per dag under 1 år följt av 6 månaders uppföljning efter behandlingen. Totalt inkluderades 118 patienter: 57 % pojkar, 80 % med kaukasiskt ursprung och 78 % med genotyp 1 och 64 % ≤ 12 år. Studien omfattade huvudsakligen barn med mild till måttlig hepatit C. I de två multicenterprövningarna var bestående virologiskt svar hos barn och ungdomar jämförbart med det hos vuxna. Eftersom data saknas i dessa två multicenterprövningar för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av risken för svåra biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med ribavirin och interferon alfa-2b nogga göras för denna patientgrupp (se avsnitten 4.1, 4.4 och 4.8).

Studieresultaten är summerade i **tabell 5**.

<b>Tabell 5</b>	Bestående virologiskt svar hos tidigare obehandlade barn och ungdomar
	<b>IntronA 3 MIE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka + ribavirin 15 mg/kg/dag</b>
Respons, totalt <sup>a</sup> (n=118)	54 (46%)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36%)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

\*Antal (%) patienter

<sup>a</sup>Definierat som HCV-RNA under gränsen för detekterbarhet genom användning av ett forskningsbaserat RT-PCR-test efter behandlingens slut och under uppföljningsperioden

#### Långtidseffekt

En fem år lång observationsstudie inkluderade 97 barn med kronisk hepatit C efter behandling i multicenterstudierna med standardinterferon. Sjuutio procent (68/97) av alla inkluderade individer fullföljde denna studie av vilka 75 % (42/56) hade ett bestående svar. Syftet med studien var att årligen utvärdera det bestående virologiska svaret och bedöma betydelsen av fortsatt virusfrihet på det kliniska resultatet för patienter som hade bestående virusfrihet efter 24 veckor av 48-veckorsbehandlingen med interferon alfa-2b och ribavirin efter avslutad behandling. Alla utom ett av barnen hade fortsatt bestående virusfrihet under långtidsuppföljningen efter fullföljd behandling med interferon alfa-2b plus ribavirin. Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt bestående svar efter 5 år är 98 % [95 % KI: 95 %, 100 %] för barn som behandlats med interferon alfa-2b och ribavirin. Dessutom behöll 98 % (51/52) med normala ALAT-nivåer vid uppföljningsvecka 24 normala ALAT-nivåer vid det sista besöket.

Bestående virusfrihet efter behandling av kronisk HCV med icke-pegylet interferon alfa-2b tillsammans med ribavirin resulterar i långtidseliminering av virus vilket medför utläkning av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Det utesluter emellertid inte att leverkomplikationer kan förekomma hos patienter med cirros (inklusive levercancer).

#### Resultat från kliniska studier med pegylet interferon alfa-2b och ribavirin

Barn och ungdomar från 3 till 17 år med kompenserad kronisk hepatit C och påvisbart HCV-RNA behandlades i en multicenterprövning med peginterferon alfa-2b 60 µg/m<sup>2</sup> en gång i veckan plus ribavirin 15 mg/kg dagligen under 24 eller 48 veckor, beroende på HCV-genotyp och utgångsvärdet för virusmängd. Alla patienter följdes upp 24 veckor efter behandling. Totalt behandlades 107 patienter varav 52 % flickor, 89 % med kaukasiskt ursprung, 67 % med HCV-genotyp 1 och 63 % < 12 år. Den inkluderade populationen bestod i huvudsak av barn med mild till måttlig hepatit C. Eftersom data saknas för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av den potentiella risken för biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med peginterferon alfa-2b med ribavirin nogga göras för denna patientgrupp (se avsnitt 4.4 i produktresuméerna för peginterferon alfa-2b och ribavirin). Studieresultaten är sammanfattade i **tabell 6**.

<b>Tabell 6</b> Bestående virologiskt svar ( $n^{a,b}$ (%)) hos tidigare obehandlade barn och ungdomar efter genotyp och behandlingsduration – alla försökspersoner $n=107$		
	<b>24 veckor</b>	<b>48 veckor</b>
Alla genotyper	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Svar på behandling definierades som ej påvisbart HCV-RNA 24 veckor efter behandling, nedre detektionsgräns = 125 IE/ml.

b:  $n$  = antal patienter som svarat på behandlingen/antal försökspersoner med angiven genotyp och tilldelad behandlingsduration.

c: Patienter med genotyp 3 och låg virusmängd ( $< 600\,000$  IE/ml) gavs 24 veckors behandling medan de med genotyp 3 och hög virusmängd ( $\geq 600\,000$  IE/ml) gavs 48 veckors behandling.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos IntronA studerades hos friska frivilliga efter engångsdoser på dels 5 miljoner IE/m<sup>2</sup> eller 10 miljoner IE/m<sup>2</sup> givna subkutan och dels 5 miljoner IE/m<sup>2</sup> givet intramuskulärt och som en intravenös infusion under 30 minuter. De genomsnittliga interferonkoncentrationerna i serum efter subkutan och intramuskulär injektion var jämförbara.  $C_{max}$  uppnåddes tre till 12 timmar efter den lägre dosen och sex till åtta timmar efter den högre dosen. Halveringstiden för eliminering efter interferoninjektionerna var ungefär två till tre timmar respektive sex till sju timmar. Serumnivåerna var under den detekterbara gränsen 16 respektive 24 timmar efter injektionen. Både subkutan och intramuskulär administrering resulterade i en biotillgänglighet på över 100 %.

Efter intravenös administrering nådde interferonnivåerna i serum sina högsta värden (135 till 273 IE/ml) vid slutet av infusionen, sjönk sedan något snabbare än efter subkutan eller intramuskulär läkemedelsadministrering och var ej detekterbara fyra timmar efter infusionen. Halveringstiden för elimineringen var ungefär två timmar. Urinnivåerna av interferon var under detektionsgränsen för var och en av de tre administreringsvägarna.

Analys av interferon-neutraliserande faktorer genomfördes på serumprover från patienter som fick IntronA i kliniska studier monitorerade av Schering-Plough. Interferon-neutraliserande faktorer är antikroppar som neutraliserar den antivirala aktiviteten hos interferon. Den kliniska incidensen av neutraliserande faktorer som uppkommer hos systemiskt behandlade cancerpatienter är 2,9 % och hos hepatitpatienter 6,2 %. Detekterbara titrar var låga i nästan samtliga fall och har inte regelmässigt associerats med förlust av svar eller något annat autoimmunt fenomen. Hos patienter med hepatit observerades ingen förlust av svar, antagligen på grund av de låga titrarna.

### *Barn och ungdomar*

Farmakokinetiska egenskaper vid upprepad dosering av IntronA injektion och ribavirin kapslar hos barn och ungdomar mellan 5 och 16 år med kronisk hepatit C framgår av **tabell 7**. Farmakokinetiken för IntronA och ribavirin (dosnormaliserade) är jämförbar mellan vuxna och barn eller ungdomar.

<b>Tabell 7</b> Medelvärde (% CV) av farmakokinetiska parametrar vid upprepad dosering av IntronA och ribavirin kapslar givna till barn eller ungdomar med kronisk hepatit C		
<b>Parameter</b>	<b>Ribavirin</b> 15 mg/kg/dag som 2 uppdelade doser (n = 17)	<b>IntronA</b> 3 MIE/m <sup>2</sup> 3 gånger i veckan (n = 54)
T <sub>max</sub> (tim)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Skenbar clearance l/tim/kg	0,27 (27)	Ej utfört

\*AUC<sub>12</sub> (ng.tim/ml) för ribavirin: AUC<sub>0-24</sub> (IE.tim/ml) för IntronA

#### Överföring till sädesvätska

Överföring av ribavirin till sädesvätska har studerats. Koncentration av ribavirin i sädesvätska är cirka två gånger högre än i serum. Dock har systemisk exponering av en kvinnlig partner, efter samlag med en behandlad patient, beräknats och den förblir ytterst begränsad jämfört med terapeutisk plasmakoncentration av ribavirin.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Även om interferon allmänt anses vara artspecifikt, genomfördes toxikologiska djurstudier. Injektioner av humant rekombinant interferon alfa-2b under upp till 3 månader har inte visat några tecken på toxicitet hos mus, råtta eller kanin. Daglig dosering till cynomolgusapa med 20 x 10<sup>6</sup> IE/kg/dag i tre månader gav ingen anmärkningsvärd toxicitet. Toxicitet sågs hos apa som fick 100 x 10<sup>6</sup> IE/kg/dag i tre månader.

I studier med interferon hos icke humana primater har en onormal menstruationscykel observerats (se avsnitt 4.4).

Resultaten från djurreproduktionsstudier tyder på att rekombinant interferon alfa-2b inte var teratogent hos råtta eller kanin och inte heller hade någon ogynnsam effekt på graviditet, fosterutveckling eller reproduktiv kapacitet hos avkomman till de behandlade råttorna. Interferon alfa-2b har visat sig ha abortframkallande effekter hos *Macaca mulatta* (rhesusapor) vid 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m<sup>2</sup>. Aborter observerades i alla dosgrupper (7,5 miljoner, 15 miljoner och 30 miljoner IE/kg) och var statistiskt signifikanta jämfört med kontrollgrupper i de medelhöga och höga dosgrupperna (motsvarande 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m<sup>2</sup>). Höga doser av andra former av alfa- och betainterferon har visat sig ge dosrelaterade anovulatoriska och abortframkallande effekter på rhesusapor.

Mutagenicitetsstudier med interferon alfa-2b avslöjade inte några ogynnsamma effekter.

#### IntronA plus ribavirin

Inga studier har utförts på juvenila djur med interferon alfa-2b för att undersöka effekten av behandling på tillväxt, utveckling, sexuell mognad och beteende. Prekliniska juvenila toxicitetsresultat visade på en obetydlig, dosrelaterad minskning av den totala tillväxten hos neonatala råttor som gavs ribavirin (se avsnitt 5.3 i produktresumén för Rebetol om IntronA kommer att administreras i kombination med ribavirin).

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfritt dinatriumfosfat  
Natriumdivätefosfatmonohydrat  
Natriumedetat

Natriumklorid  
M-kresol  
Polysorbat 80  
Vatten för injektionsvätskor

## 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

## 6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter att förpackningen öppnats: Kemisk och fysisk stabilitet under avsändning har visats för 28 dagar vid 2°C - 8°C.

Ur mikrobiologisk synpunkt kan produkten, när den öppnats, förvaras maximalt 28 dagar vid 2°C - 8°C. Andra förvaringstider och förvaringsförhållanden under användning är användarens ansvar.

Under transport kan injektionsvätskan, inom dess hållbarhetstid, förvaras vid eller under 25°C upp till sju dagar före användning. IntronA kan ställas tillbaka i kylskåp när som helst under denna sju-dagarsperiod. Om läkemedlet inte används under denna sju-dagarsperiod, kan det inte ställas tillbaka i kylskåpet för en ny förvaringsperiod utan måste kasseras.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet, se avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

3 ml lösning (motsvarande 18 miljoner IE) förpackad i en injektionsflaska för flerdosbruk (typ I glas) med en propp av halobutylgummi i en förslutning av aluminium med en hätta av polypropylen.

IntronA tillhandahålls som:

- Förpackning om 1 injektionsflaska
- Förpackning om 1 injektionsflaska, 6 injektionssprutor (1 ml), 6 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter
- Förpackning om 1 injektionsflaska, 6 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och nålskyddsmekanisk samt 12 rengöringsservetter
- Förpackning om 2 injektionsflaskor
- Förpackning om 2 injektionsflaskor, 12 injektionssprutor (1 ml), 12 injektionsnålar och 24 rengöringsservetter
- Förpackning om 2 injektionsflaskor, 12 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och nålskyddsmekanisk samt 24 rengöringsservetter
- Förpackning om 12 injektionsflaskor
- Förpackning om 12 injektionsflaskor, 72 injektionssprutor (1 ml), 72 injektionsnålar och 144 rengöringsservetter
- Förpackning om 12 injektionsflaskor, 72 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och nålskyddsmekanisk samt 144 rengöringsservetter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.



IntronA injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning, kan injiceras direkt efter uttagande av den tillämpliga dosen från injektionsflaskan med en steril injektionsspruta.

Detaljerade instruktioner för subkutan användning av produkten finns i bipacksedeln (se ”Hur man själv injicerar IntronA”).

Beredning av IntronA för intravenös infusion: Infusionen ska beredas omedelbart före användning. Valfri storlek på injektionsflaskan kan användas för att mäta den beräknade dosen. Den slutliga dosen av interferon i natriumklorid infusionsvätska får emellertid inte understiga 0,3 miljoner IE/ml. Den tillämpliga dosen av IntronA dras ut ur injektionsflaskan(orna) och sättes till 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska i en PVC-påse eller glasflaska för intravenös användning och ges under 20 minuter.

#### **Inga andra läkemedel får infunderas samtidigt med IntronA.**

Som för alla parenterala läkemedel gäller det att före administrering kontrollera IntronA injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning med avseende på partiklar och missfärgning. Lösningen ska vara klar och färglös.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 9 mars 2000  
Datum för den senaste förnyelsen: 9 mars 2010

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

IntronA 25 miljoner IE/2,5 ml injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska IntronA, injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning, innehåller 25 miljoner IE rekombinant interferon alfa-2b tillverkat i *E.coli* genom rekombinant DNA-teknologi i 2,5 ml vätska.

En ml lösning innehåller 10 miljoner IE interferon alfa-2b.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning.  
Klar och färglös lösning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Kronisk hepatit B

Behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit B med tecken på hepatit B virusreplikation (närvaro av DNA från hepatit B-virus (HBV-DNA) och hepatit B-antigen (HbeAg)), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och histologiskt verifierad aktiv leverinflammation och/eller fibros.

#### Kronisk hepatit C

Innan behandling med IntronA påbörjas bör resultat från kliniska studier beaktas där IntronA jämförts med pegylerat interferon (se avsnitt 5.1).

#### *Vuxna patienter*

IntronA är indicerad för behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit C som har förhöjda transaminaser utan leverdekomensation och som är positiva för hepatit C-virus RNA (HCV-RNA) (se avsnitt 4.4).

Bästa sättet att använda IntronA vid denna indikation är i kombination med ribavirin.

#### *Barn 3 år och äldre och ungdomar*

IntronA är indicerat att användas i kombination med ribavirin, för behandling av barn 3 år och äldre och ungdomar, med icke tidigare behandlad kronisk hepatit C, utan dekompenenserad leverfunktion och som är positiva för HCV-RNA.

När beslut fattas om att inte skjuta upp behandlingen tills patienten är vuxen är det viktigt att beakta att kombinationsbehandlingen orsakade en tillväxthämning som resulterade i minskad slutlig kroppslängd i vuxen ålder hos vissa patienter. Beslutet att behandla ska fattas från fall till fall (se avsnitt 4.4).

#### Hårcellsleukemi

Behandling av patienter med hårcellsleukemi.

## Kronisk myeloisk leukemi

### *Monoterapi*

Behandling av vuxna patienter med kronisk myeloisk leukemi som är positiv med avseende på Philadelphia kromosom eller bcr/abl translokation.

Klinisk erfarenhet tyder på att ett måttligt/uttalat hematologiskt och cytogenetiskt svar kan uppnås hos majoriteten av de behandlade patienterna. Ett uttalat cytogenetiskt svar är definierat som < 34 % Ph+ leukemiceller i benmärgen, medan ett måttligt svar är  $\geq 34\%$  men < 90 % Ph+ celler i benmärgen.

### *Kombinationsbehandling*

Kombinationen av interferon alfa-2b och cytarabin (Ara-C) given under de första 12 månaderna av behandlingen har visat sig signifikant öka andelen uttalade cytogenetiska svar samt signifikant förlänga den totala överlevnaden vid 3 år jämfört med behandling med enbart interferon alfa-2b.

## Multipelt myelom

Som underhållsbehandling hos patienter som uppnått objektiv remission (mer än 50 % minskning av myelomprotein) efter inledande induktionskemoterapi.

Nuvarande klinisk erfarenhet tyder på att underhållsbehandling med interferon alfa-2b förlänger platafasen. Effekter på total överlevnad har emellertid inte kunnat visas på ett konklusivt sätt.

## Follikulärt lymfom

Adjuvant behandling av follikulära lymfom med stor tumörbörda i kombination med lämplig inledande kemoterapi, såsom CHOP-liknande behandlingsregimer. Stor tumörbörda innebär att minst ett av följande kriterier uppfylls: bulkig tumörmassa (> 7 cm), engagemang av tre eller fler nodala områden (vardera > 3 cm), systemiska symtom (viktminskning > 10 %, feber > 38°C under mer än 8 dagar eller nattliga svettningar), splenomegali nedanför naveln, större organobstruktion eller kompressionssyndrom, orbitalt eller epiduralt engagemang, serös utgjutning eller leukemi.

## Carcinoid tumör

Behandling av carcinoider med metastaser i lymfkörtlar eller lever och med "carcinoidsyndrom".

## Maligt melanom

Som adjuvant behandling av patienter som är sjukdomsfria efter kirurgi men som har hög risk för systemisk relaps t ex patienter med primära eller recidiverande (kliniska eller patologiska) lymfkörtelengagemang.

## **4.2 Dosering och administreringsätt**

Behandlingen ska initieras av en läkare med erfarenhet av behandling av sjukdomen.

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Lämplig beredningsform och styrka måste väljas.

Om biverkningar uppkommer under behandling med IntronA för någon indikation ska dosen justeras eller behandlingen tillfälligt avbrytas tills biverkningarna avklingar. Om intolerans kvarstår eller återkommer efter adekvat dosjustering, eller om sjukdomen progredierar, ska behandlingen med IntronA avbrytas. Efter läkarens omdöme kan patienten själv injicera underhållsdoserna subkutant.

## Kronisk hepatit B

Den rekommenderade dosen ligger inom intervallet 5 till 10 miljoner IE givet subkutant tre gånger i veckan (varannan dag) under en period på 4 till 6 månader.

Den givna dosen ska reduceras med 50 % om hematologiska rubbningar uppstår (vita blodkroppar < 1 500/mm<sup>3</sup>, granulocyter < 1 000/mm<sup>3</sup>, trombocyter < 100 000/mm<sup>3</sup>). Behandlingen ska avbrytas vid fall av svår leukopeni (< 1 200/mm<sup>3</sup>), svår neutropeni (< 750/mm<sup>3</sup>) eller svår trombocytopeni (< 70 000/mm<sup>3</sup>).

För alla patienter gäller att om ingen förbättring av HBV-DNA i serum observeras efter tre till fyra månaders behandling (vid den maximalt tolererade dosen) ska behandlingen med IntronA avbrytas.

### Kronisk hepatit C

#### *Vuxna*

IntronA ges subkutant i en dos på 3 miljoner IE tre gånger per vecka (varannan dag) till vuxna patienter oavsett om det ges som monoterapi eller i kombination med ribavirin.

#### *Barn som är 3 år och äldre och ungdomar*

IntronA 3 MIE/m<sup>2</sup> ges subkutant 3 gånger per vecka (varannan dag) i kombination med ribavirin kapslar eller oral lösning som ges peroralt i två fördelade doser per dag samtidigt med föda (morgon och kväll).

(Se produktresumén för ribavirin kapslar för dosering av ribavirin kapslar och riktlinjer för dosjustering av kombinationsbehandlingen. För barn som väger < 47 kg eller som inte kan svälja kapslar, se produktresumén för ribavirin oral lösning.)

#### *Patienter med virologisk relaps efter tidigare interferonbehandling (relapspatienter) (vuxna)*

IntronA ges i kombination med ribavirin. Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 6 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienter behandlas med IntronA i kombination med ribavirin under 6 månader.

#### *Tidigare obehandlade patienter (vuxna)*

Effekten av IntronA förstärks när det ges i kombination med ribavirin. Enbart IntronA ska huvudsakligen ges när det föreligger intolerans eller kontraindikation mot ribavirin.

#### *- IntronA i kombination med ribavirin*

Baserat på resultat från kliniska studier, för vilka data för 12 månaders behandling finns tillgängliga, rekommenderas det att patienterna behandlas med IntronA i kombination med ribavirin under minst 6 månader.

Behandlingen bör fortgå i ytterligare 6 månader (dvs. totalt 12 månader) hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA vid 6 månader och som har virus genotyp 1 (som fastställts i ett test före behandlingen) och hög virusmängd före behandling.

Andra negativa prognostiska faktorer (ålder > 40 år, manligt kön, bridging fibros) bör tas i beaktande inför ställningstagande till att förlänga behandlingen till 12 månader.

I kliniska studier, hade patienter som inte uppvisade ett virologiskt svar efter 6 månaders behandling (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen) inte något bestående virologiskt svar (HCV-RNA under den lägre detektionsgränsen sex månader efter att behandlingen avslutats).

#### *- Enbart IntronA*

Den optimala durationen av behandlingen med IntronA är inte fastställd ännu, men en behandling på mellan 12 och 18 månader är tillrädlig.

Det rekommenderas att patienterna behandlas med enbart IntronA under minst 3 till 4 månader, varefter HCV-RNA-status bör fastställas. Behandlingen bör fortgå hos patienter som uppvisar negativ HCV-RNA.

#### *Tidigare obehandlade patienter (barn och ungdomar)*

Effekten och säkerheten av IntronA i kombination med ribavirin har studerats hos barn och ungdomar som tidigare inte har behandlats för kronisk hepatit C.

#### Behandlingslängd hos barn och ungdomar

- **Genotyp 1:** Den rekommenderade behandlingsdurationen är ett år. Det är högst osannolikt att patienter som inte uppvisar ett virologiskt svar efter 12 veckor behåller ett virologiskt svar

(negativt prediktivt värde 96 %). Därför rekommenderas det att behandlingen avbryts hos barn och ungdomar som fått kombinationsbehandling med IntronA och ribavirin, om deras HCV-RNA vid vecka 12 sjunkit  $< 2 \log_{10}$  jämfört med före behandling, eller om de har påvisbart HCV-RNA efter 24 veckors behandling.

- Genotyp 2/3: Den rekommenderade behandlingens duration är 24 veckor.

#### Hårcellsleukemi

Den rekommenderade dosen är 2 miljoner IE/m<sup>2</sup>, givet subkutant tre gånger per vecka (varannan dag) för både splenektomerade och icke-splenektomerade patienter. För de flesta patienter med hårcellsleukemi, sker en normalisering av en eller flera hematologiska parametrar inom en till två månaders behandling med IntronA. En förbättring av alla tre hematologiska parametrarna (granulocytantal, trombocytantal och hemoglobinnivå) kan kräva sex månader eller mer. Denna regimen ska upprätthållas såvida inte sjukdomen progredierar snabbt eller allvarlig intolerans uppkommer.

#### Kronisk myeloisk leukemi

Den rekommenderade dosen av IntronA är 4 till 5 miljoner IE/m<sup>2</sup> dagligen givet subkutant. Vissa patienter har visat sig ha nytta av IntronA 5 miljoner IE/m<sup>2</sup> dagligen givet subkutant i kombination med cytarabin (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> dagligen givet subkutant i 10 dagar per månad (upp till en maximal daglig dos på 40 mg). När antalet vita blodkroppar är under kontroll, ges den maximalt tolererade dosen IntronA (4 till 5 miljoner IE/m<sup>2</sup> dagligen) för att bibehålla hematologisk remission.

Behandlingen med IntronA ska avbrytas efter 8 till 12 veckors behandling, om man inte har erhållit minst en partiell hematologisk remission eller en kliniskt betydelsefull cytoreduktion.

#### Multipelt myelom

##### *Underhållsbehandling*

Hos patienter som är i platåfasen (mer än 50 % reduktion av myelomprotein) efter inledande induktionskemoterapi, kan interferon alfa-2b ges subkutant som monoterapi i en dos på 3 miljoner IE/m<sup>2</sup> tre gånger per vecka (varannan dag).

#### Follikulärt lymfom

Adjuvant till kemoterapi kan interferon alfa-2b ges subkutant i en dos av 5 miljoner IE tre gånger per vecka (varannan dag) under 18 månader. CHOP-liknande behandlingsregimer tillråds, men klinisk erfarenhet är begränsad till CHVP (kombination av doxorubicin, cyklofosamid, teniposid och prednisolon).

#### Carcinoid tumör

Den vanliga dosen är 5 miljoner IE (3 till 9 miljoner IE) givet subkutant tre gånger per vecka (varannan dag). Patienter med framskriden sjukdom kan behöva en daglig dos på 5 miljoner IE. Behandlingen bör temporärt avbrytas under och efter kirurgi. Behandlingen kan fortsätta så länge patienten svarar på behandling med interferon alfa-2b.

#### Malignt melanom

Som induktionsbehandling ges interferon alfa-2b intravenöst i en dos på 20 miljoner IE/m<sup>2</sup> dagligen, fem dagar per vecka under en fyraveckorsperiod. Den beräknade dosen interferon alfa-2b tillsättes till natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska och ges som en 20-minuters infusion (se avsnitt 6.6). Den rekommenderade dosen vid underhållsbehandling är 10 miljoner IE/m<sup>2</sup> givet subkutant tre dagar per vecka (varannan dag) under 48 veckor.

Om allvarliga biverkningar uppkommer under behandling med interferon alfa-2b, speciellt om granulocyterna sjunker till  $< 500/\text{mm}^3$  eller alaninaminotransferas/aspartataminotransferas (ALAT/ASAT) stiger till  $> 5$  gånger den övre normalgränsen, ska behandlingen tillfälligt avbrytas tills biverkningarna avklingar. Behandlingen med interferon alfa-2b ska återinsättas med 50 % av tidigare dos. Om intolerans kvarstår efter dosjustering eller om granulocyterna sjunker under  $< 250/\text{mm}^3$  eller om ALAT/ASAT stiger till  $> 10$  gånger den övre normalgränsen, ska behandlingen med interferon alfa-2b avbrytas.

Även om den optimala (lägsta) dosen för maximal klinisk effekt är okänd ska patienter behandlas med den rekommenderade dosen med dosreduktion vid toxicitet som beskrivits.

IntronA kan administreras genom att använda injektionssprutor av antingen steriliserat glas eller plast för engångsbruk.

#### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tidigare svår befintlig hjärtsjukdom, t ex instabil kronisk hjärtsvikt, nyligen genomgången hjärtinfarkt, allvarliga arytmisjukdomar.
- Gravt nedsatt njur- eller leverfunktion, inklusive den orsakad av metastaser.
- Epilepsi och/eller nedsatt funktion av centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.4).
- Kronisk hepatit med dekomenserad levercirros.
- Kronisk hepatit hos patienter som behandlas eller nyligen har behandlats med immunosuppressiva läkemedel, med undantag för utsättande av korttidskortikosteroider.
- Autoimmun hepatit eller autoimmun sjukdom i anamnesen; immunosupprimerade transplanterade patienter.
- Befintlig tyreoidasjukdom, såvida den inte kan kontrolleras med konventionell behandling.
- Kombination av IntronA med telbivudin.

#### *Barn och ungdomar*

- Pågående eller tidigare allvarligt psykiatriskt tillstånd, särskilt allvarlig depression, självmordstankar eller självmordsförsök.

#### *Kombinationsbehandling med ribavirin*

Se även produktresumén för ribavirin om IntronA ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### **Psykiska störningar och centrala nervsystemet (CNS)**

Allvarliga CNS-effekter, särskilt depression, självmordstankar och självmordsförsök har observerats hos vissa patienter under behandling med IntronA och även efter avslutad behandling, huvudsakligen under uppföljningsperioden på 6 månader. Hos barn och ungdomar som behandlades med IntronA i kombination med ribavirin rapporterades självmordstankar och självmordsförsök mer frekvent jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % mot 1 %) under behandling och under den 6 månader långa uppföljningsperioden efter behandling. Precis som hos vuxna patienter fick barn och ungdomar andra psykiska biverkningar (t ex depression, emotionell labilitet och somnolens). Andra CNS-effekter inklusive aggressivt beteende (ibland riktat mot andra såsom tankar på mord), bipolära sjukdomar, maniska tillstånd, förvirring och mentala förändringar har observerats med alfa-interferoner. Patienterna ska noggrant följas avseende tecken eller symtom på psykiatrisk sjukdom. Om sådana symtom uppstår måste den potentiella allvarlighetsgraden med dessa biverkningar beaktas av den förskrivande läkaren och behovet av adekvat behandling ska övervägas. Om de psykiatriska symtomen kvarstår eller förvärras, eller suicidala eller homicidala tankar identifieras rekommenderas att behandlingen med IntronA avbryts och att patienten följs upp med lämplig psykiatrisk intervention.

##### *Patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd:*

Om behandling med interferon alfa-2b anses nödvändig hos vuxna patienter med existerande eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd, ska den enbart inledas efter att en lämplig individualiserad diagnostik och terapeutiskt omhändertagande av det psykiatriska tillståndet har säkerställts. Användning av interferon alfa-2b hos barn och ungdomar med pågående eller tidigare allvarliga psykiatriska tillstånd är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

##### *Patienter med missbruk:*

HCV-infekterade patienter som samtidigt har missbruk (alkohol, cannabis etc) har en ökad risk att utveckla psykiatriska symtom eller försämring av redan existerande psykiatrisk sjukdom vid

behandling med alfainterferon. Om behandling med alfainterferon bedöms vara nödvändig hos dessa patienter, bör förekomst av psykiatriska komorbiditeter och potentialen för annat missbruk utvärderas noggrant och vara adekvat kontrollerad innan behandlingen initieras. Vid behov bör man överväga ett multidisciplinärt angreppssätt, inkluderande psykiatri- eller missbruksspecialist, för att utvärdera, behandla och följa upp patienten. Patienter bör följas noggrant under och även efter avslutad behandling. Tidig intervention mot återfall eller utvecklande av psykiatriska symtom och missbruk rekommenderas.

### **Barn och ungdomar: Tillväxt och utveckling (kronisk hepatit C)**

Under interferonbehandlingen (standard och pegylerat) i kombination med ribavirin som varade i upp till 48 veckor hos patienter från 3 till och med 17 år, var viktminskning och tillväxthämning vanligt (se avsnitt 4.8 och 5.1). Långtidsdata för barn som behandlats med kombinationen standardinterferon/ribavirin tyder också på en väsentlig tillväxthämning (> 15 percentilers minskning av längdpercentilen jämfört med baseline) hos 21 % (n=20) av barnen trots att de varit utan behandling i mer än 5 år. Slutlig kroppslängd i vuxen ålder var tillgänglig för 14 av dessa barn och visade att 12 fortsatte att visa minskad kroppslängd, >15 percentiler, 10 till 12 år efter avslutad behandling.

#### *Bedömning fall för fall av nytta/risk hos barn*

Den förväntade nyttan av behandlingen ska noga vägas mot de säkerhetsfynd som gjorts hos barn och ungdomar i de kliniska studierna (se avsnitt 4.8 och 5.1).

- Det är viktigt att beakta att kombinationsbehandlingen orsakar tillväxthämning som resulterade i minskad slutlig kroppslängd i vuxen ålder hos vissa patienter.
- Risken ska vägas mot sjukdomsbilden hos barnet, såsom tecken på progredierande sjukdom (i synnerhet fibros), samtida sjukdomar som kan påverka sjukdomsförloppet negativt (såsom samtidig hivinfektion), liksom faktorer som är prognostiska för respons (HCV-genotyp och virusmängd).

När det är möjligt ska barnet behandlas efter den pubertala tillväxtpuckeln, för att minska risken för tillväxthämning. Det finns inga data avseende långtidseffekter på sexuell mognad.

#### *Överkänslighetsreaktioner*

Akuta överkänslighetsreaktioner (t ex urtikaria, angioödem, bronkkonstriktion, anafylaxi) mot interferon alfa-2b har observerats i sällsynta fall under behandling med IntronA. Om en sådan reaktion uppträder ska behandlingen avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. Övergående hudutslag nödvändiggör inte att behandlingen avbryts.

#### *Biverkningar inklusive förlängning av koagulationsmarkörer och leverförändringar*

Måttliga till allvarliga biverkningar kan kräva justering av patientens doseringsregim eller i vissa fall att behandlingen med IntronA avbryts. IntronA ökar risken för leverdekomensation och död hos patienter med cirros.

Behandling med IntronA ska avbrytas hos patienter med kronisk hepatit som utvecklar en försämring i koagulationsmarkörer vilket kan tyda på leverdekomensation.

Patienter som utvecklar onormal leverfunktion under behandling med IntronA ska övervakas noggrant och behandlingen ska avbrytas om tecken och symtom progredierar.

Leverenzymerna och leverfunktion bör övervakas noggrant hos cirrotiska patienter.

#### *Hypotension*

Hypotension kan uppträda under eller upp till två dagar efter behandlingen med IntronA och kan kräva understödande behandling.

#### *Behov av adekvat hydrering*

Adekvat hydrering måste upprätthållas hos patienter som genomgår IntronA behandling, eftersom hypotension relaterad till vätskeförlust har observerats hos vissa patienter. Vätskeersättning kan bli nödvändig.

### *Feber*

Även om feber kan vara associerad med influensaliknande syndrom som ofta rapporterats under interferonbehandling, ska andra orsaker till feber uteslutas.

### *Patienter med försvagande medicinska tillstånd*

IntronA ska användas med försiktighet hos patienter med försvagande medicinska tillstånd, såsom de med lungsjukdom (t ex kronisk obstruktiv lungsjukdom) eller diabetes mellitus med tendens till ketoacidosis i anamnesen. Försiktighet ska även iaktas hos patienter med koagulationsrubbningar (t ex tromboflebit, lungemboli) eller grav myelosuppression.

### *Lungpåverkan*

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med IntronA. Etiologin har inte fastställts. Dessa symtom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.5). Patienter som utvecklar feber, hosta, dyspné eller andra respiratoriska symtom ska lungröntgas. Om lungröntgen visar lunginfiltrat eller om det finns tecken på nedsatt lungfunktion, bör patienten övervakas noggrant och om det är lämpligt ska behandlingen med alfainterferon avbrytas. Även om detta oftare har rapporterats hos patienter med kronisk hepatit C som behandlats med alfainterferon, har det också rapporterats hos patienter med onkologiska sjukdomar som behandlats med alfainterferon. Omedelbart avbrytande av behandling med alfainterferon och behandling med kortikosteroider förefaller medföra att de pulmonella biverkningarna försvinner.

### *Ögonbiverkningar*

Ögonbiverkningar (se avsnitt 4.8) inklusive retinalblödningar, bomullsexsudat, serös retinalavlossning och obstruktion i retinal artär eller ven har rapporterats i sällsynta fall efter behandling med alfainterferoner. Alla patienter ska genomgå en ögonundersökning före behandling. Alla patienter som klagar på förändringar i synskärpa eller av synfält eller rapporterar andra oftalmologiska symtom under behandling med IntronA måste omgående genomgå en fullständig ögonundersökning. Periodiskt återkommande synundersökningar under behandling med IntronA rekommenderas särskilt hos patienter med tillstånd som förekommer med retinopati, såsom diabetes mellitus eller hypertension. Avbrytande av IntronA ska övervägas hos patienter som utvecklar nya eller förvärrade oftalmologiska förändringar.

### *Slöhet, koma och encefalopati*

Mer uttalad slöhet och koma, inklusive fall av encefalopati, har observerats hos vissa patienter, vanligtvis äldre, som behandlats med högre doser. Även om dessa effekter vanligtvis är reversibla tog det upp till tre veckor hos vissa patienter innan symtomen försvann. I mycket sällsynta fall har kramper inträffat vid höga doser av IntronA.

### *Patienter med etablerad hjärtsjukdom*

Vuxna patienter med kronisk hjärtsvikt, hjärtinfarkt och/eller tidigare eller nuvarande arytmisjukdom i anamnesen, och som behöver IntronA-behandling, måste övervakas noggrant. Det rekommenderas att man tar elektrokardiogram före och under behandlingens gång på de patienter som har en befintlig hjärtrubbning och/eller cancer i avancerat stadium. Hjärtarytmier (främst supraventrikulära) svarar vanligen på konventionell behandling, men kan kräva att behandlingen med IntronA avbryts. Det finns inga data på barn och ungdomar med tidigare hjärtsjukdom.

### *Hypertriglyceridemi*

Hypertriglyceridemi och förvärrad hypertriglyceridemi, ibland allvarlig, har observerats. Övervakning av lipidnivåer är därför att rekommendera.

### *Patienter med psoriasis och sarkoidos*

På grund av rapporter om att interferon alfa förvärrat befintlig psoriasis och sarkoidos, rekommenderas användningen av IntronA hos patienter med psoriasis eller sarkoidos endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.



### *Bortstötning av njur- och levertransplantat*

Preliminära data tyder på att behandling med interferon alfa kan vara förknippad med en ökad grad av bortstötning av njurtransplantat. Bortstötning av levertransplantat har också rapporterats.

### *Auto-antikroppar och autoimmuna sjukdomar*

Bildandet av auto-antikroppar och autoimmuna sjukdomar har rapporterats vid behandling med alfainterferoner. Patienter som är predisponerade för utveckling av autoimmuna sjukdomar kan ha en ökad risk. Patienter med tecken och symtom liknande autoimmuna sjukdomar ska utvärderas noggrant och risken/nyttan av fortsatt interferonbehandling ska omvärderas (se även avsnitt 4.4 Kronisk hepatitis C, Monoterapi (tyreoidearubbningar) och avsnitt 4.8).

Fall av Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (VKH) har rapporterats hos patienter med kronisk hepatitis C som behandlas med interferon. Detta syndrom är en granulomatös inflammatorisk sjukdom som angriper ögonen, hörselapparaten, hjärnhinnan och huden. Om VKH-syndrom misstänks, ska antiviral behandling sättas ut och behandling med kortikosteroider diskuteras (se avsnitt 4.8).

### Samtidig kemoterapi

Administrering av IntronA i kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel (t ex Ara-C, cyklofosamid, doxorubicin, teniposid) kan leda till ökad risk för toxicitet (svårighetsgrad och duration), vilken kan vara livshotande eller dödlig på grund av det samtidigt administrerade läkemedlet. De vanligast rapporterade potentiellt livshotande eller dödliga biverkningarna omfattar mukositet, diarré, neutropeni, nedsatt njurfunktion och elektrolytrubbningar. På grund av risken för ökad toxicitet krävs noggranna dosjusteringar av IntronA och av de samtidigt givna kemoterapeutiska läkemedlen (se avsnitt 4.5). När IntronA används tillsammans med hydroxikarbamid kan frekvensen och svårighetsgraden av kutan vaskulit öka.

### Kronisk hepatitis C

#### *Kombinationsbehandling med ribavirin*

Se även produktresumén för ribavirin om IntronA ges i kombination med ribavirin till patienter med kronisk hepatitis C.

På alla patienterna i studierna på kronisk hepatitis C togs en leverbiopsi innan de inkluderades men i vissa fall (dvs. patienter med genotyp 2 och 3), är det möjligt att behandla utan histologisk bekräftelse. Aktuella behandlingsriktlinjer ska konsulteras huruvida en leverbiopsi krävs innan behandlingen påbörjas.

#### *Monoterapi*

I sällsynta fall utvecklade vuxna patienter som behandlats för kronisk hepatitis C med IntronA tyreoidearubbningar, antingen hypotyreoidism eller hypertyreoidism. I kliniska studier där IntronA-behandling användes, utvecklade totalt 2,8 % av patienterna tyreoidearubbningar. Tillståndet kan kontrolleras med konventionell behandling för tyreoideadysfunktion. Den mekanism genom vilken IntronA kan påverka tyreoideafunktionen är okänd. Innan behandlingen med IntronA mot kronisk hepatitis C påbörjas, ska serumnivån av tyreoideastimulerande hormon (TSH) undersökas. Varje tyreoidearubbning som upptäcks vid detta tillfälle ska behandlas med konventionell terapi. Behandling med IntronA kan påbörjas om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Under pågående IntronA behandling bör TSH-nivåerna kontrolleras om en patient utvecklar symtom som tyder på möjlig tyreoideadysfunktion. Vid befintlig tyreoideadysfunktion kan IntronA-behandling fortgå om TSH-nivåerna kan hållas inom normalgränserna med medicinering. Tyreoideadysfunktion som uppkommit var inte reversibel efter det att IntronA behandlingen avbrutits (se även Övervakning av tyreoidea, särskild uppföljning hos barn och ungdomar).

#### *Övervakning av tyreoidea, särskild uppföljning hos barn och ungdomar*

Omkring 12 % av barn som behandlats med interferon alfa-2b och ribavirin utvecklade en ökning av tyreoideastimulerande hormon (TSH). Ytterligare 4 % fick en övergående sänkning under normalvärdesgränsen. Innan behandling med IntronA påbörjas, måste TSH-nivåerna utvärderas och eventuell avvikelse beträffande tyreoidea som upptäcks vid den tidpunkten måste behandlas med konventionell terapi. Behandling med IntronA kan påbörjas om TSH-nivåerna kan bibehållas inom normalgränserna genom medicinering. Tyreoideadysfunktion under behandlingen med interferon

alfa-2b och ribavirin har observerats. Om tyreoidaavvikelser upptäcks ska patientens tyreoidastatus utvärderas och behandlas enligt gängse riktlinjer. Barn och ungdomar ska följas upp var tredje månad beträffande tecken på tyreoidadysfunktion (t ex TSH).

#### *Samtidig HCV-/hiv-infektion*

Patienter som samtidigt är infekterade med hiv och som får högaktiv antiretroviral behandling (HAART) kan ha en ökad risk för mjölksyraacidosis. Försiktighet ska iakttas när IntronA och ribavirin läggs till HAART-behandling (se produktresumé för ribavirin). Patienter som behandlas med IntronA och ribavirin i kombination samt zidovudin kan ha en ökad risk för att utveckla anemi.

Patienter med samtidig infektion, med framskriden cirros och som får HAART-behandling kan ha en ökad risk för leverdekompensation och död. Tillägg av behandling med alfainterferoner enbart eller i kombination med ribavirin kan öka risken i denna undergrupp av patienter.

#### *Samtidig HCV/HBV-infektion*

Fall med reaktivering av hepatit B (varav några med allvarliga följder) har rapporterats hos patienter samtidigt infekterade med hepatit B och C virus som behandlats med interferon. Frekvensen för sådan reaktivering förefaller vara låg.

Samtliga patienter bör screenas för hepatit B innan interferonbehandling av hepatit C påbörjas.

Patienter med samtidiga infektioner av hepatit B och C ska därefter monitoreras och hanteras enligt aktuella kliniska riktlinjer.

#### *Dentala och parodontala tillstånd*

Dentala och parodontala tillstånd som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått IntronA och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänder och munslemhinnor vid långtidsbehandling med kombinationen av IntronA och ribavirin. Patienterna bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om de gör det ska de rådas att skölja munnen noggrant efteråt.

#### Laboratorieprover

Hematologiska och blodkemiska standardtester (blodstatus och differentialräkning, trombocytantal, elektrolyter, leverenzym, serumprotein, serumbilirubin och serumkreatinin) ska utföras på alla patienter före och regelbundet under behandling med IntronA.

Under behandling av hepatit B eller C rekommenderas det att prover tas vid vecka 1, 2, 4, 8, 12, 16 och därefter varannan månad under hela behandlingen. Om ALAT stiger under behandling med IntronA till mer än eller lika med 2 gånger utgångsvärdet kan behandlingen med IntronA fortsätta, såvida inte tecken och symtom på leversvikt observeras. Vid ALAT-stegring ska följande leverfunktionstester övervakas med tvåveckorsintervall: ALAT, protrombintid, alkalisk fosfat, albumin och bilirubin.

Hos patienter som behandlas för malignt melanom ska leverfunktionen, antalet vita blodkroppar och differentialräkning övervakas varje vecka under induktionsfasen av behandlingen och varje månad under underhållsfasen av behandlingen.

#### Effekter på fertilitet

Interferon kan försämra fertiliteten (se avsnitten 4.6 och avsnitt 5.3).

#### Viktig information om några av innehållsämnen i IntronA

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 2,5 ml, dvs. är i huvudsak ”natriumfritt”.

#### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Narkotika, hypnotika och sedativa ska ges med försiktighet vid samtidig användning av IntronA.

Interaktioner mellan IntronA och andra läkemedel har inte utvärderats fullständigt. Försiktighet ska iakttas när IntronA ges i kombination med andra potentiellt myelosuppressiva medel.

Interferoner kan påverka den oxidativa metabola processen. Detta bör beaktas vid samtidig behandling med läkemedel som metaboliseras via denna väg, såsom xantinderivatet teofyllin eller aminofyllin. Vid samtidig behandling med xantinläkemedel, ska teofyllinnivåerna i serum övervakas och dosen justeras om så behövs.

Lunginfiltrat, pneumonit och pneumoni, i enstaka fall med dödlig utgång, har i sällsynta fall observerats hos patienter behandlade med alfainterferon, inklusive de som behandlats med IntronA. Etiologin har inte fastställts. Dessa symtom har rapporterats mer frekvent när shosaikoto, en kinesisk örtmedicin, ges tillsammans med alfainterferon (se avsnitt 4.4).

Administrering av IntronA i kombination med andra kemoterapeutiska läkemedel (t ex Ara-C, cyklofosamid, doxorubicin, teniposid), kan leda till ökad risk för toxicitet (svårighetsgrad och duration) (se avsnitt 4.4).

Se även produktresumén för ribavirin om IntronA ska ges i kombination med ribavirin hos patienter med kronisk hepatit C.

En klinisk studie som undersökte kombinationen av 600 mg telbivudin dagligen med 180 mikrogram pegylerat interferon alfa-2a subkutant en gång i veckan, indikerar att denna kombination är associerad med en ökad risk att utveckla perifer neuropati. Mekanismen bakom detta är inte känd (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.5 i produktresumén för telbivudin). Vidare har säkerhet och effekt av telbivudin i kombination med interferoner för behandling av kronisk hepatit B inte påvisats. Kombinationen av IntronA med telbivudin är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Fertila kvinnor/födelsekontroll hos män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder skall använda effektiv preventivmetod under behandling. Minskade koncentrationer av östradiol och progesteron i serum har rapporterats hos kvinnor som behandlats med humant leukocytinterferon.

IntronA ska användas med försiktighet hos fertila män.

##### *Kombinationsbehandling med ribavirin*

Ribavirin orsakar allvarliga fosterskador vid användning under graviditeten. Extrem försiktighet måste iakttas för att undvika graviditet hos kvinnor eller hos partner till manliga patienter som tar IntronA i kombination med ribavirin. Kvinnor i fertil ålder måste använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Manliga patienter eller deras kvinnliga partner måste använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats (se produktresumén för ribavirin).

##### Graviditet

Tillräckliga data från behandling av gravida kvinnor med interferon alfa-2b saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. IntronA ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

##### *Kombinationsbehandling med ribavirin*

Ribavirinbehandling är kontraindicerad hos kvinnor som är gravida.

### Amning

Det är inte känt om innehållsämnen i detta läkemedel utsöndras i bröstmjölk. På grund av risken för biverkningar hos spädbarn som ammas, bör amning avslutas innan behandlingen påbörjas.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Patienterna ska informeras om att de kan bli trötta, sömnliga eller förvirrade under behandlingen med IntronA och att de därför bör undvika att köra bil eller använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

Se produktresumén för ribavirin för biverkningar relaterade till ribavirin om IntronA ges i kombination med ribavirin till patienter med kronisk hepatit C.

I kliniska studier som utförts på ett brett indikationsområde och inom ett brett dosintervall (från 6 MIE/m<sup>2</sup>/vecka vid hårcellsleukemi upp till 100 MIE/m<sup>2</sup>/vecka vid melanom), var de vanligaste rapporterade biverkningarna feber, trötthet, huvudvärk och myalgi. Feber och trötthet gick ofta tillbaka inom 72 timmar efter att behandlingen avbrutits eller avslutats.

### Vuxna

I kliniska studier som genomfördes i hepatit C-populationen behandlades patienterna med IntronA enbart eller i kombination med ribavirin i ett år. Alla patienter i dessa studier fick 3 MIE IntronA tre gånger per vecka. I **tabell 1** visas frekvensen patienter som rapporterade behandlingsrelaterade biverkningar i kliniska studier av patienter som behandlats i ett år och som tidigare ej varit behandlade (naiva patienter). Svårighetsgraden var generellt mild till måttlig. De biverkningar som listas i **tabell 1** grundar sig på erfarenhet från kliniska prövningar och erfarenhet efter marknadsföringen. Inom varje organsystem listas biverkningarna under frekvensrubriker och med följande kategorier: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1** Biverkningar rapporterade under kliniska prövningar eller efter marknadsföring av IntronA som monoterapi eller i kombination med ribavirin

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Infektioner och infestationer</b> Mycket vanliga: Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta: Ingen känd frekvens:	Faryngit*, virusinfektion* Bronkit, sinuit, herpes simplex (resistens), rinit Bakterieinfektion Pneumoni <sup>§</sup> , sepsis Reaktivering av hepatit B hos patienter som samtidigt är infekterade med HCV/HBV
<b>Blodet och lymfsystemet</b> Mycket vanliga: Vanliga: Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Leukopeni Trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni Aplastisk anemi Ren erythrocytopeni, idiopatisk trombocytopeni purpura, trombotisk trombocytopeni purpura
<b>Immunsystemet<sup>§</sup></b> Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Sarkoidos, förvärrad sarkoidos Systemisk lupus erythematosus, vaskulit, reumatoid artrit (ny eller förvärrad), Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria, angioödem, bronkokonstriktion, anafylaxi <sup>§</sup>
<b>Endokrina systemet</b> Vanliga: Mycket sällsynta:	Hypotyroidism <sup>§</sup> , hypertyroidism <sup>§</sup> Diabetes, förvärrad diabetes

<b>Tabell 1</b> Biverkningar rapporterade under kliniska prövningar eller efter marknadsföring av IntronA som monoterapi eller i kombination med ribavirin	
<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Metabolism och nutrition</b> Mycket vanliga: Vanliga: Mycket sällsynta:	Anorexi Hypokalcemi, dehydrering, hyperurikemi, törst Hyperglykemi, hypertriglyceridemi <sup>§</sup> , ökad aptit
<b>Psykiska störningar<sup>§</sup></b> Mycket vanliga:  Vanliga: Sällsynta: Mycket sällsynta:  Ingen känd frekvens:	Depression, insomni, oro, emotionell labilitet*, agitation, nervositet Förvirring, sömnproblem, minskad libido Själv mordstankar Själv mord, självmordsförsök, aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), psykos inklusive hallucinationer Mordtankar, förändring av det mentala tillståndet <sup>§</sup> , maniska tillstånd, bipolära sjukdomar
<b>Centrala och perifera nervsystemet<sup>§</sup></b> Mycket vanliga: Vanliga:  Mindre vanliga: Mycket sällsynta:  Ingen känd frekvens:	Yrsel, huvudvärk, nedsatt koncentration, muntorrhet Tremor, parestesi, hypoestesi, migrän, vallningar, somnolens, smakförändringar Perifer neuropati Cerebrovaskulär blödning, cerebrovaskulär ischemi, kramper, medvetandesänkning, encefalopati Mononeuropatier, koma <sup>§</sup>
<b>Ögon</b> Mycket vanliga: Vanliga: Sällsynta:  Ingen känd frekvens:	Dimsyn Konjunktivit, onormal syn, tårkörtelrubbningar, ögonsmärta Näthinneblödningar <sup>§</sup> , retinopatier (inklusive makulaödem), obstruktion av retinalartär <sup>§</sup> , obstruktion av retinalven <sup>§</sup> , optikusneurit, papillödem, förlust av synskärpa eller av synfält, bomullsexsudat <sup>§</sup> Serös retinalavlossning
<b>Öron och balansorgan</b> Vanliga: Mycket sällsynta:	Vertigo, tinnitus Hörsel förlust, hörselrubbningar
<b>Hjärtat</b> Vanliga: Mindre vanliga: Sällsynta: Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Palpitationer, takykardi Perikardit Kardiomyopati Hjärtinfarkt, hjärtischemi Kronisk hjärtsvikt, hjärtsäcksutgjutning, arytm
<b>Blodkärl</b> Vanliga: Mycket sällsynta:	Hypertension Perifer ischemi, hypotension <sup>§</sup>
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> Mycket vanliga: Vanliga:  Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Dyspné*, hosta* Näsblödningar, andningsbesvär, nästäppa, rinorré, icke-produktiv hosta Lunginfiltrat <sup>§</sup> , pneumonit <sup>§</sup> Lungfibros, pulmonell arteriell hypertoni <sup>#</sup>

<b>Tabell 1</b> Biverkningar rapporterade under kliniska prövningar eller efter marknadsföring av IntronA som monoterapi eller i kombination med ribavirin	
<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Magtarmkanalen</b> Mycket vanliga: Vanliga:  Mycket sällsynta: Ingen känd frekvens:	Illamående/kräkningar, buksmärta, diarré, stomatit, dyspepsi Ulcerös stomatit, smärta i övre högra kvadranten, glossit, gingivit, förstoppning, lös avföring Pankreatit, ischemisk kolit, ulcerös kolit, blödande tandkött Ospecificerad parodontal sjukdom, ospecificerad tandsjukdom <sup>§</sup> , pigmentering av tungan
<b>Lever och gallvägar</b> Vanliga: Mycket sällsynta:	Hepatomegali Hepatotoxicitet, (inklusive dödsfall)
<b>Hud och subkutan vävnad</b> Mycket vanliga: Vanliga:  Mycket sällsynta:	Alopeci, pruritus*, torr hud*, utslag*, ökad svettning Psoriasis (debut eller förvärrad) <sup>§</sup> , makulopapulösa utslag, erytematösa utslag, eksem, erytem, hudförändringar Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekros, erythema multiforme
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b> Mycket vanliga: Vanliga: Mycket sällsynta:	Myalgi, artralgi, muskuloskeletal smärta Artrit Rabdomyolys, myosit, vadkramper, ryggvärk
<b>Njurar och urinvägar</b> Vanliga: Mycket sällsynta:	Frekvent urinering Njursvikt, njursufficiens, nefrotiskt syndrom
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b> Vanliga:	Amenorré, bröstsmärta, dysmenorré, menorrhagi, menstruationsrubbningar, vaginala förändringar
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> Mycket vanliga:  Vanliga: Mycket sällsynta:	Ödem/inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället*, trötthet, stelhet, feber <sup>§</sup> , influensaliknande symtom <sup>§</sup> , asteni, irritabilitet, smärta i bröstkorgen, sjukdomskänsla Smärta vid injektionsstället Nekros vid injektionsstället, ansiktsödem
<b>Undersökningar</b> Mycket vanliga:	Viktminskning

\*Dessa händelser var bara vanliga med IntronA som monoterapi

<sup>§</sup>Se avsnitt 4.4

<sup>#</sup>Klassmärkning för interferon-produkter, se nedan Pulmonell arteriell hypertoni.

Dessa biverkningar har också rapporterats för enbart IntronA.

Biverkningarna som sågs vid hepatit C behandling är representativa för de biverkningar som rapporterats då IntronA ges vid andra indikationer, med vissa dosrelaterade öknings av incidensen. Så var till exempel i en studie på högdos adjuvant IntronA behandling hos patienter med melanom incidensen av trötthet, feber, myalgi, neutropeni/anemi, anorexi, illamående och kräkning, diarré, frossa, influensaliknande symtom, depression, alopeci, smakförändring och yrsel högre än i hepatit C studierna. Svårighetsgraden ökade också med högdosterapi (WHO grad 3: 66 % av patienterna och WHO grad 4: 14 % av patienterna) jämfört med den milda till måttliga svårighetsgrad som vanligtvis förknippas med lägre doser. Biverkningarna kontrollerades i de flesta fall med dosjustering.

Kardiovaskulära biverkningar, främst arytmier, verkade mest korrelera med befintlig hjärt-kärlsjukdom och föregående behandling med kardiotoxiska medel (se avsnitt 4.4). Kardiomyopati,

som kan vara reversibel vid avbrytande av interferon alfa, har rapporterats i sällsynta fall hos patienter utan tidigare tecken på hjärtsjukdom (se avsnitt 4.4).

Fall av pulmonell arteriell hypertoni (PAH) har rapporterats för produkter innehållande alfa-interferon, särskilt hos patienter med riskfaktorer för PAH (t ex portal hypertoni, hiv-infektion, cirros). Biverkningar rapporterades vid olika tidpunkter, normalt flera månader efter att behandling med alfa-interferon inletts.

Många olika autoimmuna och immunmedierade sjukdomar har rapporterats med alfainterferoner inklusive tyreoidaeförändringar, systemisk lupus erythematosus, reumatoid artrit (debut eller förvärrad), idiopatisk och trombotisk trombocytopenia purpura, vaskulit, neuropatier inklusive mononeuropatier (se även avsnitt 4.4).

Kliniskt signifikanta förändringar av laboratorievärden, vanligast förekommande vid doser högre än 10 miljoner IE per dag, inkluderar minskade antal granulocyter, vita blodkroppar och minskade antal trombocyter, sänkt hemoglobin, förhöjda nivåer av alkalisk fosfatas, LD, serumkreatinin och serumurea. Måttlig och vanligtvis reversibel pancytopeni har rapporterats. Ökade ALAT/ASAT nivåer har noterats som en avvikelse hos vissa individer utan hepatit och även hos vissa patienter med kronisk hepatit B samtidigt med eliminering av viralt DNAp.

### Barn och ungdomar

#### *Kronisk hepatit C – kombinationsbehandling med ribavirin*

I kliniska studier på 118 barn och ungdomar (3 till 16 år) avbröt 6 % behandlingen på grund av biverkningar. I allmänhet var biverkningsprofilen i den begränsade barn- och ungdomspopulationen som studerades jämförbar med den som observerats hos vuxna, även om det finns en särskild oro i samband med barn avseende tillväxthämning eftersom en minskning av längd-percentil (genomsnittlig percentil minskning med 9 percentiler) och vikt-percentil (genomsnittlig percentil minskning med 13 percentiler) sågs under behandlingen. Under uppföljningsperioden på 5 år efter behandlingen hade barnen en genomsnittlig längd i 44:e percentilen, vilket var under medianen i normalpopulationen och mindre än deras genomsnittliga längd vid baseline (48:e percentilen). Tjugo (21 %) av 97 barn hade en minskning av längdpercentilen på > 15 percentiler, av vilka 10 av de 20 barnen hade en minskning av längdpercentilen på > 30 percentiler från behandlingens början till slutet på uppföljningsperioden (upp till 5 år). Slutlig kroppslängd i vuxen ålder var tillgänglig för 14 av dessa barn och visade att 12 fortsatte att visa minskad kroppslängd, > 15 percentiler, 10 till 12 år efter avslutad behandling. Under kombinationsbehandling i upp till 48 veckor med IntronA och ribavirin sågs tillväxthämning som resulterade i minskad slutlig kroppslängd i vuxen ålder hos vissa patienter. Framförallt var minskningen av längdpercentilen från baseline till slutet av långtidsuppföljningen mest framträdande i åldern före puberteten (se avsnitt 4.4).

Dessutom rapporterades självmordstankar eller självmordsförsök oftare jämfört med hos vuxna patienter (2,4 % respektive 1 %) under behandlingen och under 6 månader efter behandling. Liksom vuxna patienter upplevde också barn och ungdomar andra psykiatriska symtom (t ex depression, emotionell labilitet och somnolens) (se avsnitt 4.4). Därutöver förekom besvär vid injektionsstället, feber, anorexi, kräkningar och emotionell labilitet oftare hos barn och ungdomar än hos vuxna patienter. Dosjusteringar krävdes hos 30 % av patienterna, oftast på grund av anemi och neutropeni.

De biverkningar som listas i **tabell 2** grundar sig på erfarenhet från de två kliniska multicenterprövningarna på barn och ungdomar. Inom organsystemen listas biverkningarna under frekvensrubriker enligt följande kategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 2** Biverkningar som rapporteras som mycket vanliga och vanliga i kliniska prövningar på barn och ungdomar som behandlats med IntronA i kombination med ribavirin

Organsystem	Biverkningar
-------------	--------------

**Tabell 2** Biverkningar som rapporteras som mycket vanliga och vanliga i kliniska prövningar på barn och ungdomar som behandlats med IntronA i kombination med ribavirin

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>
<b>Infektioner och infestationer</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Virusinfektion, faryngit Svampinfektion, bakteriell infektion, lunginfektion, otitis media, tandabscess, herpes simplex, urinvägsinfektion, vaginit, gastroenterit
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b> Vanliga:	Neoplasm (ospecificerad)
<b>Blodet och lymfsystemet</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Anemi, neutropeni Trombocytopeni, lymfadenopati
<b>Endokrina systemet</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Hypotyroidism <sup>§</sup> Hypertyroidism <sup>§</sup> , virilism
<b>Metabolism och nutrition</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Anorexi Hypertriglyceridemi <sup>§</sup> , hyperurikemi, ökad aptit
<b>Psykiska störningar<sup>§</sup></b> Mycket vanliga: Vanliga:	Depression, emotionell instabilitet, sömnlöshet Självordtänkar, aggressiva reaktioner, förvirring, förändrat beteende, agitation, sömngång, oro, nervositet, sömnrubbingar, onormala drömmar, apati
<b>Centrala och perifera nervsystemet<sup>§</sup></b> Mycket vanliga: Vanliga:	Huvudvärk, yrsel Hyperkinesi, tremor, dysfoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, försämrad koncentration, somnolens
<b>Ögon</b> Vanliga:	Konjunktivit, ögonsmärta, onormal syn, tårkörtelbesvär
<b>Blodkärl</b> Vanliga:	Vallningar, pallor
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> Vanliga:	Dyspné, takypné, näsblödningar, hosta, nästäppa, irritation i näsan, rinnorré, nysningar
<b>Magtarmkanalen</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Diarré, kräkningar, illamående, buksmärta Munsår, ulcerös stomatit, stomatit, smärta i övre högra kvadranten, dyspepsi, glossit, gastroesofagusreflux, rektala besvär, gastrointestinala besvär, förstoppning, lös avföring, tandvärk, tandbesvär
<b>Lever och gallvägar</b> Vanliga:	Onormal leverfunktion
<b>Hud och subkutan vävnad</b> Mycket vanliga: Vanliga:	Alopeci, utslag Ljuskänslighetsreaktioner, makulopapulösa utslag, eksem, akne, hudproblem, nagelbesvär, missfärgning av huden, pruritus, torr hud, erytem, blåmärken, ökad svettning
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b> Mycket vanliga:	Artralgi, myalgi, muskuloskeletala smärta



**Tabell 2** Biverkningar som rapporteras som mycket vanliga och vanliga i kliniska prövningar på barn och ungdomar som behandlats med IntronA i kombination med ribavirin

Organsystem	Biverkningar
<b>Njurar och urinvägar</b> Vanliga:	Enures, urineringsbesvär, urininkontinens
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b> Vanliga:	<u>Flickor</u> : amenorré, menorrhagi, menstruationsrubbnings, vaginala besvär <u>Pojkar</u> : testikelsmärta
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> Mycket vanliga:  Vanliga:	Inflammation vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, trötthet, stelhet, feber <sup>§</sup> , influensaliknande symtom <sup>§</sup> , sjukdomskänsla, irritabilitet Smärta i bröstkorgen, asteni, ödem, smärta vid injektionsstället
<b>Undersökningar</b> Mycket vanliga:	Minskad tillväxttakt (längd och/eller viktminskning för åldern) <sup>§</sup>
<b>Skador och förgiftningar</b> Vanliga:	Hudlaceration

<sup>§</sup>Se avsnitt 4.4

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats som lett till akuta kliniska manifestationer. Som för alla aktiva farmakologiska substanser är det emellertid indicerat med symptomatisk behandling och frekvent övervakning av vitaltecken och noggrann observation av patienten.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: interferon alfa-2b, ATC-kod L03A B05

IntronA är en steril stabil formulering av högt renat interferon alfa-2b producerat med rekombinant-DNA teknik. Rekombinant interferon alfa-2b är ett vattenlösligt protein med en molekylvikt på approximativt 19300 dalton. Det har framställts från en E.coli stam som har en genetiskt ändrad plasmidhybrid innehållande en interferon alfa-2b-gen från humana leukocyter.

Aktiviteten hos IntronA uttrycks som IE, där 1 mg rekombinant interferon alfa-2b protein motsvarar  $2,6 \times 10^8$  IE. Internationella Enheter (IE) bestäms genom att jämföra aktiviteten hos rekombinant interferon alfa-2b med aktiviteten hos den internationella referensberedning av humant leukocytinterferon som fastställts av Världshälsoorganisationen.

Interferonerna är en familj av små proteinmolekyler med molekylvikter mellan ungefär 15 000 och 21 000 dalton. De produceras och utsöndras av celler som svar på virusinfektioner eller olika syntetiska och biologiska inducerare. Tre huvudklasser av interferoner har identifierats: alfa, beta och gamma. Dessa tre klasser är i sig själva inte homogena och kan innehålla flera olika typer av

interferonmolekyler. Mer än 14 genetiska distinkta humana alfainterferoner har identifierats. IntronA har klassificerats som rekombinant interferon alfa-2b.

Interferoner utövar sina cellulära aktiviteter genom att binda till specifika membranreceptorer på cellytan. Humana interferonreceptorer, isolerade från humana lymfoblastoida (Daudi) celler, tycks vara mycket asymmetriska proteiner. De uppvisar selektivitet för humana men inte murina interferoner, vilket tyder på artspecifitet. Studier med andra interferoner har påvisat artspecifitet. Dock är vissa arter av apor, t ex rhesusapor, mottagliga för farmakodynamisk stimulering efter exponering för humana typ 1 interferoner.

Resultaten från ett flertal studier tyder på att när interferon väl bundit till cellmembranet initieras en komplex sekvens av intracellulära förlopp som inkluderar induktion av vissa enzymer. Man antar att denna process åtminstone delvis är ansvarig för de olika cellulära svaren på interferon, vilka inkluderar hämning av virusreplikation i virusinfekterade celler, suppression av cellulär proliferation och sådana immunmodulerande effekter som ökning av makrofagers fagocyterande förmåga och förbättring av lymfocytens specifika cytotoxicitet mot målceller. Vissa av eller alla dessa effekter kan bidra till interferonets terapeutiska effekter.

Rekombinant interferon alfa-2b har uppvisat antiproliferativa effekter i studier med både animala och humana cellkultursystem, såväl som humana tumörxenograft i djur. Det har uppvisat signifikant immunomodulerande aktivitet *in vitro*.

Rekombinant interferon alfa-2b inhiberar även viral replikation *in vitro* och *in vivo*. Även om den exakta antivirala verkningsmekanismen för rekombinant interferon alfa-2b är okänd, förefaller det att förändra värdcellens metabolism. Denna verkan inhiberar virusreplikation eller om replikation inträffar så är de alstrade virionerna oförmögna att komma ut ur cellen.

#### Kronisk hepatit B

Nuvarande klinisk erfarenhet hos patienter som behandlas med interferon alfa-2b i 4 till 6 månader tyder på att behandlingen kan eliminera HBV-DNA i serum. En förbättring av leverhistologin har observerats. Hos vuxna patienter med avsaknad av HbeAg och HBV-DNA har en betydlig minskning av morbiditet och mortalitet observerats.

Interferon alfa-2b (6 MIE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka i 6 månader) har givits till barn med kronisk aktiv hepatit B. På grund av ett metodologiskt fel kunde man inte visa på någon effekt. Vidare upplevde barn som behandlades med interferon alfa-2b en minskad tillväxthastighet och vissa fall av depression observerades.

#### Kronisk hepatit C hos vuxna patienter

Hos vuxna patienter som får interferon i kombination med ribavirin är det bestående behandlingssvaret 47 %. Överlägsen effekt har visats med kombinationen pegylerat interferon och ribavirin (61 % bestående behandlingssvar uppnåddes i en studie på naiva patienter med en ribavirindos på > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

IntronA enbart eller i kombination med ribavirin har studerats i fyra randomiserade kliniska fas III studier med 2 552 patienter med kronisk hepatit C som tidigare inte behandlats med interferoner (interferonnaiva patienter). Studierna jämförde effekten av enbart IntronA eller i kombination med ribavirin. Effekten definierades som bestående virologiskt svar 6 månader efter avslutad behandling. Patienter aktuella för dessa studier hade kronisk hepatit C som fastställdes genom ett positivt HCV-RNA polymeraskedjereaktionstest (PCR) (> 100 kopior/ml), en leverbiopsi som överensstämde med en histologisk diagnos av kronisk hepatit utan någon annan känd orsak till kronisk hepatit och ett avvikande ALAT i serum.

IntronA gavs i en dos av 3 MIE 3 gånger per vecka som monoterapi eller i kombination med ribavirin. Majoriteten av patienterna i dessa kliniska studier behandlades i ett år. Alla patienter följdes upp i ytterligare 6 månader efter det att behandlingen avslutats för att bestämma bestående virologiskt svar.

Bestående virologiskt svar hos behandlingsgrupperna behandlade i ett år med IntronA enbart eller i kombination med ribavirin (från två studier) visas i **tabell 3**.

Samtidig behandling med IntronA och ribavirin gav en minst tvåfaldig ökning av effekten av IntronA vid behandling av kronisk hepatit C hos patienter som tidigare inte behandlats. HCV genotyp och virusmängd före behandling är prognostiska faktorer och det är känt att de påverkar behandlingssvaret. Det ökade behandlingssvaret för kombinationen av IntronA + ribavirin, jämfört med IntronA enbart, upprätthålls i alla subgrupper. Den relativa fördelen av kombinationsbehandlingen med IntronA + ribavirin är särskilt betydelsefull hos den mest svårbehandlade subgruppen av patienter (genotyp 1 och hög virusmängd) (**tabell 3**).

Behandlingssvaret i dessa studier ökade med följsamheten (compliance). Oavsett genotyp hade patienter som fick IntronA i kombination med ribavirin och fick  $\geq 80\%$  av sin behandling ett högre bestående svar 6 månader efter 1 års behandling än de som fick  $< 80\%$  av sin behandling (56 % vs 32 % i studie C/I98-580).

<b>Tabell 3</b> Bestående virologiskt svar med IntronA + ribavirin (ett års behandling) med avseende på genotyp och virusmängd			
<b>HCV Genotyp</b>	<b>I</b> N=503 C95-132/I95-143	<b>I/R</b> N=505 C95-132/I95-143	<b>I/R</b> N=505 C/I98-580
<b>Alla Genotyper</b>	<b>16 %</b>	<b>41 %</b>	<b>47 %</b>
<b>Genotyp 1</b>	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 $\leq 2$ miljoner kopior/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 $> 2$ miljoner kopior/ml	3 %	27 %	29 %
<b>Genotyp 2/3</b>	<b>31 %</b>	<b>65 %</b>	<b>79 %</b>

I IntronA (3 MIE 3 gånger per vecka)

I/R IntronA (3 MIE 3 gånger per vecka) + ribavirin (1 000/1 200 mg/dag)

#### *Patienter med samtidig HCV/hiv-infektion*

Två studier har genomförts hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion. I båda studierna, var det totalt sett mindre sannolikt att de patienter som fick IntronA plus ribavirin svarade än de som fick pegylerat interferon alfa-2b med ribavirin. Behandlingssvaren i båda studierna presenteras i **tabell 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) var en randomiserad multicenterstudie med 412 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{vecka}$ ) plus ribavirin (800 mg/dag) eller IntronA (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800 mg/dag) under 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader. Studie 2 (P02080) var en randomiserad singelcenterstudie med 95 tidigare obehandlade vuxna patienter med kronisk hepatit C och samtidig hiv-infektion. Patienterna randomiserades till att få antingen pegylerat interferon alfa-2b (100 eller 150  $\mu\text{g}/\text{vecka}$  baserat på vikt) plus ribavirin (800-1 200 mg/dag baserat på vikt) eller IntronA (3 MIE tre gånger i veckan) plus ribavirin (800-1 200 mg/dag baserat på vikt). Behandlingstiden var 48 veckor med en uppföljningsperiod på 6 månader med undantag för patienter infekterade med genotyp 2 eller 3 och virusmängd  $< 800\,000$  IE/ml (Amplicor) som behandlades i 24 veckor med en 6 månaders uppföljningsperiod.

<b>Tabell 4</b> Bestående virologiskt behandlingssvar baserat på genotyp efter behandling med IntronA i kombination med ribavirin jämfört med pegylerat interferon alfa-2b i kombination med ribavirin hos patienter med samtidig HCV/hiv-infektion						
	Studie 1 <sup>1</sup>			Studie 2 <sup>2</sup>		
	Pegylerat interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/vecka) + ribavirin (800 mg)	IntronA (3 MIE 3 ggr/vecka) + ribavirin (800 mg)	p-värde <sup>a</sup>	Pegylerat interferon alfa-2b (100 or 150 <sup>c</sup> µg/vecka) + ribavirin (800-1 200 mg) <sup>d</sup>	IntronA (3 MIE 3 ggr/vecka) + ribavirin (800-1 200 mg) <sup>d</sup>	p-värde <sup>b</sup>
Alla	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotyp 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotyp 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIE = miljoner internationella enheter; TIW = tre gånger i veckan.

a: p-värde baserat på Cochran-Mantel Haenszels chi-två-test.

b: p-värde baserat på chi-två-test.

c: patienter < 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 100 µg/vecka och patienter ≥ 75 kg erhöill pegylerat interferon alfa-2b 150 µg/vecka.

d: ribavirindosen var 800 mg för patienter < 60 kg, 1 000 mg för patienter 60–75 kg, och 1 200 mg för patienter > 75 kg.

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

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

#### Patienter med relaps

Totalt 345 patienter som fått relaps efter interferon alfa behandling behandlades i två kliniska studier med IntronA monoterapi eller i kombination med ribavirin. Hos dessa patienter ökade effektiviteten 10 gånger då ribavirin adderades till IntronA behandlingen jämfört med IntronA enbart vid behandling av kronisk hepatit C (48,6 % vs 4,7 %). Denna ökning av effektiviteten inkluderade förlust av HCV (< 100 kopior/ml med PCR), förbättring av leverinflammationen och normalisering av ALAT och kvarstod 6 månader efter behandlingen avslutats.

#### Effektdata från långtidsbehandling

I en stor studie togs 1 071 patienter in efter behandling i en tidigare studie med icke-peglyerat interferon alfa-2b eller icke-peglyerat interferon alfa-2b/ribavirin för att, baserat på kliniska resultat, undersöka varaktigheten av virologiskt svar samt utvärdera betydelsen av fortsatt virusfrihet.

462 patienter fullföljde åtminstone 5 års långtidsuppföljning och endast 12 av 492 patienter med bestående svar fick relaps under denna studie.

Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt bestående svar över 5 år för alla patienter är 97 % (95 %, 99 %).

Bestående virologiskt svar efter behandling av kronisk HCV med icke-peglyerat interferon alfa-2b (med eller utan ribavirin) resulterar i långtids-eliminering av viruset vilket medför resolution av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Detta omöjliggör emellertid inte förekomst av leverkomplikationer hos patienter med cirros (inklusive leverkarcinom).

#### Kronisk hepatit C hos barn och ungdomar

Tre kliniska studier har genomförts på barn och ungdomar; två med standardinterferon och ribavirin och en med pegylerat interferon och ribavirin. Patienter som fick IntronA plus ribavirin svarade sämre på behandlingen än patienter som fick pegylerat interferon alfa-2b och ribavirin.

Barn och ungdomar mellan 3 och 16 år med kompenserad kronisk hepatit C och detekterbart HCV-RNA (fastställt av ett centralt laboratorium som använder ett forskningsbaserat RT-PCR test)

inkluderades i två multicenterstudier och behandlades med IntronA 3 MIE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka plus ribavirin 15 mg/kg per dag under 1 år följt av 6 månaders uppföljning efter behandlingen. Totalt inkluderades 118 patienter: 57 % pojkar, 80 % med kaukasiskt ursprung och 78 % med genotyp 1 och 64 % ≤ 12 år. Studien omfattade huvudsakligen barn med mild till måttlig hepatit C. I de två multicenterprövningarna var bestående virologiskt svar hos barn och ungdomar jämförbart med det hos vuxna. Eftersom data saknas i dessa två multicenterprövningar för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av risken för svåra biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med ribavirin och interferon alfa-2b nogra göras för denna patientgrupp (se avsnitten 4.1, 4.4 och 4.8).

Studieresultaten är summerade i **tabell 5**.

<b>Tabell 5</b>	Bestående virologiskt svar hos tidigare obehandlade barn och ungdomar
	<b>IntronA 3 MIE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka + ribavirin 15 mg/kg/dag</b>
Respons, totalt <sup>a</sup> (n=118)	54 (46%)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36%)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

\*Antal (%) patienter

<sup>a</sup>Definierat som HCV-RNA under gränsen för detekterbarhet genom användning av ett forskningsbaserat RT-PCR-test efter behandlingens slut och under uppföljningsperioden

#### Långtidseffekt

En fem år lång observationsstudie inkluderade 97 barn med kronisk hepatit C efter behandling i multicenterstudierna med standardinterferon. Sjuutio procent (68/97) av alla inkluderade individer fullföljde denna studie av vilka 75 % (42/56) hade ett bestående svar. Syftet med studien var att årligen utvärdera det bestående virologiska svaret och bedöma betydelsen av fortsatt virusfrihet på det kliniska resultatet för patienter som hade bestående virusfrihet efter 24 veckor av 48-veckorsbehandlingen med interferon alfa-2b och ribavirin efter avslutad behandling. Alla utom ett av barnen hade fortsatt bestående virusfrihet under långtidsuppföljningen efter fullföljd behandling med interferon alfa-2b plus ribavirin. Kaplan-Meier-estimatet för fortsatt bestående svar efter 5 år är 98 % [95 % KI: 95 %, 100 %] för barn som behandlats med interferon alfa-2b och ribavirin. Dessutom behöll 98 % (51/52) med normala ALAT-nivåer vid uppföljningsvecka 24 normala ALAT-nivåer vid det sista besöket.

Bestående virusfrihet efter behandling av kronisk HCV med icke-pegylet interferon alfa-2b tillsammans med ribavirin resulterar i långtidseliminering av virus vilket medför utläkning av leverinfektionen och en klinisk bild som vid utläkning av den kroniska HCV-infektionen. Det utesluter emellertid inte att leverkomplikationer kan förekomma hos patienter med cirros (inklusive levercancer).

#### Resultat från kliniska studier med pegylet interferon alfa-2b och ribavirin

Barn och ungdomar från 3 till 17 år med kompenserad kronisk hepatit C och påvisbart HCV-RNA behandlades i en multicenterprövning med peginterferon alfa-2b 60 µg/m<sup>2</sup> en gång i veckan plus ribavirin 15 mg/kg dagligen under 24 eller 48 veckor, beroende på HCV-genotyp och utgångsvärdet för virusmängd. Alla patienter följdes upp 24 veckor efter behandling. Totalt behandlades 107 patienter varav 52 % flickor, 89 % med kaukasiskt ursprung, 67 % med HCV-genotyp 1 och 63 % < 12 år. Den inkluderade populationen bestod i huvudsak av barn med mild till måttlig hepatit C. Eftersom data saknas för barn med allvarlig progressiv sjukdom och på grund av den potentiella risken för biverkningar måste nytta/risk-bedömning av kombinationsbehandling med peginterferon alfa-2b med ribavirin nogra göras för denna patientgrupp (se avsnitt 4.4 i produktresuméerna för peginterferon alfa-2b och ribavirin). Studieresultaten är sammanfattade i **tabell 6**.

<b>Tabell 6</b> Bestående virologiskt svar ( $n^{a,b}$ (%)) hos tidigare obehandlade barn och ungdomar efter genotyp och behandlingsduration – alla försökspersoner $n=107$		
	<b>24 veckor</b>	<b>48 veckor</b>
Alla genotyper	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 <sup>c</sup>	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Svar på behandling definierades som ej påvisbart HCV-RNA 24 veckor efter behandling, nedre detektionsgräns = 125 IE/ml.

b:  $n$  = antal patienter som svarat på behandlingen/antal försökspersoner med angiven genotyp och tilldelad behandlingsduration.

c: Patienter med genotyp 3 och låg virusmängd ( $< 600\,000$  IE/ml) gavs 24 veckors behandling medan de med genotyp 3 och hög virusmängd ( $\geq 600\,000$  IE/ml) gavs 48 veckors behandling.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken hos IntronA studerades hos friska frivilliga efter engångsdoser på dels 5 miljoner IE/m<sup>2</sup> eller 10 miljoner IE/m<sup>2</sup> givna subkutant och dels 5 miljoner IE/m<sup>2</sup> givet intramuskulärt och som en intravenös infusion under 30 minuter. De genomsnittliga interferonkoncentrationerna i serum efter subkutan och intramuskulär injektion var jämförbara.  $C_{max}$  uppnåddes tre till 12 timmar efter den lägre dosen och sex till åtta timmar efter den högre dosen. Halveringstiden för eliminering efter interferoninjektionerna var ungefär två till tre timmar respektive sex till sju timmar. Serumnivåerna var under den detekterbara gränsen 16 respektive 24 timmar efter injektionen. Både subkutan och intramuskulär administrering resulterade i en biotillgänglighet på över 100 %.

Efter intravenös administrering nådde interferonnivåerna i serum sina högsta värden (135 till 273 IE/ml) vid slutet av infusionen, sjönk sedan något snabbare än efter subkutan eller intramuskulär läkemedelsadministrering och var ej detekterbara fyra timmar efter infusionen. Halveringstiden för elimineringen var ungefär två timmar. Urinnivåerna av interferon var under detektionsgränsen för var och en av de tre administreringsvägarna.

Analys av interferon-neutraliserande faktorer genomfördes på serumprover från patienter som fick IntronA i kliniska studier monitorerade av Schering-Plough. Interferon-neutraliserande faktorer är antikroppar som neutraliserar den antivirala aktiviteten hos interferon. Den kliniska incidensen av neutraliserande faktorer som uppkommer hos systemiskt behandlade cancerpatienter är 2,9 % och hos hepatitpatienter 6,2 %. Detekterbara titrar var låga i nästan samtliga fall och har inte regelmässigt associerats med förlust av svar eller något annat autoimmunt fenomen. Hos patienter med hepatit observerades ingen förlust av svar, antagligen på grund av de låga titrarna.

### *Barn och ungdomar*

Farmakokinetiska egenskaper vid upprepad dosering av IntronA injektion och ribavirin kapslar hos barn och ungdomar mellan 5 och 16 år med kronisk hepatit C framgår av **tabell 7**. Farmakokinetiken för IntronA och ribavirin (dosnormaliserade) är jämförbar mellan vuxna och barn eller ungdomar.

<b>Tabell 7</b> Medelvärde (% CV) av farmakokinetiska parametrar vid upprepad dosering av IntronA och ribavirin kapslar givna till barn eller ungdomar med kronisk hepatit C		
<b>Parameter</b>	<b>Ribavirin</b> 15 mg/kg/dag som 2 uppdelade doser (n = 17)	<b>IntronA</b> 3 MIE/m <sup>2</sup> 3 gånger i veckan (n = 54)
T <sub>max</sub> (tim)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Skenbar clearance l/tim/kg	0,27 (27)	Ej utfört

\*AUC<sub>12</sub> (ng.tim/ml) för ribavirin: AUC<sub>0-24</sub> (IE.tim/ml) för IntronA

#### Överföring till sädesvätska

Överföring av ribavirin till sädesvätska har studerats. Koncentration av ribavirin i sädesvätska är cirka två gånger högre än i serum. Dock har systemisk exponering av en kvinnlig partner, efter samlag med en behandlad patient, beräknats och den förblir ytterst begränsad jämfört med terapeutisk plasmakoncentration av ribavirin.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Även om interferon allmänt anses vara artspecifikt, genomfördes toxikologiska djurstudier. Injektioner av humant rekombinant interferon alfa-2b under upp till 3 månader har inte visat några tecken på toxicitet hos mus, råtta eller kanin. Daglig dosering till cynomolgusapa med 20 x 10<sup>6</sup> IE/kg/dag i tre månader gav ingen anmärkningsvärd toxicitet. Toxicitet sågs hos apa som fick 100 x 10<sup>6</sup> IE/kg/dag i tre månader.

I studier med interferon hos icke humana primater har en onormal menstruationscykel observerats (se avsnitt 4.4).

Resultaten från djurreproduktionsstudier tyder på att rekombinant interferon alfa-2b inte var teratogent hos råtta eller kanin och inte heller hade någon ogynnsam effekt på graviditet, fosterutveckling eller reproduktiv kapacitet hos avkomman till de behandlade råttorna. Interferon alfa-2b har visat sig ha abortframkallande effekter hos *Macaca mulatta* (rhesusapor) vid 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m<sup>2</sup>. Aborter observerades i alla dosgrupper (7,5 miljoner, 15 miljoner och 30 miljoner IE/kg) och var statistiskt signifikanta jämfört med kontrollgrupper i de medelhöga och höga dosgrupperna (motsvarande 90 och 180 gånger den rekommenderade intramuskulära eller subkutana dosen på 2 miljoner IE/m<sup>2</sup>). Höga doser av andra former av alfa- och betainterferon har visat sig ge dosrelaterade anovulatoriska och abortframkallande effekter på rhesusapor.

Mutagenicitetsstudier med interferon alfa-2b avslöjade inte några ogynnsamma effekter.

#### IntronA plus ribavirin

Inga studier har utförts på juvenila djur med interferon alfa-2b för att undersöka effekten av behandling på tillväxt, utveckling, sexuell mognad och beteende. Prekliniska juvenila toxicitetsresultat visade på en obetydlig, dosrelaterad minskning av den totala tillväxten hos neonatala råttor som gavs ribavirin (se avsnitt 5.3 i produktresumén för Rebetol om IntronA kommer att administreras i kombination med ribavirin).

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfritt dinatriumfosfat  
Natriumdivätefosfatmonohydrat  
Natriumedetat

Natriumklorid  
M-kresol  
Polysorbat 80  
Vatten för injektionsvätskor

## 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

## 6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter att förpackningen öppnats: Kemisk och fysisk stabilitet under avsändning har visats för 28 dagar vid 2°C - 8°C.

Ur mikrobiologisk synpunkt kan produkten, när den öppnats, förvaras maximalt 28 dagar vid 2°C – 8°C. Andra förvaringstider och förvaringsförhållanden under användning är användarens ansvar.

Under transport kan injektionsvätskan, inom dess hållbarhetstid, förvaras vid eller under 25°C upp till sju dagar före användning. IntronA kan ställas tillbaka i kylskåp när som helst under denna sju-dagarsperiod. Om läkemedlet inte används under denna sju-dagarsperiod, kan det inte ställas tillbaka i kylskåpet för en ny förvaringsperiod utan måste kasseras.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet, se avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

2,5 ml lösning (motsvarande 25 miljoner IE) förpackad i en injektionsflaska för flerdosbruk (typ I glas) med en propp av halobutylgummi i en förslutning av aluminium med en hätta av polypropylen.

IntronA tillhandahålls som:

- Förpackning om 1 injektionsflaska
- Förpackning om 1 injektionsflaska, 6 injektionssprutor (1 ml), 6 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter
- Förpackning om 1 injektionsflaska, 6 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och nålskyddsmekanisk samt 12 rengöringsservetter
- Förpackning om 1 injektionsflaska, 6 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och 12 rengöringsservetter
- Förpackning om 2 injektionsflaskor
- Förpackning om 2 injektionsflaskor, 12 injektionssprutor (1 ml), 12 injektionsnålar och 24 rengöringsservetter
- Förpackning om 2 injektionsflaskor, 12 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och nålskyddsmekanisk samt 24 rengöringsservetter
- Förpackning om 2 injektionsflaskor, 12 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och 24 rengöringsservetter
- Förpackning om 12 injektionsflaskor
- Förpackning om 12 injektionsflaskor, 72 injektionssprutor (1 ml), 72 injektionsnålar och 144 rengöringsservetter
- Förpackning om 12 injektionsflaskor, 72 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och nålskyddsmekanisk samt 144 rengöringsservetter
- Förpackning om 12 injektionsflaskor, 72 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och 144 rengöringsservetter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.



## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Alla beredningsformer och styrkor är inte lämpliga för en del indikationer. Se till att välja en lämplig beredningsform och styrka.

IntronA injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning, kan injiceras direkt efter uttagande av den tillämpliga dosen från injektionsflaskan med en steril injektionsspruta.

Detaljerade instruktioner för subkutan användning av produkten finns i bipacksedeln (se ”Hur man själv injicerar IntronA”).

Beredning av IntronA för intravenös infusion: Infusionen ska beredas omedelbart före användning. Valfri storlek på injektionsflaskan kan användas för att mäta den beräknade dosen. Den slutliga dosen av interferon i natriumklorid infusionsvätska får emellertid inte understiga 0,3 miljoner IE/ml. Den tillämpliga dosen av IntronA dras ut ur injektionsflaskan(orna) och sättes till 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska i en PVC-påse eller glasflaska för intravenös användning och ges under 20 minuter.

### Inga andra läkemedel får infunderas samtidigt med IntronA.

Som för alla parenterala läkemedel gäller det att före administrering kontrollera IntronA injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning med avseende på partiklar och missfärgning. Lösningen ska vara klar och färglös.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 9 mars 2000

Datum för den senaste förnyelsen: 9 mars 2010

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Brinny)  
Brinny  
Innishannon  
Co. Cork  
Irland

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgien

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I, Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**A. MÄRKNING**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### Ytterkartong

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

IntronA 3 miljoner IE/0,5 ml injektionsvätska eller infusionsvätska  
interferon alfa-2b

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 3 miljoner IE interferon alfa-2b i 0,5 ml vätska.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumedetat, natriumklorid, m-kresol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

3 miljoner IE/0,5 ml injektionsvätska eller infusionsvätska  
1 injektionsflaska för engångsbruk  
1 injektionsflaska för engångsbruk, 1 injektionsspruta (1 ml), 1 injektionsnål och 1 rengöringsservett  
6 injektionsflaskor för engångsbruk, 6 injektionssprutor (1 ml), 6 injektionsnålar  
och 6 rengöringsservetter  
12 injektionsflaskor för engångsbruk, 12 injektionssprutor (1 ml), 12 injektionsnålar  
och 12 rengöringsservetter

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan eller intravenös användning.  
Spädes före intravenös användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Efter att dosen tagits, skall eventuell kvarvarande lösning kasseras.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/99/127/011 1 injektionsflaska för engångsbruk  
EU/1/99/127/012 1 injektionsflaska för engångsbruk, 1 injektionsspruta (1 ml), 1 injektionsnål och 1 rengöringsservett  
EU/1/99/127/013 6 injektionsflaskor för engångsbruk, 6 injektionssprutor (1 ml), 6 injektionsnålar och 6 rengöringsservetter  
EU/1/99/127/014 12 injektionsflaskor för engångsbruk, 12 injektionssprutor (1 ml), 12 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

IntronA 3 MIE

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC



SN  
NN

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN**

**Etikett till injektionsflaska**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

IntronA 3 miljoner IE/0,5 ml injektionsvätska eller infusionsvätska  
interferon alfa-2b  
SC/IV

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

3 miljoner IE/0,5 ml

**6. ÖVRIGT**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### Ytterkartong

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

IntronA 5 miljoner IE/0,5 ml injektionsvätska eller infusionsvätska  
interferon alfa-2b

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 5 miljoner IE interferon alfa-2b i 0,5 ml vätska.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumedetat, natriumklorid, m-kresol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

5 miljoner IE/0,5 ml injektionsvätska eller infusionsvätska  
1 injektionsflaska för engångsbruk  
1 injektionsflaska för engångsbruk, 1 injektionsspruta (1 ml), 1 injektionsnål och 1 rengöringsservett  
6 injektionsflaskor för engångsbruk, 6 injektionssprutor (1 ml), 6 injektionsnålar  
och 6 rengöringsservetter  
12 injektionsflaskor för engångsbruk, 12 injektionssprutor (1 ml), 12 injektionsnålar  
och 12 rengöringsservetter

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan eller intravenös användning.  
Spädes före intravenös användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Efter att dosen tagits, skall eventuell kvarvarande lösning kasseras.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/99/127/015 1 injektionsflaska för engångsbruk  
EU/1/99/127/016 1 injektionsflaska för engångsbruk, 1 injektionsspruta (1 ml), 1 injektionsnål och 1 rengöringsservett)  
EU/1/99/127/017 6 injektionsflaskor för engångsbruk, 6 injektionssprutor (1 ml), 6 injektionsnålar och 6 rengöringsservetter  
EU/1/99/127/018 12 injektionsflaskor för engångsbruk, 12 injektionssprutor (1 ml), 12 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

IntronA 5 MIE

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC

SN  
NN

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN**

**Etikett till injektionsflaska**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

IntronA 5 miljoner IE/0,5 ml injektionsvätska eller infusionsvätska  
interferon alfa-2b  
SC/IV

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

5 miljoner IE/0,5 ml

**6. ÖVRIGT**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### Ytterkartong

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

IntronA 10 miljoner IE/ml injektionsvätska eller infusionsvätska  
interferon alfa-2b

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 10 miljoner IE interferon alfa-2b i 1 ml vätska.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumedetat, natriumklorid, m-kresol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 miljoner IE/ml injektionsvätska eller infusionsvätska

1 injektionsflaska för engångsbruk

1 injektionsflaska för engångsbruk, 1 injektionsspruta (2 ml), 1 injektionsnål och 1 rengöringsservett

6 injektionsflaskor för engångsbruk, 6 injektionssprutor (2 ml), 6 injektionsnålar  
och 6 rengöringsservetter

12 injektionsflaskor för engångsbruk, 12 injektionssprutor (2 ml), 12 injektionsnålar  
och 12 rengöringsservetter

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan eller intravenös användning.

Spädes före intravenös användning.

Läs bipacksedeln före användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Efter att dosen tagits, skall eventuell kvarvarande lösning kasseras.

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/99/127/019 1 injektionsflaska för engångsbruk  
EU/1/99/127/020 1 injektionsflaska för engångsbruk, 1 injektionsspruta (2 ml), 1 injektionsnål och 1 rengöringsservett  
EU/1/99/127/021 6 injektionsflaskor för engångsbruk, 6 injektionssprutor (2 ml), 6 injektionsnålar och 6 rengöringsservetter  
EU/1/99/127/022 12 injektionsflaskor för engångsbruk, 12 injektionssprutor (2 ml), 12 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

IntronA 10 MIE

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC



SN  
NN

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN**

**Etikett till injektionsflaska**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

IntronA 10 miljoner IE/ml injektionsvätska eller infusionsvätska  
interferon alfa-2b  
SC/IV

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

10 miljoner IE/ml

**6. ÖVRIGT**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### Ytterkartong

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

IntronA 18 miljoner IE/3 ml injektionsvätska eller infusionsvätska  
interferon alfa-2b

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 18 miljoner IE interferon alfa-2b i 3 ml vätska.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumedetat, natriumklorid, m-kresol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

18 miljoner IE/3 ml injektionsvätska eller infusionsvätska  
1 injektionsflaska för flergångsbruk  
1 injektionsflaska för flergångsbruk, 6 injektionssprutor (1 ml), 6 injektionsnålar  
och 12 rengöringsservetter  
1 injektionsflaska för flergångsbruk, 6 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och  
nålskyddsmekanism samt 12 rengöringsservetter  
2 injektionsflaskor för flergångsbruk  
2 injektionsflaskor för flergångsbruk, 12 injektionssprutor (1 ml), 12 injektionsnålar  
och 24 rengöringsservetter  
2 injektionsflaskor för flergångsbruk, 12 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och  
nålskyddsmekanism samt 24 rengöringsservetter  
12 injektionsflaskor för flergångsbruk  
12 injektionsflaskor för flergångsbruk, 72 injektionssprutor (1 ml), 72 injektionsnålar  
och 144 rengöringsservetter  
12 injektionsflaskor för flergångsbruk, 72 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och  
nålskyddsmekanism samt 144 rengöringsservetter

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan eller intravenös användning.  
Spädes före intravenös användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/99/127/023 1 injektionsflaska för flergångsbruk  
EU/1/99/127/024 1 injektionsflaska för flergångsbruk, 6 injektionssprutor (1 ml), 6 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter  
EU/1/99/127/045 1 injektionsflaska för flergångsbruk, 6 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och nålskyddsmekanism samt 12 rengöringsservetter  
EU/1/99/127/025 2 injektionsflaskor för flergångsbruk  
EU/1/99/127/041 2 injektionsflaskor för flergångsbruk, 12 injektionssprutor (1 ml), 12 injektionsnålar och 24 rengöringsservetter  
EU/1/99/127/046 2 injektionsflaskor för flergångsbruk, 12 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och nålskyddsmekanism samt 24 rengöringsservetter  
EU/1/99/127/026 12 injektionsflaskor för flergångsbruk  
EU/1/99/127/042 12 injektionsflaskor för flergångsbruk, 72 injektionssprutor (1 ml), 72 injektionsnålar och 144 rengöringsservetter  
EU/1/99/127/047 12 injektionsflaskor för flergångsbruk, 72 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och nålskyddsmekanism samt 144 rengöringsservetter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

IntronA 18 MIE

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN**

**Etikett till injektionsflaska**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

IntronA 18 miljoner IE/3 ml injektionsvätska eller infusionsvätska  
interferon alfa-2b  
SC/IV

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

18 miljoner IE/3 ml

**6. ÖVRIGT**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### Ytterkartong

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

IntronA 25 miljoner IE/2,5 ml injektionsvätska eller infusionsvätska  
interferon alfa-2b

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 25 miljoner IE interferon alfa-2b i 2,5 ml vätska.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumedetat, natriumklorid, m-kresol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

25 miljoner IE/2,5 ml injektionsvätska eller infusionsvätska  
1 injektionsflaska för flergångsbruk  
1 injektionsflaska för flergångsbruk, 6 injektionssprutor (1 ml), 6 injektionsnålar  
och 12 rengöringsservetter  
1 injektionsflaska för flergångsbruk, 6 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och  
nålskyddsmekanism samt 12 rengöringsservetter  
1 injektionsflaska för flergångsbruk, 6 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och  
12 rengöringsservetter  
2 injektionsflaskor för flergångsbruk  
2 injektionsflaskor för flergångsbruk, 12 injektionssprutor (1 ml), 12 injektionsnålar  
och 24 rengöringsservetter  
2 injektionsflaskor för flergångsbruk, 12 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och  
nålskyddsmekanism samt 24 rengöringsservetter  
2 injektionsflaskor för flergångsbruk, 12 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och  
24 rengöringsservetter  
12 injektionsflaskor för flergångsbruk  
12 injektionsflaskor för flergångsbruk, 72 injektionssprutor (1 ml), 72 injektionsnålar  
och 144 rengöringsservetter  
12 injektionsflaskor för flergångsbruk, 72 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och  
nålskyddsmekanism samt 144 rengöringsservetter  
12 injektionsflaskor för flergångsbruk, 72 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och  
144 rengöringsservetter

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Subkutan eller intravenös användning.  
Spädes före intravenös användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/99/127/027 1 injektionsflaska för flergångsbruk  
EU/1/99/127/028 1 injektionsflaska för flergångsbruk, 6 injektionssprutor (1 ml), 6 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter  
EU/1/99/127/048 1 injektionsflaska för flergångsbruk, 6 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och nålskyddsmekanisk samt 12 rengöringsservetter  
EU/1/99/127/051 1 injektionsflaska för flergångsbruk, 6 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och 12 rengöringsservetter  
EU/1/99/127/029 2 injektionsflaskor för flergångsbruk  
EU/1/99/127/043 2 injektionsflaskor för flergångsbruk, 12 injektionssprutor (1 ml), 12 injektionsnålar och 24 rengöringsservetter  
EU/1/99/127/049 2 injektionsflaskor för flergångsbruk, 12 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och nålskyddsmekanisk samt 24 rengöringsservetter  
EU/1/99/127/052 2 injektionsflaskor för flergångsbruk, 12 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och 24 rengöringsservetter  
EU/1/99/127/030 12 injektionsflaskor för flergångsbruk  
EU/1/99/127/044 12 injektionsflaskor för flergångsbruk, 72 injektionssprutor (1 ml), 72 injektionsnålar och 144 rengöringsservetter  
EU/1/99/127/050 12 injektionsflaskor för flergångsbruk, 72 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och nålskyddsmekanisk samt 144 rengöringsservetter  
EU/1/99/127/053 12 injektionsflaskor för flergångsbruk, 72 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och 144 rengöringsservetter



**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

IntronA 25 MIE

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN**

**Etikett till injektionsflaska**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

IntronA 25 miljoner IE/2,5 ml injektionsvätska eller infusionsvätska  
interferon alfa-2b  
SC/IV

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

25 miljoner IE/2,5 ml

**6. ÖVRIGT**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**B. BIPACKSEDEL**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## Bipacksedel: Information till användaren

### IntronA 3 miljoner IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning interferon alfa-2b

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad IntronA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder IntronA
3. Hur du använder IntronA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur IntronA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad IntronA är och vad det används för

IntronA (interferon alfa-2b) påverkar och hjälper kroppens immunförsvar i kampen mot infektioner och allvarliga sjukdomar.

IntronA används för vuxna patienter för att behandla vissa sjukdomar som påverkar blodet, benmärgen, lymfkörtlarna eller huden och som kan sprida sig i kroppen. Detta omfattar hårcellsleukemi, kronisk myeloisk leukemi, multipelt myelom, follikulära lymfom, carcinoider och malignt melanom.

IntronA används också för vuxna patienter för behandling av kronisk hepatit B eller C, vilka är virusinfektioner i levern.

IntronA används i kombination med ribavirin hos barn 3 år och äldre och ungdomar med icke tidigare behandlad kronisk hepatit C.

#### 2. Vad du behöver veta innan du använder IntronA

**Använd inte IntronA**

- om du är allergisk mot interferon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har någon allvarlig hjärtsjukdom.
- om du har nedsatt njur- eller leverfunktion.
- om du har avancerad dekomenserad (okontrollerad) leversjukdom.
- om du har hepatit och nyligen har behandlats med läkemedel som minskar immunförsvaret (med undantag för korttidsbehandling med läkemedel av kortisonstyp).
- om du har haft kramper (konvulsioner).
- om du har haft någon autoimmun sjukdom eller har genomgått organtransplantation och tar läkemedel som minskar ditt immunförsvar (ditt immunförsvar hjälper till att skydda dig mot infektioner).
- om du har en sköldkörtelsjukdom som inte är välkontrollerad.
- om du behandlas med telbivudin (se avsnitt "Andra läkemedel och IntronA").

Barn och ungdomar:

- Om du haft allvarliga psykiska störningar eller störning i centrala nervsystemet, såsom allvarlig depression eller självmordstankar.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder IntronA

- om du är gravid eller planerar att bli gravid (se avsnittet "Graviditet och amning").
- om du behandlas för psykisk sjukdom eller tidigare har behandlats för någon annan psykisk störning eller störning i centrala nervsystemet, inkluderande depression (såsom känslor av svärmod, nedslagenhet) eller självmordsbeteende eller mordiskt beteende (se avsnitt 4, "Eventuella biverkningar"). Interferon alfa-2b får inte användas till barn och ungdomar som har eller har haft svåra psykiska tillstånd (se avsnittet "Använd inte IntronA").
- om du har cirros (skrumplever) eller andra leverproblem (andra än hepatit B eller C).
- om du har psoriasis kan den förvärras under behandling med IntronA.
- när du använder IntronA kan du tillfälligt löpa högre risk för att få en infektion. Berätta för din läkare om du tror du håller på att få en infektion.
- om du utvecklar symtom som förknippas med en förkylning eller andra luftvägsinfektioner, såsom feber, hosta eller svårigheter att andas, berätta det för din läkare.
- om du märker en onormal benägenhet för blödning eller blåmärken, berätta det omedelbart för din läkare.
- om du utvecklar symtom på en allvarlig allergisk reaktion (såsom andningssvårigheter, pipande andning eller nässelfeber) medan du tar detta läkemedel, sök omedelbart medicinsk hjälp.
- om du även behandlas för hiv (se avsnittet "Andra läkemedel och IntronA").
- om du har eller har haft hepatit B, eftersom din läkare då kan vilja övervaka dig mer noggrant.
- om du har genomgått en organtransplantation, antingen njure eller lever, kan interferonbehandling öka risken för att organet stöts bort. Diskutera detta med din läkare.

Tand- och tandköttbesvär som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått IntronA och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänderna och munslemhinnan vid långtidsbehandling med kombinationen av IntronA och ribavirin. Du bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om du gör det ska du skölja munnen noggrant efteråt.

Berätta för din läkare om du någon gång har haft en hjärtattack eller hjärtproblem, om du har haft oregelbunden andning eller lunginflammation, problem med blodets koagulation, leverpåverkan, sköldkörtelproblem, diabetes eller högt eller lågt blodtryck.

Berätta för din läkare om du någon gång har behandlats för depression eller någon annan psykiatrisk sjukdom, förvirring eller medvetlöshet, tankar på självmord eller om du gjort självmordsförsök eller har haft missbruk (t.ex. alkohol och droger).

Berätta för din läkare om du tar den kinesiska örtmedicinen shosaikoto.

### Andra läkemedel och IntronA

IntronA förstärker effekten av substanser som försämrar din reaktionsförmåga och kan orsaka dåsighet. Kontrollera därför med din läkare eller apotekspersonal angående intag av alkoholhaltiga drycker, sömtabletter, lugnande medel eller starka smärtstillande medel.

Berätta för din läkare om du tar teofyllin eller aminofyllin mot astma och om alla andra läkemedel du tar eller nyligen har tagit, även receptfria sådana, eftersom dosen av vissa läkemedel kan behöva anpassas under tiden du behandlas med IntronA.

Patienter som även är hiv-infekterade: Mjölksyraacidosis och förvärrad leverfunktion är biverkningar som förknippas med högaktiv antiretroviral behandling (HAART), en hiv-behandling. Om du får HAART-behandling kan tillägg av IntronA och ribavirin ge ökad risk för mjölksyraacidosis och leversvikt. Din läkare kommer att övervaka dig för tecken och symtom på dessa tillstånd (läs även

bipacksedeln för ribavirin). Dessutom kan patienter som behandlas med IntronA och ribavirin i kombination samt zidovudin ha en ökad risk för att utveckla anemi (låg antal röda blodkroppar).

Om du tar telbivudin med pegylerat interferon alfa-2a eller någon typ av injicerbar interferonprodukt, har du högre risk att utveckla perifer neuropati (domningar, stickningar och/eller brännande känsla i armar och/eller ben). Dessa biverkningar kan också vara mer allvarliga. Därför ska inte kombinationen av IntronA med telbivudin användas.

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

### **IntronA med mat och dryck och alkohol**

Under behandlingen med IntronA kan din läkare vilja att du dricker extra vätska för att motverka lågt blodtryck.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. I studier på dräktiga djur, har interferoner i vissa fall orsakat missfall. Effekten på gravida kvinnor är inte känd.

Om du har ordinerats IntronA i kombination med ribavirin, kan ribavirin vara mycket skadligt för ett ofött barn, därför måste både kvinnliga och manliga patienter vidta speciella försiktighetsåtgärder i sitt sexuella samliv om det finns en risk att bli gravid:

- om du är **flicka** eller **kvinn**a i fertil ålder måste du visa upp ett negativt graviditetstest före behandlingen, varje månad under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Du måste använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 4 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.
- om du är **man** och tar ribavirin ska du inte ha samlag med en gravid kvinna såvida du inte använder kondom. Detta minskar risken för att ribavirin blir kvar i kvinnans kropp. Om din kvinnliga partner inte är gravid nu men är i fertil ålder, måste hon göra ett graviditetstest varje månad under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare. Om du är en manlig patient, måste du eller din partner använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 7 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.

Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjölk. Därför ska du inte amma ditt barn om du tar IntronA. Vid kombinationsbehandling med ribavirin ska du ta hänsyn till vad som står i informationstexten för läkemedel som innehåller ribavirin.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Kör inte bil eller använd verktyg eller maskiner om du blir dåsig, trött eller förvirrad av detta läkemedel.

**IntronA innehåller** mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 0,5 ml, dvs. är i huvudsak "natriumfritt".

## **3. Hur du använder IntronA**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Din läkare har ordinerat IntronA speciellt för dig och ditt nuvarande tillstånd. Dela inte med dig av detta läkemedel till någon annan.

Din läkare har bestämt den rätta doseringen av IntronA efter dina personliga behov. Doseringen kommer att variera beroende på vilken sjukdom du behandlas för.

Om du injicerar IntronA själv, var noga med att dosen som du ordinerats tydligt framgår av läkemedelsförpackningen som du erhåller. Doser som ska ges 3 gånger per vecka ges bäst varannan dag.

Den normala startdosen för varje tillstånd är följande, individuella doser kan emellertid variera och din läkare kan ändra din dos baserat på dina specifika behov:

Kronisk hepatit B: 5 till 10 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Kronisk hepatit C: *Vuxna* - 3 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin eller som enda behandling. *Barn som är 3 år eller äldre och ungdomar* - 3 miljoner IE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin (se även bipacksedeln för ribavirin).

Hårcellsleukemi: 2 miljoner IE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Kronisk myeloisk leukemi: 4-5 miljoner IE/m<sup>2</sup> dagligen injicerat subkutant (under huden).

Multipelt myelom: 3 miljoner IE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Follikulärt lymfom: Som komplement till kemoterapi 5 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Carcinoid tumör: 5 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Malignt melanom: Inledande behandling: 20 miljoner IE/m<sup>2</sup> ges dagligen intravenöst 5 dagar per vecka under en 4-veckorsperiod. Underhållsbehandling: 10 miljoner IE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Din läkare kan ordinera en annan dos IntronA enbart eller i kombination med andra läkemedel (t ex cytarabin, ribavirin). Om du är ordinerad IntronA i kombination med ett annat läkemedel, läs bipacksedeln för läkemedlet du använder i kombination för mer information. Din läkare kommer att bestämma det exakta doseringsschemat utifrån dina behov. Om du upplever effekten av IntronA är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller apotekspersonalen.

Subkutan användning:

IntronA är vanligtvis avsedd för subkutan användning. Det betyder att IntronA injiceras med en kort injektionsnål i fettvävnaden precis under huden. Om du injicerar detta läkemedel själv, kommer du att få instruktioner hur du ska förbereda och ge injektionen. Detaljerade instruktioner för subkutan administrering finns med i denna bipacksedel (se avsnittet "HUR MAN SJÄLV INJICERAR INTRONA" i slutet av bipacksedeln).

Intravenös infusion:

Infusionen ska beredas omedelbart före användning. Valfri storlek på injektionsflaskan kan användas för att mäta den beräknade dosen. Den slutliga dosen av interferon i natriumklorid infusionsvätska får emellertid inte understiga 0,3 miljoner IE/ml. Den lämpliga dosen av IntronA dras upp ur injektionsflaskan(orna) och sättes till 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska i en PVC-påse eller glasflaska för intravenös användning och ges under 20 minuter.

**Inga andra läkemedel får infunderas samtidigt med IntronA.**

En dos IntronA ges varje fastställd dag. IntronA ges antingen dagligen (5 eller 7 gånger per vecka) eller tre gånger per vecka, varannan dag, till exempel på måndag, onsdag och fredag. Interferoner kan orsaka ovanlig trötthet. Om du injicerar själv eller ger det till ett barn, gör det vid sängdags.

Använd alltid IntronA enligt läkarens anvisningar. Överskrid inte den rekommenderade doseringen och använd IntronA så länge som det ordinerats.

### **Om du använt för stor mängd av IntronA**

Berätta för din läkare eller sjukvårdspersonal så snart som möjligt.

### **Om du har glömt att använda IntronA**

Om du själv administrerar behandlingen eller om du hjälper ett barn att ta IntronA i kombination med ribavirin, injicera den rekommenderade dosen så snart du kommer ihåg det och fortsätt behandlingen som vanligt. Ta inte dubbla doser för att kompensera för glömd dos. Om du är ordinerad att injicera detta läkemedel varje dag och du av misstag missar en hel dagsdos, fortsätt behandlingen med den vanliga dosen följande dag. Om det behövs, kontakta din läkare eller apotekspersonalen.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Även om inte alla dessa biverkningar inträffar, kan de kräva medicinsk hjälp om de inträffar.

### **Psykiska störningar och centrala nervsystemet:**

Vissa personer blir deprimerade då de tar IntronA, antingen enbart eller i kombination med ribavirin, och i vissa fall har personer haft tankar på att hota andra till livet, självmordstankar eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra). Vissa patienter har begått självmord. Se till att söka akutvård om du märker att du blir deprimerad eller har självmordstankar eller att ditt beteende förändras. Du kanske vill överväga att be en familjemedlem eller nära vän om hjälp att uppmärksamma dig på tecken på depression eller förändringar i ditt beteende.

*Barn och ungdomar* är speciellt benägna att utveckla depressioner under behandling med IntronA och ribavirin. Kontakta omedelbart läkare eller sök akut behandling om barnet uppvisar ovanliga beteendesymtom, känner sig deprimerade eller har en känsla av att vilja skada sig själva eller andra.

### **Tillväxt och utveckling (barn och ungdomar):**

Under den ettåriga behandlingen med IntronA i kombination med ribavirin växte inte vissa barn och ungdomar eller ökade inte i vikt lika mycket som man förväntat. Vissa barn uppnådde inte beräknad längd inom 10-12 år efter fullföljd behandling.

Om någon av följande biverkningar inträffar, sluta med IntronA behandlingen och berätta omedelbart för din läkare eller gå till akutmottagningen på närmaste sjukhus:

- svullnad av händerna, fötterna, anklarna, ansiktet, läpparna, munnen eller svalget och som kan orsaka svälj- eller andningssvårigheter; nässelfeber, svimning.

De är alla mycket allvarliga biverkningar. Om du får dem kan du ha fått en allvarlig allergisk reaktion mot IntronA. Du kan behöva akut medicinskt omhändertagande eller inläggning på sjukhus. Dessa mycket allvarliga biverkningar är mycket sällsynta.

Berätta omedelbart för din läkare om någon av följande biverkningar inträffar:

- smärta i bröstkorgen eller kvarstående och svår hosta, oregelbundna eller snabba hjärtslag, andfäddhet, förvirring, svårigheter att hålla sig pigg, domningar eller stickande känsla eller smärta i händer eller fötter, krampanfall, svårigheter med sömn, tankeförmåga eller koncentration, förändrat sinnestillstånd, självmordstankar, självmordsförsök, förändrat beteende eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), hallucinationer, svår buksmärta, svart eller tjärliknande avföring, blod i avföring eller urin, kraftig näsblödning, vaxliknande blekhet av huden, högt blodsocker, feber eller frossa som uppstår efter flera veckors behandling, smärta i nedre delen av ryggen eller i sidan, besvärlig uriner, problem med dina ögon, din syn eller hörsel, hörsselförlust, svåra eller smärtsamma rodnader eller sår på huden eller slemhinnor.

Dessa biverkningar kan vara en signal på allvarliga biverkningar som kan kräva akut medicinskt omhändertagande. Din läkare kommer att ta blodprov för att försäkra att antalet av dina vita blodkroppar (celler som skyddar mot infektioner) och röda blodkroppar (celler som transporterar järn och syre), trombocyter (celler som koagulerar blodet) och andra laboratorievärden är på godtagbara



nivåer. Måttlig och vanligtvis övergående minskning av samtliga tre blodkroppar (vita blodkroppar, röda blodkroppar och trombocyter) har rapporterats.

I början av IntronA behandlingen kan du uppleva influensaliknande symtom med feber, utmattning, huvudvärk, muskelsmärta, ledsmärta och frossbrytningar/stelhet. Din läkare kan rekommendera att du tar paracetamol om du utvecklar dessa symtom.

Eventuella biverkningar som räknas upp här nedan indelas efter frekvens:

<b>Mycket vanliga</b>	(förekommer hos fler än 1 av 10 användare)
<b>Vanliga</b>	(förekommer hos 1 till 10 av 100 användare)
<b>Mindre vanliga</b>	(förekommer hos 1 till 10 av 1 000 användare)
<b>Sällsynta</b>	(förekommer hos 1 till 10 av 10 000 användare)
<b>Mycket sällsynta</b>	(förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare)
<b>Ingen känd frekvens</b>	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

Följande biverkningar har rapporterats:

*Mycket vanliga rapporterade biverkningar:*

smärta, svullnad och rodnad eller hudskada vid injektionsstället, håravfall, yrsel, aptitförändringar, mag- eller buksmärter, diarré, illamående (sjukdomskänsla), virusinfektion, depression, känslomässig instabilitet, sömnlöshet, ångest, halsont och smärta vid sväljning, trötthet, frossbrytningar/stelhet, feber, influensaliknande reaktion, allmän obehagskänsla, huvudvärk, viktnedgång, kräkningar, irritation, svaghet, humörsvingningar, hosta (ibland svår), andfåddhet, klåda, torr hud, hudutslag, plötslig och svår muskelsmärta, smärta i leder, muskel- och skelettsmärta, förändringar i laboratorieblodvärden inklusive minskat antal vita blodkroppar. En del barn har fått en minskning av tillväxthastigheten (längd och vikt).

*Vanliga rapporterade biverkningar:*

törst, uttorkning, högt blodtryck, migrän, svullna körtlar, vallningar, menstruationsbesvär, minskad sexuell drift, vaginala besvär, bröstsmärta, smärta i testiklarna, problem med sköldkörteln, rött tandkött, muntorrhet, röd eller ömmande mun eller tunga, tandvärk eller tandbesvär, herpes simplex (feberblåsor), smakförändring, orolig mage, matsmältningsbesvär (halsbränna), förstoppning, leverförstoring (leverproblem, ibland svåra), lös avföring, sängvätning hos barn, bihåleinflammation, bronkit, ögonsmärta, problem med tårkanalerna, konjunktivit ("röda ögon"), oro, sömnlöshet, sömngång, besvär/problem med betendet, nervositet, täppt eller rinnande näsa, nysningar, snabb andning, blek eller rodnad hud, blåmärken, hud- eller nagelbesvär, psoriasis (debut eller förvärrad), ökad svettning, ökat behov att urinera, diarré, minskad känslighet för beröring, artrit.

*Mindre vanliga rapporterade biverkningar:*

bakterieinfektion, känsla av domningar och stickningar och perikardit (hjärtsäcksinflammation).

*Sällan rapporterade biverkningar:*

lunginflammation

*Mycket sällan rapporterade biverkningar:*

lågt blodtryck, ansiktssvullnad, diabetes, vadkramper, ryggvärk, njurproblem, nervskada, blödande tandkött, aplastisk anemi. Brist på röda blodkroppar, ett tillstånd där kroppen upphör med eller minskar produktionen av röda blodkroppar, har rapporterats. Detta kan ge svår blodbrist med symtom som kan omfatta ovanlig trötthet och orkeslöshet.

I mycket sällsynta fall har sarkoidos rapporterats (en sjukdom som kännetecknas av ihållande feber, viktnedgång, ledvärk och -svullnad, hudförändringar och svullna körtlar). Medvetlöshet har inträffat i mycket sällsynta fall, i de flesta fall hos äldre patienter behandlade med höga doser. Fall av stroke (cerebrovaskulära händelser) har rapporterats. Berätta omedelbart för din läkare om du har några av dessa symtom.

*Ingen känd biverkningsfrekvens:*

Sjukdom i tandrothinnan (tandköttet angrips) och tandproblem, färgförändring av tungan, förändrat sinnestillstånd, medvetandeförlust, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria (nässselfeber), angioödem (svullna händer, fötter, anklar, ansikte, läppar, mun eller strupe, vilket kan medföra svårigheter att svälja eller andas), sammandragning av bronkerna och anafylaxi (en allvarlig allergisk reaktion som drabbar hela kroppen) har rapporterats, men det är okänt hur vanliga de är.

Dessutom har Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (en autoimmun inflammatorisk sjukdom som drabbar ögon, hud och membranerna i öron, hjärna och ryggmärg), tankar på att hota andra till livet, maniska tillstånd (överdriven eller ogrundad entusiasm), bipolära sjukdomar (humörförändringar som kännetecknas av växlingar mellan nedstämdhet och upprymdhet), kronisk hjärtsvikt, hjärtsäcksutgjutning (vätskeansamling som uppstår mellan hjärtsäcken och själva hjärtat), lungfibros (ärrbildning i lungorna) och reaktivering av hepatit B hos patienter som samtidigt är infekterade med HCV/HBV (återfall av hepatit B) rapporterats vid användning av IntronA.

Pulmonell arteriell hypertoni – en sjukdom med allvarlig förträngning av lungornas blodkärl som leder till högt blodtryck i blodkärlen som transporterar blod från hjärtat till lungorna. Detta kan särskilt drabba patienter med riskfaktorer såsom hiv-infektion eller allvarliga leverproblem (cirros). Biverkningen kan utvecklas vid olika tidpunkter under behandlingen, normalt flera månader efter inledd behandling med IntronA.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur IntronA ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Under korta resor kan vätskan förvaras utanför kylskåp vid eller under 25°C i upp till sju dagar före användning. IntronA kan ställas tillbaka i kylskåp när som helst under denna sju-dagarsperiod. Om läkemedlet inte används under denna sju-dagarsperiod, ska det kasseras.

Använd inte detta läkemedel om du märker någon förändring av utseendet av IntronA.

Eventuellt kvarvarande läkemedel måste kasseras efter att dosen dragits ut.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är rekombinant interferon alfa-2b. En injektionsflaska innehåller 3 miljoner IE i 0,5 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumedetat, natriumklorid, m-kresol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

## Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

IntronA finns som en injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning  
Den klara och färglösa lösningen finns i en injektionsflaska av glas.

IntronA finns tillgängligt i fyra förpackningsstorlekar:

- Förpackning om 1 injektionsflaska
- Förpackning om 1 injektionsflaska, 1 injektionsspruta (1 ml), 1 injektionsnål och 1 rengöringsservett
- Förpackning om 6 injektionsflaskor, 6 injektionssprutor (1 ml), 6 injektionsnålar och 6 rengöringsservetter
- Förpackning om 12 injektionsflaskor, 12 injektionssprutor (1 ml), 12 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning:

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

### Tillverkare:

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

### Danmark

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

### Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

### Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

### Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

### Norge

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human  
Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Denna bipacksedel ändrades senast**

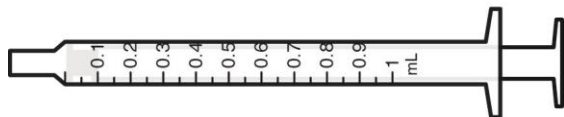
**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens  
webbplats.

## HUR MAN SJÄLV INJICERAR INTRONA

*Spruta med en lös nål*



Följande instruktioner förklarar hur du injicerar IntronA själv. Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Din läkare eller hans/hennes sjuksköterska kommer att instruera dig. Försök inte injicera själv om du inte är säker på att du förstår hur man gör.

### Förberedelse

Lägg fram följande föremål innan du börjar:

- en injektionsflaska med IntronA injektionsvätska;
- en spruta (till exempel 1 ml);
- en nål för den subkutana injektionen (till exempel 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]);
- en rengöringsservett.

Tvätta dina händer noggrant.

### Beräkning av dosen IntronA

Ta bort skyddet från injektionsflaskan. Rengör gummiproppen på injektionsflaskan innehållande lösningen med IntronA med en rengöringsservett.

Ta ut nålen ur förpackningen. Rör inte spetsen på sprutan. Ta nålen och sätt fast den ordentligt på sprutspetsen.

Ta bort nålskyddet och fyll sprutan med luft genom att dra kolven till nivån som motsvarar den dos din läkare ordinerat.

Håll injektionsflaskan med IntronA pekande uppåt utan att vidröra den rengjorda toppen av injektionsflaskan med dina händer. För in nålen i injektionsflaskan med IntronA injektionsvätska och injicera luft i injektionsflaskan.

Vänd injektionsflaskan med sprutan upp och ner i ena handen. Försäkra dig om att nålspetsen befinner sig i lösningen med IntronA. Din andra hand är då fri att använda kolven. Dra långsamt tillbaka kolven för att dra upp rätt dos som din läkare ordinerat i sprutan.

Ta bort nålen från injektionsflaskan och kontrollera eventuella luftbubblor i sprutan. Om du ser några bubblor så dra tillbaka kolven något och knacka försiktigt på sprutan med nålen pekande uppåt till dess att bubblorna försvinner. Tryck försiktigt tillbaka kolven till rätt dos. Sätt tillbaka nålskyddet och lägg sprutan med nålen på en plan yta.

Försäkra dig om att lösningen är rumstempererad upp till 25°C. Om lösningen är kall, värm sprutan mellan dina handflator. Undersök lösningen före administrering. Den ska vara klar och färglös. Använd den inte om den är missfärgad eller innehåller partiklar. Du är nu redo att injicera dosen.

### Injicering av lösningen

Välj ut ett injektionsställe. Det bästa stället för injektion är vävnad med ett lager fett mellan huden och muskeln. Lår, utsidan av överarmen (du kan behöva hjälp av en annan person för att kunna använda detta ställe), buken (med undantag av naveln och midjelinjen). Om du är ovanligt smal så använd endast låret eller utsidan av armen för injektion.

Byt injektionsställe varje gång.

Rengör och desinficera huden där du ska injicera. Vänta tills ytan har torkat. Ta bort nålskyddet.

Ta med en hand tag i ett veck med löst skinn. Med den andra handen håller du i sprutan som du håller i en penna. Stick in nålen i hudvecket i en vinkel på 45° till 90°. Injicera lösningen genom att försiktigt trycka kolven ända ner. Dra nålen rakt ut från huden. Tryck med ett litet bandage eller med steril gasväv mot injektionsstället i några sekunder om nödvändigt. Massera inte injektionsstället. Om det blöder, täck över med ett plåster.

Injektionsflaskan och injektionsmaterialet är avsett för engångsbruk och måste kasseras. Kassera sprutan och nålarna på ett säkert sätt i en sluten behållare.

## Bipacksedel: Information till användaren

### IntronA 5 miljoner IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning interferon alfa-2b

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad IntronA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder IntronA
3. Hur du använder IntronA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur IntronA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad IntronA är och vad det används för

IntronA (interferon alfa-2b) påverkar och hjälper kroppens immunförsvar i kampen mot infektioner och allvarliga sjukdomar.

IntronA används för vuxna patienter för att behandla vissa sjukdomar som påverkar blodet, benmärgen, lymfkörtlarna eller huden och som kan sprida sig i kroppen. Detta omfattar hårcellsleukemi, kronisk myeloisk leukemi, multipelt myelom, follikulära lymfom, carcinoider och malignt melanom.

IntronA används också för vuxna patienter för behandling av kronisk hepatit B eller C, vilka är virusinfektioner i levern.

IntronA används i kombination med ribavirin hos barn 3 år och äldre och ungdomar med icke tidigare behandlad kronisk hepatit C.

#### 2. Vad du behöver veta innan du använder IntronA

**Använd inte IntronA**

- om du är allergisk mot interferon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har någon allvarlig hjärtsjukdom.
- om du har nedsatt njur- eller leverfunktion.
- om du har avancerad dekompenenserad (okontrollerad) leversjukdom.
- om du har hepatit och nyligen har behandlats med läkemedel som minskar immunförsvaret (med undantag för korttidsbehandling med läkemedel av kortisonstyp).
- om du har haft kramper (konvulsioner).
- om du har haft någon autoimmun sjukdom eller har genomgått organtransplantation och tar läkemedel som minskar ditt immunförsvar (ditt immunförsvar hjälper till att skydda dig mot infektioner).
- om du har en sköldkörtelsjukdom som inte är välkontrollerad.
- om du behandlas med telbivudin (se avsnitt "Andra läkemedel och IntronA").

Barn och ungdomar:

- Om du haft allvarliga psykiska störningar eller störning i centrala nervsystemet, såsom allvarlig depression eller självmordstankar.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder IntronA

- om du är gravid eller planerar att bli gravid (se avsnittet "Graviditet och amning").
- om du behandlas för psykisk sjukdom eller tidigare har behandlats för någon annan psykisk störning eller störning i centrala nervsystemet, inkluderande depression (såsom känslor av svärmod, nedslagenhet) eller självmordsbeteende eller mordiskt beteende (se avsnitt 4, "Eventuella biverkningar"). Interferon alfa-2b får inte användas till barn och ungdomar som har eller har haft svåra psykiska tillstånd (se avsnittet "Använd inte IntronA").
- om du har cirros (skrumplever) eller andra leverproblem (andra än hepatit B eller C).
- om du har psoriasis kan den förvärras under behandling med IntronA.
- när du använder IntronA kan du tillfälligt löpa högre risk för att få en infektion. Berätta för din läkare om du tror du håller på att få en infektion.
- om du utvecklar symtom som förknippas med en förkylning eller andra luftvägsinfektioner, såsom feber, hosta eller svårigheter att andas, berätta det för din läkare.
- om du märker en onormal benägenhet för blödning eller blåmärken, berätta det omedelbart för din läkare.
- om du utvecklar symtom på en allvarlig allergisk reaktion (såsom andningssvårigheter, pipande andning eller nässelfeber) medan du tar detta läkemedel, sök omedelbart medicinsk hjälp.
- om du även behandlas för hiv (se avsnittet "Andra läkemedel och IntronA").
- om du har eller har haft hepatit B, eftersom din läkare då kan vilja övervaka dig mer noggrant.
- om du har genomgått en organtransplantation, antingen njure eller lever, kan interferonbehandling öka risken för att organet stöts bort. Diskutera detta med din läkare.

Tand- och tandkötsbesvär som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått IntronA och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänderna och munslemhinnan vid långtidsbehandling med kombinationen av IntronA och ribavirin. Du bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om du gör det ska du skölja munnen noggrant efteråt.

Berätta för din läkare om du någon gång har haft en hjärtattack eller hjärtproblem, om du har haft oregelbunden andning eller lunginflammation, problem med blodets koagulation, leverpåverkan, sköldkörtelproblem, diabetes eller högt eller lågt blodtryck.

Berätta för din läkare om du någon gång har behandlats för depression eller någon annan psykiatrisk sjukdom, förvirring eller medvetlöshet, tankar på självmord eller om du gjort självmordsförsök eller har haft missbruk (t.ex. alkohol och droger).

Berätta för din läkare om du tar den kinesiska örtmedicinen shosaikoto.

### Andra läkemedel och IntronA

IntronA förstärker effekten av substanser som försämrar din reaktionsförmåga och kan orsaka dåsighet. Kontrollera därför med din läkare eller apotekspersonal angående intag av alkoholhaltiga drycker, sömtabletter, lugnande medel eller starka smärtstillande medel.

Berätta för din läkare om du tar teofyllin eller aminofyllin mot astma och om alla andra läkemedel du tar eller nyligen har tagit, även receptfria sådana, eftersom dosen av vissa läkemedel kan behöva anpassas under tiden du behandlas med IntronA.

Patienter som även är hiv-infekterade: Mjölksyraacidosis och förvärrad leverfunktion är biverkningar som förknippas med högaktiv antiretroviral behandling (HAART), en hiv-behandling. Om du får HAART-behandling kan tillägg av IntronA och ribavirin ge ökad risk för mjölksyraacidosis och leversvikt. Din läkare kommer att övervaka dig för tecken och symtom på dessa tillstånd (läs även

bipacksedeln för ribavirin). Dessutom kan patienter som behandlas med IntronA och ribavirin i kombination samt zidovudin ha en ökad risk för att utveckla anemi (låg antal röda blodkroppar).

Om du tar telbivudin med pegylerat interferon alfa-2a eller någon typ av injicerbar interferonprodukt, har du högre risk att utveckla perifer neuropati (domningar, stickningar och/eller brännande känsla i armar och/eller ben). Dessa biverkningar kan också vara mer allvarliga. Därför ska inte kombinationen av IntronA med telbivudin användas.

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

### **IntronA med mat och dryck och alkohol**

Under behandlingen med IntronA kan din läkare vilja att du dricker extra vätska för att motverka lågt blodtryck.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. I studier på dräktiga djur, har interferoner i vissa fall orsakat missfall. Effekten på gravida kvinnor är inte känd.

Om du har ordinerats IntronA i kombination med ribavirin, kan ribavirin vara mycket skadligt för ett ofött barn, därför måste både kvinnliga och manliga patienter vidta speciella försiktighetsåtgärder i sitt sexuella samliv om det finns en risk att bli gravid:

- om du är **flicka** eller **kvinn**a i fertil ålder måste du visa upp ett negativt graviditetstest före behandlingen, varje månad under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Du måste använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 4 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.
- om du är **man** och tar ribavirin ska du inte ha samlag med en gravid kvinna såvida du inte använder kondom. Detta minskar risken för att ribavirin blir kvar i kvinnans kropp. Om din kvinnliga partner inte är gravid nu men är i fertil ålder, måste hon göra ett graviditetstest varje månad under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare. Om du är en manlig patient, måste du eller din partner använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 7 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.

Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjölk. Därför ska du inte amma ditt barn om du tar IntronA. Vid kombinationsbehandling med ribavirin ska du ta hänsyn till vad som står i informationstexten för läkemedel som innehåller ribavirin.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Kör inte bil eller använd verktyg eller maskiner om du blir dåsig, trött eller förvirrad av detta läkemedel.

**IntronA** innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 0,5 ml, dvs. är i huvudsak "natriumfritt".

## **3. Hur du använder IntronA**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Din läkare har ordinerat IntronA speciellt för dig och ditt nuvarande tillstånd. Dela inte med dig av detta läkemedel till någon annan.

Din läkare har bestämt den rätta doseringen av IntronA efter dina personliga behov. Doseringen kommer att variera beroende på vilken sjukdom du behandlas för.

Om du injicerar IntronA själv, var noga med att dosen som du ordinerats tydligt framgår av läkemedelsförpackningen som du erhåller. Doser som ska ges 3 gånger per vecka ges bäst varannan dag.



Den normala startdosen för varje tillstånd är följande, individuella doser kan emellertid variera och din läkare kan ändra din dos baserat på dina specifika behov:

Kronisk hepatit B: 5 till 10 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Kronisk hepatit C: *Vuxna* - 3 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin eller som enda behandling. *Barn som är 3 år eller äldre och ungdomar* - 3 miljoner IE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin (se även bipacksedeln för ribavirin).

Hårcellsleukemi: 2 miljoner IE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Kronisk myeloisk leukemi: 4-5 miljoner IE/m<sup>2</sup> dagligen injicerat subkutant (under huden).

Multipelt myelom: 3 miljoner IE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Follikulärt lymfom: Som komplement till kemoterapi 5 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Carcinoid tumör: 5 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Malignt melanom: Inledande behandling: 20 miljoner IE/m<sup>2</sup> ges dagligen intravenöst 5 dagar per vecka under en 4-veckorsperiod. Underhållsbehandling: 10 miljoner IE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Din läkare kan ordinera en annan dos IntronA enbart eller i kombination med andra läkemedel (t ex cytarabin, ribavirin). Om du är ordinerad IntronA i kombination med ett annat läkemedel, läs bipacksedeln för läkemedlet du använder i kombination för mer information. Din läkare kommer att bestämma det exakta doseringsschemat utifrån dina behov. Om du upplever effekten av IntronA är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller apotekspersonalen.

Subkutan användning:

IntronA är vanligtvis avsedd för subkutan användning. Det betyder att IntronA injiceras med en kort injektionsnål i fettvävnaden precis under huden. Om du injicerar detta läkemedel själv, kommer du att få instruktioner hur du ska förbereda och ge injektionen. Detaljerade instruktioner för subkutan administrering finns med i denna bipacksedel (se avsnittet "HUR MAN SJÄLV INJICERAR INTRONA" i slutet av bipacksedeln).

Intravenös infusion:

Infusionen ska beredas omedelbart före användning. Valfri storlek på injektionsflaskan kan användas för att mäta den beräknade dosen. Den slutliga dosen av interferon i natriumklorid infusionsvätska får emellertid inte understiga 0,3 miljoner IE/ml. Den lämpliga dosen av IntronA dras upp ur injektionsflaskan(orna) och sättes till 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska i en PVC-påse eller glasflaska för intravenös användning och ges under 20 minuter.

**Inga andra läkemedel får infunderas samtidigt med IntronA.**

En dos IntronA ges varje fastställd dag. IntronA ges antingen dagligen (5 eller 7 gånger per vecka) eller tre gånger per vecka, varannan dag, till exempel på måndag, onsdag och fredag. Interferoner kan orsaka ovanlig trötthet. Om du injicerar själv eller ger det till ett barn, gör det vid sängdags.

Använd alltid IntronA enligt läkarens anvisningar. Överskrid inte den rekommenderade doseringen och använd IntronA så länge som det ordinerats.

### **Om du använt för stor mängd av IntronA**

Berätta för din läkare eller sjukvårdspersonal så snart som möjligt.

### **Om du har glömt att använda IntronA**

Om du själv administrerar behandlingen eller om du hjälper ett barn att ta IntronA i kombination med ribavirin, injicera den rekommenderade dosen så snart du kommer ihåg det och fortsätt behandlingen som vanligt. Ta inte dubbla doser för att kompensera för glömd dos. Om du är ordinerad att injicera detta läkemedel varje dag och du av misstag missar en hel dagsdos, fortsätt behandlingen med den vanliga dosen följande dag. Om det behövs, kontakta din läkare eller apotekspersonalen.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Även om inte alla dessa biverkningar inträffar, kan de kräva medicinsk hjälp om de inträffar.

### **Psykiska störningar och centrala nervsystemet:**

Vissa personer blir deprimerade då de tar IntronA, antingen enbart eller i kombination med ribavirin, och i vissa fall har personer haft tankar på att hota andra till livet, självmordstankar eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra). Vissa patienter har begått självmord. Se till att söka akutvård om du märker att du blir deprimerad eller har självmordstankar eller att ditt beteende förändras. Du kanske vill överväga att be en familjemedlem eller nära vän om hjälp att uppmärksamma dig på tecken på depression eller förändringar i ditt beteende.

*Barn och ungdomar* är speciellt benägna att utveckla depressioner under behandling med IntronA och ribavirin. Kontakta omedelbart läkare eller sök akut behandling om barnet uppvisar ovanliga beteendesymtom, känner sig deprimerade eller har en känsla av att vilja skada sig själva eller andra.

### **Tillväxt och utveckling (barn och ungdomar):**

Under den ettåriga behandlingen med IntronA i kombination med ribavirin växte inte vissa barn och ungdomar eller ökade inte i vikt lika mycket som man förväntat. Vissa barn uppnådde inte beräknad längd inom 10-12 år efter fullföljd behandling.

Om någon av följande biverkningar inträffar, sluta med IntronA behandlingen och berätta omedelbart för din läkare eller gå till akutmottagningen på närmaste sjukhus:

- svullnad av händerna, fötterna, anklarna, ansiktet, läpparna, munnen eller svalget och som kan orsaka svälj- eller andningssvårigheter; nässelfeber, svimning.

De är alla mycket allvarliga biverkningar. Om du får dem kan du ha fått en allvarlig allergisk reaktion mot IntronA. Du kan behöva akut medicinskt omhändertagande eller inläggning på sjukhus. Dessa mycket allvarliga biverkningar är mycket sällsynta.

Berätta omedelbart för din läkare om någon av följande biverkningar inträffar:

- smärta i bröstkorgen eller kvarstående och svår hosta, oregelbundna eller snabba hjärtslag, andfäddhet, förvirring, svårigheter att hålla sig pigg, domningar eller stickande känsla eller smärta i händer eller fötter, krampanfall, svårigheter med sömn, tankeförmåga eller koncentration, förändrat sinnestillstånd, självmordstankar, självmordsförsök, förändrat beteende eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), hallucinationer, svår buksmärta, svart eller tjärliknande avföring, blod i avföring eller urin, kraftig näsblödning, vaxliknande blekhet av huden, högt blodsocker, feber eller frossa som uppstår efter flera veckors behandling, smärta i nedre delen av ryggen eller i sidan, besvärlig uriner, problem med dina ögon, din syn eller hörsel, hörsselförlust, svåra eller smärtsamma rodnader eller sår på huden eller slemhinnor.

Dessa biverkningar kan vara en signal på allvarliga biverkningar som kan kräva akut medicinskt omhändertagande. Din läkare kommer att ta blodprov för att försäkra att antalet av dina vita blodkroppar (celler som skyddar mot infektioner) och röda blodkroppar (celler som transporterar järn och syre), trombocyter (celler som koagulerar blodet) och andra laboratorievärden är på godtagbara

nivåer. Måttlig och vanligtvis övergående minskning av samtliga tre blodkroppar (vita blodkroppar, röda blodkroppar och trombocyter) har rapporterats.

I början av IntronA behandlingen kan du uppleva influensaliknande symtom med feber, utmattning, huvudvärk, muskelsmärta, ledsmärta och frossbrytningar/stelhet. Din läkare kan rekommendera att du tar paracetamol om du utvecklar dessa symtom.

Eventuella biverkningar som räknas upp här nedan indelas efter frekvens:

<b>Mycket vanliga</b>	(förekommer hos fler än 1 av 10 användare)
<b>Vanliga</b>	(förekommer hos 1 till 10 av 100 användare)
<b>Mindre vanliga</b>	(förekommer hos 1 till 10 av 1 000 användare)
<b>Sällsynta</b>	(förekommer hos 1 till 10 av 10 000 användare)
<b>Mycket sällsynta</b>	(förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare)
<b>Ingen känd frekvens</b>	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

Följande biverkningar har rapporterats:

*Mycket vanliga rapporterade biverkningar:*

smärta, svullnad och rodnad eller hudskada vid injektionsstället, håravfall, yrsel, aptitförändringar, mag- eller buksmärta, diarré, illamående (sjukdomskänsla), virusinfektion, depression, känslomässig instabilitet, sömnlöshet, ångest, halsont och smärta vid sväljning, trötthet, frossbrytningar/stelhet, feber, influensaliknande reaktion, allmän obehagskänsla, huvudvärk, viktnedgång, kräkningar, irritation, svaghet, humörsvingningar, hosta (ibland svår), andfåddhet, klåda, torr hud, hudutslag, plötslig och svår muskelsmärta, smärta i leder, muskel- och skelettsmärta, förändringar i laboratorieblodvärden inklusive minskat antal vita blodkroppar. En del barn har fått en minskning av tillväxthastigheten (längd och vikt).

*Vanliga rapporterade biverkningar:*

törst, uttorkning, högt blodtryck, migrän, svullna körtlar, vallningar, menstruationsbesvär, minskad sexuell drift, vaginala besvär, bröstsmärta, smärta i testiklarna, problem med sköldkörteln, rött tandkött, muntorrhet, röd eller ömmande mun eller tunga, tandvärk eller tandbesvär, herpes simplex (feberblåsor), smakförändring, orolig mage, matsmältningsbesvär (halsbränna), förstoppning, leverförstoring (leverproblem, ibland svåra), lös avföring, sängvätning hos barn, bihåleinflammation, bronkit, ögonsmärta, problem med tårkanalerna, konjunktivit ("röda ögon"), oro, sömnlöshet, sömngång, besvär/problem med beteendet, nervositet, täppt eller rinnande näsa, nysningar, snabb andning, blek eller rodnad hud, blåmärken, hud- eller nagelbesvär, psoriasis (debut eller förvärrad), ökad svettning, ökat behov att urinera, diarré, minskad känslighet för beröring, artrit.

*Mindre vanliga rapporterade biverkningar:*

bakterieinfektion, känsla av domningar och stickningar och perikardit (hjärtsäcksinflammation).

*Sällan rapporterade biverkningar:*

lunginflammation

*Mycket sällan rapporterade biverkningar:*

lågt blodtryck, ansiktssvullnad, diabetes, vadkramper, ryggvärk, njurproblem, nervskada, blödande tandkött, aplastisk anemi. Brist på röda blodkroppar, ett tillstånd där kroppen upphör med eller minskar produktionen av röda blodkroppar, har rapporterats. Detta kan ge svår blodbrist med symtom som kan omfatta ovanlig trötthet och orkeslöshet.

I mycket sällsynta fall har sarkoidos rapporterats (en sjukdom som kännetecknas av ihållande feber, viktnedgång, ledvärk och -svullnad, hudförändringar och svullna körtlar). Medvetlöshet har inträffat i mycket sällsynta fall, i de flesta fall hos äldre patienter behandlade med höga doser. Fall av stroke (cerebrovaskulära händelser) har rapporterats. Berätta omedelbart för din läkare om du har några av dessa symtom.

*Ingen känd biverkningsfrekvens:*

Sjukdom i tandrothinnan (tandköttet angrips) och tandproblem, färgförändring av tungan, förändrat sinnestillstånd, medvetandeförlust, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria (nässselfeber), angioödem (svullna händer, fötter, anklar, ansikte, läppar, mun eller strupe, vilket kan medföra svårigheter att svälja eller andas), sammandragning av bronkerna och anafylaxi (en allvarlig allergisk reaktion som drabbar hela kroppen) har rapporterats, men det är okänt hur vanliga de är.

Dessutom har Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (en autoimmun inflammatorisk sjukdom som drabbar ögon, hud och membranerna i öron, hjärna och ryggmärg), tankar på att hota andra till livet, maniska tillstånd (överdriven eller ogrundad entusiasm), bipolära sjukdomar (humörförändringar som kännetecknas av växlingar mellan nedstämdhet och upprymdhet), kronisk hjärtsvikt, hjärtsäcksutgjutning (vätskeansamling som uppstår mellan hjärtsäcken och själva hjärtat), lungfibros (ärrbildning i lungorna) och reaktivering av hepatit B hos patienter som samtidigt är infekterade med HCV/HBV (återfall av hepatit B) rapporterats vid användning av IntronA.

Pulmonell arteriell hypertoni – en sjukdom med allvarlig förträngning av lungornas blodkärl som leder till högt blodtryck i blodkärlen som transporterar blod från hjärtat till lungorna. Detta kan särskilt drabba patienter med riskfaktorer såsom hiv-infektion eller allvarliga leverproblem (cirros). Biverkningen kan utvecklas vid olika tidpunkter under behandlingen, normalt flera månader efter inledd behandling med IntronA.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur IntronA ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Under korta resor kan vätskan förvaras utanför kylskåp vid eller under 25°C i upp till sju dagar före användning. IntronA kan ställas tillbaka i kylskåp när som helst under denna sju-dagarsperiod. Om läkemedlet inte används under denna sju-dagarsperiod, ska det kasseras.

Använd inte detta läkemedel om du märker någon förändring av utseendet av IntronA.

Eventuellt kvarvarande läkemedel måste kasseras efter att dosen dragits ut.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är rekombinant interferon alfa-2b. En injektionsflaska innehåller 5 miljoner IE i 0,5 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumedetat, natriumklorid, m-kresol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

## Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

IntronA finns som en injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning  
Den klara och färglösa lösningen finns i en injektionsflaska av glas.

IntronA finns tillgängligt i fyra förpackningsstorlekar:

- Förpackning om 1 injektionsflaska
- Förpackning om 1 injektionsflaska, 1 injektionsspruta (1 ml), 1 injektionsnål och 1 rengöringsservett
- Förpackning om 6 injektionsflaskor, 6 injektionssprutor (1 ml), 6 injektionsnålar och 6 rengöringsservetter
- Förpackning om 12 injektionsflaskor, 12 injektionssprutor (1 ml), 12 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning:

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

### Tillverkare:

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

### Danmark

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

### Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

### Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

### Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

### Norge

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human  
Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Denna bipacksedel ändrades senast**

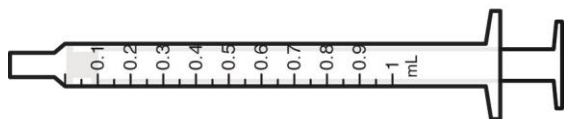
**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens  
webbplats.

## HUR MAN SJÄLV INJICERAR INTRONA

*Spruta med en lös nål*



Följande instruktioner förklarar hur du injicerar IntronA själv. Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Din läkare eller hans/hennes sjuksköterska kommer att instruera dig. Försök inte injicera själv om du inte är säker på att du förstår hur man gör.

### Förberedelse

Lägg fram följande föremål innan du börjar:

- en injektionsflaska med IntronA injektionsvätska;
- en spruta(till exempel 1 ml);
- en nål för den subkutana injektionen (till exempel 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]);
- en rengöringsservett.

Tvätta dina händer noggrant.

### Beräkning av dosen IntronA

Ta bort skyddet från injektionsflaskan. Rengör gummiproppen på injektionsflaskan innehållande lösningen med IntronA med en rengöringsservett.

Ta ut nålen ur förpackningen. Rör inte spetsen på sprutan. Ta nålen och sätt fast den ordentligt på sprutspetsen.

Ta bort nålskyddet och fyll sprutan med luft genom att dra kolven till nivån som motsvarar den dos din läkare ordinerat.

Håll injektionsflaskan med IntronA pekande uppåt utan att vidröra den rengjorda toppen av injektionsflaskan med dina händer. För in nålen i injektionsflaskan med IntronA injektionsvätska och injicera luft i injektionsflaskan.

Vänd injektionsflaskan med sprutan upp och ner i ena handen. Försäkra dig om att nålspetsen befinner sig i lösningen med IntronA. Din andra hand är då fri att använda kolven. Dra långsamt tillbaka kolven för att dra upp rätt dos som din läkare ordinerat i sprutan.

Ta bort nålen från injektionsflaskan och kontrollera eventuella luftbubblor i sprutan. Om du ser några bubblor så dra tillbaka kolven något och knacka försiktigt på sprutan med nålen pekande uppåt till dess att bubblorna försvinner. Tryck försiktigt tillbaka kolven till rätt dos. Sätt tillbaka nålskyddet och lägg sprutan med nålen på en plan yta.

Försäkra dig om att lösningen är rumstempererad upp till 25°C. Om lösningen är kall, värm sprutan mellan dina handflator. Undersök lösningen före administrering. Den ska vara klar och färglös. Använd den inte om den är missfärgad eller innehåller partiklar. Du är nu redo att injicera dosen.

### Injicering av lösningen

Välj ut ett injektionsställe. Det bästa stället för injektion är vävnad med ett lager fett mellan huden och muskeln. Lår, utsidan av överarmen (du kan behöva hjälp av en annan person för att kunna använda detta ställe), buken (med undantag av naveln och midjelinjen). Om du är ovanligt smal så använd endast låret eller utsidan av armen för injektion.

Byt injektionsställe varje gång.

Rengör och desinficera huden där du ska injicera. Vänta tills ytan har torkat. Ta bort nålskyddet.

Ta med en hand tag i ett veck med löst skinn. Med den andra handen håller du i sprutan som du håller i en penna. Stick in nålen i hudvecket i en vinkel på 45° till 90°. Injicera lösningen genom att försiktigt trycka kolven ända ner. Dra nålen rakt ut från huden. Tryck med ett litet bandage eller med steril gasväv mot injektionsstället i några sekunder om nödvändigt. Massera inte injektionsstället. Om det blöder, täck över med ett plåster.

Injektionsflaskan och injektionsmaterialet är avsett för engångsbruk och måste kasseras. Kassera sprutan och nålarna på ett säkert sätt i en sluten behållare.

## Bipacksedel: Information till användaren

### IntronA 10 miljoner IE/ml injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning interferon alfa-2b

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad IntronA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder IntronA
3. Hur du använder IntronA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur IntronA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad IntronA är och vad det används för**

IntronA (interferon alfa-2b) påverkar och hjälper kroppens immunförsvar i kampen mot infektioner och allvarliga sjukdomar.

IntronA används för vuxna patienter för att behandla vissa sjukdomar som påverkar blodet, benmärgen, lymfkörtlarna eller huden och som kan sprida sig i kroppen. Detta omfattar hårcellsleukemi, kronisk myeloisk leukemi, multipelt myelom, follikulära lymfom, carcinoider och malignt melanom.

IntronA används också för vuxna patienter för behandling av kronisk hepatit B eller C, vilka är virusinfektioner i levern.

IntronA används i kombination med ribavirin hos barn 3 år och äldre och ungdomar med icke tidigare behandlad kronisk hepatit C.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder IntronA**

**Använd inte IntronA**

- om du är allergisk mot interferon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har någon allvarlig hjärtsjukdom.
- om du har nedsatt njur- eller leverfunktion.
- om du har avancerad dekompenenserad (okontrollerad) leversjukdom.
- om du har hepatit och nyligen har behandlats med läkemedel som minskar immunförsvaret (med undantag för korttidsbehandling med läkemedel av kortisontyp).
- om du har haft kramper (konvulsioner).
- om du har haft någon autoimmun sjukdom eller har genomgått organtransplantation och tar läkemedel som minskar ditt immunförsvar (ditt immunförsvar hjälper till att skydda dig mot infektioner).
- om du har en sköldkörtelsjukdom som inte är välkontrollerad.
- om du behandlas med telbivudin (se avsnitt "Andra läkemedel och IntronA").



Barn och ungdomar:

- Om du haft allvarliga psykiska störningar eller störning i centrala nervsystemet, såsom allvarlig depression eller självmordstankar.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder IntronA

- om du är gravid eller planerar att bli gravid (se avsnittet "Graviditet och amning").
- om du behandlas för psykisk sjukdom eller tidigare har behandlats för någon annan psykisk störning eller störning i centrala nervsystemet, inkluderande depression (såsom känslor av svårmod, nedslagenhet) eller självmordsbeteende eller mordiskt beteende (se avsnitt 4, "Eventuella biverkningar"). Interferon alfa-2b får inte användas till barn och ungdomar som har eller har haft svåra psykiska tillstånd (se avsnittet "Använd inte IntronA").
- om du har cirros (skrumplever) eller andra leverproblem (andra än hepatit B eller C).
- om du har psoriasis kan den förvärras under behandling med IntronA.
- när du använder IntronA kan du tillfälligt löpa högre risk för att få en infektion. Berätta för din läkare om du tror du håller på att få en infektion.
- om du utvecklar symtom som förknippas med en förkylning eller andra luftvägsinfektioner, såsom feber, hosta eller svårigheter att andas, berätta det för din läkare.
- om du märker en onormal benägenhet för blödning eller blåmärken, berätta det omedelbart för din läkare.
- om du utvecklar symtom på en allvarlig allergisk reaktion (såsom andningssvårigheter, pipande andning eller nässelfeber) medan du tar detta läkemedel, sök omedelbart medicinsk hjälp.
- om du även behandlas för hiv (se avsnittet "Andra läkemedel och IntronA").
- om du har eller har haft hepatit B, eftersom din läkare då kan vilja övervaka dig mer noggrant.
- om du har genomgått en organtransplantation, antingen njure eller lever, kan interferonbehandling öka risken för att organet stöts bort. Diskutera detta med din läkare.

Tand- och tandkötsbesvär som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått IntronA och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänderna och munslemhinnan vid långtidsbehandling med kombinationen av IntronA och ribavirin. Du bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om du gör det ska du skölja munnen noggrant efteråt.

Berätta för din läkare om du någon gång har haft en hjärtattack eller hjärtproblem, om du har haft oregelbunden andning eller lunginflammation, problem med blodets koagulation, leverpåverkan, sköldkörtelproblem, diabetes eller högt eller lågt blodtryck.

Berätta för din läkare om du någon gång har behandlats för depression eller någon annan psykiatrisk sjukdom, förvirring eller medvetlöshet, tankar på självmord eller om du gjort självmordsförsök eller har haft missbruk (t.ex. alkohol och droger).

Berätta för din läkare om du tar den kinesiska örtmedicinen shosaikoto.

### Andra läkemedel och IntronA

IntronA förstärker effekten av substanser som försämrar din reaktionsförmåga och kan orsaka dåsighet. Kontrollera därför med din läkare eller apotekspersonal angående intag av alkoholhaltiga drycker, sömtabletter, lugnande medel eller starka smärtstillande medel.

Berätta för din läkare om du tar teofyllin eller aminofyllin mot astma och om alla andra läkemedel du tar eller nyligen har tagit, även receptfria sådana, eftersom dosen av vissa läkemedel kan behöva anpassas under tiden du behandlas med IntronA.

Patienter som även är hiv-infekterade: Mjölksyraacidosis och förvärrad leverfunktion är biverkningar som förknippas med högaktiv antiretroviral behandling (HAART), en hiv-behandling. Om du får HAART-behandling kan tillägg av IntronA och ribavirin ge ökad risk för mjölksyraacidosis och leversvikt. Din läkare kommer att övervaka dig för tecken och symtom på dessa tillstånd (läs även

bipacksedeln för ribavirin). Dessutom kan patienter som behandlas med IntronA och ribavirin i kombination samt zidovudin ha en ökad risk för att utveckla anemi (lågt antal röda blodkroppar).

Om du tar telbivudin med pegylerat interferon alfa-2a eller någon typ av injicerbar interferonprodukt, har du högre risk att utveckla perifer neuropati (domningar, stickningar och/eller brännande känsla i armar och/eller ben). Dessa biverkningar kan också vara mer allvarliga. Därför ska inte kombinationen av IntronA med telbivudin användas.

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

### **IntronA med mat och dryck och alkohol**

Under behandlingen med IntronA kan din läkare vilja att du dricker extra vätska för att motverka lågt blodtryck.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. I studier på dräktiga djur har interferoner i vissa fall orsakat missfall. Effekten på gravida kvinnor är inte känd.

Om du har ordinerats IntronA i kombination med ribavirin, kan ribavirin vara mycket skadligt för ett ofött barn, därför måste både kvinnliga och manliga patienter vidta speciella försiktighetsåtgärder i sitt sexuella samliv om det finns en risk att bli gravid:

- om du är **flicka** eller **kvinn**a i fertil ålder måste du visa upp ett negativt graviditetstest före behandlingen, varje månad under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Du måste använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 4 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.
- om du är **man** och tar ribavirin ska du inte ha samlag med en gravid kvinna såvida du inte använder kondom. Detta minskar risken för att ribavirin blir kvar i kvinnans kropp. Om din kvinnliga partner inte är gravid nu men är i fertil ålder, måste hon göra ett graviditetstest varje månad under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare. Om du är en manlig patient, måste du eller din partner använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 7 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.

Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjölk. Därför ska du inte amma ditt barn om du tar IntronA. Vid kombinationsbehandling med ribavirin ska du ta hänsyn till vad som står i informationstexten för läkemedel som innehåller ribavirin.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Kör inte bil eller använd verktyg eller maskiner om du blir dåsig, trött eller förvirrad av detta läkemedel.

**IntronA** innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 1 ml, dvs. är i huvudsak "natriumfritt".

## **3. Hur du använder IntronA**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Din läkare har ordinerat IntronA speciellt för dig och ditt nuvarande tillstånd. Dela inte med dig av detta läkemedel till någon annan.

Din läkare har bestämt den rätta doseringen av IntronA efter dina personliga behov. Doseringen kommer att variera beroende på vilken sjukdom du behandlas för.

Om du injicerar IntronA själv, var noga med att dosen som du ordinerats tydligt framgår av läkemedelsförpackningen som du erhåller. Doser som ska ges 3 gånger per vecka ges bäst varannan dag.

Den normala startdosen för varje tillstånd är följande, individuella doser kan emellertid variera och din läkare kan ändra din dos baserat på dina specifika behov:

Kronisk hepatit B: 5 till 10 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Kronisk hepatit C: *Vuxna* - 3 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin eller som enda behandling. *Barn som är 3 år eller äldre och ungdomar* - 3 miljoner IE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin (se även bipacksedeln för ribavirin).

Hårcellsleukemi: 2 miljoner IE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Kronisk myeloisk leukemi: 4-5 miljoner IE/m<sup>2</sup> dagligen injicerat subkutant (under huden).

Multipelt myelom: 3 miljoner IE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Folikulärt lymfom: Som komplement till kemoterapi 5 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Carcinoid tumör: 5 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Malignt melanom: Inledande behandling: 20 miljoner IE/m<sup>2</sup> ges dagligen intravenöst 5 dagar per vecka under en 4-veckorsperiod. Underhållsbehandling: 10 miljoner IE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Din läkare kan ordinera en annan dos IntronA enbart eller i kombination med andra läkemedel (t ex cytarabin, ribavirin). Om du är ordinerad IntronA i kombination med ett annat läkemedel, läs bipacksedeln för läkemedlet du använder i kombination för mer information. Din läkare kommer att bestämma det exakta doseringsschemat utifrån dina behov. Om du upplever effekten av IntronA är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller apotekspersonalen.

Subkutan användning:

IntronA är vanligtvis avsedd för subkutan användning. Det betyder att IntronA injiceras med en kort injektionsnål i fettvävnaden precis under huden. Om du injicerar detta läkemedel själv, kommer du att få instruktioner hur du ska förbereda och ge injektionen. Detaljerade instruktioner för subkutan administrering finns med i denna bipacksedel (se avsnittet "HUR MAN SJÄLV INJICERAR INTRONA" i slutet av bipacksedeln).

Intravenös infusion:

Infusionen ska beredas omedelbart före användning. Valfri storlek på injektionsflaskan kan användas för att mäta den beräknade dosen. Den slutliga dosen av interferon i natriumklorid infusionsvätska får emellertid inte understiga 0,3 miljoner IE/ml. Den lämpliga dosen av IntronA dras upp ur injektionsflaskan(orna) och sättes till 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska i en PVC-påse eller glasflaska för intravenös användning och ges under 20 minuter.

**Inga andra läkemedel får infunderas samtidigt med IntronA.**

En dos IntronA ges varje fastställd dag. IntronA ges antingen dagligen (5 eller 7 gånger per vecka) eller tre gånger per vecka, varannan dag, till exempel på måndag, onsdag och fredag. Interferoner kan orsaka ovanlig trötthet. Om du injicerar själv eller ger det till ett barn, gör det vid sängdags.

Använd alltid IntronA enligt läkarens anvisningar. Överskrid inte den rekommenderade doseringen och använd IntronA så länge som det ordinerats.

### **Om du använt för stor mängd av IntronA**

Berätta för din läkare eller sjukvårdspersonal så snart som möjligt.

### **Om du har glömt att använda IntronA**

Om du själv administrerar behandlingen eller om du hjälper ett barn att ta IntronA i kombination med ribavirin, injicera den rekommenderade dosen så snart du kommer ihåg det och fortsatt behandlingen som vanligt. Ta inte dubbla doser för att kompensera för glömd dos. Om du är ordinerad att injicera detta läkemedel varje dag och du av misstag missar en hel dagsdos, fortsatt behandlingen med den vanliga dosen följande dag. Om det behövs, kontakta din läkare eller apotekspersonalen.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Även om inte alla dessa biverkningar inträffar, kan de kräva medicinsk hjälp om de inträffar.

### **Psykiska störningar och centrala nervsystemet:**

Vissa personer blir deprimerade då de tar IntronA, antingen enbart eller i kombination med ribavirin, och i vissa fall har personer haft tankar på att hota andra till livet, självmordstankar eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra). Vissa patienter har begått självmord. Se till att söka akutvård om du märker att du blir deprimerad eller har självmordstankar eller att ditt beteende förändras. Du kanske vill överväga att be en familjemedlem eller nära vän om hjälp att uppmärksamma dig på tecken på depression eller förändringar i ditt beteende.

*Barn och ungdomar* är speciellt benägna att utveckla depressioner under behandling med IntronA och ribavirin. Kontakta omedelbart läkare eller sök akut behandling om barnet uppvisar ovanliga beteendesymtom, känner sig deprimerade eller har en känsla av att vilja skada sig själva eller andra.

### **Tillväxt och utveckling (barn och ungdomar):**

Under den ettåriga behandlingen med IntronA i kombination med ribavirin växte inte vissa barn och ungdomar eller ökade inte i vikt lika mycket som man förväntat. Vissa barn uppnådde inte beräknad längd inom 10-12 år efter fullföljd behandling.

Om någon av följande biverkningar inträffar, sluta med IntronA behandlingen och berätta omedelbart för din läkare eller gå till akutmottagningen på närmaste sjukhus:

- svullnad av händerna, fötterna, anklarna, ansiktet, läpparna, munnen eller svalget och som kan orsaka svälj- eller andningssvårigheter; nässelfeber, svimning.

De är alla mycket allvarliga biverkningar. Om du får dem kan du ha fått en allvarlig allergisk reaktion mot IntronA. Du kan behöva akut medicinskt omhändertagande eller inläggning på sjukhus. Dessa mycket allvarliga biverkningar är mycket sällsynta.

Berätta omedelbart för din läkare om någon av följande biverkningar inträffar:

- smärta i bröstkorgen eller kvarstående och svår hosta, oregelbundna eller snabba hjärtslag, andfåddhet, förvirring, svårigheter att hålla sig pigg, domningar eller stickande känsla eller smärta i händer eller fötter, krampanfall, svårigheter med sömn, tankeförmåga eller koncentration, förändrat sinnestillstånd, självmordstankar, självmordsförsök, förändrat beteende eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), hallucinationer, svår buksmärta, svart eller tjärliknande avföring, blod i avföring eller urin, kraftig näsblödning, vaxliknande blekhet av huden, högt blodsocker, feber eller frossa som uppstår efter flera veckors behandling, smärta i nedre delen av ryggen eller i sidan, besvärlig uriner, problem med dina ögon, din syn eller hörsel, hörsselförlust, svåra eller smärtsamma rodnader eller sår på huden eller slemhinnor.

Dessa biverkningar kan vara en signal på allvarliga biverkningar som kan kräva akut medicinskt omhändertagande. Din läkare kommer att ta blodprov för att försäkra att antalet av dina vita blodkroppar (celler som skyddar mot infektioner) och röda blodkroppar (celler som transporterar järn och syre), trombocyter (celler som koagulerar blodet) och andra laboratorievärden är på godtagbara

nivåer. Måttlig och vanligtvis övergående minskning av samtliga tre blodkroppar (vita blodkroppar, röda blodkroppar och trombocyter) har rapporterats.

I början av IntronA behandlingen kan du uppleva influensaliknande symtom med feber, utmattning, huvudvärk, muskelsmärta, ledsmärta och frossbrytningar/stelhet. Din läkare kan rekommendera att du tar paracetamol om du utvecklar dessa symtom.

Eventuella biverkningar som räknas upp här nedan indelas efter frekvens:

<b>Mycket vanliga</b>	(förekommer hos fler än 1 av 10 användare)
<b>Vanliga</b>	(förekommer hos 1 till 10 av 100 användare)
<b>Mindre vanliga</b>	(förekommer hos 1 till 10 av 1 000 användare)
<b>Sällsynta</b>	(förekommer hos 1 till 10 av 10 000 användare)
<b>Mycket sällsynta</b>	(förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare)
<b>Ingen känd frekvens</b>	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

Följande biverkningar har rapporterats:

*Mycket vanliga rapporterade biverkningar:*

smärta, svullnad och rodnad eller hudskada vid injektionsstället, håravfall, yrsel, aptitförändringar, mag- eller buksmärta, diarré, illamående (sjukdomskänsla), virusinfektion, depression, känslomässig instabilitet, sömnlöshet, ångest, halsont och smärta vid sväljning, trötthet, frossbrytningar/stelhet, feber, influensaliknande reaktion, allmän obehagskänsla, huvudvärk, viktnedgång, kräkningar, irritation, svaghet, humörsvingningar, hosta (ibland svår), andfåddhet, klåda, torr hud, hudutslag, plötslig och svår muskelsmärta, smärta i leder, muskel- och skelettsmärta, förändringar i laboratorieblodvärden inklusive minskat antal vita blodkroppar. En del barn har fått en minskning av tillväxthastigheten (längd och vikt).

*Vanliga rapporterade biverkningar:*

törst, uttorkning, högt blodtryck, migrän, svullna körtlar, vallningar, menstruationsbesvär, minskad sexuell drift, vaginala besvär, bröstsmärta, smärta i testiklarna, problem med sköldkörteln, rött tandkött, muntorrhet, röd eller ömmande mun eller tunga, tandvärk eller tandbesvär, herpes simplex (feberblåsor), smakförändring, orolig mage, matsmältningsbesvär (halsbränna), förstoppning, leverförstoring (leverproblem, ibland svåra), lös avföring, sängvätning hos barn, bihåleinflammation, bronkit, ögonsmärta, problem med tårkanalerna, konjunktivit ("röda ögon"), oro, sömnlöshet, sömngång, besvär/problem med betendet, nervositet, täppt eller rinnande näsa, nysningar, snabb andning, blek eller rodnad hud, blåmärken, hud- eller nagelbesvär, psoriasis (debut eller förvärrad), ökad svettning, ökat behov att urinera, diarré, minskad känslighet för beröring, artrit.

*Mindre vanliga rapporterade biverkningar:*

bakterieinfektion, känsla av domningar och stickningar och perikardit (hjärtsäcksinflammation).

*Sällan rapporterade biverkningar:*

lunginflammation

*Mycket sällan rapporterade biverkningar:*

lågt blodtryck, ansiktssvullnad, diabetes, vadkramper, ryggvärk, njurproblem, nervskada, blödande tandkött, aplastisk anemi. Brist på röda blodkroppar, ett tillstånd där kroppen upphör med eller minskar produktionen av röda blodkroppar, har rapporterats. Detta kan ge svår blodbrist med symtom som kan omfatta ovanlig trötthet och orkeslöshet.

I mycket sällsynta fall har sarkoidos rapporterats (en sjukdom som kännetecknas av ihållande feber, viktnedgång, ledvärk och –svullnad, hudförändringar och svullna körtlar). Medvetlöshet har inträffat i mycket sällsynta fall, i de flesta fall hos äldre patienter behandlade med höga doser. Fall av stroke (cerebrovaskulära händelser) har rapporterats. Berätta omedelbart för din läkare om du har några av dessa symtom.

*Ingen känd biverkningsfrekvens:*

Sjukdom i tandrothinnan (tandköttet angrips) och tandproblem, färgförändring av tungan, förändrat sinnestillstånd, medvetandeförlust, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria (nässselfeber), angioödem (svullna händer, fötter, anklar, ansikte, läppar, mun eller strupe, vilket kan medföra svårigheter att svälja eller andas), sammandragning av bronkerna och anafylaxi (en allvarlig allergisk reaktion som drabbar hela kroppen) har rapporterats, men det är okänt hur vanliga de är.

Dessutom har Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (en autoimmun inflammatorisk sjukdom som drabbar ögon, hud och membranerna i öron, hjärna och ryggmärg), tankar på att hota andra till livet, maniska tillstånd (överdriven eller ogrundad entusiasm), bipolära sjukdomar (humörförändringar som kännetecknas av växlingar mellan nedstämdhet och upprymdhet), kronisk hjärtsvikt, hjärtsäcksutgjutning (vätskeansamling som uppstår mellan hjärtsäcken och själva hjärtat), lungfibros (ärrbildning i lungorna) och reaktivering av hepatit B hos patienter som samtidigt är infekterade med HCV/HBV (återfall av hepatit B) rapporterats vid användning av IntronA.

Pulmonell arteriell hypertoni – en sjukdom med allvarlig förträngning av lungornas blodkärl som leder till högt blodtryck i blodkärlen som transporterar blod från hjärtat till lungorna. Detta kan särskilt drabba patienter med riskfaktorer såsom hiv-infektion eller allvarliga leverproblem (cirros). Biverkningen kan utvecklas vid olika tidpunkter under behandlingen, normalt flera månader efter inledd behandling med IntronA.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur IntronA ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Under korta resor kan vätskan förvaras utanför kylskåp vid eller under 25°C i upp till sju dagar före användning. IntronA kan ställas tillbaka i kylskåp när som helst under denna sju-dagarsperiod. Om läkemedlet inte används under denna sju-dagarsperiod, ska det kasseras.

Använd inte detta läkemedel om du märker någon förändring av utseendet av IntronA.

Eventuellt kvarvarande läkemedel måste kasseras efter att dosen dragits ut.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är rekombinant interferon alfa-2b. En injektionsflaska innehåller 10 miljoner IE i 1 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumedetat, natriumklorid, m-kresol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

## Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

IntronA finns som en injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning  
Den klara och färglösa lösningen finns i en injektionsflaska av glas.

IntronA finns tillgängligt i fyra förpackningsstorlekar:

- Förpackning om 1 injektionsflaska
- Förpackning om 1 injektionsflaska, 1 injektionsspruta (2 ml), 1 injektionsnål och 1 rengöringsservett
- Förpackning om 6 injektionsflaskor, 6 injektionssprutor (2 ml), 6 injektionsnålar och 6 rengöringsservetter
- Förpackning om 12 injektionsflaskor, 12 injektionssprutor (2 ml), 12 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning:

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

### Tillverkare:

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

### Danmark

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

### Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

### Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

### Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

### Norge

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human  
Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

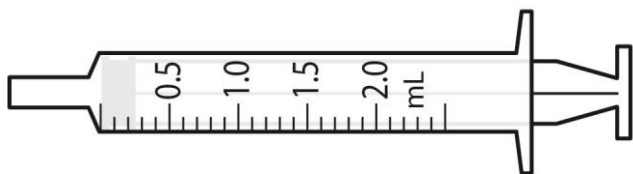
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.



## HUR MAN SJÄLV INJICERAR INTRONA

### *Spruta med en lös nål*



Följande instruktioner förklarar hur du injicerar IntronA själv. Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Din läkare eller hans/hennes sjuksköterska kommer att instruera dig. Försök inte injicera själv om du inte är säker på att du förstår hur man gör.

#### Förberedelse

Lägg fram följande föremål innan du börjar:

- en injektionsflaska med IntronA injektionsvätska;
- en spruta (till exempel 2 ml);
- en nål för den subkutana injektionen (till exempel 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]);
- en rengöringsservett.

Tvätta dina händer noggrant.

#### Beräkning av dosen IntronA

Ta bort skyddet från injektionsflaskan. Rengör gummiproppen på injektionsflaskan innehållande lösningen med IntronA med en rengöringsservett.

Ta ut nålen ur förpackningen. Rör inte spetsen på sprutan. Ta nålen och sätt fast den ordentligt på sprutspetsen.

Ta bort nålskyddet och fyll sprutan med luft genom att dra kolven till nivån som motsvarar den dos din läkare ordinerat.

Håll injektionsflaskan med IntronA pekande uppåt utan att vidröra den rengjorda toppen av injektionsflaskan med dina händer. För in nålen i injektionsflaskan med IntronA injektionsvätska och injicera luft i injektionsflaskan.

Vänd injektionsflaskan med sprutan upp och ner i ena handen. Försäkra dig om att nålspetsen befinner sig i lösningen med IntronA. Din andra hand är då fri att använda kolven. Dra långsamt tillbaka kolven för att dra upp rätt dos som din läkare ordinerat i sprutan.

Ta bort nålen från injektionsflaskan och kontrollera eventuella luftbubblor i sprutan. Om du ser några bubblor så dra tillbaka kolven något och knacka försiktigt på sprutan med nålen pekande uppåt till dess att bubblorna försvinner. Tryck försiktigt tillbaka kolven till rätt dos. Sätt tillbaka nålskyddet och lägg sprutan med nålen på en plan yta.

Försäkra dig om att lösningen är rumstempererad upp till 25°C. Om lösningen är kall, värm sprutan mellan dina handflator. Undersök lösningen före administrering. Den ska vara klar och färglös. Använd den inte om den är missfärgad eller innehåller partiklar. Du är nu redo att injicera dosen.

#### Injicering av lösningen

Välj ut ett injektionsställe. Det bästa stället för injektion är vävnad med ett lager fett mellan huden och muskeln: lår, utsidan av överarmen (du kan behöva hjälp av en annan person för att kunna använda detta ställe), buken (med undantag av naveln och midjelinjen). Om du är ovanligt smal så använd endast låret eller utsidan av armen för injektion.

Byt injektionsställe varje gång.

Rengör och desinficera huden där du ska injicera. Vänta tills ytan har torkat. Ta bort nålskyddet.

Ta med en hand tag i ett veck med löst skinn. Med den andra handen håller du i sprutan som du håller i en penna. Stick in nålen i hudvecket i en vinkel på 45° till 90°. Injicera lösningen genom att försiktigt trycka kolven ända ner. Dra nålen rakt ut från huden. Tryck med ett litet bandage eller med steril gasväv mot injektionsstället i några sekunder om nödvändigt. Massera inte injektionsstället. Om det blöder, täck över med ett plåster.

Injektionsflaskan och injektionsmaterialet är avsett för engångsbruk och måste kasseras. Kassera sprutan och nålarna på ett säkert sätt i en sluten behållare.

## Bipacksedel: Information till användaren

### IntronA 18 miljoner IE/3 ml injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning interferon alfa-2b

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad IntronA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder IntronA
3. Hur du använder IntronA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur IntronA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad IntronA är och vad det används för

IntronA (interferon alfa-2b) påverkar och hjälper kroppens immunförsvar i kampen mot infektioner och allvarliga sjukdomar.

IntronA används för vuxna patienter för att behandla vissa sjukdomar som påverkar blodet, benmärgen, lymfkörtlarna eller huden och som kan sprida sig i kroppen. Detta omfattar hårcellsleukemi, kronisk myeloisk leukemi, multipelt myelom, follikulära lymfom, carcinoider och malignt melanom.

IntronA används också för vuxna patienter för behandling av kronisk hepatit B eller C, vilka är virusinfektioner i levern.

IntronA används i kombination med ribavirin hos barn 3 år och äldre och ungdomar med icke tidigare behandlad kronisk hepatit C.

#### 2. Vad du behöver veta innan du använder IntronA

**Använd inte IntronA**

- om du är allergisk mot interferon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har någon allvarlig hjärtsjukdom.
- om du har nedsatt njur- eller leverfunktion.
- om du har avancerad dekompenenserad (okontrollerad) leversjukdom.
- om du har hepatit och nyligen har behandlats med läkemedel som minskar immunförsvaret (med undantag för korttidsbehandling med läkemedel av kortisontyp).
- om du har haft kramper (konvulsioner).
- om du har haft någon autoimmun sjukdom eller har genomgått organtransplantation och tar läkemedel som minskar ditt immunförsvar (ditt immunförsvar hjälper till att skydda dig mot infektioner).
- om du har en sköldkörtelsjukdom som inte är välkontrollerad.
- om du behandlas med telbivudin (se avsnitt "Andra läkemedel och IntronA").

Barn och ungdomar:

- Om du haft allvarliga psykiska störningar eller störning i centrala nervsystemet, såsom allvarlig depression eller självmordstankar.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder IntronA

- om du är gravid eller planerar att bli gravid (se avsnittet "Graviditet och amning").
- om du behandlas för psykisk sjukdom eller tidigare har behandlats för någon annan psykisk störning eller störning i centrala nervsystemet, inkluderande depression (såsom känslor av svårmod, nedslagenhet) eller självmordsbeteende eller mordiskt beteende (se avsnitt 4, "Eventuella biverkningar"). Interferon alfa-2b får inte användas till barn och ungdomar som har eller har haft svåra psykiska tillstånd (se avsnittet "Använd inte IntronA").
- om du har cirros (skrumplever) eller andra leverproblem (andra än hepatit B eller C).
- om du har psoriasis kan den förvärras under behandling med IntronA.
- när du använder IntronA kan du tillfälligt löpa högre risk för att få en infektion. Berätta för din läkare om du tror du håller på att få en infektion.
- om du utvecklar symtom som förknippas med en förkylning eller andra luftvägsinfektioner, såsom feber, hosta eller svårigheter att andas, berätta det för din läkare.
- om du märker en onormal benägenhet för blödning eller blåmärken, berätta det omedelbart för din läkare.
- om du utvecklar symtom på en allvarlig allergisk reaktion (såsom andningssvårigheter, pipande andning eller nässelfeber) medan du tar detta läkemedel, sök omedelbart medicinsk hjälp.
- om du även behandlas för hiv (se avsnittet "Andra läkemedel och IntronA").
- om du har eller har haft hepatit B, eftersom din läkare då kan vilja övervaka dig mer noggrant.
- om du har genomgått en organtransplantation, antingen njure eller lever, kan interferonbehandling öka risken för att organet stöts bort. Diskutera detta med din läkare.

Tand- och tandkötsbesvär som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått IntronA och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänderna och munslemhinnan vid långtidsbehandling med kombinationen av IntronA och ribavirin. Du bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om du gör det ska du skölja munnen noggrant efteråt.

Berätta för din läkare om du någon gång har haft en hjärtattack eller hjärtproblem, om du har haft oregelbunden andning eller lunginflammation, problem med blodets koagulation, leverpåverkan, sköldkörtelproblem, diabetes eller högt eller lågt blodtryck.

Berätta för din läkare om du någon gång har behandlats för depression eller någon annan psykiatrisk sjukdom, förvirring eller medvetlöshet, tankar på självmord eller om du gjort självmordsförsök eller har haft missbruk (t.ex. alkohol och droger).

Berätta för din läkare om du tar den kinesiska örtmedicinen shosaikoto.

### Andra läkemedel och IntronA

IntronA förstärker effekten av substanser som försämrar din reaktionsförmåga och kan orsaka dåsigthet. Kontrollera därför med din läkare eller apotekspersonal angående intag av alkoholhaltiga drycker, sömtabletter, lugnande medel eller starka smärtstillande medel.

Berätta för din läkare om du tar teofyllin eller aminofyllin mot astma och om alla andra läkemedel du tar eller nyligen har tagit, även receptfria sådana, eftersom dosen av vissa läkemedel kan behöva anpassas under tiden du behandlas med IntronA.

Patienter som även är hiv-infekterade: Mjölksyraacidosis och förvärrad leverfunktion är biverkningar som förknippas med högaktiv antiretroviral behandling (HAART), en hiv-behandling. Om du får HAART-behandling kan tillägg av IntronA och ribavirin ge ökad risk för mjölksyraacidosis och leversvikt. Din läkare kommer att övervaka dig för tecken och symtom på dessa tillstånd (läs även

bipacksedeln för ribavirin). Dessutom kan patienter som behandlas med IntronA och ribavirin i kombination samt zidovudin ha en ökad risk för att utveckla anemi (lågt antal röda blodkroppar).

Om du tar telbivudin med pegylerat interferon alfa-2a eller någon typ av injicerbar interferonprodukt, har du högre risk att utveckla perifer neuropati (domningar, stickningar och/eller brännande känsla i armar och/eller ben). Dessa biverkningar kan också vara mer allvarliga. Därför ska inte kombinationen av IntronA med telbivudin användas.

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

### **IntronA med mat och dryck och alkohol**

Under behandlingen med IntronA kan din läkare vilja att du dricker extra vätska för att motverka lågt blodtryck.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. I studier på dräktiga djur, har interferoner i vissa fall orsakat missfall. Effekten på gravida kvinnor är inte känd.

Om du har ordinerats IntronA i kombination med ribavirin, kan ribavirin vara mycket skadligt för ett ofött barn, därför måste både kvinnliga och manliga patienter vidta speciella försiktighetsåtgärder i sitt sexuella samliv om det finns en risk att bli gravid:

- om du är **flicka** eller **kvinn**a i fertil ålder måste du visa upp ett negativt graviditetstest före behandlingen, varje månad under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Du måste använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 4 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.
- om du är **man** och tar ribavirin ska du inte ha samlag med en gravid kvinna såvida du inte använder kondom. Detta minskar risken för att ribavirin blir kvar i kvinnans kropp. Om din kvinnliga partner inte är gravid nu men är i fertil ålder, måste hon göra ett graviditetstest varje månad under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare. Om du är en manlig patient, måste du eller din partner använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 7 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.

Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjölk. Därför ska du inte amma ditt barn om du tar IntronA. Vid kombinationsbehandling med ribavirin ska du ta hänsyn till vad som står i informationstexten för läkemedel som innehåller ribavirin.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Kör inte bil eller använd verktyg eller maskiner om du blir dåsig, trött eller förvirrad av detta läkemedel.

**IntronA** innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 3 ml, dvs. är i huvudsak ”natriumfritt”.

## **3. Hur du använder IntronA**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Din läkare har ordinerat IntronA speciellt för dig och ditt nuvarande tillstånd. Dela inte med dig av detta läkemedel till någon annan.

Din läkare har bestämt den rätta doseringen av IntronA efter dina personliga behov. Doseringen kommer att variera beroende på vilken sjukdom du behandlas för.

Om du injicerar IntronA själv, var noga med att dosen som du ordinerats tydligt framgår av läkemedelsförpackningen som du erhåller. Doser som ska ges 3 gånger per vecka ges bäst varannan dag.

Den normala startdosen för varje tillstånd är följande, individuella doser kan emellertid variera och din läkare kan ändra din dos baserat på dina specifika behov:

Kronisk hepatit B: 5 till 10 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Kronisk hepatit C: *Vuxna* - 3 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin eller som enda behandling. *Barn som är 3 år eller äldre och ungdomar* - 3 miljoner IE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin (se även bipacksedeln för ribavirin).

Hårcellsleukemi: 2 miljoner IE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Kronisk myeloisk leukemi: 4-5 miljoner IE/m<sup>2</sup> dagligen injicerat subkutant (under huden).

Multipelt myelom: 3 miljoner IE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Follikulärt lymfom: Som komplement till kemoterapi 5 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Carcinoid tumör: 5 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Malignt melanom: Inledande behandling: 20 miljoner IE/m<sup>2</sup> ges dagligen intravenöst 5 dagar per vecka under en 4-veckorsperiod. Underhållsbehandling: 10 miljoner IE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Din läkare kan ordinera en annan dos IntronA enbart eller i kombination med andra läkemedel (t ex cytarabin, ribavirin). Om du är ordinerad IntronA i kombination med ett annat läkemedel, läs bipacksedeln för läkemedlet du använder i kombination för mer information. Din läkare kommer att bestämma det exakta doseringsschemat utifrån dina behov. Om du upplever effekten av IntronA är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller apotekspersonalen.

Subkutan användning:

IntronA är vanligtvis avsedd för subkutan användning. Det betyder att IntronA injiceras med en kort injektionsnål i fettvävnaden precis under huden. Om du injicerar detta läkemedel själv, kommer du att få instruktioner hur du ska förbereda och ge injektionen. Detaljerade instruktioner för subkutan administrering finns med i denna bipacksedel (se avsnittet "HUR MAN SJÄLV INJICERAR INTRONA" i slutet av bipacksedeln).

Intravenös infusion:

Infusionen ska beredas omedelbart före användning. Valfri storlek på injektionsflaskan kan användas för att mäta den beräknade dosen. Den slutliga dosen av interferon i natriumklorid infusionsvätska får emellertid inte understiga 0,3 miljoner IE/ml. Den lämpliga dosen av IntronA dras upp ur injektionsflaskan(orna) och sättes till 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska i en PVC-påse eller glasflaska för intravenös användning och ges under 20 minuter.

**Inga andra läkemedel får infunderas samtidigt med IntronA.**

En dos IntronA ges varje fastställd dag. IntronA ges antingen dagligen (5 eller 7 gånger per vecka) eller tre gånger per vecka, varannan dag, till exempel på måndag, onsdag och fredag. Interferoner kan orsaka ovanlig trötthet. Om du injicerar själv eller ger det till ett barn, gör det vid sängdags.

Använd alltid IntronA enligt läkarens anvisningar. Överskrid inte den rekommenderade doseringen och använd IntronA så länge som det ordinerats.

## Om du använt för stor mängd av IntronA

Berätta för din läkare eller sjukvårdspersonal så snart som möjligt.

## Om du har glömt att använda IntronA

Om du själv administrerar behandlingen eller om du hjälper ett barn att ta IntronA i kombination med ribavirin, injicera den rekommenderade dosen så snart du kommer ihåg det och fortsätt behandlingen som vanligt. Ta inte dubbla doser för att kompensera för glömd dos. Om du är ordinerad att injicera detta läkemedel varje dag och du av misstag missar en hel dagsdos, fortsätt behandlingen med den vanliga dosen följande dag. Om det behövs, kontakta din läkare eller apotekspersonalen.

## 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Även om inte alla dessa biverkningar inträffar, kan de kräva medicinsk hjälp om de inträffar.

### Psykiska störningar och centrala nervsystemet:

Vissa personer blir deprimerade då de tar IntronA, antingen enbart eller i kombination med ribavirin, och i vissa fall har personer haft tankar på att hota andra till livet, självmordstankar eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra). Vissa patienter har begått självmord. Se till att söka akutvård om du märker att du blir deprimerad eller har självmordstankar eller att ditt beteende förändras. Du kanske vill överväga att be en familjemedlem eller nära vän om hjälp att uppmärksamma dig på tecken på depression eller förändringar i ditt beteende.

*Barn och ungdomar* är speciellt benägna att utveckla depressioner under behandling med IntronA och ribavirin. Kontakta omedelbart läkare eller sök akut behandling om barnet uppvisar ovanliga beteendesymtom, känner sig deprimerade eller har en känsla av att vilja skada sig själva eller andra.

### Tillväxt och utveckling (barn och ungdomar):

Under den ettåriga behandlingen med IntronA i kombination med ribavirin växte inte vissa barn och ungdomar eller ökade inte i vikt lika mycket som man förväntat. Vissa barn uppnådde inte beräknad längd inom 10-12 år efter fullföljd behandling.

Om någon av följande biverkningar inträffar, sluta med IntronA behandlingen och berätta omedelbart för din läkare eller gå till akutmottagningen på närmaste sjukhus:

- svullnad av händerna, fötterna, anklarna, ansiktet, läpparna, munnen eller svalget och som kan orsaka svälj- eller andningssvårigheter; nässelfeber, svimning.

De är alla mycket allvarliga biverkningar. Om du får dem kan du ha fått en allvarlig allergisk reaktion mot IntronA. Du kan behöva akut medicinskt omhändertagande eller inläggning på sjukhus. Dessa mycket allvarliga biverkningar är mycket sällsynta.

Berätta omedelbart för din läkare om någon av följande biverkningar inträffar:

- smärta i bröstkorgen eller kvarstående och svår hosta, oregelbundna eller snabba hjärtslag, andfäddhet, förvirring, svårigheter att hålla sig pigg, domningar eller stickande känsla eller smärta i händer eller fötter, krampanfall, svårigheter med sömn, tankeförmåga eller koncentration, förändrat sinnestillstånd, självmordstankar, självmordsförsök, förändrat beteende eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), hallucinationer, svår buksmärta, svart eller tjärliknande avföring, blod i avföring eller urin, kraftig näsblödning, vaxliknande blekhet av huden, högt blodsocker, feber eller frossa som uppstår efter flera veckors behandling, smärta i nedre delen av ryggen eller i sidan, besvärlig uriner, problem med dina ögon, din syn eller hörsel, hörsel förlust, svåra eller smärtsamma rodnader eller sår på huden eller slemhinnor.

Dessa biverkningar kan vara en signal på allvarliga biverkningar som kan kräva akut medicinskt omhändertagande. Din läkare kommer att ta blodprov för att försäkra att antalet av dina vita blodkroppar (celler som skyddar mot infektioner) och röda blodkroppar (celler som transporterar järn och syre), trombocyter (celler som koagulerar blodet) och andra laboratorievärden är på godtagbara

nivåer. Måttlig och vanligtvis övergående minskning av samtliga tre blodkroppar (vita blodkroppar, röda blodkroppar och trombocyter) har rapporterats.

I början av IntronA behandlingen kan du uppleva influensaliknande symtom med feber, utmattnings, huvudvärk, muskelsmärta, ledsmärta och frossbrytningar/stelhet. Din läkare kan rekommendera att du tar paracetamol om du utvecklar dessa symtom.

Eventuella biverkningar som räknas upp här nedan indelas efter frekvens:

<b>Mycket vanliga</b>	(förekommer hos fler än 1 av 10 användare)
<b>Vanliga</b>	(förekommer hos 1 till 10 av 100 användare)
<b>Mindre vanliga</b>	(förekommer hos 1 till 10 av 1 000 användare)
<b>Sällsynta</b>	(förekommer hos 1 till 10 av 10 000 användare)
<b>Mycket sällsynta</b>	(förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare)
<b>Ingen känd frekvens</b>	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

Följande biverkningar har rapporterats:

*Mycket vanliga rapporterade biverkningar:*

smärta, svullnad och rodnad eller hudskada vid injektionsstället, håravfall, yrsel, aptitförändringar, mag- eller buksmärta, diarré, illamående (sjukdomskänsla), virusinfektion, depression, känslomässig instabilitet, sömnlöshet, ångest, halsont och smärta vid sväljning, trötthet, frossbrytningar/stelhet, feber, influensaliknande reaktion, allmän obehagskänsla, huvudvärk, viktnedgång, kräkningar, irritation, svaghet, humörsvingningar, hosta (ibland svår), andfåddhet, klåda, torr hud, hudutslag, plötslig och svår muskelsmärta, smärta i leder, muskel- och skelettsmärta, förändringar i laboratorieblodvärden inklusive minskat antal vita blodkroppar. En del barn har fått en minskning av tillväxthastigheten (längd och vikt).

*Vanliga rapporterade biverkningar:*

törst, uttorkning, högt blodtryck, migrän, svullna körtlar, vallningar, menstruationsbesvär, minskad sexuell drift, vaginala besvär, bröstsmärta, smärta i testiklarna, problem med sköldkörteln, rött tandkött, muntorrhet, röd eller ömmande mun eller tunga, tandvärk eller tandbesvär, herpes simplex (feberblåsor), smakförändring, orolig mage, matsmältningsbesvär (halsbränna), förstoppning, leverförstoring (leverproblem, ibland svåra), lös avföring, sängvätning hos barn, bihåleinflammation, bronkit, ögonsmärta, problem med tårkanalerna, konjunktivit ("röda ögon"), oro, sömnlöshet, sömngång, besvär/problem med betendet, nervositet, täppt eller rinnande näsa, nysningar, snabb andning, blek eller rodnad hud, blåmärken, hud- eller nagelbesvär, psoriasis (debut eller förvärrad), ökad svettning, ökat behov att urinera, diarré, minskad känslighet för beröring, artrit.

*Mindre vanliga rapporterade biverkningar:*

bakterieinfektion, känsla av domningar och stickningar och perikardit (hjärtäcksinflammation).

*Sällan rapporterade biverkningar:*

lunginflammation

*Mycket sällan rapporterade biverkningar:*

lågt blodtryck, ansiktssvullnad, diabetes, vadkramper, ryggvärk, njurproblem, nervskada, blödande tandkött, aplastisk anemi. Brist på röda blodkroppar, ett tillstånd där kroppen upphör med eller minskar produktionen av röda blodkroppar, har rapporterats. Detta kan ge svår blodbrist med symtom som kan omfatta ovanlig trötthet och orkeslöshet.

I mycket sällsynta fall har sarkoidos rapporterats (en sjukdom som kännetecknas av ihållande feber, viktnedgång, ledvärk och -svullnad, hudförändringar och svullna körtlar). Medvetlöshet har inträffat i mycket sällsynta fall, i de flesta fall hos äldre patienter behandlade med höga doser. Fall av stroke (cerebrovaskulära händelser) har rapporterats. Berätta omedelbart för din läkare om du har några av dessa symtom.

*Ingen känd biverkningsfrekvens:*

Sjukdom i tandrothinnan (tandköttet angrips) och tandproblem, färgförändring av tungan, förändrat sinnestillstånd, medvetandeförlust, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria (nässelsefeber), angioödem (svullna händer, fötter, anklar, ansikte, läppar, mun eller strupe, vilket kan medföra svårigheter att svälja eller andas), sammandragning av bronkerna och anafylaxi (en allvarlig allergisk reaktion som drabbar hela kroppen) har rapporterats, men det är okänt hur vanliga de är.

Dessutom har Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (en autoimmun inflammatorisk sjukdom som drabbar ögon, hud och membranerna i öron, hjärna och ryggmärg), tankar på att hota andra till livet, maniska tillstånd (överdriven eller ogrundad entusiasm), bipolära sjukdomar (humörförändringar som kännetecknas av växlingar mellan nedstämdhet och upprymdhet), kronisk hjärtsvikt, hjärtsäcksutgjutning (vätskeansamling som uppstår mellan hjärtsäcken och själva hjärtat), lungfibros (ärrbildning i lungorna) och reaktivering av hepatit B hos patienter som samtidigt är infekterade med HCV/HBV (återfall av hepatit B) rapporterats vid användning av IntronA.

Pulmonell arteriell hypertoni – en sjukdom med allvarlig förträngning av lungornas blodkärl som leder till högt blodtryck i blodkärlen som transporterar blod från hjärtat till lungorna. Detta kan särskilt drabba patienter med riskfaktorer såsom hiv-infektion eller allvarliga leverproblem (cirros). Biverkningen kan utvecklas vid olika tidpunkter under behandlingen, normalt flera månader efter inledd behandling med IntronA.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur IntronA ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Under korta resor kan vätskan förvaras utanför kylskåp vid eller under 25°C i upp till sju dagar före användning. IntronA kan ställas tillbaka i kylskåp när som helst under denna sju-dagarsperiod. Om läkemedlet inte används under denna sju-dagarsperiod, ska det kasseras.

När läkemedlet har öppnats kan det förvaras i högst 28 dagar vid 2°C – 8°C.

Använd inte detta läkemedel om du märker någon förändring av utseendet av IntronA.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är rekombinant interferon alfa-2b. En injektionsflaska innehåller 18 miljoner IE i 3 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumedetat, natriumklorid, m-kresol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.
- En milliliter lösning innehåller 6 miljoner IE interferon alfa-2b



## Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

IntronA finns som en injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning  
Den klara och färglösa lösningen är förpackad i en glasampull.

IntronA finns tillgängligt i nio förpackningsstorlekar:

- Förpackning om 1 injektionsflaska
- Förpackning om 1 injektionsflaska, 6 injektionssprutor (1 ml), 6 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter
- Förpackning om 1 injektionsflaska, 6 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och nålskyddsmekanisk samt 12 rengöringsservetter
- Förpackning om 2 injektionsflaskor
- Förpackning om 2 injektionsflaskor, 12 injektionssprutor (1 ml), 12 injektionsnålar och 24 rengöringsservetter
- Förpackning om 2 injektionsflaskor, 12 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och nålskyddsmekanisk samt 24 rengöringsservetter
- Förpackning om 12 injektionsflaskor
- Förpackning om 12 injektionsflaskor, 72 injektionssprutor (1 ml), 72 injektionsnålar och 144 rengöringsservetter
- Förpackning om 12 injektionsflaskor, 72 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och nålskyddsmekanisk samt 144 rengöringsservetter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning:

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

### Tillverkare:

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

### Danmark

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

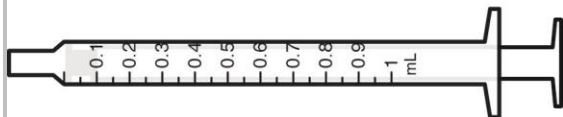
Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

---

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## HUR MAN SJÄLV INJICERAR INTRONA

### *Spruta med en lös nål*



Följande instruktioner förklarar hur du injicerar IntronA själv. Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Din läkare eller hans/hennes sjuksköterska kommer att instruera dig. Försök inte injicera själv om du inte är säker på att du förstår hur man gör.

### Förberedelse

Lägg fram följande föremål innan du börjar:

- en injektionsflaska med IntronA injektionsvätska;
- en spruta (till exempel 1 ml);
- en nål för den subkutana injektionen (till exempel 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]);
- en rengöringsservett.

Tvätta dina händer noggrant.

### Beräkning av dosen IntronA

Ta bort skyddet från injektionsflaskan. Om det är en injektionsflaska för flerdosbruk, behöver du bara ta bort skyddet när du förbereder den första dosen. Rengör gummiproppen på injektionsflaskan innehållande lösningen med IntronA med en rengöringsservett.

Ta ut nålen ur förpackningen. Rör inte spetsen på sprutan. Ta nålen och sätt fast den ordentligt på sprutspetsen.

Ta bort nålskyddet och fyll sprutan med luft genom att dra kolven till nivån som motsvarar den dos din läkare ordinerat.

Håll injektionsflaskan med IntronA pekande uppåt utan att vidröra den rengjorda toppen av injektionsflaskan med dina händer. För in nålen i injektionsflaskan med IntronA injektionsvätska och injicera luft i injektionsflaskan.

Vänd injektionsflaskan med sprutan upp och ner i ena handen. Försäkra dig om att nålspetsen befinner sig i lösningen med IntronA. Din andra hand är då fri att använda kolven. Dra långsamt tillbaka kolven för att dra upp rätt dos som din läkare ordinerat i sprutan.

Ta bort nålen från injektionsflaskan och kontrollera eventuella luftbubblor i sprutan. Om du ser några bubblor så dra tillbaka kolven något och knacka försiktigt på sprutan med nålen pekande uppåt till dess att bubblorna försvinner. Tryck försiktigt tillbaka kolven till rätt dos.

Volym att dra upp i enlighet med dosen:

Volym (ml)	Motsvarande dos (miljoner IE) vid användning av IntronA 18 miljoner IE/3 ml injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Sätt tillbaka nålskyddet och lägg sprutan med nålen på en plan yta.

Försäkra dig om att lösningen är rumstempererad upp till 25°C. Om lösningen är kall, värm sprutan mellan dina handflator. Undersök lösningen före administrering. Den ska vara klar och färglös. Använd den inte om den är missfärgad eller innehåller partiklar. Du är nu redo att injicera dosen.

#### Injektion av lösningen

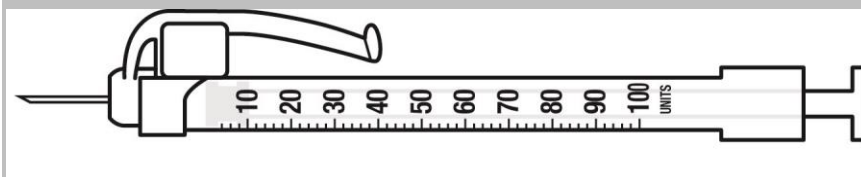
Välj ut ett injektionsställe. Det bästa stället för injektion är vävnad med ett lager fett mellan huden och muskeln: lår, utsidan av överarmen (du kan behöva hjälp av en annan person för att kunna använda detta ställe), buken (med undantag av naveln och midjelinjen). Om du är ovanligt smal så använd endast låret eller utsidan av armen för injektion. Byt injektionsställe varje gång.

Rengör och desinficera huden där du ska injicera. Vänta tills ytan har torkat. Ta bort nålskyddet. Ta med en hand tag i ett veck med löst skinn. Med den andra handen håller du i sprutan som du håller i en penna. Stick in nålen i hudvecket i en vinkel på 45° till 90°. Injicera lösningen genom att försiktigt trycka kolven ända ner. Dra nålen rakt ut från huden. Tryck med ett litet bandage eller med steril gasväv mot injektionsstället i några sekunder om nödvändigt. Massera inte injektionsstället. Om det blöder, täck över med ett plåster.

Injektionsflaskan och injektionsmaterialet är avsett för engångsbruk och måste kasseras. Kassera sprutan och nålarna på ett säkert sätt i en sluten behållare. Injektionsflaskorna för flergångsbruk måste du sätta i kylskåpet.

## HUR MAN SJÄLV INJICERAR INTRONA

*Spruta med en fastsittande nål och en nålskyddsmekanism*



Följande instruktioner förklarar hur du injicerar IntronA själv. Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Din läkare eller hans/hennes sjuksköterska kommer att instruera dig. Försök inte injicera själv om du inte är säker på att du förstår hur man gör.

### Förberedelse

Lägg fram följande föremål innan du börjar:

- en injektionsflaska med IntronA injektionsvätska;
- en 1 ml spruta med en fastsittande nål och en nålskyddsmekanism (spruta med BD SafetyGlide);
- en rengöringsservett.

Tvätta dina händer noggrant.

### Beräkning av dosen IntronA

Ta bort skyddet från injektionsflaskan. Om det är en injektionsflaska för flergångsbruk, behöver du bara ta bort skyddet när du förbereder den första dosen. Rengör gummiproppen på injektionsflaskan innehållande lösningen med IntronA med en rengöringsservett.

Ta ut sprutan ur förpackningen. Roter nålskyddsmekanismen efter nålsögats avfasning eller läsbarhet av skalan.

Ta bort nålskyddet utan att vidröra nålen och fyll sprutan med luft genom att dra kolven till nivån som motsvarar den dos din läkare ordinerat.

Håll injektionsflaskan med IntronA pekande uppåt utan att vidröra den rengjorda toppen av injektionsflaskan med dina händer. För in nålen i injektionsflaskan med IntronA injektionsvätska och injicera luft i injektionsflaskan.

Vänd injektionsflaskan och sprutan upp och ner i ena handen. Försäkra dig om att nålspetsen befinner sig i lösningen med IntronA. Din andra hand är då fri att använda kolven. Dra långsamt tillbaka kolven för att dra upp rätt dos som din läkare ordinerat i sprutan (bild A).

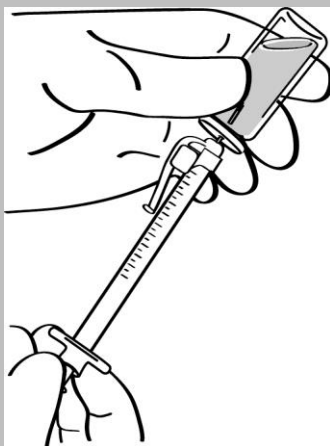


Bild A

Ta bort nålen från injektionsflaskan och kontrollera eventuella luftbubblor i sprutan. Om du ser några bubblor så dra tillbaka kolven något och knacka försiktigt på sprutan med nålen pekande uppåt till dess att bubblorna försvinner. Tryck försiktigt tillbaka kolven till rätt dos.

Volym att dra upp i enlighet med dosen:

Volym (ml)	Motsvarande dos (miljoner IE) vid användning av IntronA 18 miljoner IE/3 ml injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Sätt tillbaka nålskyddet och lägg sprutan med nålen på en plan yta.

Försäkra dig om att lösningen är rumstempererad upp till 25°C. Om lösningen är kall, värm sprutan mellan dina handflator. Undersök lösningen före administrering. Den ska vara klar och färglös. Använd den inte om den är missfärgad eller innehåller partiklar. Du är nu redo att injicera dosen.

#### Injicering av lösningen

Välj ut ett injektionsställe. Det bästa stället för injektion är vävnad med ett lager fett mellan huden och muskeln: lår, utsidan av överarmen (du kan behöva hjälp av en annan person för att kunna använda detta ställe), buken (med undantag av navet och midjelinjen). Om du är ovanligt smal så använd endast låret eller utsidan av armen för injektion.

Byt injektionsställe varje gång.

Rengör och desinficera huden där du ska injicera. Vänta tills ytan har torkat. Ta bort nålskyddet. För användarvänlighet kan nålskyddsmekanismen roteras för att underlätta injektion (bild B).

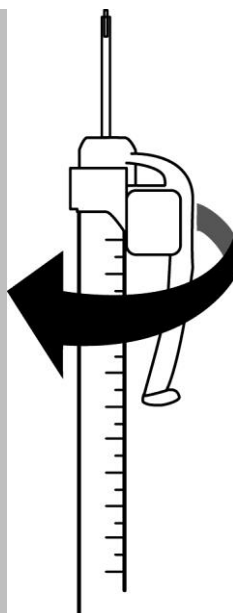


Bild B

Ta med en hand tag i ett veck med löst skinn. Med den andra handen håller du i sprutan som du håller i en penna. Stick in nålen i hudvecket i en vinkel på 45° till 90°. Injicera lösningen genom att försiktigt trycka kolven ända ner (bild C).

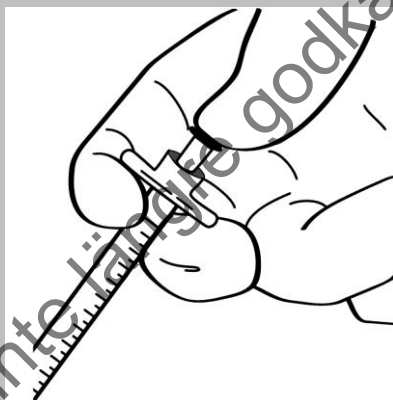


Bild C

Dra nålen rakt ut från huden. Tryck med ett litet bandage eller med steril gasväv mot injektionsstället i några sekunder om nödvändigt. Massera inte injektionsstället. Om det blöder, täck över med ett plåster.

Injektionsflaskan och injektionsmaterialet avsett för engångsbruk måste kasseras. Aktivera sprutans säkerhetsmekanism efter avlägsnande från injektionsstället genom att trycka säkerhetsmekanismen helt framåt tills säkerhetsmekanismen är helt framskjuten och nålspetsen är täckt (bild D). Se noga efter så att säkerhetsmekanismen är helt framskjuten och att nålspetsen är täckt. Om säkerhetsmekanismen inte går att aktivera, kasta genast i en behållare godkänd för vassa föremål. Kassera sprutan med den festsittande nålen på ett säkert sätt i en sluten behållare. Injektionsflaskorna för flergångsbruk måste du sätta i kylskåpet.



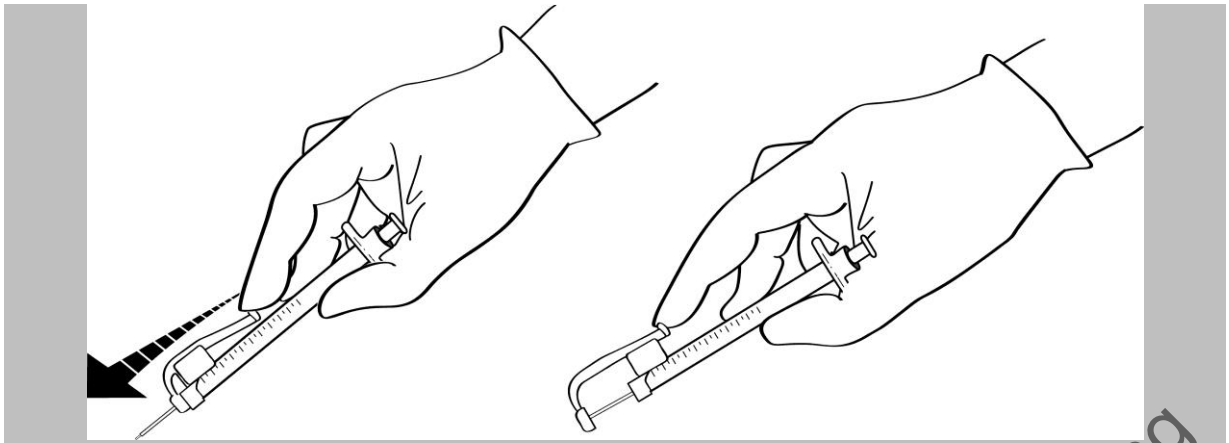


Bild D

Godkänt ombud:  
BD, Laagstraat 57, B-9140  
Temse, Belgien

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## Bipacksedel: Information till användaren

### IntronA 25 miljoner IE/2,5 ml injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning interferon alfa-2b

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad IntronA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder IntronA
3. Hur du använder IntronA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur IntronA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad IntronA är och vad det används för

IntronA (interferon alfa-2b) påverkar och hjälper kroppens immunförsvar i kampen mot infektioner och allvarliga sjukdomar.

IntronA används för vuxna patienter för att behandla vissa sjukdomar som påverkar blodet, benmärgen, lymfkörtlarna eller huden och som kan sprida sig i kroppen. Detta omfattar hårcellsleukemi, kronisk myeloisk leukemi, multipelt myelom, follikulära lymfom, carcinoider och malignt melanom.

IntronA används också för vuxna patienter för behandling av kronisk hepatit B eller C, vilka är virusinfektioner i levern.

IntronA används i kombination med ribavirin hos barn 3 år och äldre och ungdomar med icke tidigare behandlad kronisk hepatit C.

#### 2. Vad du behöver veta innan du använder IntronA

**Använd inte IntronA**

- om du är allergisk mot interferon eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har någon allvarlig hjärtsjukdom.
- om du har nedsatt njur- eller leverfunktion.
- om du har avancerad dekompenenserad (okontrollerad) leversjukdom.
- om du har hepatit och nyligen har behandlats med läkemedel som minskar immunförsvaret (med undantag för korttidsbehandling med läkemedel av kortisonstyp).
- om du har haft kramper (konvulsioner).
- om du har haft någon autoimmun sjukdom eller har genomgått organtransplantation och tar läkemedel som minskar ditt immunförsvar (ditt immunförsvar hjälper till att skydda dig mot infektioner).
- om du har en sköldkörtelsjukdom som inte är välkontrollerad.
- om du behandlas med telbivudin (se avsnitt "Andra läkemedel och IntronA").

Barn och ungdomar:

- Om du haft allvarliga psykiska störningar eller störning i centrala nervsystemet, såsom allvarlig depression eller självmordstankar.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder IntronA

- om du är gravid eller planerar att bli gravid (se avsnittet "Graviditet och amning").
- om du behandlas för psykisk sjukdom eller tidigare har behandlats för någon annan psykisk störning eller störning i centrala nervsystemet, inkluderande depression (såsom känslor av svärmod, nedslagenhet) eller självmordsbeteende eller mordiskt beteende (se avsnitt 4, "Eventuella biverkningar"). Interferon alfa-2b får inte användas till barn och ungdomar som har eller har haft svåra psykiska tillstånd (se avsnittet "Använd inte IntronA").
- om du har cirros (skrumplever) eller andra leverproblem (andra än hepatit B eller C).
- om du har psoriasis kan den förvärras under behandling med IntronA.
- när du använder IntronA kan du tillfälligt löpa högre risk för att få en infektion. Berätta för din läkare om du tror du håller på att få en infektion.
- om du utvecklar symtom som förknippas med en förkylning eller andra luftvägsinfektioner, såsom feber, hosta eller svårigheter att andas, berätta det för din läkare.
- om du märker en onormal benägenhet för blödning eller blåmärken, berätta det omedelbart för din läkare.
- om du utvecklar symtom på en allvarlig allergisk reaktion (såsom andningssvårigheter, pipande andning eller nässelfeber) medan du tar detta läkemedel, sök omedelbart medicinsk hjälp.
- om du även behandlas för hiv (se avsnittet "Andra läkemedel och IntronA").
- om du har eller har haft hepatit B, eftersom din läkare då kan vilja övervaka dig mer noggrant.
- om du har genomgått en organtransplantation, antingen njure eller lever, kan interferonbehandling öka risken för att organet stöts bort. Diskutera detta med din läkare.

Tand- och tandköttbesvär som kan leda till tandlossning har rapporterats hos patienter som fått IntronA och ribavirin som kombinationsbehandling. Dessutom kan muntorrhet ha en skadlig inverkan på tänderna och munslemhinnan vid långtidsbehandling med kombinationen av IntronA och ribavirin. Du bör borsta tänderna noggrant två gånger dagligen och gå på regelbundna tandläkarundersökningar. Dessutom kan en del patienter kräkas. Om du gör det ska du skölja munnen noggrant efteråt.

Berätta för din läkare om du någon gång har haft en hjärtattack eller hjärtproblem, om du har haft oregelbunden andning eller lunginflammation, problem med blodets koagulation, leverpåverkan, sköldkörtelproblem, diabetes eller högt eller lågt blodtryck.

Berätta för din läkare om du någon gång har behandlats för depression eller någon annan psykiatrisk sjukdom, förvirring eller medvetlöshet, tankar på självmord eller om du gjort självmordsförsök eller har haft missbruk (t.ex. alkohol och droger).

Berätta för din läkare om du tar den kinesiska örtmedicinen shosaikoto.

### Andra läkemedel och IntronA

IntronA förstärker effekten av substanser som försämrar din reaktionsförmåga och kan orsaka dåsigthet. Kontrollera därför med din läkare eller apotekspersonal angående intag av alkoholhaltiga drycker, sömtabletter, lugnande medel eller starka smärtstillande medel.

Berätta för din läkare om du tar teofyllin eller aminofyllin mot astma och om alla andra läkemedel du tar eller nyligen har tagit, även receptfria sådana, eftersom dosen av vissa läkemedel kan behöva anpassas under tiden du behandlas med IntronA.

Patienter som även är hiv-infekterade: Mjölksyraacidosis och förvärrad leverfunktion är biverkningar som förknippas med högaktiv antiretroviral behandling (HAART), en hiv-behandling. Om du får HAART-behandling kan tillägg av IntronA och ribavirin ge ökad risk för mjölksyraacidosis och leversvikt. Din läkare kommer att övervaka dig för tecken och symtom på dessa tillstånd (läs även

bipacksedeln för ribavirin). Dessutom kan patienter som behandlas med IntronA och ribavirin i kombination samt zidovudin ha en ökad risk för att utveckla anemi (låg antal röda blodkroppar).

Om du tar telbivudin med pegylerat interferon alfa-2a eller någon typ av injicerbar interferonprodukt, har du högre risk att utveckla perifer neuropati (domningar, stickningar och/eller brännande känsla i armar och/eller ben). Dessa biverkningar kan också vara mer allvarliga. Därför ska inte kombinationen av IntronA med telbivudin användas.

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

### **IntronA med mat och dryck och alkohol**

Under behandlingen med IntronA kan din läkare vilja att du dricker extra vätska för att motverka lågt blodtryck.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. I studier på dräktiga djur, har interferoner i vissa fall orsakat missfall. Effekten på gravida kvinnor är inte känd.

Om du har ordinerats IntronA i kombination med ribavirin, kan ribavirin vara mycket skadligt för ett ofött barn, därför måste både kvinnliga och manliga patienter vidta speciella försiktighetsåtgärder i sitt sexuella samliv om det finns en risk att bli gravid:

- om du är **flicka** eller **kvinn**a i fertil ålder måste du visa upp ett negativt graviditetstest före behandlingen, varje månad under behandlingen och under 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Du måste använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 4 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.
- om du är **man** och tar ribavirin ska du inte ha samlag med en gravid kvinna såvida du inte använder kondom. Detta minskar risken för att ribavirin blir kvar i kvinnans kropp. Om din kvinnliga partner inte är gravid nu men är i fertil ålder, måste hon göra ett graviditetstest varje månad under behandlingen och under 7 månader efter att behandlingen har avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare. Om du är en manlig patient, måste du eller din partner använda ett effektivt preventivmedel under den tid du tar ribavirin och under 7 månader efter att behandlingen avslutats. Du kan diskutera detta med din läkare.

Det är inte känt om detta läkemedel utsöndras i bröstmjölk. Därför ska du inte amma ditt barn om du tar IntronA. Vid kombinationsbehandling med ribavirin ska du ta hänsyn till vad som står i informationstexten för läkemedel som innehåller ribavirin.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Kör inte bil eller använd verktyg eller maskiner om du blir dåsig, trött eller förvirrad av detta läkemedel.

**IntronA** innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 2,5 ml, dvs. är i huvudsak "natriumfritt".

## **3. Hur du använder IntronA**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Din läkare har ordinerat IntronA speciellt för dig och ditt nuvarande tillstånd. Dela inte med dig av detta läkemedel till någon annan.

Din läkare har bestämt den rätta doseringen av IntronA efter dina personliga behov. Doseringen kommer att variera beroende på vilken sjukdom du behandlas för.

Om du injicerar IntronA själv, var noga med att dosen som du ordinerats tydligt framgår av läkemedelsförpackningen som du erhåller. Doser som ska ges 3 gånger per vecka ges bäst varannan dag.

Den normala startdosen för varje tillstånd är följande, individuella doser kan emellertid variera och din läkare kan ändra din dos baserat på dina specifika behov:

Kronisk hepatit B: 5 till 10 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Kronisk hepatit C: *Vuxna* - 3 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin eller som enda behandling. *Barn som är 3 år eller äldre och ungdomar* - 3 miljoner IE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden) i kombination med ribavirin (se även bipacksedeln för ribavirin).

Hårcellsleukemi: 2 miljoner IE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Kronisk myeloisk leukemi: 4-5 miljoner IE/m<sup>2</sup> dagligen injicerat subkutant (under huden).

Multipelt myelom: 3 miljoner IE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Follikulärt lymfom: Som komplement till kemoterapi 5 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Carcinoid tumör: 5 miljoner IE 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Malignt melanom: Inledande behandling: 20 miljoner IE/m<sup>2</sup> ges dagligen intravenöst 5 dagar per vecka under en 4-veckorsperiod. Underhållsbehandling: 10 miljoner IE/m<sup>2</sup> 3 gånger per vecka (varannan dag) injicerat subkutant (under huden).

Din läkare kan ordinera en annan dos IntronA enbart eller i kombination med andra läkemedel (t ex cytarabin, ribavirin). Om du är ordinerad IntronA i kombination med ett annat läkemedel, läs bipacksedeln för läkemedlet du använder i kombination för mer information. Din läkare kommer att bestämma det exakta doseringsschemat utifrån dina behov. Om du upplever effekten av IntronA är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller apotekspersonalen.

Subkutan användning:

IntronA är vanligtvis avsedd för subkutan användning. Det betyder att IntronA injiceras med en kort injektionsnål i fettvävnaden precis under huden. Om du injicerar detta läkemedel själv, kommer du att få instruktioner hur du ska förbereda och ge injektionen. Detaljerade instruktioner för subkutan administrering finns med i denna bipacksedel (se avsnittet "HUR MAN SJÄLV INJICERAR INTRONA" i slutet av bipacksedeln).

Intravenös infusion:

Infusionen ska beredas omedelbart före användning. Valfri storlek på injektionsflaskan kan användas för att mäta den beräknade dosen. Den slutliga dosen av interferon i natriumklorid infusionsvätska får emellertid inte understiga 0,3 miljoner IE/ml. Den lämpliga dosen av IntronA dras upp ur injektionsflaskan(orna) och sättes till 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska i en PVC-påse eller glasflaska för intravenös användning och ges under 20 minuter.

**Inga andra läkemedel får infunderas samtidigt med IntronA.**

En dos IntronA ges varje fastställd dag. IntronA ges antingen dagligen (5 eller 7 gånger per vecka) eller tre gånger per vecka, varannan dag, till exempel på måndag, onsdag och fredag. Interferoner kan orsaka ovanlig trötthet. Om du injicerar själv eller ger det till ett barn, gör det vid sängdags.

Använd alltid IntronA enligt läkarens anvisningar. Överskrid inte den rekommenderade doseringen och använd IntronA så länge som det ordinerats.

### Om du använt för stor mängd av IntronA

Berätta för din läkare eller sjukvårdspersonal så snart som möjligt.

### Om du har glömt att använda IntronA

Om du själv administrerar behandlingen eller om du hjälper ett barn att ta IntronA i kombination med ribavirin, injicera den rekommenderade dosen så snart du kommer ihåg det och fortsätt behandlingen som vanligt. Ta inte dubbla doser för att kompensera för glömd dos. Om du är ordinerad att injicera detta läkemedel varje dag och du av misstag missar en hel dagsdos, fortsätt behandlingen med den vanliga dosen följande dag. Om det behövs, kontakta din läkare eller apotekspersonalen.

## 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Även om inte alla dessa biverkningar inträffar, kan de kräva medicinsk hjälp om de inträffar.

### Psykiska störningar och centrala nervsystemet:

Vissa personer blir deprimerade då de tar IntronA, antingen enbart eller i kombination med ribavirin, och i vissa fall har personer haft tankar på att hota andra till livet, självmordstankar eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra). Vissa patienter har begått självmord. Se till att söka akutvård om du märker att du blir deprimerad eller har självmordstankar eller att ditt beteende förändras. Du kanske vill överväga att be en familjemedlem eller nära vän om hjälp att uppmärksamma dig på tecken på depression eller förändringar i ditt beteende.

*Barn och ungdomar* är speciellt benägna att utveckla depressioner under behandling med IntronA och ribavirin. Kontakta omedelbart läkare eller sök akut behandling om barnet uppvisar ovanliga beteendesymtom, känner sig deprimerade eller har en känsla av att vilja skada sig själva eller andra.

### Tillväxt och utveckling (barn och ungdomar):

Under den ettåriga behandlingen med IntronA i kombination med ribavirin växte inte vissa barn och ungdomar eller ökade inte i vikt lika mycket som man förväntat. Vissa barn uppnådde inte beräknad längd inom 10-12 år efter fullföljd behandling.

Om någon av följande biverkningar inträffar, sluta med IntronA behandlingen och berätta omedelbart för din läkare eller gå till akutmottagningen på närmaste sjukhus:

- svullnad av händerna, fötterna, anklarna, ansiktet, läpparna, munnen eller svalget och som kan orsaka svälj- eller andningssvårigheter; nässelfeber, svimning.

De är alla mycket allvarliga biverkningar. Om du får dem kan du ha fått en allvarlig allergisk reaktion mot IntronA. Du kan behöva akut medicinskt omhändertagande eller inläggning på sjukhus. Dessa mycket allvarliga biverkningar är mycket sällsynta.

Berätta omedelbart för din läkare om någon av följande biverkningar inträffar:

- smärta i bröstkorgen eller kvarstående och svår hosta, oregelbundna eller snabba hjärtslag, andfäddhet, förvirring, svårigheter att hålla sig pigg, domningar eller stickande känsla eller smärta i händer eller fötter, krampanfall, svårigheter med sömn, tankeförmåga eller koncentration, förändrat sinnestillstånd, självmordstankar, självmordsförsök, förändrat beteende eller aggressivt beteende (ibland riktat mot andra), hallucinationer, svår buksmärta, svart eller tjärliknande avföring, blod i avföring eller urin, kraftig näsblödning, vaxliknande blekhet av huden, högt blodsocker, feber eller frossa som uppstår efter flera veckors behandling, smärta i nedre delen av ryggen eller i sidan, besvärlig uriner, problem med dina ögon, din syn eller hörsel, hörsel förlust, svåra eller smärtsamma rodnader eller sår på huden eller slemhinnor.

Dessa biverkningar kan vara en signal på allvarliga biverkningar som kan kräva akut medicinskt omhändertagande. Din läkare kommer att ta blodprov för att försäkra att antalet av dina vita blodkroppar (celler som skyddar mot infektioner) och röda blodkroppar (celler som transporterar järn och syre), trombocyter (celler som koagulerar blodet) och andra laboratorievärden är på godtagbara

nivåer. Måttlig och vanligtvis övergående minskning av samtliga tre blodkroppar (vita blodkroppar, röda blodkroppar och trombocyter) har rapporterats.

I början av IntronA behandlingen kan du uppleva influensaliknande symtom med feber, utmattning, huvudvärk, muskelsmärta, ledsmärta och frossbrytningar/stelhet. Din läkare kan rekommendera att du tar paracetamol om du utvecklar dessa symtom.

Eventuella biverkningar som räknas upp här nedan indelas efter frekvens:

<b>Mycket vanliga</b>	(förekommer hos fler än 1 av 10 användare)
<b>Vanliga</b>	(förekommer hos 1 till 10 av 100 användare)
<b>Mindre vanliga</b>	(förekommer hos 1 till 10 av 1 000 användare)
<b>Sällsynta</b>	(förekommer hos 1 till 10 av 10 000 användare)
<b>Mycket sällsynta</b>	(förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare)
<b>Ingen känd frekvens</b>	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

Följande biverkningar har rapporterats:

*Mycket vanliga rapporterade biverkningar:*

smärta, svullnad och rodnad eller hudskada vid injektionsstället, håravfall, yrsel, aptitförändringar, mag- eller buksmärter, diarré, illamående (sjukdomskänsla), virusinfektion, depression, känslomässig instabilitet, sömnlöshet, ångest, halsont och smärta vid sväljning, trötthet, frossbrytningar/stelhet, feber, influensaliknande reaktion, allmän obehagskänsla, huvudvärk, viktnedgång, kräkningar, irritation, svaghet, humörsvingningar, hosta (ibland svår), andfåddhet, klåda, torr hud, hudutslag, plötslig och svår muskelsmärta, smärta i leder, muskel- och skelettsmärta, förändringar i laboratorieblodvärden inklusive minskat antal vita blodkroppar. En del barn har fått en minskning av tillväxthastigheten (längd och vikt).

*Vanliga rapporterade biverkningar:*

törst, uttorkning, högt blodtryck, migrän, svullna körtlar, vallningar, menstruationsbesvär, minskad sexuell drift, vaginala besvär, bröstsmärta, smärta i testiklarna, problem med sköldkörteln, rött tandkött, muntorrhet, röd eller ömmande mun eller tunga, tandvärk eller tandbesvär, herpes simplex (feberblåsor), smakförändring, orolig mage, matsmältningsbesvär (halsbränna), förstoppning, leverförstoring (leverproblem, ibland svåra), lös avföring, sängvätning hos barn, bihåleinflammation, bronkit, ögonsmärta, problem med tårkanalerna, konjunktivit ("röda ögon"), oro, sömnlöshet, sömngång, besvär/problem med beteendet, nervositet, täppt eller rinnande näsa, nysningar, snabb andning, blek eller rodnad hud, blåmärken, hud- eller nagelbesvär, psoriasis (debut eller förvärrad), ökad svettning, ökat behov att urinera, diarré, minskad känslighet för beröring, artrit.

*Mindre vanliga rapporterade biverkningar:*

bakterieinfektion, känsla av domningar och stickningar och perikardit (hjärtsäcksinflammation).

*Sällan rapporterade biverkningar:*

lunginflammation

*Mycket sällan rapporterade biverkningar:*

lågt blodtryck, ansiktssvullnad, diabetes, vadkramper, ryggvärk, njurproblem, nervskada, blödande tandkött, aplastisk anemi. Brist på röda blodkroppar, ett tillstånd där kroppen upphör med eller minskar produktionen av röda blodkroppar, har rapporterats. Detta kan ge svår blodbrist med symtom som kan omfatta ovanlig trötthet och orkeslöshet.

I mycket sällsynta fall har sarkoidos rapporterats (en sjukdom som kännetecknas av ihållande feber, viktnedgång, ledvärk och -svullnad, hudförändringar och svullna körtlar). Medvetlöshet har inträffat i mycket sällsynta fall, i de flesta fall hos äldre patienter behandlade med höga doser. Fall av stroke (cerebrovaskulära händelser) har rapporterats. Berätta omedelbart för din läkare om du har några av dessa symtom.

*Ingen känd biverkningsfrekvens:*

Sjukdom i tandrothinnan (tandkötet angrips) och tandproblem, färgförändring av tungan, förändrat sinnestillstånd, medvetandeförlust, akuta överkänslighetsreaktioner inklusive urtikaria (nässselfeber), angioödem (svullna händer, fötter, anklar, ansikte, läppar, mun eller strupe, vilket kan medföra svårigheter att svälja eller andas), sammandragning av bronkerna och anafylaxi (en allvarlig allergisk reaktion som drabbar hela kroppen) har rapporterats, men det är okänt hur vanliga de är.

Dessutom har Vogt-Koyanagi-Haradas syndrom (en autoimmun inflammatorisk sjukdom som drabbar ögon, hud och membranerna i öron, hjärna och ryggmärg), tankar på att hota andra till livet, maniska tillstånd (överdriven eller ogrundad entusiasm), bipolära sjukdomar (humörförändringar som kännetecknas av växlingar mellan nedstämdhet och upprymdhet), kronisk hjärtsvikt, hjärtsäcksutgjutning (vätskeansamling som uppstår mellan hjärtsäcken och själva hjärtat), lungfibros (ärrbildning i lungorna) och reaktivering av hepatit B hos patienter som samtidigt är infekterade med HCV/HBV (återfall av hepatit B) rapporterats vid användning av IntronA.

Pulmonell arteriell hypertoni – en sjukdom med allvarlig förträngning av lungornas blodkärl som leder till högt blodtryck i blodkärlen som transporterar blod från hjärtat till lungorna. Detta kan särskilt drabba patienter med riskfaktorer såsom hiv-infektion eller allvarliga leverproblem (cirros). Biverkningen kan utvecklas vid olika tidpunkter under behandlingen, normalt flera månader efter inledd behandling med IntronA.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur IntronA ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Under korta resor kan vätskan förvaras utanför kylskåp vid eller under 25°C i upp till sju dagar före användning. IntronA kan ställas tillbaka i kylskåp när som helst under denna sju-dagarsperiod. Om läkemedlet inte används under denna sju-dagarsperiod, ska det kasseras.

När läkemedlet har öppnats kan det förvaras i högst 28 dagar vid 2°C – 8°C.

Använd inte detta läkemedel om du märker någon förändring av utseendet av IntronA.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är rekombinant interferon alfa-2b. En injektionsflaska innehåller 25 miljoner IE i 2,5 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är vattenfritt dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumedetat, natriumklorid, m-kresol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.
- En milliliter lösning innehåller 10 miljoner IE interferon alfa-2b



## Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

IntronA finns som en injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning  
Den klara och färglösa lösningen är förpackad i en glasampull.

IntronA finns tillgängligt i tolv förpackningsstorlekar:

- Förpackning om 1 injektionsflaska
- Förpackning om 1 injektionsflaska, 6 injektionssprutor (1 ml), 6 injektionsnålar och 12 rengöringsservetter
- Förpackning om 1 injektionsflaska, 6 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och nålskyddsmekanisk samt 12 rengöringsservetter
- Förpackning om 1 injektionsflaska, 6 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och 12 rengöringsservetter
- Förpackning om 2 injektionsflaskor
- Förpackning om 2 injektionsflaskor, 12 injektionssprutor (1 ml), 12 injektionsnålar och 24 rengöringsservetter
- Förpackning om 2 injektionsflaskor, 12 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och nålskyddsmekanisk samt 24 rengöringsservetter
- Förpackning om 2 injektionsflaskor, 12 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och 24 rengöringsservetter
- Förpackning om 12 injektionsflaskor
- Förpackning om 12 injektionsflaskor, 72 injektionssprutor (1 ml), 72 injektionsnålar och 144 rengöringsservetter
- Förpackning om 12 injektionsflaskor, 72 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och nålskyddsmekanisk samt 144 rengöringsservetter
- Förpackning om 12 injektionsflaskor, 72 injektionssprutor (1 ml) med fastsittande nål och 144 rengöringsservetter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning:

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

### Tillverkare:

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp &amp; Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp &amp; Dohme Ireland (Human

Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

**Denna bipacksedel ändrades senast****Övriga informationskällor**

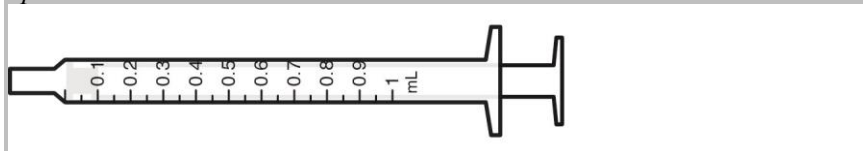
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## HUR MAN SJÄLV INJICERAR INTRONA

### Spruta med en lös nål



Följande instruktioner förklarar hur du injicerar IntronA själv. Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Din läkare eller hans/hennes sjuksköterska kommer att instruera dig. Försök inte injicera själv om du inte är säker på att du förstår hur man gör.

### Förberedelse

Lägg fram följande föremål innan du börjar:

- en injektionsflaska med IntronA injektionsvätska;
- en spruta (till exempel 1 ml);
- en nål för den subkutana injektionen (till exempel 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]);
- en rengöringsservett.

Tvätta dina händer noggrant.

### Beräkning av dosen IntronA

Ta bort skyddet från injektionsflaskan. Om det är en injektionsflaska för flerdosbruk, behöver du bara ta bort skyddet när du förbereder den första dosen. Rengör gummiproppen på injektionsflaskan innehållande lösningen med IntronA med en rengöringsservett.

Ta ut nålen ur förpackningen. Rör inte spetsen på sprutan. Ta nålen och sätt fast den ordentligt på sprutspetsen.

Ta bort nålskyddet och fyll sprutan med luft genom att dra kolven till nivån som motsvarar den dos din läkare ordinerat.

Håll injektionsflaskan med IntronA pekande uppåt utan att vidröra den rengjorda toppen av injektionsflaskan med dina händer. För in nålen i injektionsflaskan med IntronA injektionsvätska och injicera luft i injektionsflaskan.

Vänd injektionsflaskan med sprutan upp och ner i ena handen. Försäkra dig om att nålspetsen befinner sig i lösningen med IntronA. Din andra hand är då fri att använda kolven. Dra långsamt tillbaka kolven för att dra upp rätt dos som din läkare ordinerat i sprutan.

Ta bort nålen från injektionsflaskan och kontrollera eventuella luftbubblor i sprutan. Om du ser några bubblor så dra tillbaka kolven något och knacka försiktigt på sprutan med nålen pekande uppåt till dess att bubblorna försvinner. Tryck försiktigt tillbaka kolven till rätt dos.

Volym att dra upp i enlighet med dosen:

Volym (ml)	Motsvarande dos (miljoner IE) vid användning av IntronA 25 miljoner IE/2,5 ml injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Sätt tillbaka nålskyddet och lägg sprutan med nålen på en plan yta.

Försäkra dig om att lösningen är rumstempererad upp till 25°C. Om lösningen är kall, värm sprutan mellan dina handflator. Undersök lösningen före administrering. Den ska vara klar och färglös. Använd den inte om den är missfärgad eller innehåller partiklar. Du är nu redo att injicera dosen.

#### Injicering av lösningen

Välj ut ett injektionsställe. Det bästa stället för injektion är vävnad med ett lager fett mellan huden och muskeln: lår, utsidan av överarmen (du kan behöva hjälp av en annan person för att kunna använda detta ställe), buken (med undantag av naveln och midjelinjen). Om du är ovanligt smal så använd endast låret eller utsidan av armen för injektion.

Byt injektionsställe varje gång.

Rengör och desinficera huden där du ska injicera. Vänta tills ytan har torkat. Ta bort nålskyddet.

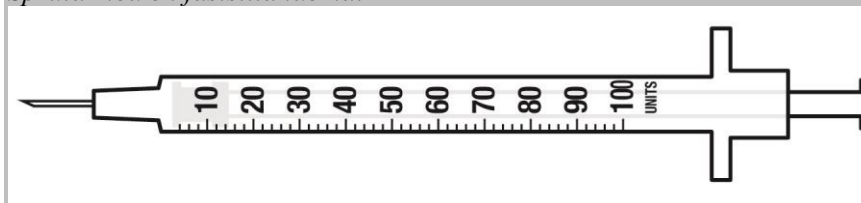
Ta med en hand tag i ett veck med löst skinn. Med den andra handen håller du i sprutan som du håller i en penna. Stick in nålen i hudvecket i en vinkel på 45° till 90°. Injicera lösningen genom att försiktigt trycka kolven ända ner. Dra nålen rakt ut från huden. Tryck med ett litet bandage eller med steril gasväv mot injektionsstället i några sekunder om nödvändigt. Massera inte injektionsstället. Om det blöder, täck över med ett plåster.

Injektionsflaskan och injektionsmaterialet är avsett för engångsbruk och måste kasseras. Kassera sprutan och nålarna på ett säkert sätt i en sluten behållare. Injektionsflaskorna för flergångsbruk måste du sätta i kylskåpet.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## HUR MAN SJÄLV INJICERAR INTRONA

*Spruta med en fastsittande nål*



Följande instruktioner förklarar hur du injicerar IntronA själv. Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Din läkare eller hans/hennes sjuksköterska kommer att instruera dig. Försök inte injicera själv om du inte är säker på att du förstår hur man gör.

### Förberedelse

Lägg fram följande föremål innan du börjar:

- en injektionsflaska med IntronA injektionsvätska;
- en spruta med en fastsittande nål för subkutan injektion;
- en rengöringsservett.

Tvätta dina händer noggrant.

### Beräkning av dosen IntronA

Ta bort skyddet från injektionsflaskan. Om det är en injektionsflaska för flergångsbruk, behöver du bara ta bort skyddet när du förbereder den första dosen. Rengör gummiproppen på injektionsflaskan innehållande lösningen med IntronA med en rengöringsservett.

Ta ut sprutan ur förpackningen. Se till att nålen med nålskyddet är ordentligt fäst vid sprutan genom att trycka och samtidigt vrida nålskyddet.

Ta bort nålskyddet utan att vidröra nålen och fyll sprutan med luft genom att dra kolven till nivån som motsvarar den dos din läkare ordinerat.

Håll injektionsflaskan med IntronA pekande uppåt utan att vidröra den rengjorda toppen av injektionsflaskan med dina händer. För in nålen i injektionsflaskan med IntronA injektionsvätska och injicera luft i injektionsflaskan.

Vänd injektionsflaskan med sprutan upp och ner i ena handen. Försäkra dig om att nålspetsen befinner sig i lösningen med IntronA. Din andra hand är då fri att använda kolven. Dra långsamt tillbaka kolven för att dra upp rätt dos som din läkare ordinerat i sprutan.

Ta bort nålen från injektionsflaskan och kontrollera eventuella luftbubblor i sprutan. Om du ser några bubblor så dra tillbaka kolven något och knacka försiktigt på sprutan med nålen pekande uppåt till dess att bubblorna försvinner. Tryck försiktigt tillbaka kolven till rätt dos.

Volym att dra upp i enlighet med dosen:

Volym (ml)	Motsvarande dos (miljoner IE) vid användning av IntronA 25 miljoner IE/2,5 ml injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Sätt tillbaka nålskyddet och lägg sprutan med nålen på en plan yta.

Försäkra dig om att lösningen är rumstempererad upp till 25°C. Om lösningen är kall, värm sprutan mellan dina handflator. Undersök lösningen före administrering. Den ska vara klar och färglös. Använd den inte om den är missfärgad eller innehåller partiklar. Du är nu redo att injicera dosen.

#### Injicering av lösningen

Välj ut ett injektionsställe. Det bästa stället för injektion är vävnad med ett lager fett mellan huden och muskeln: lår, utsidan av överarmen (du kan behöva hjälp av en annan person för att kunna använda detta ställe), buken (med undantag av naveln och midjelinjen). Om du är ovanligt smal så använd endast låret eller utsidan av armen för injektion.

Byt injektionsställe varje gång.

Rengör och desinficera huden där du ska injicera. Vänta tills ytan har torkat. Ta bort nålskyddet.

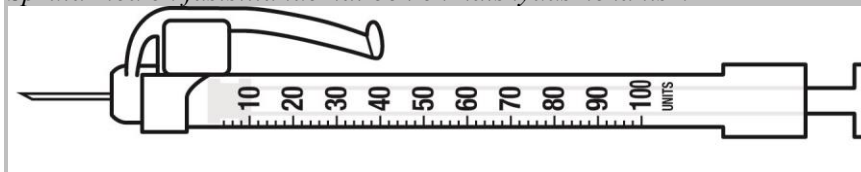
Ta med en hand tag i ett veck med löst skinn. Med den andra handen håller du i sprutan som du håller i en penna. Stick in nålen i hudvecket i en vinkel på 45° till 90°. Injicera lösningen genom att försiktigt trycka kolven ända ner. Dra nålen rakt ut från huden. Tryck med ett litet bandage eller med steril gasväv mot injektionsstället i några sekunder om nödvändigt. Massera inte injektionsstället. Om det blöder, täck över med ett plåster.

Injektionsflaskan och injektionsmaterialet avsett för engångsbruk måste kasseras. Kassera sprutan med den fastsittande nålen på ett säkert sätt i en sluten behållare. Injektionsflaskorna för flergångsbruk måste du sätta i kylskåpet.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## HUR MAN SJÄLV INJICERAR INTRONA

*Spruta med en fastsittande nål och en nålskyddsmekanism*



Följande instruktioner förklarar hur du injicerar IntronA själv. Läs instruktionerna noggrant och följ dem steg för steg. Din läkare eller hans/hennes sjuksköterska kommer att instruera dig. Försök inte injicera själv om du inte är säker på att du förstår hur man gör.

### Förberedelse

Lägg fram följande föremål innan du börjar:

- en injektionsflaska med IntronA injektionsvätska;
- en 1 ml spruta med en fastsittande nål och en nålskyddsmekanism (spruta med BD SafetyGlide);
- en rengöringsservett.

Tvätta dina händer noggrant.

### Beräkning av dosen IntronA

Ta bort skyddet från injektionsflaskan. Om det är en injektionsflaska för flergångsbruk, behöver du bara ta bort skyddet när du förbereder den första dosen. Rengör gummiproppen på injektionsflaskan innehållande lösningen med IntronA med en rengöringsservett.

Ta ut sprutan ur förpackningen. Roter nålskyddsmekanismen efter nålsögats avfasning eller läsbarhet av skalan.

Ta bort nålskyddet utan att vidröra nålen och fyll sprutan med luft genom att dra kolven till nivån som motsvarar den dos din läkare ordinerat.

Håll injektionsflaskan med IntronA pekande uppåt utan att vidröra den rengjorda toppen av injektionsflaskan med dina händer. För in nålen i injektionsflaskan med IntronA injektionsvätska och injicera luft i injektionsflaskan.

Vänd injektionsflaskan och sprutan upp och ner i ena handen. Försäkra dig om att nålspetsen befinner sig i lösningen med IntronA. Din andra hand är då fri att använda kolven. Dra långsamt tillbaka kolven för att dra upp rätt dos som din läkare ordinerat i sprutan (bild A).

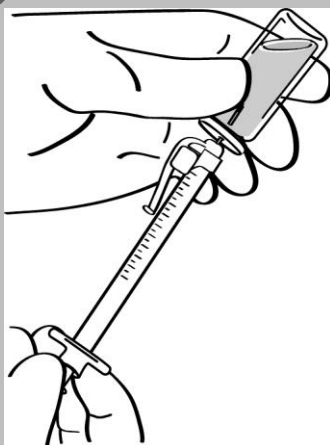


Bild A

Ta bort nålen från injektionsflaskan och kontrollera eventuella luftbubblor i sprutan. Om du ser några bubblor så dra tillbaka kolven något och knacka försiktigt på sprutan med nålen pekande uppåt till dess att bubblorna försvinner. Tryck försiktigt tillbaka kolven till rätt dos.



Volym att dra upp i enlighet med dosen:

Volym (ml)	Motsvarande dos (miljoner IE) vid användning av IntronA 25 miljoner IE/2,5 ml injektionsvätska, lösning eller infusionsvätska, lösning
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Sätt tillbaka nålskyddet och lägg sprutan med nålen på en plan yta.

Försäkra dig om att lösningen är rumstempererad upp till 25°C. Om lösningen är kall, värm sprutan mellan dina handflator. Undersök lösningen före administrering. Den ska vara klar och färglös. Använd den inte om den är missfärgad eller innehåller partiklar. Du är nu redo att injicera dosen.

#### Injicering av lösningen

Välj ut ett injektionsställe. Det bästa stället för injektion är vävnad med ett lager fett mellan huden och muskeln: lår, utsidan av överarmen (du kan behöva hjälp av en annan person för att kunna använda detta ställe), buken (med undantag av naveln och midjelinjen). Om du är ovanligt smal så använd endast låret eller utsidan av armen för injektion.

Byt injektionsställe varje gång.

Rengör och desinficera huden där du ska injicera. Vänta tills ytan har torkat. Ta bort nålskyddet. För användarvänlighet kan nålskyddsmekanismen roteras för att underlätta injektion (bild B).

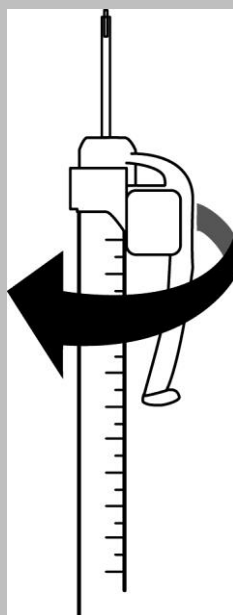


Bild B

Ta med en hand tag i ett veck med löst skinn. Med den andra handen håller du i sprutan som du håller i en penna. Stick in nålen i hudvecket i en vinkel på 45° till 90°. Injicera lösningen genom att försiktigt trycka kolven ända ner (bild C).

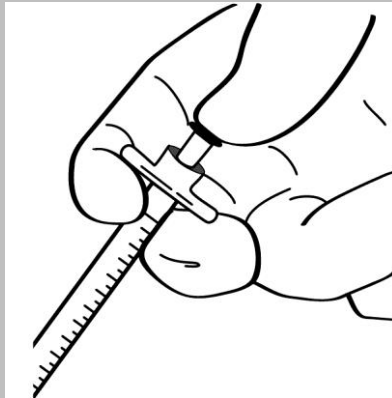


Bild C

Dra nålen rakt ut från huden. Tryck med ett litet bandage eller med steril gasväv mot injektionsstället i några sekunder om nödvändigt. Massera inte injektionsstället. Om det blöder, täck över med ett plåster.

Injektionsflaskan och injektionsmaterialet avsett för engångsbruk måste kasseras. Aktivera sprutans säkerhetsmekanism efter avlägsnande från injektionsstället genom att trycka säkerhetsmekanismen helt framåt tills säkerhetsmekanismen är helt framskjuten och nålspetsen är täckt (bild D). Se noga efter så att säkerhetsmekanismen är helt framskjuten och att nålspetsen är täckt. Om säkerhetsmekanismen inte går att aktivera, kasta genast i en behållare godkänd för vassa föremål. Kassera sprutan med den fastsittande nålen på ett säkert sätt i en sluten behållare. Injektionsflaskorna för flergångsbruk måste du sätta i kylskåpet.

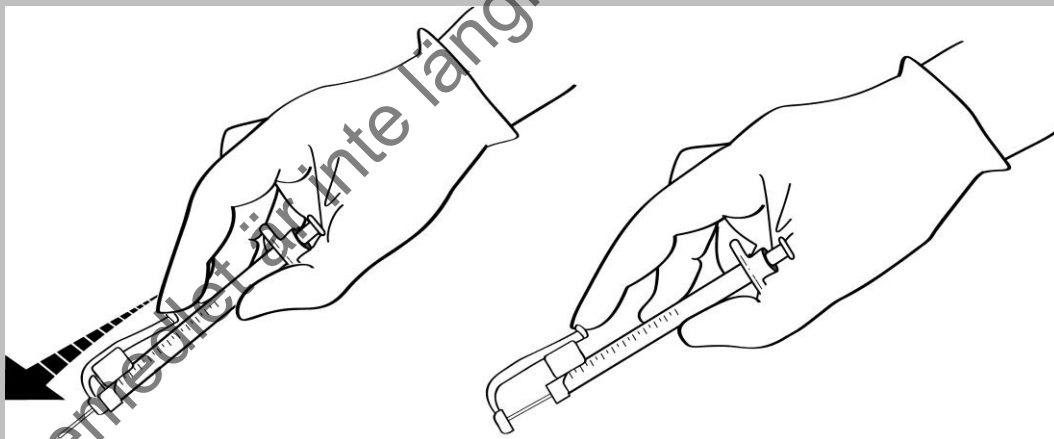


Bild D

Godkänt ombud:  
BD, Laagstraat 57, B-9140  
Temse, Belgien