

1. LEGEMIDLETS NAVN

IntronA 25 millioner IE/2,5 ml injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass med injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning inneholder 25 millioner IE rekombinant interferon alfa-2b fremstilt fra *E. coli* ved rekombinant DNA-teknologi i 2,5 ml væske.

En ml oppløsning inneholder 10 millioner IE interferon alfa-2b

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning.

Klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Kronisk hepatitt B

Behandling av voksne pasienter med kronisk hepatitt B som har markører for viral replikasjon av hepatitt B-virus (tilstedeværelse av DNA av hepatitt B-virus (HBV-DNA) og hepatitt B-antigen (HBeAg), forhøyet alaninaminotransferase (ALAT) og histologisk verifisert aktiv leverinflammasjon og/eller fibrose.

Kronisk hepatitt C

Før oppstart av behandling med IntronA bør resultater fra kliniske utprøvinger der IntronA sammenlignes med pegylert interferon tas i betraktning (se pkt. 5.1).

Voksne pasienter

IntronA er indisert for behandling av voksne pasienter med kronisk hepatitt C som har forhøyede transaminaser uten leverdekompenasjon, og som er positive for hepatitt C-virus-RNA (HCV-RNA) (se pkt. 4.4).

Den beste måten å bruke IntronA på ved denne indikasjonen er i kombinasjon med ribavirin.

Barn fra og med 3 år og ungdom

IntronA er indisert i kombinasjonsregime med ribavirin til behandling av barn fra og med 3 år og ungdom med tidligere ubehandlet kronisk hepatitt C, uten leverdekompenasjon og som er HCV-RNA-positiv.

Dersom det avgjøres å ikke utsette behandling til voksen alder, er det viktig å ta med i beregningen at kombinasjonsbehandling kan hemme vekst som førte til redusert endelig høyde som voksen hos noen pasienter.

Avgjørelsen om å behandle eller ikke må tas i hvert enkelt tilfelle (se pkt. 4.4).

Hårcelleleukemi

Behandling av pasienter med hårcelleleukemi.

Kronisk myelogen leukemi

Monoterapi

Behandling av voksne pasienter med Philadelphia kromosom eller bcr/abl-translokasjon positiv kronisk myelogen leukemi.

Klinisk erfaring tyder på at hematologisk og cytogenetisk major/minor respons oppnås hos de fleste pasienter som behandles. En major cytogenetisk respons er definert som < 34 % Ph⁺ leukemiceller i benmargen, mens en minor respons er ≥ 34 %, men < 90 % Ph⁺ celler i marginen.

Kombinasjonsbehandling

Kombinasjonen av interferon alfa-2b og cytarabin (Ara-C) gitt i løpet av de 12 første månedene med behandling har vist seg signifikant å øke andelen major cytogenetiske responser samt signifikant å forlenge den totale overlevelsen etter 3 år sammenlignet med interferon alfa-2b monoterapi.

Multipelt myelom

Som vedlikeholdsbehandling hos pasienter som har oppnådd objektiv remisjon (mer enn 50 % reduksjon av myelomprotein) etter innledende induksjonskjemoterapi.

Nåværende klinisk erfaring tyder på at vedlikeholdsbehandling med interferon alfa-2b forlenger platåfasen. Effekter på total overlevelse har imidlertid ikke kunnet vises på en konkluderende måte.

Follikulært lymfom

Tilleggsbehandling av follikulært lymfom med stor tumorbyrde i kombinasjon med hensiktsmessig induksjonskjemoterapi, som CHOP-liknende behandlingsregimer. Ved stor tumorbyrde må et av følgende kriterier være oppfylt: omfang av tumormasse (> 7 cm), spredning til minst 3 nodale områder (hver > 3 cm), systemiske symptomer (vekttap > 10 %, pyreksi > 38°C i mer enn 8 dager eller nattsvette), splenomegali nedenfor navlen, større organobstruksjon eller kompresjonssyndrom, orbital eller epidural spredning, serøs væskeutsivelse eller leukemi.

Karsinoid tumor

Behandling av karsinoider med metastaser i lymfekjertler eller lever og med «karsinoid-syndrom».

Malignt melanom

Som adjuvant behandling av pasienter som er sykdomsfrie etter kirurgi, men som har høy risiko for systemisk residiv f. eks pasienter med primære eller residiverende (kliniske eller patologiske) lymfekjertelmetastaser.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal startes av en lege med erfaring i behandling av sykdommen.

Ikke alle doseringsformer og styrker passer for alle indikasjoner. Passende doseringsform og styrke må velges.

Dersom det oppstår bivirkninger under behandling med IntronA, uansett indikasjon, skal doseringen modifieres eller behandlingen seponeres midlertidig inntil bivirkningene avtar. Dersom vedvarende eller residiverende intoleranse utvikles etter adekvat dosejustering, eller dersom sykdommen progredierer, skal behandlingen med IntronA seponeres. Ved vedlikeholdsterapi med subkutane injeksjoner kan pasienten, etter avtale med legen, selv sette dosen.

Kronisk hepatitt B

Den anbefalte dosen ligger i intervallet 5 til 10 millioner IE gitt subkutant 3 ganger i uken (annenhver dag) i 4 til 6 måneder.

Den administrerte dosen bør reduseres med 50 % dersom hematologiske forstyrrelser oppstår (hvite blodceller < 1500/mm³, granulocytter < 1000/mm³, trombocytter < 100 000/mm³). Behandlingen må avbrytes ved tilfeller av alvorlig leukopeni (< 1200/mm³), alvorlig nøytropeni (< 750/mm³) eller alvorlig trombocytopeni (< 70 000/mm³).

Dersom det etter tre til fire måneders behandling (med den maksimale tolererte dosen) ikke kan observeres noen forbedring i serum HBV-DNA, skal IntronA-behandling avbrytes for alle pasienter.

Kronisk hepatitt C

Voksne

IntronA gis subkutan i dosen 3 millioner IE 3 ganger per uke (annenhver dag) til voksne pasienter, enten gitt som monoterapi eller i kombinasjon med ribavirin.

Barn fra og med 3 år og ungdom

IntronA 3 MIE/m² gis subkutan 3 ganger i uken (annenhver dag) i kombinasjon med ribavirinkapsler eller mikstur, oppløsning, gitt oralt samtidig med mat fordelt på to daglige doser (morgen og kveld).

(Se preparatomtale (SPC) for ribavirinkapsler for dose av ribavirinkapsler og retningslinjer for dosejustering ved kombinasjonsbehandling. For barn som veier < 47 kg eller som ikke kan svelge kapsler, se preparatomtale for ribavirin mikstur, oppløsning.)

Pasienter med virologisk tilbakefall etter tidligere interferonbehandling (relaps pasienter) (voksne)

IntronA gis i kombinasjon med ribavirin. Basert på resultater fra kliniske studier, hvor data for 6 måneders behandling er tilgjengelige, anbefales det at pasientene behandles med IntronA i kombinasjon med ribavirin i minst 6 måneder.

Tidligere ubehandlede pasienter (naive pasienter) (voksne)

Effekten av IntronA forsterkes når det gis i kombinasjon med ribavirin. IntronA bør hovedsakelig gis alene ved intoleranse eller kontraindikasjoner mot ribavirin.

- IntronA i kombinasjon med ribavirin

Basert på resultater fra kliniske studier hvor data for 12 måneders behandling er tilgjengelige, anbefales det at pasientene behandles med IntronA i kombinasjon med ribavirin i minst 6 måneder.

Behandling bør fortsette i ytterligere 6 måneder (dvs. i totalt 12 måneder) hos pasienter som viser negativ HCV-RNA ved 6 måneder og som har virus genotype 1 (bestemt ved en prøve før behandlingsstart) og høy virusmengde før behandlingsstart.

Andre negative prognostiske faktorer (alder > 40 år, mannlig kjønn, "bridging" fibrose) bør tas i betraktning for å forlenge behandlingen til 12 måneder.

Pasienter som ikke oppnådde en virologisk respons (HCV-RNA under nedre deteksjonsgrense) etter 6 måneders behandling i kliniske studier, viste heller ingen vedvarende virologisk respons (HCV-RNA under nedre deteksjonsgrense 6 måneder etter avsluttet behandling).

- IntronA alene

Den optimale varigheten av behandlingen er ennå ikke etablert, men en behandling på mellom 12 og 18 måneder anbefales.

Det anbefales at pasientene behandles med IntronA alene i minst 3 til 4 måneder. HCV-RNA-status bør da undersøkes. Behandlingen bør fortsette hos pasienter som er negative med hensyn på HCV-RNA.

Tidligere ubehandlede pasienter (naive pasienter) (barn og ungdom)

Effekt og sikkerhet av IntronA i kombinasjon med ribavirin har blitt studert hos barn og ungdom som ikke tidligere har blitt behandlet for kronisk hepatitt C.

Behandlingsvarighet hos barn og ungdom

- **Genotype 1:** Den anbefalte varigheten av behandlingen er ett år. Det er svært usannsynlig at pasienter som ikke oppnår virologisk respons etter 12 uker vil bli vedvarende virologiske respondere (negativ prediktiv verdi 96 %). Det er derfor anbefalt at barn og ungdom som

behandles med IntronA/ribavirin i kombinasjon, skal avslutte behandling dersom HCV-RNA har falt $< 2 \log_{10}$ ved uke 12 sammenlignet med før behandling, eller dersom de har detekterbar HCV-RNA ved behandlingsuke 24.

- Genotype 2/3: Den anbefalte varigheten av behandlingen er 24 uker.

Hårcelleleukemi

Den anbefalte dosen er 2 millioner IE/m² administrert subkutant 3 ganger per uke (annenhver dag) både for splenektomerte og ikke-splenektomerte pasienter. For de fleste pasienter med hårcelleleukemi normaliseres en eller flere hematologiske parametre i løpet av 1-2 måneders behandling med IntronA. Forbedring av alle tre parametrene (antall granulocytter, antall trombocytter og hemoglobinnivå) kan kreve 6 måneder eller mer. Terapiregimet skal opprettholdes så lenge sykdommen ikke progredierer raskt eller alvorlig intoleranse utvikles.

Kronisk myelogen leukemi

Den anbefalte dosen av IntronA er 4 til 5 millioner IE/m² gitt subkutant 1 gang daglig. Visse pasienter har vist seg å ha nytte av behandling med IntronA 5 millioner IE/m² gitt subkutant daglig i kombinasjon med cytarabin (Ara-C) 20 mg/m² gitt subkutant i 10 dager per måned (opptil en maksimal daglig dose på 40 mg). Når antallet hvite blodceller er under kontroll, skal den maksimale dosen som tolereres (4 til 5 millioner IE/m² daglig) gis for å opprettholde hematologisk remisjon.

IntronA-behandling skal avbrytes etter 8 til 12 uker dersom ikke minst en partiell hematologisk remisjon eller klinisk relevant cytoreduksjon har funnet sted.

Multipelt myelom

Vedlikeholdsbehandling

Hos pasienter som er i platåfasen (mer enn 50 % reduksjon av myelomprotein) etter innledende induksjonskjemoterapi, kan interferon alfa-2b gis subkutant som monoterapi i en dose på 3 millioner IE/m² tre ganger i uken (annenhver dag).

Follikulært lymfom

Som komplement til kjemoterapi kan interferon alfa-2b gis subkutant i en dose på 5 millioner IE tre ganger per uke (annenhver dag) i 18 måneder. CHOP-liknende regimer tilrådes, men klinisk erfaring er begrenset til CHVP (kombinasjon av doksorubicin, cyklofosfamid, teniposid og prednisolon).

Karsinoid tumor

Den vanlige dosen er 5 millioner IE (3 til 9 millioner IE) tre ganger per uke (annenhver dag). Pasienter med langtkommen sykdom kan trenge en daglig dose på 5 millioner IE. Behandlingen skal midlertidig seponeres under og etter kirurgi. Behandlingen skal fortsette så lenge pasienten svarer på behandling med interferon alfa-2b.

Malignt melanom

Som induksjonsbehandling gis interferon alfa-2b intravenøst i en dose på 20 millioner IE/m² daglig, fem dager i uken i en 4-ukers periode. Den beregnede dosen interferon alfa-2b tilsettes natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske og gis som en 20-minutters infusjon (se pkt. 6.6). Den anbefalte dosen ved vedlikeholdsbehandling er 10 millioner IE/m² gitt subkutant tre dager i uken (annenhver dag) i 48 uker.

Dersom alvorlige bivirkninger oppstår under behandling med interferon alfa-2b, spesielt hvis granulocytene synker til $< 500/\text{mm}^3$ eller alaninaminotransferase/aspartataminotransferase (ALAT/ASAT) stiger til > 5 ganger den øvre normalgrensen, skal behandlingen midlertidig avbrytes til bivirkningene opphører. Behandlingen med interferon alfa-2b skal gjenopptas med 50 % av tidligere dose. Dersom intoleranse vedvarer etter dosejustering eller dersom granulocytallet synker under $< 250/\text{mm}^3$ eller dersom ALAT/ASAT stiger til > 10 ganger den øvre normalgrensen, skal behandlingen med interferon alfa-2b avbrytes.

Selv om den optimale (laveste) dosen for maksimal klinisk effekt ikke er kjent, skal pasienter behandles med den anbefalte dosen med dosereduksjon ved toksisitet som beskrevet.

IntronA kan administreres ved å bruke engangsinjeksjonssprøyter av enten glass eller plast.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Tidligere alvorlig hjertesykdom, f. eks ustabil kongestiv hjertesvikt, nylig gjennomgått hjerteinfarkt, alvorlige arytmi sykdommer.
- Alvorlig nyre eller lever dysfunksjon; inkludert slike som er forårsaket av metastaser.
- Epilepsi og/eller alvorlig redusert funksjon av sentralnervesystemet (CNS) (se pkt. 4.4).
- Kronisk hepatitt med dekompensert levercirrhose.
- Kronisk hepatitt hos pasienter som er eller har vært behandlet med immunsuppressive midler med unntak av korttids kortikosteroidbehandling.
- Autoimmun hepatitt, tidligere autoimmun sykdom eller immunsupprimerte transplanterte pasienter.
- Tidligere tyreoidesykdom, unntatt hvis den kan kontrolleres med konvensjonell terapi.
- Bruk av IntronA sammen med telbivudin.

Barn og ungdom

- Pågående eller tidligere alvorlig psykiatrisk tilstand, spesielt alvorlig depresjon, selvmordstanker eller selvmordsforsøk.

Kombinasjonsbehandling med ribavirin

Se også preparatomtale (SPC) for ribavirin hvis IntronA skal administreres i kombinasjon med ribavirin hos pasienter med kronisk hepatitt C.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Psykiatri og sentralnervesystemet (CNS)

Alvorlige CNS-effekter, spesielt depresjon, selvmordstanker og selvmordsforsøk har blitt observert hos noen pasienter under IntronA-behandling og selv etter avsluttet behandling, hovedsakelig under den 6 måneder lange oppfølgingsperioden. Selvmordstanker eller selvmordsforsøk ble hyppigere rapportert hos barn og ungdom behandlet med IntronA i kombinasjon med ribavirin, enn hos voksne pasienter (2,4 % mot 1 %) under behandling og i løpet av 6-måneders oppfølging etter behandlingsslutt. Som for voksne pasienter opplevde barn og ungdom andre psykiatriske bivirkninger (f.eks. depresjon, emosjonell labilitet og somnolens). Andre CNS-effekter inklusive aggressiv adferd (noen ganger rettet mot andre, slik som drapstanker), bipolare sykdommer, mani, forvirring og endret mental status har blitt observert med alfainterferoner. Pasienter skal kontrolleres nøye for tegn og symptomer på psykiatriske lidelser. Dersom slike symptomer forekommer skal den potensielle alvorligheten av disse bivirkningene tas i betraktning av den forskrivende lege og behov for adekvat behandling skal vurderes. Hvis psykiatriske symptomer vedvarer eller forverres, eller selvmords- eller drapstanker oppdages, anbefales det at behandling med IntronA avbrytes og at pasienten følges opp med psykiatrisk intervensjon etter behov.

Pasienter med pågående eller tidligere alvorlige psykiatriske tilstander:

Dersom behandling med interferon alfa-2b er vurdert som nødvendig hos voksne pasienter med pågående eller tidligere alvorlige psykiatriske tilstander, skal denne kun igangsettes etter å ha forsikret seg om tilstrekkelig individualisert diagnostikk og terapeutisk behandling av den psykiatriske tilstanden.

- Bruk av interferon alfa-2b hos barn og ungdom med pågående eller tidligere alvorlige psykiatriske tilstander er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pasienter med stoffbruk/-misbruk:

HCV-infiserte pasienter med et samtidig stoffmisbruk (alkohol, cannabis, o.l.) har økt risiko for å utvikle psykiatriske lidelser eller forverre allerede eksisterende psykiatriske lidelser når de behandles med interferon alfa. Dersom behandling med interferon alfa ansees nødvendig for disse pasientene, må

nærvær av psykiatrisk komorbiditet og muligheten for annen stoffbruk vurderes nøye og håndteres adekvat før behandling initieres. En tverrfaglig tilnærming, som inkluderer psykiatrisk helsearbeider eller misbruksspesialist, bør om nødvendig vurderes for å evaluere, behandle og følge opp pasienten. Pasienten bør overvåkes nøye under behandlingen og etter avsluttet behandling. Tidlig intervensjon anbefales ved tilbakefall eller utvikling av psykiatriske lidelser og bruk av stoff.

Barne- og ungdomspopulasjon: Vekst og utvikling (kronisk hepatitt C)

Under kombinasjonsbehandling med interferon (standard og pegylert)/ribavirin i opptil 48 uker hos pasienter i alderen 3 til og med 17 år, var vekttap og veksthemming vanlig (se pkt. 4.8 og 5.1). Langtidsdata tilgjengelig for barn som har fått kombinasjonsbehandling med standard interferon/ribavirin, indikerer også en betydelig veksthemming (> 15 percentil reduksjon i høydepercentil sammenlignet med utgangspunktet) hos 21 % av barna (n=20), til tross for at de hadde vært uten behandling i mer enn 5 år. Endelig høyde som voksen var tilgjengelig for 14 av disse barna og viste at 12 fortsatt hadde veksthemming > 15 percentiler 10 til 12 år etter avsluttet behandling.

Nytte/risiko-vurdering i hvert enkelt tilfelle hos barn

Forventet nytte av behandling skal nøye vurderes mot sikkerhetsinformasjon sett hos barn og ungdommer i kliniske studier (se pkt. 4.8 og 5.1).

- Det er viktig å ta med i betraktningen at kombinasjonsbehandling ga veksthemming som førte til redusert endelig høyde som voksen hos noen pasienter.
- Risikoen skal overveies med hensyn til barnets sykdomsbilde, slik som tegn på sykdomsprogresjon (spesielt fibrose), andre sykdommer som kan påvirke sykdomsprogresjonen negativt (som samtidig HIV-infeksjon) og prognostiske faktorer på respons (HCV-genotype og virusmengde).

Når det er mulig bør barnet behandles etter den pubertale vekstspurten for å redusere risikoen for veksthemming. Det foreligger ingen data på langtidseffekter på seksuell modning.

Hypersensitivitetsreaksjoner

Akutte hypersensitivitetsreaksjoner (f. eks. urticaria, angioødem, bronkokonstriksjon, anafylaksi) har i sjeldne tilfeller vært observert hos pasienter som behandles med IntronA. Dersom en slik reaksjon inntreffer skal behandlingen stanses og medisinsk behandling påbegynnes umiddelbart. Forbigående hudreaksjoner krever ikke at behandlingen avbrytes.

Alvorlige bivirkninger inkludert forlenging av koagulasjonsmarkører og unormal leverfunksjon

Moderate til alvorlige bivirkninger kan kreve endringer i pasientens doseregime, og i noen tilfeller seponering av behandlingen med IntronA. IntronA øker risikoen for leverdekompensasjon og død hos pasienter med cirrhose.

Behandlingen med IntronA skal avbrytes hos pasienter med kronisk hepatitt som utvikler forlenging av koagulasjonsmarkører, hvilket kan indikere leverdekompensasjon.

Enhver pasient som utvikler unormal leverfunksjon under IntronA-behandling skal overvåkes nøye, og behandlingen skal seponeres dersom tegn og symptomer forverres. Leverenzymmer og leverfunksjon bør overvåkes nøye hos pasienter med cirrhose.

Hypotensjon

Hypotensjon kan forekomme under IntronA-behandling eller opp til to dager etter injeksjon og kan kreve støttebehandling.

Behov for tilstrekkelig hydrering

Tilstrekkelig hydrering må opprettholdes for pasienter som mottar IntronA-behandling ettersom hypotensjon som følge av væsketap er observert hos noen pasienter. Væskeerstatning kan være nødvendig.

Pyreksi

Siden pyreksi kan være assosiert med et influensalignende syndrom som ofte rapporteres under interferonbehandling, skal andre årsaker til vedvarende pyreksi kunne utelukkes.

Pasienter med svekket medisinsk tilstand

IntronA skal brukes med forsiktighet av pasienter med svekket medisinsk tilstand, som de med anamnese på lungesykdom (f. eks. kronisk obstruktiv lungesykdom) eller diabetes mellitus med tendens til ketoacidose. Forsiktighet skal også utvises hos pasienter med koagulasjonsforstyrrelser (f.eks. tromboflebitt, lungeemboli) eller alvorlig myelosuppresjon.

Lungesykdom

Lungeinfiltrat, pneumonitt og pneumoni, inklusive dødelighet har i sjeldne tilfeller vært registrert hos interferon alfa-pasienter, også pasienter som har vært behandlet med IntronA. Etiologi er ikke definert. Disse symptomene har blitt rapportert mer frekvent når shosaikoto, en kinesisk urtemedisin, har blitt administrert sammen med interferon alfa (se pkt. 4.5). Enhver pasient som utvikler pyreksi, hoste, dyspné eller andre respiratoriske symptomer skal ta et røntgen thorax. Dersom røntgen thorax viser lungeinfiltrater eller det finnes tegn på nedsatt lungefunksjon, skal pasienten overvåkes nøye, og hvis det er hensiktsmessig skal interferon alfa-behandlingen avbrytes. Selv om dette oftere er rapportert hos pasienter med kronisk hepatitt C som behandles med interferon alfa, har det også blitt rapportert for pasienter med onkologiske sykdommer som behandles med interferon alfa. Rask seponering av interferon alfa og behandling med kortikosteroider synes å reversere de pulmonære bivirkningene.

Okulære bivirkninger

Okulære bivirkninger (se pkt. 4.8) inklusive retinalblødning, bomullseksudat, alvorlig netthinnelesning og obstruksjon i retinalarterie eller -vene, er blitt rapportert i sjeldne tilfeller etter behandling med alfainterferoner. Alle pasienter bør gjennomgå en øyeundersøkelse før oppstart med IntronA. Enhver pasient som klager på redusert synsskarphet eller synsfelt, eller som rapporterer om andre øyesymptomer under behandling med IntronA, skal umiddelbart gjennomgå en fullstendig øyeundersøkelse. Periodiske synsundersøkelser anbefales under behandling med IntronA spesielt hos pasienter med sykdommer som kan ha sammenheng med retinopati slik som diabetes mellitus eller hypertensjon. Det bør vurderes å avslutte behandlingen med IntronA hos pasienter som utvikler nye eller forverrede øyesykdommer.

Sløvhet, koma og encefalopati

Mer uttalt sløvhet og koma, inkludert tilfeller av encefalopati, har blitt observert hos enkelte pasienter, vanligvis eldre pasienter, som har fått høye doser. Selv om disse bivirkningene vanligvis er reversible, har det for enkelte pasienter tatt opptil tre uker å bli kvitt dem. I svært sjeldne tilfeller har kramper oppstått ved høye doser IntronA.

Pasienter med tidligere hjertesykdom

Voksne pasienter med medisinsk historie på kongestiv hjertesvikt, hjerteinfarkt og/eller nåværende eller tidligere rytmeforstyrrelser som trenger IntronA-behandling, må overvåkes nøye. Pasienter med hjertefeil og/eller cancer i avansert stadium skal ta EKG før og under behandlingens gang. Hjertearytmier (spesielt supraventrikulære) svarer gjerne på konvensjonell behandling, men kan kreve å avbryte IntronA-behandlingen. Det foreligger ingen data hos barn eller ungdom som tidligere har hatt hjertesykdom.

Hypertriglyseridemi

Hypertriglyseridemi og forverring av hypertriglyseridemi, enkelte ganger alvorlig, er sett. Det anbefales derfor at lipidverdiene monitoreres.

Pasienter med psoriasis eller sarkoidose

På grunn av rapporter om at interferon alfa forverrer allerede eksisterende psoriasis og sarkoidose, skal IntronA kun brukes hos pasienter med psoriasis eller sarkoidose dersom den potensielle nytten oppveier den potensielle risikoen.

Frastøtning av transplantert nyre og lever

Preliminære data indikerer at behandling med interferon alfa kan være forbundet med en økt frekvens av frastøtning av transplanterte nyrer. Frastøtning av transplantert lever har også blitt rapportert.

Auto-antistoffer og autoimmune sykdommer

Utvikling av auto-antistoffer og autoimmune sykdommer er rapportert under behandling med alfainterferoner. Pasienter som er predisponerte for å utvikle autoimmune sykdommer kan ha en økt risiko. Pasienter med tegn eller symptomer forenelig med autoimmune sykdommer bør evalueres nøye, og nytte kontra risiko ved å fortsette interferonbehandlingen bør vurderes på nytt (se også pkt. 4.4 Kronisk hepatitt C, Monoterapi (forstyrrelser i tyreoidfunksjon) og pkt. 4.8).

Tilfeller av Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)-syndrom er blitt rapportert hos pasienter med kronisk hepatitt C behandlet med interferon. Dette syndromet er en granulomatøs betennelsessykdom som påvirker øynene, hørselssystemet, meningene og huden. Dersom man mistenker VKH-syndrom skal antiviral behandling seponeres og kortikosteroidbehandling diskuteres (se pkt. 4.8).

Kombinasjon med kjemoterapi

Administrasjon av IntronA i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske midler (f. eks Ara-C, cyclofosamid, doksorubicin, teniposid) kan føre til økt risiko for toksisitet (alvorlighetsgrad og varighet) med livstruende eller dødelig utgang som resultat av legemidlet som ble administrert samtidig. De vanligst rapporterte potensielt livstruende eller dødelige bivirkningene, omfatter mukositt, diaré, nøytropeni, nedsatt nyrefunksjon og elektrolyttforstyrrelser. På grunn av faren for økt toksisitet, kreves nøyaktig dosejustering for IntronA og for samtidig administrerte kjemoterapeutika (se pkt. 4.5). Frekvensen og alvorlighetsgraden av kutan vaskulitt kan økes når IntronA brukes sammen med hydroksyurea.

Kronisk hepatitt C

Kombinasjonsbehandling med ribavirin

Se også preparatomtale (SPC) for ribavirin dersom IntronA skal administreres i kombinasjon med ribavirin hos pasienter med kronisk hepatitt C.

Alle pasientene i kronisk hepatitt C-studiene gjennomgikk en leverbiopsi før inklusjon, men i enkelte tilfeller (f.eks. pasienter med genotype 2 eller 3) kan behandling skje uten histologisk verifisering. Gjeldende behandlingsretningslinjer bør undersøkes om hvorvidt en leverbiopsi er nødvendig før behandlingsstart.

Monoterapi

Iblant utvikler voksne pasienter med kronisk hepatitt C som behandles med IntronA, forstyrrelser i tyreoidfunksjon, enten hypotyreose eller hypertyreose. I kliniske studier med IntronA-behandling utviklet 2,8 % av pasientene tyreoidforstyrrelser som ble behandlet med konvensjonell behandling for tyreoidadysfunksjon. Mekanismen for hvordan IntronA påvirker tyreoidstatus er ikke kjent. Serumnivået av tyreoidestimulerende hormon, TSH, skal undersøkes før IntronA-behandling av kronisk hepatitt C påbegynnes. Enhver tyreoidforstyrrelse som oppdages på dette tidspunktet skal behandles med konvensjonell terapi. IntronA-behandling kan påbegynnes dersom serumnivåene av TSH kan holdes innenfor normalgrensene med medisiner. Dersom en pasient under pågående IntronA-behandling utvikler symptomer som tyder på mulig tyreoidadysfunksjon, skal TSH-nivåene måles. Ved tyreoidadysfunksjon kan IntronA-behandlingen opprettholdes så lenge TSH-nivåene kan holdes innenfor normalgrensene med medisiner. Seponering av IntronA-behandling har ikke reversert tyreoidadysfunksjon som har oppstått under behandling (se også Tilleggsmonitorering av tyreoida spesifikk for barn og ungdom).

Tilleggsmonitorering av tyreoida spesifikk for barn og ungdom

Omtrent 12 % av barn behandlet med interferon alfa-2b og ribavirin kombinasjonsbehandling utviklet økning i tyreoidestimulerende hormon (TSH). Ytterligere 4 % hadde en forbigående reduksjon under den nedre normalgrensen. Før oppstart med IntronA-behandling må TSH-nivåer vurderes, og en eventuell tyreoidadysfunksjon oppdaget på dette tidspunkt må behandles med konvensjonell behandling. IntronA-behandling kan initieres dersom TSH-nivåer kan holdes innen normalområdet med medikamenter. Tyreoidadysfunksjon under behandling med interferon alfa-2b og ribavirin har blitt observert. Dersom tyreoidadysfunksjon oppdages, bør pasientens tyreoidstatus undersøkes og behandles dersom dette er klinisk hensiktsmessig. Barn og ungdom skal monitoreres for tegn på tyreoidadysfunksjon hver 3. måned (f.eks. TSH).

HCV og HIV samtidig

Pasienter som samtidig har HIV og som mottar høyaktiv antiretroviral behandling (HAART) kan ha økt risiko for å utvikle melkesyreacidose. Det bør utvises forsiktighet når IntronA og ribavirin gis i tillegg til HAART-behandling (se preparatomtale (SPC) for ribavirin). Pasienter som får zidovudin i tillegg til kombinasjonsbehandling med IntronA og ribavirin, kan ha økt risiko for å utvikle anemi. Pasienter som har både HCV-infeksjon og HIV-infeksjon og i tillegg langt fremskreden cirrhose og behandles med HAART, kan ha økt risiko for leverdekompenasjon og død. Risikoen i denne pasientgruppen kan øke ved å legge til behandling med alfainterferoner alene eller i kombinasjon med ribavirin.

Samtidig infeksjon med HCV/HBV

Tilfeller av reaktivering av hepatitt B (noen med alvorlige følger) har blitt rapportert hos pasienter samtidig infisert med hepatitt B- og C-virus og behandlet med interferon. Frekvensen av slik reaktivering synes å være lav.

Alle pasienter bør testes for hepatitt B før oppstart av behandling med interferon for hepatitt C. Pasienter samtidig infisert med hepatitt B og C må overvåkes og håndteres i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer.

Dentale og periodentale lidelser

Dentale og periodentale lidelser som kan føre til tap av tenner, er blitt rapportert hos pasienter som får IntronA og ribavirin i kombinasjonsbehandling. I tillegg kan munntørrehet ha en ødeleggende effekt på tenner og slimhinne i munnen under langtidsbehandling med kombinasjonen av IntronA og ribavirin. Pasienter skal børste tennene grundig to ganger daglig og ha regelmessige tannundersøkelser. I tillegg kan noen pasienter få oppkast. Dersom dette skjer, skal de rådes til å skylle munnen grundig etterpå.

Laboratorieprøver

Standard hematologiske tester og blodprøver (totalt antall blodceller og differensialtelling, antall trombocytter, elektrolytter, leverenzymer, serumprotein, serumbilirubin og serumkreatinin) skal tas før og med jevne mellomrom under systemisk behandling med IntronA.

Under hepatitt B- og C-behandling anbefales det å ta prøver ved uke 1, 2, 4, 8, 12, 16 og deretter annenhver måned så lenge behandlingen pågår. Dersom ALAT øker kraftig til 2 ganger utgangsnivået eller mer, kan IntronA-behandlingen fortsette såfremt det ikke vises tegn eller symptomer på leverskade. Ved stigning i ALAT skal følgende leverfunksjonstester måles annenhver uke: ALAT, protrombintid, alkalisk fosfatase, albumin og bilirubin.

Hos pasienter som behandles for malignt melanom skal leverfunksjon, antall hvite blodceller og differensialtelling undersøkes hver uke under induksjonsfasen av behandlingen og hver måned under vedlikeholdsfasen av behandlingen.

Påvirkning av fertilitet

Interferon kan redusere fertiliteten (se pkt. 4.6 og pkt. 5.3).

Viktige opplysninger om noen av innholdstoffene i IntronA:

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 2,5 ml, dvs. praktisk talt "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Narkotika, hypnotika og sedativa benyttes med forsiktighet samtidig med IntronA.

Interaksjoner mellom IntronA og andre legemidler har ikke blitt fullstendig kartlagt. Forsiktighet skal utvises når IntronA brukes samtidig med andre myelosuppressive legemidler.

Interferoner kan påvirke den oksidative metabolske prosessen. Dette må overveies når legemidler som benyttes samtidig med IntronA metaboliseres oksidativt, slik som xantinderivatene teofyllin og

aminofyllin. Under samtidig behandling med xantinderivater skal serumteofyllinnivået kontrolleres nøye og dosen justeres om nødvendig.

Lungeinfiltrat, pneumonitt og pneumoni, i enkelte tilfeller med dødelig utgang, er i sjeldne tilfeller observert hos pasienter behandlet med alfainterferon, inklusive de behandlet med IntronA. Etiologien er ikke definert. Disse symptomene er rapportert med høyere frekvens når shosaikoto, en kinesisk urtemedisin, gis sammen med alfainterferon (se pkt. 4.4).

Administrering av IntronA i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske legemidler (f.eks Ara-C, cyclofosamid, doksorubicin, teniposid) kan føre til økt risiko for toksisitet (alvorlighetsgrad og varighet) (se pkt. 4.4).

Se også preparatomtale (SPC) for ribavirin dersom IntronA skal gis i kombinasjon med ribavirin hos pasienter med kronisk hepatitt C.

En klinisk utprøving med telbivudin, 600 mg daglig, sammen med pegylert interferon alfa-2a, 180 mikrogram subkutan en gang i uken, indikerer at denne kombinasjonen er assosiert med en økt risiko for å utvikle perifer nevropati. Mekanismen bak disse hendelsene er ikke kjent (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.5 i telbivudins SPC). Videre er sikkerhet og effekt av telbivudin sammen med interferoner til behandling av kronisk hepatitt B ikke vist. Derfor er IntronA brukt sammen med telbivudin kontraindisert (se pkt. 4.3).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner i fertil alder må bruke adekvat prevensjon under behandlingen. Reduserte konsentrasjoner av østradiol og progesteron i serum er rapportert hos kvinner behandlet med humant leukocytinterferon.

IntronA skal brukes med forsiktighet hos fertile menn.

Kombinasjonsbehandling med ribavirin

Ribavirin forårsaker alvorlige medfødte misdannelser ved bruk under graviditet. Ekstrem forsiktighet må utvises for å unngå graviditet hos kvinnelige pasienter eller hos partneren til mannlige pasienter som behandles med IntronA i kombinasjon med ribavirin. Kvinner i fruktbar alder må bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i 4 måneder etter at behandlingen er avsluttet. Mannlige pasienter eller deres kvinnelige partnere må bruke effektiv prevensjon i løpet av behandlingen og i 7 måneder etter avsluttet behandling (se ribavirin SPC).

Graviditet

Det finnes ingen data fra bruk av interferon alfa-2b på gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. IntronA skal kun brukes under graviditet dersom fordelene for moren oppveier den potensielle risikoen for det ufødte barnet.

Kombinasjonsbehandling med ribavirin

Ribavirinbehandling er kontraindisert hos gravide kvinner.

Amming

Det er ikke kjent om innholdsstoffene i dette legemidlet går over i morsmelk. På grunn av potensialet for bivirkninger hos barn som ammes, bør ammingen avbrytes før behandlingen starter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasientene skal informeres om at de kan bli trøtte, søvnige eller forvirrede under behandlingen med IntronA og at de derfor bør unngå å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Se preparatomtale (SPC) for ribavirin for bivirkninger relatert til ribavirin dersom IntronA gis i kombinasjon med ribavirin hos pasienter med kronisk hepatitt C.

I kliniske studier som ble utført på et bredt indikasjonsområde og med et bredt doseringsintervall (fra 6 MIE/m²/uke ved hårcelleleukemi og opptil 100 MIE/m²/uke ved melanom) var de mest vanlige rapporterte bivirkningene pyreksi, tretthet, hodepine og myalgi. Pyreksi og tretthet var oftest reversible innen 72 timer etter at behandlingen ble avbrutt eller avsluttet.

Voksne

I kliniske studier utført på hepatitt C-populasjonen ble pasienter behandlet i ett år med IntronA alene eller i kombinasjon med ribavirin. Alle pasientene i disse studiene fikk 3 MIE med IntronA tre ganger i uken. I **Tabell 1** er frekvensen av pasientrapporterte (behandlingsrelaterte) bivirkninger fra ett års kliniske studier med naive pasienter oppført. Alvorlighetsgraden var generelt mild til moderat. Bivirkningene oppført i **Tabell 1** er basert på erfaring fra kliniske studier og etter markedsføring. Innen hver organsystemklasse er bivirkningene oppført under frekvensgrupper ved bruk av følgende kategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkninger rapportert i kliniske studier eller etter markedsføring ved bruk av IntronA alene eller i kombinasjon med ribavirin	
Organklasser	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer Svært vanlige: Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne: Ikke kjent:	Faryngitt*, virusinfeksjon* Bronkitt, sinusitt, herpes simplex (resistens), rhinitt Bakterieinfeksjon Lungebetennelse [§] , sepsis Hepatitt B-reakivering hos pasienter samtidig infisert med HCV/HBV
Sykdommer i blod og lymfatiske organer Svært vanlige: Vanlige: Svært sjeldne: Ikke kjent:	Leukopeni Trombocytopeni, lymfadenopati, lymfopeni Aplastisk anemi Ren erytroaplasi, idiopatisk trombocytopenisk purpura, trombotisk trombocytopenisk purpura
Forstyrrelser i immunsystemet[§] Svært sjeldne: Ikke kjent:	Sarkoidose, forverring av sarkoidose Systemisk lupus erytematosus, vaskulitt, reumatoid artritt (ny eller forverret), Vogt-Koyanagi-Harada syndrom, akutte hypersensitivitetsreaksjoner, inklusive urtikaria, angioødem, bronkokonstriksjon, anafylaksi [§]
Endokrine sykdommer Vanlige: Svært sjeldne:	Hypotyreoidisme [§] , hypertyreoidisme [§] Diabetes, forverret diabetes
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Svært vanlige: Vanlige: Svært sjeldne:	Anoreksi Hypokalsemi, dehydrering, hyperurikemi, tørste Hyperglykemi, hypertriglyseridemi [§] , økt appetitt
Psykiatriske lidelser[§] Svært vanlige: Vanlige: Sjeldne:	Depresjon, insomni, angst, emosjonell labilitet*, agitasjon, nervøsitet Forvirring, søvnforstyrrelse, nedsatt libido Selvmordstanker

Svært sjeldne: Ikke kjent:	Selv mord, selvmordsforsøk, aggressiv oppførsel (noen ganger rettet mot andre), psykose, inklusive hallusinasjoner Tanker om å drepe andre, endret mental status [§] , mani, bipolare sykdommer
Nevrologiske sykdommer[§] Svært vanlige: Vanlige: Mindre vanlige: Svært sjeldne: Ikke kjent:	Svimmelhet, hodepine, nedsatt konsentrasjon, munntørrehet Tremor, parestesi, hypoestesi, migrene, rødme, søvnighet, smaksforandring Perifer nevropati Cerebrovaskulær blødning, cerebrovaskulær iskemi, krampeanfallet, svekket bevissthet, encefalopati Mononevropatier, koma [§]
Øyesykdommer Svært vanlige: Vanlige: Sjeldne: Ikke kjent:	Tåkesyn Konjunktivitt, unormalt syn, tårekjertelforstyrrelse, øyesmerte Retinalblødning [§] , retinopati (inklusive makuløst ødem), arterie- eller veneobstruksjon i netthinnen [§] , optisk neuritt, papillødem, nedsatt synsskarphet eller synsfelt, bomullsflekker [§] Alvorlig netthinnelesning
Sykdommer i øre og labyrint Vanlige: Svært sjeldne:	Svimmelhet, tinnitus Tap av hørsel, hørselsforstyrrelser
Hjertesykdommer Vanlige: Mindre vanlige: Sjeldne: Svært sjeldne: Ikke kjent:	Palpitasjon, takykardi Perikarditt Kardiomyopati Myokardinfarkt, hjerteiskemi Hjertesvikt, perikardvæske, arytmie
Karsykdommer Vanlige: Svært sjeldne:	Hypertensjon Perifer iskemi, hypotensjon [§]
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Svært vanlige: Vanlige: Svært sjeldne: Ikke kjent:	Dyspné*, hoste* Neseblødning, respirasjonsforstyrrelse, nesetetthet, rhinoré, tørrhoste Lungeinfiltrater [§] , pneumonitt [§] Lungefibrose, pulmonal arteriell hypertensjon [#]
Gastrointestinale sykdommer Svært vanlige: Vanlige: Svært sjeldne: Ikke kjent:	Kvalme/oppkast, buksmerter, diaré, stomatitt, dyspepsi Ulcerøs stomatitt, smerte i øvre høyre kvadrant, glossitt, gingivitt, forstoppelse, løs avføring Pankreatitt, iskemisk kolitt, ulcerøs kolitt, gingivalblødning Periodontale sykdommer NOS, dentale sykdommer NOS [§] , pigmentering av tunge
Sykdommer i lever og galleveier Vanlige: Svært sjeldne:	Hepatomegali Hepatotoksisitet, (inklusive dødsfall)
Hud- og underhudssykdommer Svært vanlige: Vanlige:	Alopesi, pruritus*, tørr hud*, utslett*, økt svette Psoriasis (ny eller forverret) [§] , makulopapulært utslett, erytematøst utslett, eksem, erytem, hudsykdom

Svært sjeldne:	Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett Svært vanlige: Vanlige: Svært sjeldne:	Myalgi, artralgi, muskel-skjelettsmerte Artritt Rabdomyolyse, myositt, leggekramper, ryggsmerte
Sykdommer i nyre og urinveier Vanlige: Svært sjeldne:	Økt vannlating Nyresvikt, nyreinsuffisiens, nefrotisk syndrom
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer Vanlige:	Amenoré, smerte i brystene, dysmenoré, menoragi, menstruasjonsforstyrrelse, vaginalforstyrrelse
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Svært vanlige: Vanlige: Svært sjeldne:	Betennelse på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet*, tretthet, stivhet, pyreksi [§] , influensalignende symptomer [§] , asteni, irritabilitet, brystsmerte, sykdomsfølelse Smerte på injeksjonsstedet Nekrose på injeksjonsstedet, ansiktsødem
Undersøkelser Svært vanlige:	Vekttap

* Disse bivirkningene var kun vanlige ved IntronA alene

§ Se pkt. 4.4

Klasseeffekt for interferonpreparater, se Pulmonal arteriell hypertensjon nedenfor

Disse bivirkningene har også blitt rapportert ved bruk av IntronA alene.

Bivirkningene som er sett ved hepatitt C er representative for de bivirkningene som er rapportert når IntronA gis for andre indikasjoner, men med visse forventede doserelaterte økninger i insidensen. For eksempel ble det vist i en studie av høydose adjuvant IntronA-behandling av pasienter med melanom at insidensen av tretthet, pyreksi, myalgi, nøytropeni/anemi, anoreksi, kvalme og oppkast, diaré, frysninger, influensalignende symptomer, depresjon, alopeci, smaksforstyrrelse og svimmelhet var høyere enn i hepatitt C-studiene. Alvorlighetsgraden økte også ved høydoseterapi (WHO grad 3: 66 % av pasientene og WHO grad 4: 14 % av pasientene) sammenlignet med den milde til moderate alvorlighetsgraden som vanligvis sees ved lavere doser. Bivirkningene ble vanligvis kontrollert med dosejustering.

Kardiovaskulære bivirkninger, spesielt arytmier, synes for det meste å kunne settes i sammenheng med eksisterende kardiovaskulær sykdom og tidligere behandling med kardiotoxiske midler (se pkt. 4.4). Kardiomyopati, som kan være reversibel etter at behandlingen med interferon alfa er avsluttet, har en sjelden gang blitt rapportert hos pasienter uten tidligere hjertesykdom (se pkt. 4.4).

Tilfeller av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) har blitt rapportert med interferon alfa-preparater, særlig hos pasienter med risikofaktorer for PAH (som portal hypertensjon, HIV-infeksjon, cirrhose). Hendelsene ble rapportert ved ulike tidspunkt, typisk flere måneder etter oppstart med interferon alfa.

Mange forskjellige autoimmune og immunmedierte sykdommer er blitt rapportert med alfainterferoner, inklusive forstyrrelser i tyreoidfunksjon, systemisk lupus erytematosus, reumatoid artritt (ny eller forverret), idiopatisk og trombotisk trombocytopenisk purpura, vaskulitt, nevropatier, inklusive mononevropatier (se også pkt. 4.4).

Klinisk signifikante forandringer i laboratorieverdier opptrer hyppigst ved doser større enn 10 millioner IE per dag. Disse er reduksjon i antallet granulocytter og hvite blodceller, reduksjon i

hemoglobinnivå og antallet trombocytter, økning i alkalisk fosfatase, LDH, serumkreatinin og serumurea. Moderat og vanligvis reversibel pancytopeni er blitt rapportert. Økning i serum ASAT/ALAT har blitt registrert som avvik for noen pasienter uten hepatitt og hos noen pasienter med kronisk hepatitt B samtidig med avtagende viralt DNAp.

Barne- og ungdomspopulasjon

Kronisk hepatitt C – Kombinasjonsbehandling med ribavirin

I kliniske undersøkelser med 118 barn og ungdommer (i alderen 3 til 16 år) avsluttet 6 % behandlingen på grunn av bivirkninger. Generelt var bivirkningsprofilen hos den begrensede barne- og ungdomspopulasjonen som ble undersøkt tilsvarende den som ble sett hos voksne, selv om det er en bekymring spesifikt for barn vedrørende veksthemming, her som reduksjon i høydepersentil (gjennomsnittlig persentilreduksjon på 9 persentil) og vektpersentil (gjennomsnittlig persentilreduksjon på 13 persentil) ble sett under behandling. Innen den 5 år lange oppfølgingsfasen hadde barna en gjennomsnittlig høyde på 44. persentil, som var lavere enn medianen i normalbefolkningen og lavere enn den gjennomsnittlige høyden ved utgangspunktet (48. persentil). 20 av 97 barn (21 %) hadde en reduksjon i høydepersentil som var >15. Av disse hadde 10 av de 20 barna en reduksjon i sin høydepersentil som var >30 fra starten av behandlingen til slutten av den lange oppfølgingsperioden (opp til 5 år). Endelig høyde som voksen var tilgjengelig for 14 av disse barna og viste at 12 fortsatt hadde veksthemming > 15 persentiler 10 til 12 år etter avsluttet behandling. I løpet av kombinasjonsbehandlingen med IntronA og ribavirin i opp til 48 uker ble vekstreduksjon sett som førte til redusert endelig høyde som voksen hos noen pasienter. Reduksjonen i gjennomsnittlig persentilhøyde fra utgangspunktet til slutten av oppfølgingsperioden var mest fremtredende hos prepubertale barn (se pkt. 4.4).

Videre ble selvmordstanker eller -forsøk hyppigere rapportert sammenlignet med voksne pasienter (2,4 % versus 1 %) under behandling og i løpet av 6 måneders oppfølging etter behandlingsslutt. Som hos voksne pasienter opplevde også barn og ungdom andre psykiatriske bivirkninger (f.eks. depresjon, emosjonell labilitet og somnolens) (se pkt. 4.4). I tillegg forekom reaksjoner på injeksjonsstedet, pyreksi, anoreksi, oppkast og emosjonell labilitet hyppigere hos barn og ungdom sammenlignet med voksne pasienter. Dosejusteringer var nødvendig hos 30 % av pasientene, vanligst grunnet anemi og nøytropeni.

Bivirkningene oppført i **Tabell 2** er basert på erfaring fra de to kliniske multisenterstudiene med barn og ungdom.

Innen hver organsystemklasse er bivirkningene oppført under frekvensgrupper ved bruk av følgende kategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 Bivirkninger svært vanlig og vanlig rapportert i kliniske studier med barn og ungdom behandlet med IntronA i kombinasjon med ribavirin	
Organklassesystem	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer Svært vanlige: Vanlige:	Virusinfeksjon, faryngitt Soppinfeksjon, bakterieinfeksjon, lungebetennelse, otitis media, tannabscess, herpes simplex, urinveisinfeksjon, vaginitt, gastroenteritt
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper) Vanlige:	Neoplasme (uspesifisert)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer Svært vanlige: Vanlige:	Anemi, nøytropeni Trombocytopeni, lymfadenopati
Endokrine sykdommer	

Svært vanlige: Vanlige:	Hypotyreodisme [§] Hypertyreoidisme [§] , virilisme
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer Svært vanlige: Vanlige:	Anoreksi Hypertriglyseridemi [§] , hyperurekemi, økt appetitt
Psykiatriske lidelser[§] Svært vanlige: Vanlige:	Depresjon, emosjonell labilitet, søvnløshet Selvmordstanker, aggressiv reaksjon, forvirring, adferdsforstyrrelse, agitasjon, søvngjengeri, angst, nervøsitet, søvnforstyrrelse, unormale drømmer, apati
Nevrologiske sykdommer[§] Svært vanlige: Vanlige:	Hodepine, svimmelhet Hyperkinesi, tremor, dysfoni, parestesi, hypoestesi, hyperestesi, svekket konsentrasjon, somnolens
Øyesykdommer Vanlige:	Konjunktivitt, øyesmerter, unormalt syn, tårekjertelforstyrrelse
Karsykdommer Vanlige:	Rødme, blekhet
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Vanlige:	Dyspné, takypné, neseblod, hoste, nesetetthet, nasal irritasjon, rhinoré, nysing
Gastrointestinale sykdommer Svært vanlige Vanlige:	Diaré, oppkast, kvalme, buksmerter Munnsår, ulcerøs stomatitt, stomatitt, smerte i øvre høyre kvadrant, dyspepsi, glossitt, gastroøsofageal refluks, rektalforstyrrelse, gastrointestinal sykdom, forstoppelse, løs avføring, tannverk, tannforstyrrelse
Sykdommer i lever og galleveier Vanlige:	Unormal leverfunksjon
Hud- og underhudssykdommer Svært vanlige: Vanlige:	Alopesi, utslett Fotosensitivitetsreaksjon, makulopapulært utslett, eksem, akne, hudforstyrrelse, neglforstyrrelse, misfarget hud, kløe, tørr hud, erytem, blåmerke, økt svetting
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett Svært vanlige:	Artralgi, myalgi, muskel-skjelettsmerter
Sykdommer i nyre og urinveier Vanlige:	Enurese, urineringsforstyrrelse, urininkontinens
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer Vanlige:	<u>Jenter</u> : amenoré, menoragi, menstruasjonsforstyrrelse, vaginalforstyrrelse <u>Gutter</u> : testikkelsmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Svært vanlige:	Betennelse på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet, tretthet, stivhet, pyreksi [§] , influensalignende symptomer [§] ,

Vanlige:	sykdomsfølelse, irritabilitet Brystsmerte, asteni, ødem, smerte på injeksjonsstedet
Undersøkelser Svært vanlige:	Redusert veksthastighet (høyde og/eller vekttap i forhold til alder) [§]
Skader og forgiftninger Vanlige:	Hudflerrer

[§] Se pkt. 4.4

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering av IntronA som har gitt akutte kliniske utslag er ikke blitt rapportert, men som for alle farmakologisk aktive substanser skal symptomatisk behandling og stadig kontroll av vitale tegn og nøye overvåkning av pasienten initieres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: interferon alfa-2b, ATC-kode: L03A B05

IntronA er en steril, stabil formulering med høyt rensed interferon alfa-2b produsert ved hjelp av rekombinant DNA-teknikk. Rekombinant interferon alfa-2b er et vannløselig protein med en molekylvekt på omtrent 19300 dalton. Det er fremstilt fra en E. coli stamme som har et genetisk konstruert plasmidhybrid inneholdende et interferon alfa-2b gen fra humane leukocytter.

Aktiviteten av IntronA uttrykkes med benevnningen IE, der 1 mg rekombinant interferon alfa-2b protein tilsvarer $2,6 \times 10^8$ IE. En Internasjonal Enhet ("Unit") defineres ved å sammenligne aktiviteten av rekombinant interferon alfa-2b med aktiviteten av det internasjonale referansepreparatet av humant leukocytinterferon etablert av Verdens Helseorganisasjon (WHO).

Interferonene er en familie av små proteiner med molekylvekt mellom cirka 15 000 og 21 000 dalton. De produseres og utskilles fra celler som et svar på virusinfeksjon eller ulike syntetiske og biologiske induktorer. Det er identifisert tre hovedklasser av interferoner; alfa, beta og gamma. Disse tre hovedklassene er hver for seg ikke homogene og kan inneholde flere ulike molekylære typer interferon. Mer enn 14 genetisk ulike humane alfainterferoner er identifisert. IntronA har blitt klassifisert som rekombinant interferon alfa-2b.

Interferoner utøver sine celleeffekter ved å binde seg til spesifikke membranreseptorer på celleoverflaten. Humane interferonreseptorer, isolert fra humant lymfoblastoid (Daudi) celler, synes å være meget asymmetriske proteiner. De viser selektivitet for humane, men ikke for murine interferoner, hvilket tyder på artspesifisitet. Studier med andre interferoner har påvist artspesifisitet. Likevel viser visse apearter, f.eks. rhesusaper, farmakodynamisk stimulering med humane type I interferoner.

Resultater fra flere studier tyder på at når interferon bindes til cellemembranen, initieres en rekke kompliserte intracellulære mekanismer som inkluderer induksjon av bestemte enzymer. Man antar at denne prosessen, i hvert fall delvis, er ansvarlig for de ulike cellulære virkningene av interferon, inkludert hemming av virusreplikasjon i virusinfiserte celler, suppresjon av celleproliferasjon samt immunmodulerende effekter som økning av makrofagers fagocytterende aktivitet og økning av

lymfocytters spesifikke cytotoxisitet mot målceller. Alle eller enkelte av disse effektene kan bidra til interferonets terapeutiske effekter.

Rekombinant interferon alfa-2b har vist antiproliferative effekter i studier med cellekulturer fra både mennesker og dyr såvel som human tumorxenograft i dyr. Det er påvist signifikant immunmodulerende aktivitet in vitro.

Rekombinant interferon alfa-2b hemmer viral replikasjon både in vitro og in vivo. Selv om den eksakte virkningsmekanismen for rekombinant interferon alfa-2b er ukjent, tyder det på at vertcellens metabolisme forandres. Denne virkningen hemmer viral replikasjon eller, dersom replikasjonen finner sted, fører til at de dannede virionene er ute av stand til å forlate cellen.

Kronisk hepatitt B

Nåværende klinisk erfaring hos pasienter som behandles med interferon alfa-2b i 4 til 6 måneder tyder på at behandlingen kan eliminere HBV-DNA i serum. En forbedring i leverhistologien er blitt observert. Hos voksne pasienter som mangler HBeAg og HBV-DNA har en betydelig reduksjon av morbiditet og mortalitet blitt observert.

Interferon alfa-2b (6 MIE/m² 3 ganger ukentlig i 6 måneder) er gitt til barn med kronisk hepatitt B. På grunn av en metodologisk feil, kunne man ikke vise noen effekt. Videre opplevde barn som ble behandlet med interferon alfa-2b en nedsatt vekstrate og enkelte tilfeller av depresjon ble observert.

Kronisk hepatitt C hos voksne pasienter

Hos voksne pasienter som får interferon i kombinasjon med ribavirin, er den oppnådde vedvarende responsraten 47 %. Best effekt er vist med kombinasjonen av pegylert interferon med ribavirin (vedvarende responsrate på 61 % oppnådd i en studie utført på naive pasienter med en ribavirindose > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

IntronA alene eller i kombinasjon med ribavirin er undersøkt i 4 randomiserte kliniske fase III studier med 2552 interferon-naive pasienter med kronisk hepatitt C. Studiene sammenlignet effekten av IntronA alene eller i kombinasjon med ribavirin. Effekten ble definert som vedvarende virologisk respons 6 måneder etter avsluttet behandling. Pasienter som var aktuelle i disse studiene hadde kronisk hepatitt C bestemt ved en positiv HCV-RNA-polymerase chain reaction (PCR)-test (> 100 kopier/ml), en leverbiopsi som stemte overens med en histologisk diagnose av kronisk hepatitt C uten noen kjent årsak til kronisk hepatitt og et avvikende ALAT i serum.

IntronA med en dose på 3 MIE 3 ganger i uken ble gitt som monoterapi eller i kombinasjon med ribavirin. Majoriteten av pasientene i disse kliniske studiene ble behandlet i ett år. Alle pasientene ble i tillegg fulgt opp i ytterligere 6 måneder etter at behandlingen var avsluttet for å bestemme vedvarende virologisk respons. Vedvarende virologisk responsfrekvens for gruppene som ble behandlet i ett år med IntronA alene eller i kombinasjon med ribavirin (fra to studier) er vist i **Tabell 3**.

Ved behandling av kronisk hepatitt C hos naive pasienter ble effekten av IntronA minst doblet ved samtidig administrering av IntronA og ribavirin. Det er kjent at HCV-genotype og utgangsverdien av virusmengde er prognostiske faktorer som påvirker responsfrekvensen. Den økte responsfrekvensen ved kombinasjon av IntronA + ribavirin, sammenlignet med IntronA alene, er opprettholdt i alle subgrupper. Den relative fordelingen ved kombinasjonsbehandling med IntronA + ribavirin er spesielt signifikant i den subgruppen av pasienter som er vanskeligst å behandle (genotype 1 og høy virusmengden) (**Tabell 3**).

I disse studiene ble responsfrekvensene økt ved compliance. Uavhengig av genotype, hadde pasienter som fikk IntronA i kombinasjon med ribavirin og tok ≥ 80 % av sin behandling, en høyere vedvarende respons 6 måneder etter ett års behandling enn de som tok < 80 % av sin behandling (56 % vs. 32 % i studie C/I98-580).

Tabell 3 Vedvarende virologisk responsfrekvens med IntronA + ribavirin (ett år med behandling) med hensyn på genotype og virusmengde			
HCV-genotype	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C/I98-580
Alle genotyper	16 %	41 %	47 %
Genotype 1	9 %	29 %	33 %
Genotype 1 ≤ 2 millioner kopier/ml	25 %	33 %	45 %
Genotype 1 > 2 millioner kopier/ml	3 %	27 %	29 %
Genotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MIE 3 ganger i uken)

I/R IntronA (3 MIE 3 ganger i uken) + ribavirin (1000/1200 mg/dag)

Pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon

To studier er blitt utført hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon. I begge studiene var det samlet mindre sannsynlig med respons for pasienter som fikk IntronA pluss ribavirin enn for pasienter som fikk pegylert interferon alfa-2b med ribavirin. Behandlingsresponsen i begge disse studiene er presentert i **Tabell 4**. Studie 1 (RIBAVIC, P01017) var en randomisert multisenterstudie som inkluderte 412 tidligere ubehandlede voksne pasienter med kronisk hepatitt C som samtidig var infisert med HIV. Pasienter ble randomisert til å få enten pegylert interferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg/uke) pluss ribavirin (800 mg/dag) eller IntronA (3 MIE TIW) pluss ribavirin (800 mg/dag) i 48 uker med en oppfølgingsperiode på 6 måneder. Studie 2 (P02080) var en randomisert enkeltcenterstudie som inkluderte 95 tidligere ubehandlede voksne pasienter med kronisk hepatitt C som samtidig var infisert med HIV. Pasienter ble randomisert til å få enten pegylert interferon alfa-2b (100 eller 150 mikrogram/uke, basert på vekt) pluss ribavirin (800-1200 mg/dag, basert på vekt) eller IntronA (3 MIE TIW) pluss ribavirin (800-1200 mg/dag, basert på vekt). Behandlingsvarigheten var 48 uker med en oppfølgingsperiode på 6 måneder, unntatt for pasienter infisert med genotype 2 eller 3 og virusmengde < 800 000 IE/ml (Amplicor), som ble behandlet i 24 uker med en 6 måneders oppfølgingsperiode.

Tabell 4 Vedvarende virologisk respons basert på genotype etter IntronA i kombinasjon med ribavirin versus pegylert interferon alfa-2b i kombinasjon med ribavirin hos pasienter med samtidig HCV- og HIV-infeksjon.						
	Studie 1 ¹			Studie 2 ²		
	pegylert interferon alfa-2b (1,5 mikrog/k g/ uke) + ribavirin (800 mg)	IntronA (3 MIE TIW) + ribavirin (800 mg)	p-verdi ^a	pegylert interferon alfa-2b (100 eller 150 ^c mikrog/uke) + ribavirin (800–1200 mg) ^d	IntronA (3 MIE TIW) + ribavirin (800–1200 mg) ^d	p-verdi ^b
Alle	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIE = millioner internasjonale enheter, TIW = tre ganger i uken.

a: p-verdi basert på Cochran-Mantel Haenszel Chi square-test.

b: p-verdi basert på chi-square-test.

c: pasienter < 75 kg fikk 100 mikrogram/uke pegylert interferon alfa-2b og pasienter ≥ 75 kg fikk 150 mikrogram/uke pegylert interferon alfa-2b.

d: ribavirindose var 800 mg for pasienter < 60 kg, 1000 mg for pasienter 60–75 kg, og 1200 mg for pasienter > 75 kg.

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

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

Pasienter med residiv

Totalt 345 interferon alfa-residiverende pasienter ble behandlet i to kliniske studier med IntronA monoterapi eller i kombinasjon med ribavirin. Hos disse pasientene ga tillegg av ribavirin til IntronA en økning på så mye som 10 ganger effekten av IntronA brukt alene ved behandling av kronisk hepatitt C (48,6 % vs. 4,7 %). Denne forsterkningen av effekt inkluderte reduksjon av serum HCV (< 100 kopier/ml ved PCR), forbedring av leverinflammasjon og normalisering av ALAT og var opprettholdt ved måling 6 måneder etter avsluttet behandling.

Effektdata over lengre tid

I en stor studie ble 1071 pasienter inkludert etter behandling i en tidligere studie med ikke-pegylert interferon alfa-2b eller ikke-pegylert interferon alfa-2b/ribavirin, for å evaluere varigheten av vedvarende virologisk respons og for å vurdere effekten av fortsatt viral negativitet på kliniske resultater. 462 pasienter fullførte minst 5 år av langtidsoppfølging og kun 12 av 492 vedvarende respondere fikk tilbakefall i løpet av denne studien.

Kaplan-Meier-estimatet for fortsatt vedvarende respons over 5 år for alle pasienter er 97 % med et 95 % konfidensintervall [95 %, 99 %].

Vedvarende virologisk respons etter behandling av kronisk HCV med ikke-pegylert interferon alfa-2b (med eller uten ribavirin) resulterer i langvarig fravær av viruset hvilket medfører sanering av den hepatiske infeksjonen og klinisk "helbredelse" av kronisk HCV. Dette utelukker imidlertid ikke forekomsten av hepatiske tilfeller hos pasienter med cirrhose (inklusive hepatokarsinom).

Kronisk hepatitt C i barne- og ungdomspopulasjon

Tre kliniske studier er utført hos barn og ungdom; to med standard interferon og ribavirin og en med pegylert interferon og ribavirin. Det var lavere sannsynlighet for respons hos pasienter som fikk IntronA pluss ribavirin sammenlignet med hos pasienter som fikk pegylert interferon alfa-2b og ribavirin.

Barn og ungdom fra 3 til 16 år med kompensert kronisk hepatitt C og detekterbart HCV-RNA (målt ved et sentralt laboratorium med en forskningsbasert RT-PCR analyse) ble inkludert i to multisenterundersøkelser, og fikk IntronA 3 MIE/m² 3 ganger per uke pluss ribavirin 15 mg/kg per dag i ett år, etterfulgt av 6 måneders oppfølging etter behandlingsslutt. Totalt 118 pasienter ble inkludert: 57 % gutter, 80 % kaukasere og 78 % genotype 1, 64 % ≤ 12 år. Studiepopulasjonen besto hovedsakelig av barn med mild til moderat hepatitt C. I de to multisenterstudiene var vedvarende virologiske responsrater hos barn og ungdom tilsvarende ratene hos voksne. På grunn av mangel på data i de to multisenterstudiene hos barn med alvorlig progresjon av sykdommen og potensiale for bivirkninger, må nytte/risiko ved kombinasjonen av ribavirin og interferon alfa-2b vurderes nøye i denne populasjonen (se pkt. 4.1. 4.4 og 4.8).

Studieresultater er oppsummert i **Tabell 5**.

Tabell 5	Vedvarende virologisk respons hos tidligere ubehandlede barn og ungdom
	IntronA 3 MIE/m² 3 ganger i uken + ribavirin 15 mg/kg/dag
Total respons ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Genotype 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotype 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

*Antall (%) pasienter

^a Definert som HCV-RNA under nedre deteksjonsgrense til en forskningsbasert RT-PCR-analyse ved behandlingsslutt og under oppfølgingsperioden.

Effektdata over lengre tid

En femårig langtids-, observasjons- og oppfølgingsstudie inkluderte 97 barn med kronisk hepatitt C etter behandling i multisenterstudiene med standard interferon. 70 % (68/97) av alle inkluderte pasienter fullførte denne studien hvorav 75 % (42/56) var vedvarende respondere. Hensikten med studien var å årlig evaluere varigheten av vedvarende virologisk respons (SVR) og vurdere effekten av fortsatt viral negativitet på kliniske resultater hos pasienter som var vedvarende respondere 24 uker etter den 48 uker lange behandlingen med interferon alfa-2b og ribavirin. Alle utenom ett av barna forble vedvarende virologiske respondere under langtidsoppfølging etter fullført behandling med interferon alfa-2b og ribavirin. Kaplan-Meier-estimatet for fortsatt vedvarende respons over 5 år er 98 % [95 % KI: 95 %, 100 %] for barn behandlet med interferon alfa-2b og ribavirin. I tillegg beholdt 98 % (51/52) av de med normale ALAT-nivåer ved oppfølgingsuke 24 sine normale ALAT-nivåer ved siste besøk.

SVR etter behandling av kronisk HCV med ikke-pegylert interferon alfa-2b med ribavirin, resulterte i langtids fjerning av viruset, fjerning av den hepatiske infeksjonen og klinisk "helbredelse" av kronisk HCV. Dette utelukker imidlertid ikke forekomsten av hepatiske hendelser hos pasienter med cirrhose (inkludert hepatokarcinom).

Resultater fra kliniske studier utført med pegylert interferon alfa-2b og ribavirin

I en multisenterstudie ble barn og ungdom fra 3 til 17 år med kompensert kronisk hepatitt C og detekterbar HCV-RNA behandlet med peginterferon alfa-2b 60 mikrogram/m² en gang ukentlig pluss ribavirin 15 mg/kg per dag i 24 eller 48 uker, basert på HCV-genotype og virusmengde ved utgangspunktet. Alle pasientene skulle følges i 24 uker etter behandlingsslutt. Totalt 107 pasienter fikk behandling, derav 52 % jenter, 89 % kaukasere, 67 % med HCV-genotype 1 og 63 % < 12 år. Studiepopulasjonen besto hovedsakelig av barn med mild til moderat hepatitt C. På grunn av manglende data hos barn med alvorlig progresjon av sykdommen og potensialet for bivirkninger, må nytte/risiko ved kombinasjonen av peginterferon alfa-2b med ribavirin vurderes nøye i denne populasjonen (se pkt. 4.4 i SPCene til peginterferon alfa-2b og ribavirin). Studieresultatene er oppsummert i **Tabell 6**.

Tabell 6 Vedvarende virologiske responsrater ($n^{a,b}$ (%)) hos tidligere ubehandlede barn og ungdom etter genotype og behandlingsvarighet – Alle pasienter $n = 107$		
	24 uker	48 uker
Alle Genotyper	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotype 1	-	38/72 (53 %)
Genotype 2	14/15 (93 %)	-
Genotype 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotype 4	-	4/5 (80 %)

a: Behandlingsrespons ble definert som ikke-detekterbar HCV-RNA 24 uker etter behandling, nederste deteksjonsgrense = 125 IE/ml.

b: n = antall respondere / antall pasienter med en gitt genotype og bestemt behandlingsvarighet.

c: Pasienter med genotype 3 og lav virusmengde (< 600 000 IE/ml) ble behandlet i 24 uker, mens de med genotype 3 og høy virusmengde (\geq 600 000 IE/ml) ble behandlet i 48 uker.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til IntronA ble studert i friske frivillige personer etter en enkel dose på 5 millioner IE/m² eller 10 millioner IE/m² gitt subkutan og dels 5 millioner IE/m² gitt intramuskulært og som en 30 minutters intravenøs infusjon. De gjennomsnittlige serum interferonkonsentrasjonene etter subkutan og intramuskulær injeksjon var sammenlignbare. C_{max} ble oppnådd tre til 12 timer etter den lave dosen, og seks til åtte timer etter den høye dosen. Halveringstiden for eliminering etter interferoninjeksjonene var respektive ca. to til tre timer og seks til syv timer. Serumnivåene var under den detekterbare grensen, henholdsvis 16 og 24 timer etter injeksjon. Både subkutan og intramuskulær administrasjon resulterte i biotilgjengelighet på over 100 %.

Etter intravenøs administrasjon nådde seruminterferonnivåene sin maksimalkonsentrasjon (135-273 IE/ml) ved slutten av infusjonen og sank senere raskere enn etter subkutan eller intramuskulær administrasjon og kunne ikke detekteres fire timer etter infusjonen. Halveringstiden for eliminering var cirka to timer.

Urinkonsentrasjonen av interferon var under deteksjonsgrensen for alle de tre administrasjonsrutene.

Analyser av interferonnøytraliserende faktorer ble utført i serumprøver til pasienter som fikk IntronA i kliniske utprøvinger monitorert av Schering-Plough. Interferonnøytraliserende faktorer er antistoffer som nøytraliserer den antivirale aktiviteten av interferon. Klinisk insidens av nøytraliserende faktorer utviklet hos systemisk behandlede cancerpasienter er 2,9 % og 6,2 % hos kroniske hepatittpasienter. De detekterbare titrene er lave i de fleste tilfeller og har ikke regelmessig vært assosiert med tap av respons eller noe annet autoimmunt fenomen. Hos hepatittpasienter ble tap av respons ikke registrert, antagelig på grunn av de lave titrene.

Barne- og ungdomspopulasjon

Flerdose farmakokinetiske egenskaper for IntronA injeksjon og ribavirin kapsler hos barn og ungdom mellom 5 og 16 år med kronisk hepatitt C er oppsummert i **Tabell 7**. Farmakokinetikken til IntronA og ribavirin (dosenormalisert) er tilsvarende hos voksne pasienter og barn eller ungdom.

Tabell 7 Gjennomsnittlige (% variasjonskoeffisient) flerdosefarmakokinetiske parametre for IntronA og ribavirinkapsler administrert til barn eller ungdom med kronisk hepatitt C		
PARAMETER	Ribavirin 15 mg/kg/dag fordelt på 2 doser (n = 17)	IntronA 3 MIE/m ² 3 ganger per uke (n = 54)
T _{max} (time)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Tilsynelatende clearance l/time/kg	0,27 (27)	Ikke undersøkt

*AUC₁₂ (ng.time/ml) for ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IE.time/ml) for IntronA

Overføring til sædvæsken

Overføring av ribavirin til sæd er studert. Ribavirinkonsentrasjon i sædvæske er tilnærmet dobbelt så høy som i serum. Systemisk eksponering av ribavirin hos en kvinnelig partner etter samleie med en behandlet pasient, er beregnet og holder seg ekstremt lav, sammenlignet med terapeutisk plasmakonsentrasjon av ribavirin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Selv om interferon generelt anses for å være artsspesifikt, er toksikologiske studier gjennomført. Injeksjoner med humant rekombinant interferon alfa-2b i opptil 3 måneder, har ikke vist tegn til toksisitet hos mus, rotter og kaniner. Daglig dosering av cynomolgus aper med 20 x 10⁶ IE/kg/dag i 3 måneder ga ingen merkbar toksisitet. Toksisitet ble vist hos aper som ble gitt 100 x 10⁶ IE/kg/dag i 3 måneder.

I studier med interferon hos ikke-humane primater ble en unormal menstruasjonssyklus observert (se pkt. 4.4).

Resultater fra reproduksjonsstudier i dyr tyder på at rekombinant interferon alfa-2b ikke var teratogent hos rotter eller kaniner. Det hadde heller ikke skadelig effekt på graviditet, fosterutvikling eller reproduksjonsevne hos avkommet til de behandlede rottene. Interferon alfa-2b har vist seg å ha abortfremkallende effekter hos *Macaca mulatta* (rhesusaper) ved 90 og 180 ganger den anbefalte intramuskulære eller subkutane dosen på 2 millioner IE/m². Aborter ble observert i alle dosegrupper (7.5 millioner, 15 millioner og 30 millioner IE/kg) og var statistisk signifikant sammenlignet med kontrollgrupper i de middelshøye og høye dosegruppene (tilsvarende 90 og 180 ganger den anbefalte intramuskulære og subkutane dose på 2 millioner IE/m²). Høye doser av andre former av alfa- og betainterferon har vist å gi doserelaterte anovulatoriske og abortfremkallende effekter på rhesusaper.

Mutagenisitetstudier med interferon alfa-2b viste ingen uønskede hendelser.

IntronA pluss ribavirin

Ingen studier er gjennomført med juvenile dyr for å undersøke effekter av behandling med interferon alfa-2b på vekst, utvikling, seksuell modning og adferd. Prekliniske juvenile toksisitetsresultater har vist en liten doserelatert reduksjon i total vekst hos neonatale rotter som fikk ribavirin (se pkt. 5.3 i SPCen til Rebetol dersom IntronA skal gis i kombinasjon med ribavirin).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Dinatriumfosfat, vannfritt
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat

Natriumedetat
Natriumklorid
M-kresol
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter åpning av hetteglasset: Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist for 28 dager ved 2 °C – 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspkt. kan produktet, etter åpning, oppbevares i maksimalt 28 dager ved 2 °C – 8 °C. Andre oppbevaringstider og oppbevaringsbetingelser under bruk er brukerens ansvar. Innenfor holdbarhetsdatoen kan man ved transport oppbevare oppløsningen ved høyst 25 °C i en periode på opptil syv dager før den brukes. IntronA kan settes tilbake i kjøleskapet når som helst under denne syv dagersperioden. Dersom produktet ikke brukes i løpet av syv dagersperioden, kan det ikke settes tilbake i kjøleskap for en ny oppbevaringsperiode, men må destrueres.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser for dette legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

2,5 ml oppløsning (tilsvarende 25 millioner IE) i et hetteglass (type I-glass) til flergangsbruk, med en propp (halobutylgummi) med en forsegling (aluminium) med et overtrekk (polypropylen).

IntronA leveres som:

- Pakning med 1 hetteglass
- Pakning med 1 hetteglass, 6 injeksjonssprøyter på 1 ml, 6 kanyler og 12 renseservietter
- Pakning med 1 hetteglass, 6 injeksjonssprøyter på 1 ml med påfestet kanyle og kanylebeskyttelse og 12 renseservietter
- Pakning med 1 hetteglass, 6 injeksjonssprøyter på 1 ml med påfestet kanyle og 12 renseservietter
- Pakning med 2 hetteglass
- Pakning med 2 hetteglass, 12 injeksjonssprøyter på 1 ml, 12 kanyler og 24 renseservietter
- Pakning med 2 hetteglass, 12 injeksjonssprøyter på 1 ml med påfestet kanyle og kanylebeskyttelse og 24 renseservietter
- Pakning med 2 hetteglass, 12 injeksjonssprøyter på 1 ml med påfestet kanyle og 24 renseservietter
- Pakning med 12 hetteglass
- Pakning med 12 hetteglass, 72 injeksjonssprøyter på 1 ml, 72 kanyler og 144 renseservietter
- Pakning med 12 hetteglass, 72 injeksjonssprøyter på 1 ml med påfestet kanyle og kanylebeskyttelse og 144 renseservietter
- Pakning med 12 hetteglass, 72 injeksjonssprøyter på 1 ml med påfestet kanyle og 144 renseservietter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke alle doseringsformer og styrker passer for alle indikasjoner. Vær vennlig å kontrollere at det velges en passende doseringsform og styrke.

IntronA, injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning, kan injiseres direkte etter at den aktuelle dosen er dradd ut fra hetteglasset med en steril injeksjonssprøyte.

Detaljert instruksjon for subkutan bruk av produktet er gitt i pakningsvedlegget (se "Hvordan man selv injiserer IntronA").

Tilberedning av IntronA til intravenøs infusjon: Infusjonen skal tilberedes umiddelbart før bruk. Valgfri størrelse på hetteglasset kan brukes for å måle den aktuelle dosen. Den endelige dosen av interferon i natriumkloridoppløsning må imidlertid ikke være mindre enn 0,3 millioner IE/ml. Den aktuelle dosen av IntronA dras ut av hetteglasset(-ene) og tilsettes til 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning for injeksjon i en PVC-pose eller glassflaske og gis i løpet av 20 minutter.

Ingen andre legemidler skal gis samtidig med IntronA.

Som for alle parenterale preparater skal den ferdig tilberedte oppløsningen med IntronA, injeksjonsvæske eller infusjonsvæske, oppløsning, inspiseres visuelt med tanke på partikler og misfarging før administrasjon. Oppløsningen skal være klar og fargeløs.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

MT-dato for første gang: 9. mars 2000
Dato for siste fornyelse: 9. mars 2010

10. OPPDATERINGSDATO

20. desember 2019

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret <http://www.ema.europa.eu/>