

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viraferon 1 милион IU/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон от праха съдържа 1 милион IU интерферон алфа-2b (*interferon alfa-2b*), получен от *E. coli* по рекомбинантна ДНК технология.

След разтварянето, в 1 ml от разтвора се съдържат 1 милион IU интерферон алфа-2b.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Бял до кремаво оцветен прах.

Бистър и безцветен разтворител.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хроничен хепатит В: Лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит В, свързан с данни за хепатит В вирусна репликация (наличие на HBV ДНК и HBeAg), повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ) и хистологично доказано чернодробно възпаление и/или фиброза.

Хроничен хепатит С:

Възрастни пациенти:

Viraferon е показан за лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит С с повишени трансаминази, без данни за чернодробна декомпенсация, в чийто серум се открива HCV РНК или анти-HCV (вж. точка 4.4).

Най-удачният начин за приложение на Viraferon при това показание е в комбинация с рибавирин.

Деца и юноши:

Viraferon е предназначен за приложение в комбинация с рибавирин за лечение на деца и юноши над 3-годишна възраст с хроничен хепатит С, нелекувани преди това, без чернодробна декомпенсация, в чийто серум се открива HCV РНК. Решението за започване на лечение трябва да се взема за всеки случай поотделно, като в съображение се взимат данните за прогресия на болестта като чернодробно възпаление и фиброза, както и прогностичните фактори за отговор на лечението, HCV генотип и вирусен товар. Очакваната полза от лечението трябва да се съпостави с данните за безопасността, получени при клинични проучвания при деца (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва от лекар с опит в лечението на съответното заболяване.

Не всички препарати Viraferon (поради различната доза интерферон алфа-2b и различната му концентрация) са подходящи за всички показания. Моля, уверете се, че сте избрали подходящия препарат.

Ако по време на лечението с Viraferon се развият нежелани лекарствени реакции, без значение от показанието за лечение, коригирайте дозата или временно спрете лечението до отзвучаване на нежеланите реакции. Ако след възстановяване на лечението в подходяща доза проявите на непоносимост започнат да персистират или рецидивират, или ако болестта показва белези на прогресия, лечението с Viraferon трябва да се прекрати. По преценка на лекаря, пациентът може сам да си инжектира лекарството при лечение в поддържащи дози, прилагани подкожно.

Хроничен хепатит В: Препоръчителната доза е от 5 до 10 милиона IU, приложени подкожно три пъти седмично (през ден) в продължение на 4 до 6 месеца.

Прилаганата доза трябва да се намали наполовина, ако се развият хематологични отклонения (левкоцити $< 1\,500/\text{mm}^3$, гранулоцити $< 1\,000/\text{mm}^3$, тромбоцити $< 100\,000/\text{mm}^3$). В случай на развитие на тежка левкопения ($< 1\,200/\text{mm}^3$), тежка неутропения ($< 750/\text{mm}^3$) или тежка тромбоцитопения ($< 70\,000/\text{mm}^3$), лечението трябва да се спре.

При всички пациенти, при които след 3 до 4 месеца лечение (в максималната толерирана доза) не се установи понижение на серумните нива на HBV ДНК, лечението с Viraferon трябва да се спре.

Хроничен хепатит С: При възрастни пациенти Viraferon се прилага подкожно в доза 3 милиона IU три пъти седмично (през ден), без значение дали се прилага като монотерапия или в комбинация с рибавирин.

Деца над 3 години и юноши: Интерферон алфа-2b се прилага подкожно в доза $3\text{ MIU}/\text{m}^2$ три пъти седмично (през ден) в комбинация с рибавирин капсули или перорален разтвор, два пъти дневно (сутрин и вечер) с храна.

(За дозировката на рибавирин капсули и препоръките за корекция на дозата при комбинираната терапия виж КХП на рибавирин капсули. За деца, чието телесно тегло е $< 47\text{ kg}$ или които не могат да преглъщат капсулите, виж КХП на рибавирин перорален разтвор).

Пациенти с рецидив (възрастни):

Viraferon се прилага в комбинация с рибавирин.

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 6-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с Viraferon в комбинация с рибавирин да бъде 6 месеца.

Нелекувани пациенти:

Възрастни: Ефикасността на Viraferon се повишава, когато се прилага в комбинация с рибавирин. Viraferon трябва да се прилага като монотерапия основно в случаи на непоносимост или наличие на противопоказания за лечение с рибавирин.

Viraferon в комбинация с рибавирин:

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 12-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с Viraferon в комбинация с рибавирин да бъде поне 6 месеца.

При пациенти, негативни за HCV РНК на шестия месец, заразени с HCV генотип 1 (определен преди започване на лечението) и с висок вирусен товар преди започване на лечението, то трябва да продължи още 6 месеца (т.е. до обща продължителност 12 месеца).

В съображение при преценката за продължаване на терапията до общо 12 месеца трябва да се взимат и други неблагоприятни прогностични фактори (възраст > 40 години, мъжки пол, мостова фиброза).

По време на клиничните проучвания при пациентите, при които не е постигнат вирусологичен отговор след 6-месечно лечение (HCV РНК под долната граница на откриване), не се постига и траен вирусологичен отговор (HCV РНК под долната граница на откриване шест месеца след края на лечението).

Монотерапия с Viraferon:

Оптималната продължителност на монотерапията с Viraferon не е установена с точност, но се препоръчва лечението да продължава между 12 и 18 месеца.

Препоръчва се поне 3- до 4-месечна продължителност на монотерапията с Viraferon, след което да се изследва HCV РНК. При пациентите, в серума на които не се открива HCV РНК, лечението трябва да се продължи.

Деца и юноши: Ефикасността и безопасността на Viraferon в комбинация с рибавирин са проучени при деца и юноши, нелекувани преди това за хроничен хепатит С.

Генотип 1: Препоръчителната продължителност на лечението е една година. При пациенти, при които на дванадесетата седмица не е постигнат вирусологичен отговор, е малко вероятно да се постигне траен вирусологичен отговор (негативна прогностична стойност 96 %).

Вирусологичният отговор се дефинира като неоткриваема HCV РНК на дванадесетата седмица. При тези пациенти лечението трябва да се прекрати.

Генотип 2/3: Препоръчителната продължителност на лечението е 24 седмици.

Вирусологичният отговор след едногодишно лечение и шестмесечно проследяване беше 36 % за генотип 1 и 81 % за генотип 2/3/4.

Viraferon може да се прилага както чрез стъклени, така и чрез пластмасови спринцовки за еднократна употреба.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, напр. неовладяна застойна сърдечна недостатъчност, пресен инфаркт на миокарда, тежка аритмия.
- Тежко нарушение на бъбречната или чернодробната функция, включително и такова, предизвикано от метастази.
- Епилепсия и/или нарушени функции на централната нервна система (ЦНС) (вж. точка 4.4).
- Хроничен хепатит с декомпенсирала чернодробна цироза.
- Хроничен хепатит при пациенти, които са или са били на лечение с имunosупресори с изключение на пациентите, при които е спряно краткосрочно лечение с кортикостероиди.
- Автоимунен хепатит или анамнеза за автоимунно заболяване, имunosупресирани пациенти след трансплантация.
- Предшестващо заболяване на щитовидната жлеза, което не може да бъде овладяно със стандартно лечение.

Деца и юноши:

- Анамнеза за тежко психично заболяване, особено за тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство.

Комбинирано лечение с рибавирин: Ако ще се провежда комбинирано лечение с интерферон алфа-2b и рибавирин при пациент с хроничен хепатит С, направете справка и с КХП на рибавирин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За всички пациенти:

Психични нарушения и нарушения от страна на централната нервна система (ЦНС): Тежки нежелани реакции от страна на ЦНС, в частност депресия, суицидни мисли и опити за самоубийство, са наблюдавани при някои пациенти по време на лечение с Viraferon, както и по време на шестмесечния период на проследяване след края на лечението. Съобщенията за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на шестмесечния период на проследяване са по-чести при деца и юноши, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, в сравнение с тези при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастни, при деца и юноши се срещат и други психични нежелани реакции (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност). Другите наблюдавани нежелани реакции от страна на ЦНС като агресивно поведение (понякога насочено към други хора), объркване и нарушение на съзнанието, са били наблюдавани при лечение с алфа интерферони. Пациентите трябва да бъдат следени стриктно за признаци и симптоми на психични нарушения. Ако се развият подобни симптоми, лекуващият лекар трябва да има предвид, че те могат да станат сериозни и трябва да се обсъди необходимостта от подходящо лечение. Ако психичните нарушения персистират или се влошават, или ако пациентът развие суицидни мисли, се препоръчва лечението с Viraferon да се спре, а пациентът да остане под строг контрол, като при нужда се започне подходящо психиатрично лечение.

Пациенти със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова:

Ако при възрастен пациент със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова се прецени, че се налага лечение с интерферон алфа-2b, то трябва да се започне само след подходящо индивидуализирано уточняване и лечение на психичното заболяване. Употребата на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3).

При лечение с Viraferon рядко са наблюдавани остри реакции на свръхчувствителност към интерферон алфа-2b (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия). Ако се развие подобна реакция, приложението на Viraferon трябва да се спре и да се започне подходящо лечение. Преходните обриви не налагат спиране на лечението.

Умерено тежките и тежките нежелани реакции могат да налагат корекция на дозата при конкретния пациент, или, в някои случаи, прекратяване на лечението с Viraferon. Всички пациенти, които в хода на лечението с Viraferon развият нарушения на чернодробната функция, трябва да бъдат поставени под стриктен контрол и, ако признаците и симптомите прогресират, лечението трябва да се спре.

По време на лечението с Viraferon или до два дни след края му може да се развие хипотония, която да налага поддържащо лечение.

Пациентите на лечение с Viraferon трябва да приемат достатъчно течности, понеже са наблюдавани случаи на хипотония поради дехидратация. В някои случаи може да са необходими венозни вливания.

Повишената температура може да бъде свързана с грипоподобния синдром, за какъвто се съобщава често по време на лечението с интерферон, но трябва да се изключат и други причини за персистираща висока температура.

Viraferon трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с инвалидизиращи заболявания, например при болни с анамнеза за белодробни заболявания (като хронична обструктивна белодробна болест) или захарен диабет със склонност към кетоацидоза. С повишено внимание трябва да се прилага и при пациенти с нарушения на коагулацията (напр. тромбоза, белодробна тромбоемболия) или тежка миелосупресия.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с Viraferon, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали

летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.5). При всеки пациент, при когото се развият повишена температура, кашлица, диспнея или други симптоми от страна на дихателната система, трябва да се направи рентгенография на гръдния кош. Ако на рентгенографията се виждат белодробни инфилтрати или ако има данни за нарушения в белодробната функция, пациентът трябва да бъде проследяван стриктно и, ако е необходимо, лечението с интерферон алфа трябва да бъде спряно. Макар подобни съобщения да са по-чести при пациенти с хроничен хепатит С, такива има и при пациенти с онкологични заболявания, лекувани с интерферон алфа. Навременното спиране на лечението с интерферон алфа и лечението с кортикостероиди изглежда водят до бързо отзвучаване на нежеланите реакции от страна на дихателната система.

Има редки съобщения за нежелани реакции от страна на очите (вж. точка 4.8), включително кръвоизлив в ретината, оток на ретината и оклузия на централната ретинна артерия или венозна оклузия след лечение с интерферон алфа. При всички пациенти преди лечението трябва да се прави очен преглед. При всеки пациент, който в хода на лечението с Viraferon съобщи за промяна на зрителната острота или зрителното поле, както и за други симптоми от страна на очите, трябва да се направи обстоен очен преглед. Особено при пациентите със заболявания, които могат да доведат до развитие на ретинопатия, например захарен диабет или хипертония, се препоръчват редовни очни прегледи по време на лечението с Viraferon. При пациенти, при които се развият заболявания на очите, или се влошат съществуващи такива, трябва да се обсъди спиране на лечението с Viraferon.

При някои пациенти, обикновено в напреднала възраст и лекувани с високи дози, са наблюдавани сопор и кома, включително и с енцефалопатия. Тези нежелани реакции обикновено са обратими, но при някои пациенти възстановяването е продължило до три седмици. Макар и много рядко, при лечение с високи дози Viraferon са наблюдавани гърчове.

Възрастните пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или аритмии, при които е необходимо лечение с Viraferon, трябва да са под строг контрол. Препоръчва се при пациентите с предшестващо сърдечно заболяване и/или рак в напреднал стадий, преди започване на лечението и в хода на лечението да се прави ЕКГ. Аритмиите (главно суправентрикуларните) обикновено се повлияват от стандартна терапия, но може да налагат спиране на лечението с Viraferon. Няма данни за деца и юноши с анамнеза за сърдечни заболявания.

Наблюдавани са хипертриглицеридемия и влошаване на съществуваща хипертриглицеридемия. Поради тази причина се препоръчва контрол на нивата на липидите.

Поради съобщенията за обостряне на съпътстващи псориазис и саркоидоза в резултат на лечението с алфа интерферон, приложението на Viraferon при пациенти с псориазис или саркоидоза се препоръчва само тогава, когато потенциалната полза надвишава потенциалния риск.

Предварителните данни показват, че лечението с интерферон алфа може да е свързано с повишена честота на отхвърляне на трансплантиран бъбрек. Има съобщения и за отхвърляне на трансплантиран черен дроб.

Има съобщения за поява на автоантитела и развитие на автоимунни заболявания по време на лечение с интерферон алфа. Пациентите, предразположени към развитие на автоимунни заболявания, може да са с повишен риск. Пациентите с признаци или симптоми, характерни за автоимунни заболявания, трябва да бъдат внимателно преценени, а съотношението полза/риск от продължаване на лечението с интерферон – преразгледано (вж. също точка 4.4 Монотерапия при хроничен хепатит С (отклонения от страна на щитовидната жлеза) и точка 4.8). При пациенти с хроничен хепатит С, лекувани с интерферон, има съобщения за случаи на синдром на Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Синдромът представлява грануломатозно

възпалително заболяване, което засяга очите, слуховия апарат, менингите и кожата. При съмнение за синдром на VKN, антивирусното лечение трябва да бъде преустановено и да се назначи кортикостероидна терапия (вж. точка 4.8).

При пациенти с хроничен хепатит С, при които се установи удължаване на показателите за кръвосъсирване, лечението с Viraferon трябва да се спре, защото това може да е белег на чернодробна декомпенсация.

При пациенти, на които редовно/често се влива човешки албумин, трябва да се прецени необходимостта от подходящи ваксинации (срещу хепатит А и хепатит В).

Стандартните мерки за предотвратяване на инфекции, пренасяни чрез продукти, получени от човешка кръв или плазма включват внимателен подбор на донорите, скрининг на всеки донор и на плазмените пулове за специфични маркери и прилагане на подходящи производствени стъпки за инактивиране/отстраняване на вирусите. Въпреки това, при приложение на продукти, получени от човешка кръв или плазма възможността за пренасяне на инфекциозен причинител не може да се изключи напълно. Това се отнася и за непознати или нови вируси и други патогени.

Няма данни за пренасяне на вируси с албумин, произведен по утвърдени процеси според спецификациите на Европейската Фармакопея.

Препоръчва се винаги, когато на пациент се прилага Viraferon, името и партидният номер на продукта да се записват, за да се поддържа връзка между пациента и партидата.

Хроничен хепатит С:

Комбинирана терапия с рибавирин: Ако при пациенти с хроничен хепатит С предстои комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин, консултирайте се и с КХП на рибавирин.

Преди включването в проучванията за хроничен хепатит С на всички пациенти е правена чернодробна биопсия, но в определени случаи (напр. пациенти с генотип 2 и 3) е възможно започване на лечение и без хистологично потвърждение. Консултирайте се с утвърдените към момента препоръки дали преди започване на лечението е необходимо да се прави чернодробна биопсия.

Монотерапия: Макар и рядко, при възрастни пациенти, лекувани с Viraferon за хроничен хепатит С, се развиват нарушения на функцията на щитовидната жлеза – както хипотиреозидизъм, така и хипертиреозидизъм. В клиничните проучвания на лечение с Viraferon общо 2,8 % от пациентите са развили нарушения на функцията на щитовидната жлеза. Тези нарушения са се поддавали на контрол чрез стандартна терапия. Механизмът, по който Viraferon променя тиреоидния статус, все още не е известен. Преди започване на лечение на хроничен хепатит С с Viraferon трябва да се изследва нивото на тиреостимулиращия хормон (TSH). При установяването на каквото и да е нарушение на функцията на щитовидната жлеза, то трябва да се лекува чрез стандартна терапия. Лечението с Viraferon може да се започне, ако нивото на TSH може да поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Ако по време на лечението с Viraferon при някой пациент се развият симптоми, характерни за нарушена функция на щитовидната жлеза, изследвайте нивото на TSH. Ако се установи нарушена функция на щитовидната жлеза, лечението с Viraferon може да се продължи само ако TSH може да се поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Спирането на лечението с Viraferon не води до възстановяване на нормалното функциониране на щитовидната жлеза (вж. също Деца и юноши, контрол на функцията на щитовидната жлеза).

Допълнителен контрол при деца и юноши

Контрол на функцията на щитовидната жлеза: При приблизително 12 % от децата, лекувани с интерферон алфа-2b и рибавирин, е установено повишаване на TSH. При други 4 % е установено преходното му понижаване под долната граница на нормата. Преди започване на

лечението с Viraferon трябва да се изследва TSH и, ако се установи отклонение, трябва да се започне стандартна терапия. Лечението с Viraferon може да се започне, ако с помощта на лекарства е възможно поддържането на TSH в границите на нормата. По време на лечението с интерферон алфа-2b и рибавирин са наблюдавани отклонения във функциите на щитовидната жлеза. Ако се установят такива, трябва да се направи пълно изследване на тиреоидния статус на пациента и да се започне съответното лечение. Децата и юношите трябва да се проследяват на всеки 3 месеца за белези на щитовидна патология (напр. чрез TSH).

Растеж и развитие: По време на едногодишния курс на лечение е наблюдавано изоставане в темпа на растеж (средно с 9 %) и изоставане в темпа на наддаване на тегло (средно с 13 %). По време на 6-месечния период на проследяване е наблюдавано възстановяване на темповете. Въпреки това, въз основа на данните от продължителен период на проследяване, при 12 от 84-те деца (14 %) е установено изоставане с > 15 % на темпа на растеж, като при 5 от децата (6 %) изоставането е било > 30 %, макар да са били без лечение повече от 1 година. Освен това, предклиничните данни за токсичност при юноши показват леко, дозо-зависимо забавяне на темпа на растеж при новородени плъхове, при които е прилаган рибавирин (вж. точка 5.3). Следователно съотношението риск/полза от съвместното приложение на интерферон алфа-2b и рибавирин при малки деца трябва да се прецени внимателно преди започване на лечение. Лекарите се съветват да следят растежа на деца, които са на лечение с рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b. Няма данни за дългосрочните ефекти по отношение на растежа, развитието и на половото съзряване.

HCV/HIV коинфекция: При пациенти, които са коинфектирани с HIV и са на високоактивна антиретровирусна терапия (HAART), може да е повишен рискът от развитие на лактацидоза. При добавяне на Viraferon и рибавирин към HAART трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. КХП на рибавирин). При пациентите, лекувани с Viraferon и рибавирин, които освен това приемат и зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия. При пациенти с коинфекция с цироза в напреднал стадий, които са на HAART, може да е повишен рискът от чернодробна декомпенсация и смърт. Допълнителното лечение с алфа интерферони самостоятелно или в комбинация с рибавирин може да повиши риска при тази група пациенти.

Нарушения на зъбите и венците: При пациенти на комбинирана терапия с Viraferon и рибавирин има данни за нарушения от страна на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. Освен това сухотата в устата може да доведе до увреждане на зъбите и лигавицата на устната кухина в хода на продължителното комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин. Пациентите трябва да мият зъбите си два пъти дневно и редовно да ходят на стоматологичен преглед. В допълнение някои пациенти могат да имат повръщане. При проява на подобна реакция, трябва да бъдат посъветвани добре да изплакват устата си след повръщане.

Лабораторни изследвания:

Преди започване на лечението с Viraferon при всички пациенти трябва да се направят стандартните хематологични и биохимични изследвания (пълна кръвна картина с диференциално броене, тромбоцитен брой, електролити, чернодробни ензими, общ белтък, серумен билирубин и креатинин).

По време на лечението на хепатит В и С се препоръчва да се правят изследвания на 1, 2, 4, 8, 12 и 16 седмица, след което веднъж месечно до края на лечението.

При рязко повишаване на АЛАТ по време на лечението до стойности 2 или повече пъти над изходните, лечението с Viraferon може да се продължи, освен ако не се развият белези и симптоми на чернодробна недостатъчност. Докато АЛАТ остава повишен, на всеки две седмици трябва да се изследват АЛАТ, протромбиново време, алкална фосфатаза, албумин и билирубин.

Ефект върху фертилитета: Интерферонът може да наруши фертилитета (вж. точка 4.6 и точка 5.3).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

По време на лечение с Viraferon с повишено внимание трябва да се прилагат опиоидните, сънотворните и седативните препарати.

Няма подробни проучвания за взаимодействията между Viraferon и други лекарствени продукти. При едновременно приложение на Viraferon и миелосупресивни препарати трябва да се подхожда с повишено внимание.

Интерфероните могат да окажат влияние върху окислителните метаболитни процеси. Това трябва да се има предвид при съвместно приложение на лекарствени продукти, които се метаболизират по този път като например ксантиновите производни теофилин и аминофиллин. При лечение с ксантинови производни трябва да се следят серумните нива на теофилина и при нужда дозата му да се коригира.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с Viraferon, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

(Ако Viraferon се прилага съвместно с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, консултирайте се с КХП на рибавирин).

4.6 Бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението. Viraferon трябва да бъде прилаган с повишено внимание при фертилни мъже. При жени, лекувани с човешки левкоцитен интерферон, има съобщения за понижени серумни нива на естрадиол и прогестерон.

Няма достатъчно данни за употребата на интерферон алфа-2b при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Viraferon може да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Не е известно дали компонентите на този лекарствен продукт се излъчват в майчиното мляко. Поради потенциалния риск от нежелани реакции при кърмачета, преди започване на лечението кърменето трябва да се спре.

Комбинирана терапия с рибавирин: Рибавирин причинява тежки малформации на новороденото, ако се приема по време на бременност. Рибавирин е противопоказан по време на бременност. Жени, които са на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, както и партньорките на мъже, които са на такова лечение, трябва да взимат всички възможни мерки за предотвратяване на забременяване. Жените с детероден потенциал и техните партньори трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 4 месеца след лечението. Пациентите мъже и техните партньорки трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 7 месеца след лечението (вж. КХП на рибавирин).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

На пациентите трябва да се съобщи, че по време на лечението с Viraferon може да се почувстват отпадналост, сънени или объркани, поради което се препоръчва да избягват шофирането и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При приложение на Viraferon в комбинация с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, се консултирайте с КХП на рибавирин за дължащите се на рибавирин нежелани лекарствени реакции.

В клиничните проучвания, проведени при широк спектър от показания и дози (от 6 MIU/m²/седмично за косматоклетъчна левкемия до 100 MIU/m²/седмично за меланом), нежеланите лекарствени реакции, за които има най-много съобщения, са били фебрилитет, отпадналост, главоболие и миалгии. Фебрилитет и отпадналост са наблюдавани често до 72 часа след прекъсване или спиране на лечението.

В клинични проучвания, проведени при популация с хепатит С, пациентите са били лекувани с монотерапия с Viraferon или с Viraferon в комбинация с рибавирин в продължение на една година. Всички пациенти в тези проучвания са получавали 3 MIU Viraferon три пъти седмично. В **Таблица 1** са представени по честота съобщенията за нежелани реакции (свързани с лечението), наблюдавани в клинични проучвания при нелекувани преди това пациенти, подложени на терапия за период от една година. В общия случай нежеланите реакции са били леки до умерено тежки. Нежеланите реакции, представени в **Таблица 1**, се базират на опита от клинични проучвания и пост-маркетинговите наблюдения. В рамките на системно-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); и с неизвестна честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания или при постмаркетингово наблюдение на пациенти, лекувани с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести: Редки:	Фарингити*, вирусни инфекции* Бронхити, синусити, херпес симплекс (резистентен), ринити Пневмония ^s
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Левкопения Тромбоцитопения, лимфаденопатия, лимфопения Апластична анемия Аплазия на червения кръвен ред, идиопатична тромбоцитопенична пурпура, тромбоцитна тромбоцитопенична пурпура
Нарушения на имунната система^s Много редки: С неизвестна честота:	Саркоидоза, екзацербация на саркоидоза Системен лупус еритематозес, васкулити, ревматоиден артрит (новопоявил се или влошаване на вече съществуващ), синдром на Vogt-Koyanagi-Harada, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария, бронхоспазм, анафилаксия ^s
Нарушения на ендокринната система Чести: Много редки:	Хипотиреоидизъм ^s , хипертиреоидизъм ^s Диабет, влошаване на съществуващ диабет
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести:	Анорексия Хипокалциемия, дехидратация, хиперурикемия, жажда

Много редки:	Хипергликемия, хипертриглицеридемия [§] , повишен апетит
Психични нарушения[§] Много чести: Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Депресия, безсъние, безпокойство, емоционална лабилност*, тревога, нервност Объркване, нарушения на съня, понижено либидо Суицидни мисли Самоубийство, опити за самоубийство, агресивно поведение (понякога насочено към околните), психоза, включително халюцинации Промяна в психическото състояние [§]
Нарушения на нервната система[§] Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Виене на свят, главоболие, нарушения на концентрацията, сухота в устата Тремор, парестезии, хипоестезия, мигрена, флъш, сомнолентност, променен вкус Мозъчен кръвоизлив, мозъчно-съдова исхемия, гърчове, нарушено съзнание, енцефалопатия, невропатия, полиневропатия Мононевропатии, кома [§]
Нарушения на очите Много чести: Чести: Редки:	Замъглено виждане Конюнктивит, нарушения на зрението, нарушения на слъзните жлези, болка в очите Кръвоизливи в ретината [§] , ретинопатии (включително оток на макулата), ретинална артериална или венозна оклузия [§] , неврит на зрителен нерв, оток на папилата, намалена зрителна острота или намалено зрително поле, дегенерация на ретината [§]
Нарушения на ухото и лабиринта Чести: Много редки:	Вертиго, тинитус Загуба на слух, нарушение на слуха
Сърдечни нарушения Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Палпитации, тахикардия Кардиомиопатия Инфаркт на миокарда, миокардна исхемия Аритмия
Съдови нарушения Чести: Много редки:	Хипертония Периферни исхемии, хипотония [§]
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Много чести: Чести: Много редки:	Диспнея*, кашлица* Епистаксис, нарушения на дишането, назална конгестия, ринорея, суха кашлица Белодробни инфилтрати [§] , пневмонити [§]
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Гадене/повръщане, болка в корема, диария, стоматит, диспепсия Улцерозен стоматит, болка в дясно подребрие, глосит, гингивит, констипация, кашави изпражнения Панкреатит, исхемичен колит, улцерозен колит, кървене от венците Нарушения от страна на периодонциума БДУ, нарушения от страна на зъбите БДУ [§]

Хепато-билиарни нарушения Чести: Много редки:	Хепатомегалия Хепатотоксичност, (включително и с летален изход)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Алопеция, пруритус*, суха кожа*, обриви*, повишено потене Псориазис (новопоявил се или влошаване на съществуващ) [§] , макуло-папулозен обрив, еритематозен обрив, екзема, еритем, нарушения на кожата Синдром на Stevens Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Миалгия, артралгия, мускулно-скелетни болки Артрити Рабдомиолиза, миозит, крампи на краката, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести: Много редки:	Повишена честота на уриниране Бъбречна недостатъчност, нефрозен синдром
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	Аменорея, болки в гърдите, дисменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести: Много редки:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране*, отпадналост, втрисане, фебрилитет [§] , грипозни симптоми [§] , астения, раздразнителност, болка в гръдния кош, неразположение Болка на мястото на инжектиране Некроза на мястото на инжектиране, отоци по лицето
Изследвания Много чести:	Понижение на теллото

* Тези реакции са били чести само при монотерапия с Viraferon

[§] Вижте точка 4.4

За тези нежелани реакции също се съобщава и при монотерапия с Viraferon.

Сърдечносъдовите (СС) нежелани реакции, в частност аритмиите, изглежда са свързани най-вече с предшестващи сърдечносъдови заболявания и предшестваща терапия с кардиотоксични препарати (вж. точка 4.4). Има редки съобщения за кардиомиопатия без данни за предшестващо сърдечно заболяване, която може да е обратима след спиране на лечението с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

При лечение с интерферон алфа има съобщения за голям брой автоимунни и имунно-медиирани нарушения, включително нарушения на функцията на щитовидната жлеза, системен лупус еритематозес, ревматоиден артрит (нов или влошаване на съществуващ), идиопатична и тромботична тромбоцитопенична пурпура, васкулити, невропатии, включително мононевропатии (вж. точка 4.4).

Най-честите клинично значими отклонения на лабораторните изследвания, проявяващи се при дози над 10 милиона IU дневно, включват понижаване на гранулоцитния и левкоцитния брой;

понижение на хемоглобина и тромбоцитите; повишаване на алкалната фосфатаза, LDH, серумния креатинин и серумния уреен азот. При някои пациенти, които не са били болни от хепатит, е установено повишаване на стойностите на АЛАТ/АСАТ (СГПТ/СГОТ); такова е наблюдавано и при някои пациенти с хроничен хепатит В, като това повишаване е съвпадало с изчезването на вирусната ДНК.

За безопасността по отношение на трансмисивни инфекции вижте точка 4.4.

Педиатрична популация

Деца и юноши – хроничен хепатит С

При клинично проучване за лечение на 118 деца и юноши на възраст от 3 до 16 години, при 6 % се е наложило прекратяване на терапията поради нежелани реакции. Най-общо, профилът на нежеланите реакции в ограничената популация деца, която беше проучена, беше сходен с този при възрастни, макар да съществува и специфичен за деца проблем – по време на лечението е наблюдавано инхибиране на растежа, изразено в намаление на ръста (средно понижение на темпа на растеж с 9 %) и на теглото (средно понижение на темпа на наддаване на тегло с 13 %) (вж. точка 4.4). Освен това при деца има по-чести съобщения за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на 6-месечния период на проследяване, отколкото при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастните, при децата и юношите също са наблюдавани и други психични нарушения (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност) (вж. точка 4.4). В допълнение при деца и юноши по-често, отколкото при възрастни, са наблюдавани нарушения на мястото на инжектиране, фебрилитет, анорексия, повръщане и емоционална лабилност. Корекция на дозата е била необходима при 30 % от пациентите, най-често заради анемия и неутропения.

Нежеланите реакции, изброени в **Таблица 2**, са въз основа на опита от клинични проучвания при педиатрични популации.

В рамките на системо-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$) и чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2. Нежелани реакции, за които има много чести и чести съобщения при клинични проучвания при педиатрични пациенти Много чести ($\geq 1/10$) - Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести:	Вирусна инфекция, фарингит Гъбична инфекция, бактериална инфекция, белодробна инфекция, среден отит, зъбен абсцес, херпес симплекс, инфекция на пикочните пътища, вагинит, гастроентерит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи) Чести:	Неоплазми (неопределени)
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести:	Анемия, неутропения Тромбоцитопения, лимфаденопатия
Нарушения на	

ендокринната система Много чести: Чести:	Хипотиреоидизъм [§] Хипертиреоидизъм [§] , вирилизъм
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести:	Анорексия Хипертриглицеридемия [§] , хиперурикемия, повишен апетит
Психични нарушения[§] Много чести: Чести:	Депресия, емоционална лабилност, безсъние Суицидни мисли, агресивни реакции, объркване, поведенчески разстройства, възбуда, сомнамбулизъм, безпокойство, нервност, нарушения на съня, ярки сънища, апатия
Нарушения на нервната система[§] Много чести: Чести:	Главоболие, замаяване Хиперкинезия, тремор, дисфония, парестези, хипоестезия, хиперестезия, нарушена концентрация, сомнолентност
Нарушения на очите Чести:	Конюнктивит, болка в очите, абнормно зрение, нарушение на слъзните жлези
Съдови нарушения Чести:	Болест на Raynaud, флъш, бледност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Чести:	Диспнея, тахипнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, назално дразнене, ринорея, кихане
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести:	Диария, повръщане, гадене, болка в корема Язви в устата, улцерозен стоматит, стоматит, болка в дясно подребрне, диспепсия, глосит, гастроезофагеален рефлукс, ректално нарушение, стомашно-чревно нарушение, констипация, кашави изпражнения, зъбобол, нарушение на зъбите
Хепато-билиарни нарушения Чести:	Нарушения на чернодробната функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести:	Алоpecia, обрив Реакции на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, екзема, акне, нарушения на кожата, нарушения на ноктите, обезцветяване на кожата, пруритус, суха кожа, еритем, хематоми, повишено потене
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан Много чести:	Артралгия, миалгия, мускулно-скелетни болки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести:	Енуреза, микционни нарушения, инконтиненция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	<u>Момичета</u> : аменорея, менорагия, менструални нарушения,

	вагинални нарушения Момчета: болка в тестисите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакции на мястото на инжектиране, умора, тръпки, фебрилитет [§] , грипозни симптоми [§] , неразположение, раздразнителност
Чести:	Болка в гръдния кош, астения, едем, болка в мястото на инжектиране
Изследвания	
Много чести:	Забавяне на темпа на растеж (изоставане на ръст и/или тегло спрямо възрастта) [§]
Наранявания и отравяния	
Чести:	Кожни лацерации

[§] Вижте точка 4.4

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране с остра клинична изява. Все пак, както и при предозиране на всяко друго фармакологично активно вещество, се препоръчва симптоматично лечение с чест контрол на жизнените показатели и наблюдение на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, цитокини и имуномодулатори, интерферони, интерферон алфа-2b, АТС код: L03A B05

Viraferon е стерил, стабилен препарат, съдържащ високо пречистен интерферон алфа-2b, произведен по рекомбинантна ДНК технология. Рекомбинантният интерферон алфа-2b е водоразтворим с молекулна маса приблизително 19 300 далтона. Получава се от щам *E. coli*, в който е интегриран генетично получен плазмиден хибрид, включващ гена за продуцирания от човешки левкоцити интерферон алфа-2b.

Активността на Viraferon се изразява в международни единици (IU), като 1 mg от рекомбинантният интерферон алфа-2b съответства на $2,6 \times 10^8$ IU. Международните единици се определят чрез сравнение на активността на рекомбинантният интерферон алфа-2b с активността на международния референтен препарат от интерферон от човешки левкоцити, утвърден от Световната Здравна Организация.

Интерфероните са група малки белтъчни молекули с молекулна маса приблизително между 15 000 и 21 000 далтона. Те се продуцират и секретират от клетките в отговор на вирусни инфекции или стимулация от различни синтетични и биологични агенти. Известни са три основни класа интерферони: алфа, бета и гама. Самите три основни класа не са хомогенни и се състоят от по няколко различни вида интерферони. Известни са над 14 генетично различни вида човешки алфа интерферони. Viraferon се класифицира като рекомбинантен интерферон алфа-2b.

На клетъчно ниво интерфероните осъществяват функциите си, като се свързват със специфичен рецептор на клетъчната повърхност. Човешкият рецептор за интерферон, изолиран от човешка лимфобластоидна клетъчна линия (Daudi), изглежда е силно асиметричен протеин. Той показва селективност по отношение на човешки интерферони, но не и по отношение на миши

интерферони, което говори за видова специфичност. Проучвания с други видове интерферони също показват видова специфичност. Някои видове маймуни обаче – например макак резус, са податливи на фармакодинамична стимулация с човешки интерферон тип 1.

Резултатите от няколко проучвания говорят, че веднъж свързан към клетъчната мембрана, интерферонът отключва поредица от вътреклетъчни събития, които включват индукцията на определени ензими. Смята се, че този процес, поне донякъде, е отговорен за различните клетъчни ефекти на интерфероните, включително инхибирането на вирусната репликация в инфектираните клетки, подтискането на клетъчната пролиферация, имуномодулирането в насока повишаване на фагоцитарната активност на макрофагите и засилването на специфичната цитотоксичност на лимфоцитите спрямо таргетните клетки. Всеки един от тези ефекти може да допринася за терапевтичния ефект на интерфероните.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b проявява антипролиферативен ефект при проучвания както при животински и човешки клетъчни култури, така и при ксенотрансплантация на човешки тумори на животни. *In vitro* е доказана значителна имуномодулаторна активност.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b инхибира вирусната репликация *in vitro* и *in vivo*. Макар точният механизъм на противовирусното действие на интерферон алфа-2b да е неизвестен, изглежда, че той променя метаболизма на клетката-гостоприемник. Това води до инхибиране на вирусната репликация или, в случай на настъпване на репликация, води до неспособност на вирионите да напуснат клетката.

Хроничен хепатит В:

Клиничният опит към момента с пациенти, лекувани в продължение на 4 до 6 месеца с интерферон алфа-2b показва, че лечението може да доведе до изчезване на HBV ДНК от серума. Наблюдавано е и подобрене в чернодробната хистология. При възрастни пациенти, при които е постигнато негативиране на HBeAg и HBV ДНК, се наблюдава значително намаление на заболяемостта и смъртността.

Деца с хроничен активен хепатит В бяха лекувани с интерферон алфа-2b (6 MIU/m² 3 пъти седмично в продължение на 6 месеца). Поради методологичен недостатък, ефикасността на лечението не може да се оцени. Освен това при децата, лекувани с интерферон алфа-2b, се наблюдава забавяне на темпа на растеж, а в някои случаи се развива и депресия.

Хроничен хепатит С:

При възрастни пациенти, лекувани с интерферон в комбинация с рибавирин, траен отговор се постига в 47 %. По-висока ефикасност е отчетена от комбинираното лечение с ПЕГ-интерферон и рибавирин (траен отговор 61 %, постигнат в проучване при нелекувани пациенти, при доза на рибавирин > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Възрастни пациенти: Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин е бил обект на проучване в четири рандомизирани фаза III проучвания при 2 552 нелекувани преди това с интерферон пациенти с хроничен хепатит С. В проучванията е била сравнявана ефикасността на монотерапията с Viraferon с комбинираната терапия с рибавирин. Ефикасността е била преценявана по трайния вирусологичен отговор на шестия месец след края на лечението. Подходящи за включване в проучванията са били пациенти с хроничен хепатит С, потвърден чрез доказване на HCV РНК с полимеразна верижна реакция (PCR) (> 100 копия/ml), чернодробна биопсия, показваща хистологично хроничен хепатит без друга причина за такъв, и повишен серумен АЛАТ.

Viraferon е прилаган в доза 3 MIU 3 пъти седмично под формата на монотерапия или в комбинация с рибавирин. При по-голяма част от пациентите в тези клинични проучвания лечението е продължило една година. Всички пациенти са били проследявани в продължение на 6 месеца след края на лечението за определяне на трайния вирусологичен отговор. Процентите на траен вирусологичен отговор в групите, лекувани в продължение на една година

с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин (в две проучвания), са показани в **Таблица 3**.

Комбинираното лечение с Viraferon и рибавирин при нелекувани преди това пациенти с хроничен хепатит С е повишило ефикасността на Viraferon поне два пъти. HCV генотипът и изходният вирусен товар са прогностични фактори, за които е известно, че имат отношение към отговора. Във всички подгрупи комбинираното лечение с Viraferon и рибавирин е с по-висока ефикасност в сравнение с монотерапията с Viraferon. Относителната полза от комбинираната терапия с Viraferon и рибавирин е особено голяма в най-трудно поддаващите се на лечение подгрупи пациенти (инфектираните с генотип 1 и тези с висок вирусен товар) (**Таблица 3**).

В тези проучвания добрият комплаенс е довел до по-добър отговор. Без значение с какъв генотип са били инфектирани, при пациентите на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, получили ≥ 80 % от лекарствата си, траен вирусологичен отговор на шестия месец след едногодишния курс на лечение е постигнат в по-висок процент в сравнение с пациентите, приели < 80 % от лекарствата си (56 % срещу 32 % в проучване C/I98-580).

Таблица 3. Траен вирусологичен отговор при пациенти, лекувани с Viraferon + рибавирин (едногодишен курс) според генотипа и вирусния товар			
HCV генотип	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Всички генотипове	16 %	41 %	47 %
Генотип 1	9 %	29 %	33 %
Генотип 1 ≤ 2 милиона копия/ml	25 %	33 %	45 %
Генотип 1 > 2 милиона копия/ml	3 %	27 %	29 %
Генотип 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU 3 пъти седмично)

I/R Viraferon (3 MIU 3 пъти седмично) + рибавирин (1 000/1 200 mg/дневно)

Пациенти с HCV/HIV коинфекция

При пациенти с HIV/HCV коинфекция са проведени две клинични изпитвания. Като цяло в двете изпитвания пациентите, получавали Viraferon плюс рибавирин, са показали по-незадоволителен отговор в сравнение с пациентите, получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b и рибавирин. Отговорът на лечението в двете клинични изпитвания е представен в **Таблица 4**. Изпитване 1 (RIBAVIC; P01017) е рандомизирано многоцентрово изпитване, в което са били включени 412 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 μ g/kg/седмично) плюс рибавирин (800 mg/дневно), или Viraferon (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800 mg/дневно) в продължение на 48 седмици, с период на проследяване 6 месеца. Изпитване 2 (P02080) е рандомизирано едноцентрово клинично изпитване, в което са били включени 95 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или ПЕГ-интерферон алфа-2b (100 или 150 μ g/седмично – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло), или Viraferon (3 MIU три пъти седмично)

плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло). Продължителността на терапевтичния курс е била 48 седмици с период на проследяване 6 месеца, с изключение на пациентите, инфектирани с генотипове 2 или 3 и вирусен товар < 800 000 IU/ml (Amplicor), при които терапевтичният курс е бил 24 седмици с период на проследяване 6 месеца.

Таблица 4 Траен вирусологичен отговор според генотипа след лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV/HIV коинфекция						
	Изпитване 1¹			Изпитване 2²		
	ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмично) + рибавирин (800 mg/дневно)	Viraferon (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800 mg/дневно)	р-стойност ^a	ПЕГ-интерферон алфа-2b (100 или 150 ^c µg/седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/дневно) ^d	Viraferon (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/дневно) ^d	р-стойност ^b
Всички	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Генотип 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Генотип 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = милиона международни единици;

a: р-стойност, изчислена с χ^2 -теста по Cochran-Mantel Haenszel

b: р-стойност, изчислена с χ^2 -теста

c: пациентите с телесно тегло < 75 kg са получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b 100 µg/седмично, а пациентите с телесно тегло ≥ 75 kg са получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b 150 µg/седмично.

d: дозировката на рибавирин е била 800 mg за пациенти с телесно тегло < 60 kg, 1 000 mg за пациенти с телесно тегло 60-75 kg и 1 200 mg за пациенти с телесно тегло > 75 kg.

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

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

Пациенти с рецидив: В две клинични проучвания с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин са били лекувани общо 345 пациенти с рецидив след лечение с интерферон алфа-2b. При тези пациенти добавянето на рибавирин към лечението с Viraferon е повишило до 10 пъти ефикасността на лечението на хроничния хепатит С в сравнение с монотерапията с Viraferon (48,6 % срещу 4,7 %). Това повишаване на ефикасността включва изчезването на HCV РНК от серума (< 100 копия/ml чрез PCR), подобрене на чернодробното възпаление и нормализиране на АЛТ, като изследванията на шестия месец след края на лечението са показали траен отговор.

Данни за дългосрочна ефикасност

1 071 пациенти след предшествашо лечение с не-пегилиран интерферон алфа-2b самостоятелно или в комбинация с рибавирин са били включени в голямо проучване, чиято цел е била да се оцени продължителността на трайния вирусологичен отговор и ефекта от продължителния вирусологичен отговор върху клиничния резултат. При 462 пациенти е било осъществено поне 5-годишно проследяване, като по време на проучването заболяването е рецидивирало само при 12 от общо 492 трайно отговорили пациенти.

Според анализа по Каплан-Майер очакваният траен отговор за период от 5 години за всички пациенти е 97 % с интервал на доверителност (CI) 95 % (95 %, 99 %).

Трайният вирусологичен отговор след лечение на хроничен хепатит С с не-пегилиран интерферон алфа-2b (със или без рибавирин) води до дълготрайно изчистване от вируса, което

позволява възстановяване на черния дроб от инфекцията и клинично „оздравяване” от хроничния вирусен хепатит С. Все пак, това не изключва развитието на чернодробни проблеми при пациенти с оформена чернодробна цироза (включително и развитието на хепатоцелуларен карцином).

Клинични проучвания при деца с хроничен хепатит С:

В две многоцентрови проучвания са били включени деца и юноши на възраст от 3 до 16 години с компенсирани хроничен хепатит С и HCV РНК, доказана чрез RT-PCR (изследвана в централна лаборатория с PCR анализ в реално време, Real Time PCR за научни цели), като са лекувани с Viraferon 3 MIU/m² три пъти седмично и рибавирин 15 mg/kg дневно в продължение на 1 година, с период на проследяване 6 месеца след края на лечението. Общо 118 пациенти са били включени: 57 % момчета, 80 % от кавказката раса, 78 % инфектирани с генотип 1, 64 % ≤ 12-годишна възраст. Основната част от включените пациенти са били с лек до умерено тежък хепатит С. Трайният вирусологичен отговор при деца и юноши е сходен с този при възрастни. Поради липсата на данни при деца с напреднала болест, както и риска от нежелани лекарствени реакции, в тази група пациенти съотношението полза/риск от комбинираното лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b трябва да се оцени внимателно (вж. точки 4.1, 4.4 и 4.8).

Резултатите от проучването са обобщени в **Таблица 5**.

Таблица 5. Вирусологичен отговор при нелекувани преди това педиатрични пациенти	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 пъти седмично + рибавирин 15 mg/kg/дневно
Общ отговор ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Генотип 1 (n=92)	33 (36 %)*
Генотип 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Брой (%) пациенти

1. Дефиниран като HCV РНК под границата на откриване с RT-PCR за научни цели в края на лечението и по време на периода на проследяване

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на Viraferon беше проучена при здрави доброволци след приложение на еднократна доза от 5 милиона IU/m² или 10 милиона IU подкожно, 5 милиона IU/m² интрамускулно или като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Средните серумни концентрации на интерферон след подкожно и интрамускулно приложение бяха сравними. C_{max} се постигаше три до дванадесет часа след приложение на по-ниската доза и 6 до 8 часа след приложение на по-високата доза. Периодите на полуживот на интерферон бяха съответно два до три часа и шест до седем часа. Серумните му нива бяха под откриваемите стойности съответно 16 и 24 часа след инжектирането. Както при подкожното, така и при интрамускулното приложение, бионаличността беше над 100 %.

След интравенозно приложение пиковите серумни нива (135 до 273 IU/ml) се постигаха в края на инфузията, след което спадаха малко по-бързо, отколкото след подкожно или интрамускулно приложение на лекарствения препарат, като 4 часа след края на инфузията серумните нива спадаха под откриваемите стойности. Периодът на полуживот беше приблизително два часа.

Нивата на интерферон в урината бяха под откриваемите стойности и при трите начина на приложение.

Деца и юноши: Фармакокинетичните свойства при многократно приложение на Viraferon и рибавирин капсули при деца и юноши между 5 и 16-годишна възраст с хроничен хепатит С са обобщени в Таблица 6. Фармакокинетиката на Viraferon и рибавирин (отнесена към дозата) е сходна при възрастни и деца и юноши.

Таблица 6. Средни (%CV) фармакокинетични параметри при многократно приложение на Viraferon и рибавирин капсули при деца и юноши с хроничен хепатит С		
Параметър	Рибавирин 15 mg/kg/дневно, разделен на 2 приема (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 пъти седмично (n = 54)
T _{max} (часове)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Тотален телесен клирънс l/h/kg	0,27 (27)	Не е изследван

*AUC₁₂ (ng.h/ml) за рибавирин; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) за Viraferon

Серумни проби от пациенти, лекувани с Viraferon в мониториран от Schering-Plough клинични проучвания, бяха обработени с интерферон-неутрализиращи фактори.

Интерферон-неутрализиращите фактори представлява антитела, които неутрализират противовирусната активност на интерферона. Клиничната честота на развитие на неутрализиращи фактори при раково болни пациенти на системно лечение е 2,9 %, а при пациенти с хроничен хепатит С е 6,2 %. В почти всички случаи титърът им нисък и обикновено не се свързва с липса на отговор или други автоимунни феномени. При пациенти с хепатит не беше отбелязана липса на отговор в резултат на наличието им – очевидно поради ниския титър.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Макар да се смята, че интерфероните са видово специфични, при животни са провеждани проучвания за токсичност. Инжектирането на човешки рекомбинантен интерферон алфа-2b в продължение на до 3 месеца не е показало токсичност при мишки, плъхове и зайци. Ежедневното инжектиране на 20 милиона IU/kg интерферон на макаци циномолтус не е довело до развитие на забележими прояви на токсичност. Прояви на токсичност бяха наблюдавани при маймуни, инжектирани със 100 милиона IU/kg/дневно в продължение на три месеца.

При проучвания на интерферон върху не-човекоподобни примати са наблюдавани нарушения на менструалния цикъл (вж. точка 4.4).

Изследванията за репродуктивна токсичност при животни показват, че рекомбинантният интерферон алфа-2b няма тератогенен ефект при плъхове и зайци, нито оказва влияние върху бременността, развитието на плода и репродуктивния капацитет на поколението на изследваните плъхове. Интерферон алфа-2b повишава честотата на абортите при *Macaca mulatta* (макак резус) при 90 и 180 пъти по-високи дози от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m². Аборти са наблюдавани във всички групи (7,5 милиона, 15 милиона и 30 милиона IU/kg), като са били статистически по-чести в сравнение с контролите в групите на средни и високи дози (съответстващи на дози 90 и 180 пъти по-високи от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m²). Известно е, че приложението на високи дози от други форми на интерферон алфа и интерферон бета при макак резус води ановулация и повишена честота на абортите.

При изследванията за мутагенен потенциал на интерферон алфа-2b не е установен такъв.

Не са правени изследвания при млади животни за определяне на въздействието на лечението с интерферон алфа-2b върху растежа, развитието, половото съзряване и поведенческите реакции (Вж. точка 4.4 и кратка характеристика на Rebetol, ако Viraferon следва да се прилага в комбинация с рибавирин).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Глицин,
Динатриев фосфат, безводен,
Натриев дихидроген фосфат монохидрат,
Разтвор на човешки албумин.

Разтворител: вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

След разтваряне: Препоръчва се разтворът да се употреби веднага. Все пак е доказано е, че остава химически и физически стабилен в продължение на 24 часа при температура 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (от 2°C до 8°C).

Да не се замразява.

В рамките на срока на годност, с цел транспортиране и/или улесняване на амбулаторното приложение, неразтвореният препарат може да се съхранява при температура 25°C или по-ниска в продължение на максимум четири седмици преди употребата му. Ако не бъде разтворен през този 4-седмичен период, не може да бъде върнат за съхранение в хладилник и трябва да бъде изхвърлен.

6.5 Данни за опаковката

24 mg прах (съответстващи на 1 MIU) във флакон (тип I, стъклен), с гумена запушалка (бутилова) и обкатка (алуминиева) с капачка (полипропиленова) и 1 ml вода за инжекции в ампула (тип I, стъклена) с 1 спринцовка, 2 инжекционни игли и 1 марля за почистване.

Опаковка от 1 флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Не всички препарати Viraferon (поради различната доза интерферон алфа-2b и различната му концентрация) са подходящи за всички показания. Моля, уверете се, че сте избрали подходящия препарат.

Разтваряне на Viraferon прах за инжекционен разтвор за парентерално приложение: Viraferon се доставя като прах за инжекционен разтвор в концентрация 1 милион IU/ml, еднодозов флакон.

Флаконите трябва да бъдат разтваряни с 1 ml вода за инжекции. Разтворът е изотоничен и е предназначен за парентерално приложение.

При приготвяне на разтвора трябва да се вземат предпазни мерки за предотвратяване на микробна контаминация на разтвора (виж листовката за пациента).

Като използвате стерилна спринцовка и инжекционна игла, инжектирайте 1 ml вода за инжекции във флакона Viraferon. Внимателно го разклатете, за да улесните пълното разтваряне на праха. След това необходимата доза може да бъде изтеглена със стерилна спринцовка и инжектирана.

Както с всички лекарствени продукти за парентерално приложение, преди да инжектирате продукта, огледайте дали разтворът не съдържа частици или не е мътен. Готовият разтвор трябва да е бистър и безцветен.

Подробни инструкции за подкожното инжектиране на продукта са дадени в листовката за пациента (вж. „Как да си инжектирате Viraferon”)

След изтегляне на необходимата доза, неизползваният продукт трябва да се изхвърли.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/128/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 9 март 2000 г.
Дата на последно подновяване: 23 май 2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viraferon 3 милиона IU/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон от праха съдържа 3 милиона IU интерферон алфа-2b (*interferon alfa-2b*), получен от *E. coli* по рекомбинантна ДНК технология.

След разтварянето, в 1 ml от разтвора се съдържат 3 милиона IU интерферон алфа-2b.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Бял до кремаво оцветен прах.

Бистър и безцветен разтворител.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хроничен хепатит В: Лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит В, свързан с данни за хепатит В вирусна репликация (наличие на HBV ДНК и HBeAg), повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ) и хистологично доказано чернодробно възпаление и/или фиброза.

Хроничен хепатит С:

Възрастни пациенти:

Viraferon е показан за лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит С с повишени трансаминази, без данни за чернодробна декомпенсация, в чийто серум се открива HCV РНК или анти-HCV (вж. точка 4.4).

Най-удачният начин за приложение на Viraferon при това показание е в комбинация с рибавирин.

Деца и юноши:

Viraferon е предназначен за приложение в комбинация с рибавирин за лечение на деца и юноши над 3-годишна възраст с хроничен хепатит С, нелекувани преди това, без чернодробна декомпенсация, в чийто серум се открива HCV РНК. Решението за започване на лечение трябва да се взема за всеки случай поотделно, като в съображение се взимат данните за прогресия на болестта като чернодробно възпаление и фиброза, както и прогностичните фактори за отговор на лечението, HCV генотип и вирусен товар. Очакваната полза от лечението трябва да се съпостави с данните за безопасността, получени при клинични проучвания при деца (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва от лекар с опит в лечението на съответното заболяване.

Не всички препарати Viraferon (поради различната доза интерферон алфа-2b и различната му концентрация) са подходящи за всички показания. Моля, уверете се, че сте избрали подходящия препарат.

Ако по време на лечението с Viraferon се развият нежелани лекарствени реакции, без значение от показанието за лечение, коригирайте дозата или временно спрете лечението до отзвучаване на нежеланите реакции. Ако след възстановяване на лечението в подходяща доза проявите на непоносимост започнат да персистират или рецидивират, или ако болестта показва белези на прогресия, лечението с Viraferon трябва да се прекрати. По преценка на лекаря, пациентът може сам да си инжектира лекарството при лечение в поддържащи дози, прилагани подкожно.

Хроничен хепатит В: Препоръчителната доза е от 5 до 10 милиона IU, приложени подкожно три пъти седмично (през ден) в продължение на 4 до 6 месеца.

Прилаганата доза трябва да се намали наполовина, ако се развият хематологични отклонения (левкоцити $< 1\,500/\text{mm}^3$, гранулоцити $< 1\,000/\text{mm}^3$, тромбоцити $< 100\,000/\text{mm}^3$). В случай на развитие на тежка левкопения ($< 1\,200/\text{mm}^3$), тежка неутропения ($< 750/\text{mm}^3$) или тежка тромбоцитопения ($< 70\,000/\text{mm}^3$), лечението трябва да се спре.

При всички пациенти, при които след 3 до 4 месеца лечение (в максималната толерирана доза) не се установи понижение на серумните нива на HBV ДНК, лечението с Viraferon трябва да се спре.

Хроничен хепатит С: При възрастни пациенти Viraferon се прилага подкожно в доза 3 милиона IU три пъти седмично (през ден), без значение дали се прилага като монотерапия или в комбинация с рибавирин.

Деца над 3 години и юноши: Интерферон алфа-2b се прилага подкожно в доза $3\text{ MIU}/\text{m}^2$ три пъти седмично (през ден) в комбинация с рибавирин капсули или перорален разтвор, два пъти дневно (сутрин и вечер) с храна.

(За дозировката на рибавирин капсули и препоръките за корекция на дозата при комбинираната терапия виж КХП на рибавирин капсули. За деца, чието телесно тегло е $< 47\text{ kg}$ или които не могат да преглъщат капсулите, виж КХП на рибавирин перорален разтвор).

Пациенти с рецидив (възрастни):

Viraferon се прилага в комбинация с рибавирин.

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 6-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с Viraferon в комбинация с рибавирин да бъде 6 месеца.

Нелекувани пациенти:

Възрастни: Ефикасността на Viraferon се повишава, когато се прилага в комбинация с рибавирин. Viraferon трябва да се прилага като монотерапия основно в случаи на непоносимост или наличие на противопоказания за лечение с рибавирин.

Viraferon в комбинация с рибавирин:

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 12-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с Viraferon в комбинация с рибавирин да бъде поне 6 месеца.

При пациенти, негативни за HCV РНК на шестия месец, заразени с HCV генотип 1 (определен преди започване на лечението) и с висок вирусен товар преди започване на лечението, то трябва да продължи още 6 месеца (т.е. до обща продължителност 12 месеца).

В съображение при преценката за продължаване на терапията до общо 12 месеца трябва да се взимат и други неблагоприятни прогностични фактори (възраст > 40 години, мъжки пол, мостова фиброза).

По време на клиничните проучвания при пациентите, при които не е постигнат вирусологичен отговор след 6-месечно лечение (HCV РНК под долната граница на откриване), не се постига и траен вирусологичен отговор (HCV РНК под долната граница на откриване шест месеца след края на лечението).

Монотерапия с Viraferon:

Оптималната продължителност на монотерапията с Viraferon не е установена с точност, но се препоръчва лечението да продължава между 12 и 18 месеца.

Препоръчва се поне 3- до 4-месечна продължителност на монотерапията с Viraferon, след което да се изследва HCV РНК. При пациентите, в серума на които не се открива HCV РНК, лечението трябва да се продължи.

Деца и юноши: Ефикасността и безопасността на Viraferon в комбинация с рибавирин са проучени при деца и юноши, нелекувани преди това за хроничен хепатит С.

Генотип 1: Препоръчителната продължителност на лечението е една година. При пациенти, при които на дванадесетата седмица не е постигнат вирусологичен отговор, е малко вероятно да се постигне траен вирусологичен отговор (негативна прогностична стойност 96 %).

Вирусологичният отговор се дефинира като неоткриваема HCV РНК на дванадесетата седмица. При тези пациенти лечението трябва да се прекрати.

Генотип 2/3: Препоръчителната продължителност на лечението е 24 седмици.

Вирусологичният отговор след едногодишно лечение и шестмесечно проследяване беше 36 % за генотип 1 и 81 % за генотип 2/3/4.

Viraferon може да се прилага както чрез стъклени, така и чрез пластмасови спринцовки за еднократна употреба.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.
- Анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, напр. неовладяна застойна сърдечна недостатъчност, пресен инфаркт на миокарда, тежка аритмия.
- Тежко нарушение на бъбречната или чернодробната функция, включително и такова, предизвикано от метастази.
- Епилепсия и/или нарушени функции на централната нервна система (ЦНС) (вж. точка 4.4).
- Хроничен хепатит с декомпенсирала чернодробна цироза.
- Хроничен хепатит при пациенти, които са или са били на лечение с имunosупресори с изключение на пациентите, при които е спряно краткосрочно лечение с кортикостероиди.
- Автоимунен хепатит или анамнеза за автоимунно заболяване, имunosупресирани пациенти след трансплантация.
- Предшестващо заболяване на щитовидната жлеза, което не може да бъде овладяно със стандартно лечение.

Деца и юноши:

- Анамнеза за тежко психично заболяване, особено за тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство.

Комбинирано лечение с рибавирин: Ако ще се провежда комбинирано лечение с интерферон алфа-2b и рибавирин при пациент с хроничен хепатит С, направете справка и с КХП на рибавирин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За всички пациенти:

Психични нарушения и нарушения от страна на централната нервна система (ЦНС): Тежки нежелани реакции от страна на ЦНС, в частност депресия, суицидни мисли и опити за самоубийство, са наблюдавани при някои пациенти по време на лечение с Viraferon, както и по време на шестмесечния период на проследяване след края на лечението. Съобщенията за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на шестмесечния период на проследяване са по-чести при деца и юноши, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, в сравнение с тези при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастни, при деца и юноши се срещат и други психични нежелани реакции (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност). Другите наблюдавани нежелани реакции от страна на ЦНС като агресивно поведение (понякога насочено към други хора), объркване и нарушение на съзнанието, са били наблюдавани при лечение с алфа интерферони. Пациентите трябва да бъдат следени стриктно за признаци и симптоми на психични нарушения. Ако се развият подобни симптоми, лекуващият лекар трябва да има предвид, че те могат да станат сериозни и трябва да се обсъди необходимостта от подходящо лечение. Ако психичните нарушения персистират или се влошават, или ако пациентът развие суицидни мисли, се препоръчва лечението с Viraferon да се спре, а пациентът да остане под строг контрол, като при нужда се започне подходящо психиатрично лечение.

Пациенти със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова:

Ако при възрастен пациент със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова се прецени, че се налага лечение с интерферон алфа-2b, то трябва да се започне само след подходящо индивидуализирано уточняване и лечение на психичното заболяване. Употребата на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3).

При лечение с Viraferon рядко са наблюдавани остри реакции на свръхчувствителност към интерферон алфа-2b (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия). Ако се развие подобна реакция, приложението на Viraferon трябва да се спре и да се започне подходящо лечение. Преходните обриви не налагат спиране на лечението.

Умерено тежките и тежките нежелани реакции могат да налагат корекция на дозата при конкретния пациент, или, в някои случаи, прекратяване на лечението с Viraferon. Всички пациенти, които в хода на лечението с Viraferon развият нарушения на чернодробната функция, трябва да бъдат поставени под стриктен контрол и, ако признаците и симптомите прогресират, лечението трябва да се спре.

По време на лечението с Viraferon или до два дни след края му може да се развие хипотония, която да налага поддържащо лечение.

Пациентите на лечение с Viraferon трябва да приемат достатъчно течности, понеже са наблюдавани случаи на хипотония поради дехидратация. В някои случаи може да са необходими венозни вливания.

Повишената температура може да бъде свързана с грипоподобния синдром, за какъвто се съобщава често по време на лечението с интерферон, но трябва да се изключат и други причини за персистираща висока температура.

Viraferon трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с инвалидизиращи заболявания, например при болни с анамнеза за белодробни заболявания (като хронична обструктивна белодробна болест) или захарен диабет със склонност към кетоацидоза. С повишено внимание трябва да се прилага и при пациенти с нарушения на коагулацията (напр. тромбоза, белодробна тромбоемболия) или тежка миелосупресия.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с Viraferon, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали

летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.5). При всеки пациент, при когото се развият повишена температура, кашлица, диспнея или други симптоми от страна на дихателната система, трябва да се направи рентгенография на гръдния кош. Ако на рентгенографията се виждат белодробни инфилтрати или ако има данни за нарушения в белодробната функция, пациентът трябва да бъде проследяван стриктно и, ако е необходимо, лечението с интерферон алфа трябва да бъде спряно. Макар подобни съобщения да са по-чести при пациенти с хроничен хепатит С, такива има и при пациенти с онкологични заболявания, лекувани с интерферон алфа. Навременното спиране на лечението с интерферон алфа и лечението с кортикостероиди изглежда водят до бързо отзвучаване на нежеланите реакции от страна на дихателната система.

Има редки съобщения за нежелани реакции от страна на очите (вж. точка 4.8), включително кръвоизлив в ретината, оток на ретината и оклузия на централната ретинна артерия или венозна оклузия след лечение с интерферон алфа. При всички пациенти преди лечението трябва да се прави очен преглед. При всеки пациент, който в хода на лечението с Viraferon съобщи за промяна на зрителната острота или зрителното поле, както и за други симптоми от страна на очите, трябва да се направи обстоен очен преглед. Особено при пациентите със заболявания, които могат да доведат до развитие на ретинопатия, например захарен диабет или хипертония, се препоръчват редовни очни прегледи по време на лечението с Viraferon. При пациенти, при които се развият заболявания на очите, или се влошат съществуващи такива, трябва да се обсъди спиране на лечението с Viraferon.

При някои пациенти, обикновено в напреднала възраст и лекувани с високи дози, са наблюдавани сопор и кома, включително и с енцефалопатия. Тези нежелани реакции обикновено са обратими, но при някои пациенти възстановяването е продължило до три седмици. Макар и много рядко, при лечение с високи дози Viraferon са наблюдавани гърчове.

Възрастните пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или аритмии, при които е необходимо лечение с Viraferon, трябва да са под строг контрол. Препоръчва се при пациентите с предшестващо сърдечно заболяване и/или рак в напреднал стадий, преди започване на лечението и в хода на лечението да се прави ЕКГ. Аритмиите (главно суправентрикуларните) обикновено се повлияват от стандартна терапия, но може да налагат спиране на лечението с Viraferon. Няма данни за деца и юноши с анамнеза за сърдечни заболявания.

Наблюдавани са хипертриглицеридемия и влошаване на съществуваща хипертриглицеридемия. Поради тази причина се препоръчва контрол на нивата на липидите.

Поради съобщенията за обостряне на съпътстващи псориазис и саркоидоза в резултат на лечението с алфа интерферон, приложението на Viraferon при пациенти с псориазис или саркоидоза се препоръчва само тогава, когато потенциалната полза надвишава потенциалния риск.

Предварителните данни показват, че лечението с интерферон алфа може да е свързано с повишена честота на отхвърляне на трансплантиран бъбрек. Има съобщения и за отхвърляне на трансплантиран черен дроб.

Има съобщения за поява на автоантитела и развитие на автоимунни заболявания по време на лечение с интерферон алфа. Пациентите, предразположени към развитие на автоимунни заболявания, може да са с повишен риск. Пациентите с признаци или симптоми, характерни за автоимунни заболявания, трябва да бъдат внимателно преценени, а съотношението полза/риск от продължаване на лечението с интерферон – преразгледано (вж. също точка 4.4 Монотерапия при хроничен хепатит С (отклонения от страна на щитовидната жлеза) и точка 4.8). При пациенти с хроничен хепатит С, лекувани с интерферон, има съобщения за случаи на синдром на Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Синдромът представлява грануломатозно

възпалително заболяване, което засяга очите, слуховия апарат, менингите и кожата. При съмнение за синдром на VKN, антивирусното лечение трябва да бъде преустановено и да се назначи кортикостероидна терапия (вж. точка 4.8).

При пациенти с хроничен хепатит С, при които се установи удължаване на показателите за кръвосъсирване, лечението с Viraferon трябва да се спре, защото това може да е белег на чернодробна декомпенсация.

При пациенти, на които редовно/често се влива човешки албумин, трябва да се прецени необходимостта от подходящи ваксинации (срещу хепатит А и хепатит В).

Стандартните мерки за предотвратяване на инфекции, пренасяни чрез продукти, получени от човешка кръв или плазма включват внимателен подбор на донорите, скрининг на всеки донор и на плазмените пулове за специфични маркери и прилагане на подходящи производствени стъпки за инактивиране/отстраняване на вирусите. Въпреки това, при приложение на продукти, получени от човешка кръв или плазма възможността за пренасяне на инфекциозен причинител не може да се изключи напълно. Това се отнася и за непознати или нови вируси и други патогени.

Няма данни за пренасяне на вируси с албумин, произведен по утвърдени процеси според спецификациите на Европейската Фармакопея.

Препоръчва се винаги, когато на пациент се прилага Viraferon, името и партидният номер на продукта да се записват, за да се поддържа връзка между пациента и партидата.

Хроничен хепатит С:

Комбинирана терапия с рибавирин: Ако при пациенти с хроничен хепатит С предстои комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин, консултирайте се и с КХП на рибавирин.

Преди включването в проучванията за хроничен хепатит С на всички пациенти е правена чернодробна биопсия, но в определени случаи (напр. пациенти с генотип 2 и 3) е възможно започване на лечение и без хистологично потвърждение. Консултирайте се с утвърдените към момента препоръки дали преди започване на лечението е необходимо да се прави чернодробна биопсия.

Монотерапия: Макар и рядко, при възрастни пациенти, лекувани с Viraferon за хроничен хепатит С, се развиват нарушения на функцията на щитовидната жлеза – както хипотиреозидизъм, така и хипертиреозидизъм. В клиничните проучвания на лечение с Viraferon общо 2,8 % от пациентите са развили нарушения на функцията на щитовидната жлеза. Тези нарушения са се поддавали на контрол чрез стандартна терапия. Механизмът, по който Viraferon променя тиреоидния статус, все още не е известен. Преди започване на лечение на хроничен хепатит С с Viraferon трябва да се изследва нивото на тиреостимулиращия хормон (TSH). При установяването на каквото и да е нарушение на функцията на щитовидната жлеза, то трябва да се лекува чрез стандартна терапия. Лечението с Viraferon може да се започне, ако нивото на TSH може да поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Ако по време на лечението с Viraferon при някой пациент се развият симптоми, характерни за нарушена функция на щитовидната жлеза, изследвайте нивото на TSH. Ако се установи нарушена функция на щитовидната жлеза, лечението с Viraferon може да се продължи само ако TSH може да се поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Спирането на лечението с Viraferon не води до възстановяване на нормалното функциониране на щитовидната жлеза (вж. също Деца и юноши, контрол на функцията на щитовидната жлеза).

Допълнителен контрол при деца и юноши

Контрол на функцията на щитовидната жлеза: При приблизително 12 % от децата, лекувани с интерферон алфа-2b и рибавирин, е установено повишаване на TSH. При други 4 % е установено преходното му понижение под долната граница на нормата. Преди започване на

лечението с Viraferon трябва да се изследва TSH и, ако се установи отклонение, трябва да се започне стандартна терапия. Лечението с Viraferon може да се започне, ако с помощта на лекарства е възможно поддържането на TSH в границите на нормата. По време на лечението с интерферон алфа-2b и рибавирин са наблюдавани отклонения във функциите на щитовидната жлеза. Ако се установят такива, трябва да се направи пълно изследване на тиреоидния статус на пациента и да се започне съответното лечение. Децата и юношите трябва да се проследяват на всеки 3 месеца за белези на щитовидна патология (напр. чрез TSH).

Растеж и развитие: По време на едногодишния курс на лечение е наблюдавано изоставане в темпа на растеж (средно с 9 %) и изоставане в темпа на наддаване на тегло (средно с 13 %). По време на 6-месечния период на проследяване е наблюдавано възстановяване на темповете. Въпреки това, въз основа на данните от продължителен период на проследяване, при 12 от 84-те деца (14 %) е установено изоставане с > 15 % на темпа на растеж, като при 5 от децата (6 %) изоставането е било > 30 %, макар да са били без лечение повече от 1 година. Освен това, предклиничните данни за токсичност при юноши показват леко, дозо-зависимо забавяне на темпа на растеж при новородени плъхове, при които е прилаган рибавирин (вж. точка 5.3). Следователно съотношението риск/полза от съвместното приложение на интерферон алфа-2b и рибавирин при малки деца трябва да се прецени внимателно преди започване на лечение. Лекарите се съветват да следят растежа на деца, които са на лечение с рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b. Няма данни за дългосрочните ефекти по отношение на растежа, развитието и на половото съзряване.

HCV/HIV коинфекция: При пациенти, които са коинфектирани с HIV и са на високоактивна антиретровирусна терапия (HAART), може да е повишен рискът от развитие на лактацидоза. При добавяне на Viraferon и рибавирин към HAART трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. КХП на рибавирин). При пациентите, лекувани с Viraferon и рибавирин, които освен това приемат и зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия. При пациенти с коинфекция с цироза в напреднал стадий, които са на HAART, може да е повишен рискът от чернодробна декомпенсация и смърт. Допълнителното лечение с алфа интерферони самостоятелно или в комбинация с рибавирин може да повиши риска при тази група пациенти.

Нарушения на зъбите и венците: При пациенти на комбинирана терапия с Viraferon и рибавирин има данни за нарушения от страна на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. Освен това сухотата в устата може да доведе до увреждане на зъбите и лигавицата на устната кухина в хода на продължителното комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин. Пациентите трябва да мият зъбите си два пъти дневно и редовно да ходят на стоматологичен преглед. В допълнение някои пациенти могат да имат повръщане. При проява на подобна реакция, трябва да бъдат посъветвани добре да изплакват устата си след повръщане.

Лабораторни изследвания:

Преди започване на лечението с Viraferon при всички пациенти трябва да се направят стандартните хематологични и биохимични изследвания (пълна кръвна картина с диференциално броене, тромбоцитен брой, електролити, чернодробни ензими, общ белтък, серумен билирубин и креатинин).

По време на лечението на хепатит В и С се препоръчва да се правят изследвания на 1, 2, 4, 8, 12 и 16 седмица, след което веднъж месечно до края на лечението.

При рязко повишаване на АЛАТ по време на лечението до стойности 2 или повече пъти над изходните, лечението с Viraferon може да се продължи, освен ако не се развият белези и симптоми на чернодробна недостатъчност. Докато АЛАТ остава повишен, на всеки две седмици трябва да се изследват АЛАТ, протромбиново време, алкална фосфатаза, албумин и билирубин.

Ефект върху фертилитета: Интерферонът може да наруши фертилитета (вж. точка 4.6 и точка 5.3).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

По време на лечение с Viraferon с повишено внимание трябва да се прилагат опиоидните, сънотворните и седативните препарати.

Няма подробни проучвания за взаимодействията между Viraferon и други лекарствени продукти. При едновременно приложение на Viraferon и миелосупресивни препарати трябва да се подхожда с повишено внимание.

Интерфероните могат да окажат влияние върху окислителните метаболитни процеси. Това трябва да се има предвид при съвместно приложение на лекарствени продукти, които се метаболизират по този път като например ксантиновите производни теофилин и аминофиллин. При лечение с ксантинови производни трябва да се следят серумните нива на теофилина и при нужда дозата му да се коригира.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с Viraferon, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

(Ако Viraferon се прилага съвместно с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, консултирайте се с КХП на рибавирин).

4.6 Бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението. Viraferon трябва да бъде прилаган с повишено внимание при фертилни мъже. При жени, лекувани с човешки левкоцитен интерферон, има съобщения за понижени серумни нива на естрадиол и прогестерон.

Няма достатъчно данни за употребата на интерферон алфа-2b при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Viraferon може да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Не е известно дали компонентите на този лекарствен продукт се излъчват в майчиното мляко. Поради потенциалния риск от нежелани реакции при кърмачета, преди започване на лечението кърменето трябва да се спре.

Комбинирана терапия с рибавирин: Рибавирин причинява тежки малформации на новороденото, ако се приема по време на бременност. Рибавирин е противопоказан по време на бременност. Жени, които са на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, както и партньорките на мъже, които са на такова лечение, трябва да взимат всички възможни мерки за предотвратяване на забременяване. Жените с детероден потенциал и техните партньори трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 4 месеца след лечението. Пациентите мъже и техните партньорки трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 7 месеца след лечението (вж. КХП на рибавирин).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

На пациентите трябва да се съобщи, че по време на лечението с Viraferon може да се почувстват отпадналост, сънени или объркани, поради което се препоръчва да избягват шофирането и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При приложение на Viraferon в комбинация с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, се консултирайте с КХП на рибавирин за дължащите се на рибавирин нежелани лекарствени реакции.

В клиничните проучвания, проведени при широк спектър от показания и дози (от 6 MIU/m²/седмично за косматоклетъчна левкемия до 100 MIU/m²/седмично за меланом), нежеланите лекарствени реакции, за които има най-много съобщения, са били фебрилитет, отпадналост, главоболие и миалгии. Фебрилитет и отпадналост са наблюдавани често до 72 часа след прекъсване или спиране на лечението.

В клинични проучвания, проведени при популация с хепатит С, пациентите са били лекувани с монотерапия с Viraferon или с Viraferon в комбинация с рибавирин в продължение на една година. Всички пациенти в тези проучвания са получавали 3 MIU Viraferon три пъти седмично. В **Таблица 1** са представени по честота съобщенията за нежелани реакции (свързани с лечението), наблюдавани в клинични проучвания при нелекувани преди това пациенти, подложени на терапия за период от една година. В общия случай нежеланите реакции са били леки до умерено тежки. Нежеланите реакции, представени в **Таблица 1**, се базират на опита от клинични проучвания и пост-маркетинговите наблюдения. В рамките на системно-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); и с неизвестна честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания или при постмаркетингово наблюдение на пациенти, лекувани с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести: Редки:	Фарингити*, вирусни инфекции* Бронхити, синусити, херпес симплекс (резистентен), ринити Пневмония ^s
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Левкопения Тромбоцитопения, лимфаденопатия, лимфопения Апластична анемия Аплазия на червения кръвен ред, идиопатична тромбоцитопенична пурпура, тромбоцитна тромбоцитопенична пурпура
Нарушения на имунната система^s Много редки: С неизвестна честота:	Саркоидоза, екзацербация на саркоидоза Системен лупус еритематозес, васкулити, ревматоиден артрит (новопоявил се или влошаване на вече съществуващ), синдром на Vogt-Koyanagi-Harada, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария, бронхоспазм, анафилаксия ^s
Нарушения на ендокринната система Чести: Много редки:	Хипотиреоидизъм ^s , хипертиреоидизъм ^s Диабет, влошаване на съществуващ диабет
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести:	Анорексия Хипокалциемия, дехидратация, хиперурикемия, жажда

Много редки:	Хипергликемия, хипертриглицеридемия [§] , повишен апетит
Психични нарушения[§] Много чести: Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Депресия, безсъние, безпокойство, емоционална лабилност*, тревога, нервност Объркване, нарушения на съня, понижено либидо Суицидни мисли Самоубийство, опити за самоубийство, агресивно поведение (понякога насочено към околните), психоза, включително халюцинации Промяна в психическото състояние [§]
Нарушения на нервната система[§] Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Виене на свят, главоболие, нарушения на концентрацията, сухота в устата Тремор, парестезии, хипоестезия, мигрена, флъш, сомнолентност, променен вкус Мозъчен кръвоизлив, мозъчно-съдова исхемия, гърчове, нарушено съзнание, енцефалопатия, невропатия, полиневропатия Мононевропатии, кома [§]
Нарушения на очите Много чести: Чести: Редки:	Замъглено виждане Конюнктивит, нарушения на зрението, нарушения на слъзните жлези, болка в очите Кръвоизливи в ретината [§] , ретинопатии (включително оток на макулата), ретинална артериална или венозна оклузия [§] , неврит на зрителен нерв, оток на папилата, намалена зрителна острота или намалено зрително поле, дегенерация на ретината [§]
Нарушения на ухото и лабиринта Чести: Много редки:	Вертиго, тинитус Загуба на слух, нарушение на слуха
Сърдечни нарушения Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Палпитации, тахикардия Кардиомиопатия Инфаркт на миокарда, миокардна исхемия Аритмия
Съдови нарушения Чести: Много редки:	Хипертония Периферни исхемии, хипотония [§]
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Много чести: Чести: Много редки:	Диспнея*, кашлица* Епистаксис, нарушения на дишането, назална конгестия, ринорея, суха кашлица Белодробни инфилтрати [§] , пневмонити [§]
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Гадене/повръщане, болка в корема, диария, стоматит, диспепсия Улцерозен стоматит, болка в дясно подребрие, глосит, гингивит, констипация, кашави изпражнения Панкреатит, исхемичен колит, улцерозен колит, кървене от венците Нарушения от страна на периодонциума БДУ, нарушения от страна на зъбите БДУ [§]

Хепато-билиарни нарушения Чести: Много редки:	Хепатомегалия Хепатотоксичност, (включително и с летален изход)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Алоpecia, пруритус*, суха кожа*, обриви*, повишено потене Псориазис (новопоявил се или влошаване на съществуващ) [§] , макуло-папулозен обрив, еритематозен обрив, екзема, еритем, нарушения на кожата Синдром на Stevens Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Миалгия, артралгия, мускулно-скелетни болки Артрити Рабдомиолиза, миозит, крампи на краката, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести: Много редки:	Повишена честота на уриниране Бъбречна недостатъчност, нефрозен синдром
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	Аменорея, болки в гърдите, дисменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести: Много редки:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране*, отпадналост, втрисане, фебрилитет [§] , грипозни симптоми [§] , астения, раздразнителност, болка в гръдния кош, неразположение Болка на мястото на инжектиране Некроза на мястото на инжектиране, отоци по лицето
Изследвания Много чести:	Понижение на теллото

* Тези реакции са били чести само при монотерапия с Viraferon

[§] Вижте точка 4.4

За тези нежелани реакции също се съобщава и при монотерапия с Viraferon.

Сърдечносъдовите (СС) нежелани реакции, в частност аритмиите, изглежда са свързани най-вече с предшестващи сърдечносъдови заболявания и предшестваща терапия с кардиотоксични препарати (вж. точка 4.4). Има редки съобщения за кардиомиопатия без данни за предшестващо сърдечно заболяване, която може да е обратима след спиране на лечението с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

При лечение с интерферон алфа има съобщения за голям брой автоимунни и имунно-медиирани нарушения, включително нарушения на функцията на щитовидната жлеза, системен лупус еритематозес, ревматоиден артрит (нов или влошаване на съществуващ), идиопатична и тромботична тромбоцитопенична пурпура, васкулити, невропатии, включително мононевропатии (вж. точка 4.4).

Най-честите клинично значими отклонения на лабораторните изследвания, проявяващи се при дози над 10 милиона IU дневно, включват понижаване на гранулоцитния и левкоцитния брой;

понижение на хемоглобина и тромбоцитите; повишаване на алкалната фосфатаза, LDH, серумния креатинин и серумния уреен азот. При някои пациенти, които не са били болни от хепатит, е установено повишаване на стойностите на АЛАТ/АСАТ (СГПТ/СГОТ); такова е наблюдавано и при някои пациенти с хроничен хепатит В, като това повишаване е съвпадало с изчезването на вирусната ДНК.

За безопасността по отношение на трансмисивни инфекции вижте Точка 4.4.

Педиатрична популация

Деца и юноши – хроничен хепатит С

При клинично проучване за лечение на 118 деца и юноши на възраст от 3 до 16 години, при 6 % се е наложило прекратяване на терапията поради нежелани реакции. Най-общо, профилът на нежеланите реакции в ограничената популация деца, която беше проучена, беше сходен с този при възрастни, макар да съществува и специфичен за деца проблем – по време на лечението е наблюдавано инхибиране на растежа, изразено в намаление на ръста (средно понижение на темпа на растеж с 9 %) и на теглото (средно понижение на темпа на наддаване на тегло с 13 %) (вж. точка 4.4). Освен това при деца има по-чести съобщения за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на 6-месечния период на проследяване, отколкото при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастните, при децата и юношите също са наблюдавани и други психични нарушения (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност) (вж. точка 4.4). В допълнение при деца и юноши по-често, отколкото при възрастни, са наблюдавани нарушения на мястото на инжектиране, фебрилитет, анорексия, повръщане и емоционална лабилност. Корекция на дозата е била необходима при 30 % от пациентите, най-често заради анемия и неутропения.

Нежеланите реакции, изброени в **Таблица 2**, са въз основа на опита от клинични проучвания при педиатрични популации.

В рамките на системо-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$) и чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2. Нежелани реакции, за които има много чести и чести съобщения при клинични проучвания при педиатрични пациенти Много чести ($\geq 1/10$) - Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести:	Вирусна инфекция, фарингит Гъбична инфекция, бактериална инфекция, белодробна инфекция, среден отит, зъбен абсцес, херпес симплекс, инфекция на пикочните пътища, вагинит, гастроентерит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи) Чести:	Неоплазми (неопределени)
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести:	Анемия, неутропения Тромбоцитопения, лимфаденопатия
Нарушения на	

ендокринната система Много чести: Чести:	Хипотиреоидизъм [§] Хипертиреоидизъм [§] , вирилизъм
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести:	Анорексия Хипертриглицеридемия [§] , хиперурикемия, повишен апетит
Психични нарушения[§] Много чести: Чести:	Депресия, емоционална лабилност, безсъние Суицидни мисли, агресивни реакции, объркване, поведенчески разстройства, възбуда, сомнамбулизъм, безпокойство, нервност, нарушения на съня, ярки сънища, апатия
Нарушения на нервната система[§] Много чести: Чести:	Главоболие, замайване Хиперкинезия, тремор, дисфония, парестези, хипоестезия, хиперестезия, нарушена концентрация, сомнолентност
Нарушения на очите Чести:	Конюнктивит, болка в очите, абнормно зрение, нарушение на слъзните жлези
Съдови нарушения Чести:	Болест на Raynaud, флъш, бледност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Чести:	Диспнея, тахипнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, назално дразнене, ринорея, кихане
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести:	Диария, повръщане, гадене, болка в корема Язви в устата, улцерозен стоматит, стоматит, болка в дясно подребрне, диспепсия, глосит, гастроезофагеален рефлукс, ректално нарушение, стомашно-чревно нарушение, констипация, кашави изпражнения, зъбобол, нарушение на зъбите
Хепато-билиарни нарушения Чести:	Нарушения на чернодробната функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести:	Алоpecia, обрив Реакции на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, екзема, акне, нарушения на кожата, нарушения на ноктите, обезцветяване на кожата, пруритус, суха кожа, еритем, хематоми, повишено потене
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан Много чести:	Артралгия, миалгия, мускулно-скелетни болки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести:	Енуреза, микционни нарушения, инконтиненция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	<u>Момичета</u> : аменорея, менорагия, менструални нарушения,

	вагинални нарушения Момчета: болка в тестисите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакции на мястото на инжектиране, умора, тръпки, фебрилитет [§] , грипозни симптоми [§] , неразположение, раздразнителност
Чести:	Болка в гръдния кош, астения, едем, болка в мястото на инжектиране
Изследвания	
Много чести:	Забавяне на темпа на растеж (изоставане на ръст и/или тегло спрямо възрастта) [§]
Наранявания и отравяния	
Чести:	Кожни лацерации

[§] Вижте точка 4.4

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране с остра клинична изява. Все пак, както и при предозиране на всяко друго фармакологично активно вещество, се препоръчва симптоматично лечение с чест контрол на жизнените показатели и наблюдение на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, цитокини и имуномодулатори, интерферони, интерферон алфа-2b, АТС код: L03A B05

Viraferon е стерил, стабилен препарат, съдържащ високо пречистен интерферон алфа-2b, произведен по рекомбинантна ДНК технология. Рекомбинантният интерферон алфа-2b е водоразтворим с молекулна маса приблизително 19 300 далтона. Получава се от щам *E. coli*, в който е интегриран генетично получен плазмиден хибрид, включващ гена за продуцирания от човешки левкоцити интерферон алфа-2b.

Активността на Viraferon се изразява в международни единици (IU), като 1 mg от рекомбинантният интерферон алфа-2b съответства на $2,6 \times 10^8$ IU. Международните единици се определят чрез сравнение на активността на рекомбинантният интерферон алфа-2b с активността на международния референтен препарат от интерферон от човешки левкоцити, утвърден от Световната Здравна Организация.

Интерфероните са група малки белтъчни молекули с молекулна маса приблизително между 15 000 и 21 000 далтона. Те се продуцират и секретират от клетките в отговор на вирусни инфекции или стимулация от различни синтетични и биологични агенти. Известни са три основни класа интерферони: алфа, бета и гама. Самите три основни класа не са хомогенни и се състоят от по няколко различни вида интерферони. Известни са над 14 генетично различни вида човешки алфа интерферони. Viraferon се класифицира като рекомбинантен интерферон алфа-2b.

На клетъчно ниво интерфероните осъществяват функциите си, като се свързват със специфичен рецептор на клетъчната повърхност. Човешкият рецептор за интерферон, изолиран от човешка лимфобластоидна клетъчна линия (Daudi), изглежда е силно асиметричен протеин. Той показва селективност по отношение на човешки интерферони, но не и по отношение на миши

интерферони, което говори за видова специфичност. Проучвания с други видове интерферони също показват видова специфичност. Някои видове маймуни обаче – например макак резус, са податливи на фармакодинамична стимулация с човешки интерферон тип 1.

Резултатите от няколко проучвания говорят, че веднъж свързан към клетъчната мембрана, интерферонът отключва поредица от вътреклетъчни събития, които включват индукцията на определени ензими. Смята се, че този процес, поне донякъде, е отговорен за различните клетъчни ефекти на интерфероните, включително инхибирането на вирусната репликация в инфектираните клетки, подтискането на клетъчната пролиферация, имуномодулирането в насока повишаване на фагоцитарната активност на макрофагите и засилването на специфичната цитотоксичност на лимфоцитите спрямо таргетните клетки. Всеки един от тези ефекти може да допринася за терапевтичния ефект на интерфероните.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b проявява антипролиферативен ефект при проучвания както при животински и човешки клетъчни култури, така и при ксенотрансплантация на човешки тумори на животни. *In vitro* е доказана значителна имуномодулаторна активност.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b инхибира вирусната репликация *in vitro* и *in vivo*. Макар точният механизъм на противовирусното действие на интерферон алфа-2b да е неизвестен, изглежда, че той променя метаболизма на клетката-гостоприемник. Това води до инхибиране на вирусната репликация или, в случай на настъпване на репликация, води до неспособност на вирионите да напуснат клетката.

Хроничен хепатит В:

Клиничният опит към момента с пациенти, лекувани в продължение на 4 до 6 месеца с интерферон алфа-2b показва, че лечението може да доведе до изчезване на HBV ДНК от серума. Наблюдавано е и подобрене в чернодробната хистология. При възрастни пациенти, при които е постигнато негативиране на HBeAg и HBV ДНК, се наблюдава значително намаление на заболяемостта и смъртността.

Деца с хроничен активен хепатит В бяха лекувани с интерферон алфа-2b (6 MIU/m² 3 пъти седмично в продължение на 6 месеца). Поради методологичен недостатък, ефикасността на лечението не може да се оцени. Освен това при децата, лекувани с интерферон алфа-2b, се наблюдава забавяне на темпа на растеж, а в някои случаи се развива и депресия.

Хроничен хепатит С:

При възрастни пациенти, лекувани с интерферон в комбинация с рибавирин, траен отговор се постига в 47 %. По-висока ефикасност е отчетена от комбинираното лечение с ПЕГ-интерферон и рибавирин (траен отговор 61 %, постигнат в проучване при нелекувани пациенти, при доза на рибавирин > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Възрастни пациенти: Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин е бил обект на проучване в четири рандомизирани фаза III проучвания при 2 552 нелекувани преди това с интерферон пациенти с хроничен хепатит С. В проучванията е била сравнявана ефикасността на монотерапията с Viraferon с комбинираната терапия с рибавирин. Ефикасността е била преценявана по трайния вирусологичен отговор на шестия месец след края на лечението. Подходящи за включване в проучванията са били пациенти с хроничен хепатит С, потвърден чрез доказване на HCV РНК с полимеразна верижна реакция (PCR) (> 100 копия/ml), чернодробна биопсия, показваща хистологично хроничен хепатит без друга причина за такъв, и повишен серумен АЛАТ.

Viraferon е прилаган в доза 3 MIU 3 пъти седмично под формата на монотерапия или в комбинация с рибавирин. При по-голяма част от пациентите в тези клинични проучвания лечението е продължило една година. Всички пациенти са били проследявани в продължение на 6 месеца след края на лечението за определяне на трайния вирусологичен отговор. Процентите на траен вирусологичен отговор в групите, лекувани в продължение на една година

с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин (в две проучвания), са показани в **Таблица 3**.

Комбинираното лечение с Viraferon и рибавирин при нелекувани преди това пациенти с хроничен хепатит С е повишило ефикасността на Viraferon поне два пъти. HCV генотипът и изходният вирусен товар са прогностични фактори, за които е известно, че имат отношение към отговора. Във всички подгрупи комбинираното лечение с Viraferon и рибавирин е с по-висока ефикасност в сравнение с монотерапията с Viraferon. Относителната полза от комбинираната терапия с Viraferon и рибавирин е особено голяма в най-трудно поддаващите се на лечение подгрупи пациенти (инфектираните с генотип 1 и тези с висок вирусен товар) (**Таблица 3**).

В тези проучвания добрият комплаенс е довел до по-добър отговор. Без значение с какъв генотип са били инфектирани, при пациентите на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, получили ≥ 80 % от лекарствата си, траен вирусологичен отговор на шестия месец след едногодишния курс на лечение е постигнат в по-висок процент в сравнение с пациентите, приели < 80 % от лекарствата си (56 % срещу 32 % в проучване C/I98-580).

Таблица 3. Траен вирусологичен отговор при пациенти, лекувани с Viraferon + рибавирин (едногодишен курс) според генотипа и вирусния товар			
HCV генотип	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Всички генотипове	16 %	41 %	47 %
Генотип 1	9 %	29 %	33 %
Генотип 1 ≤ 2 милиона копия/ml	25 %	33 %	45 %
Генотип 1 > 2 милиона копия/ml	3 %	27 %	29 %
Генотип 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU 3 пъти седмично)

I/R Viraferon (3 MIU 3 пъти седмично) + рибавирин (1 000/1 200 mg/дневно)

Пациенти с HCV/HIV коинфекция

При пациенти с HIV/HCV коинфекция са проведени две клинични изпитвания. Като цяло в двете изпитвания пациентите, получавали Viraferon плюс рибавирин, са показали по-незадоволителен отговор в сравнение с пациентите, получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b и рибавирин. Отговорът на лечението в двете клинични изпитвания е представен в **Таблица 4**. Изпитване 1 (RIBAVIC; P01017) е рандомизирано многоцентрово изпитване, в което са били включени 412 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 μ g/kg/седмично) плюс рибавирин (800 mg/дневно), или Viraferon (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800 mg/дневно) в продължение на 48 седмици, с период на проследяване 6 месеца. Изпитване 2 (P02080) е рандомизирано едноцентрово клинично изпитване, в което са били включени 95 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или ПЕГ-интерферон алфа-2b (100 или 150 μ g/седмично – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло), или Viraferon (3 MIU три пъти седмично)

плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло). Продължителността на терапевтичния курс е била 48 седмици с период на проследяване 6 месеца, с изключение на пациентите, инфектирани с генотипове 2 или 3 и вирусен товар < 800 000 IU/ml (Amplicor), при които терапевтичният курс е бил 24 седмици с период на проследяване 6 месеца.

Таблица 4 Траен вирусологичен отговор според генотипа след лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV/HIV коинфекция						
	Изпитване 1¹			Изпитване 2²		
	ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмично) + рибавирин (800 mg/дневно)	Viraferon (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800 mg/дневно)	р-стойност ^a	ПЕГ-интерферон алфа-2b (100 или 150 ^c µg/седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/дневно) ^d	Viraferon (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/дневно) ^d	р-стойност ^b
Всички	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Генотип 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Генотип 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = милиона международни единици;

a: р-стойност, изчислена с χ^2 -теста по Cochran-Mantel Haenszel

b: р-стойност, изчислена с χ^2 -теста

c: пациентите с телесно тегло < 75 kg са получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b 100 µg/седмично, а пациентите с телесно тегло ≥ 75 kg са получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b 150 µg/седмично.

d: дозировката на рибавирин е била 800 mg за пациенти с телесно тегло < 60 kg, 1 000 mg за пациенти с телесно тегло 60-75 kg и 1 200 mg за пациенти с телесно тегло > 75 kg.

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

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

Пациенти с рецидив: В две клинични проучвания с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин са били лекувани общо 345 пациенти с рецидив след лечение с интерферон алфа-2b. При тези пациенти добавянето на рибавирин към лечението с Viraferon е повишило до 10 пъти ефикасността на лечението на хроничния хепатит С в сравнение с монотерапията с Viraferon (48,6 % срещу 4,7 %). Това повишаване на ефикасността включва изчезването на HCV РНК от серума (< 100 копия/ml чрез PCR), подобрене на чернодробното възпаление и нормализиране на АЛАТ, като изследванията на шестия месец след края на лечението са показали траен отговор.

Данни за дългосрочна ефикасност

1 071 пациенти след предшествашо лечение с не-пегилиран интерферон алфа-2b самостоятелно или в комбинация с рибавирин са били включени в голямо проучване, чиято цел е била да се оцени продължителността на трайния вирусологичен отговор и ефекта от продължителния вирусологичен отговор върху клиничния резултат. При 462 пациенти е било осъществено поне 5-годишно проследяване, като по време на проучването заболяването е рецидивирало само при 12 от общо 492 трайно отговорили пациенти.

Според анализа по Каплан-Майер очакваният траен отговор за период от 5 години за всички пациенти е 97 % с интервал на доверителност (CI) 95 % (95 %, 99 %).

Трайният вирусологичен отговор след лечение на хроничен хепатит С с не-пегилиран интерферон алфа-2b (със или без рибавирин) води до дълготрайно изчистване от вируса, което

позволява възстановяване на черния дроб от инфекцията и клинично „оздравяване“ от хроничния вирусен хепатит С. Все пак, това не изключва развитието на чернодробни проблеми при пациенти с оформена чернодробна цироза (включително и развитието на хепатоцелуларен карцином).

Клинични проучвания при деца с хроничен хепатит С:

В две многоцентрови проучвания са били включени деца и юноши на възраст от 3 до 16 години с компенсирани хроничен хепатит С и HCV РНК, доказана чрез RT-PCR (изследвана в централна лаборатория с PCR анализ в реално време, Real Time PCR за научни цели), като са лекувани с Viraferon 3 MIU/m² три пъти седмично и рибавирин 15 mg/kg дневно в продължение на 1 година с период на проследяване 6 месеца след края на лечението. Общо 118 пациенти са били включени: 57 % момчета, 80 % от кавказката раса, 78 % инфектирани с генотип 1, 64 % ≤ 12-годишна възраст. Основната част от включените пациенти са били с лек до умерено тежък хепатит С. Трайният вирусологичен отговор при деца и юноши е сходен с този при възрастни. Поради липсата на данни при деца с напреднала болест, както и риска от нежелани лекарствени реакции, в тази група пациенти съотношението полза/риск от комбинираното лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b трябва да се оцени внимателно (вж. точки 4.1, 4.4 и 4.8).

Резултатите от проучването са обобщени в **Таблица 5**.

Таблица 5. Вирусологичен отговор при нелекувани преди това педиатрични пациенти	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 пъти седмично + рибавирин 15 mg/kg/дневно
Общ отговор ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Генотип 1 (n=92)	33 (36 %)*
Генотип 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Брой (%) пациенти

1. Дефиниран като HCV РНК под границата на откриване с RT-PCR за научни цели в края на лечението и по време на периода на проследяване

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на Viraferon беше проучена при здрави доброволци след приложение на еднократна доза от 5 милиона IU/m² или 10 милиона IU подкожно, 5 милиона IU/m² интрамускулно или като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Средните серумни концентрации на интерферон след подкожно и интрамускулно приложение бяха сравними. C_{max} се постигаше три до дванадесет часа след приложение на по-ниската доза и 6 до 8 часа след приложение на по-високата доза. Периодите на полуживот на интерферон бяха съответно два до три часа и шест до седем часа. Серумните му нива бяха под откриваемите стойности съответно 16 и 24 часа след инжектирането. Както при подкожното, така и при интрамускулното приложение, бионаличността беше над 100 %.

След интравенозно приложение пиковите серумни нива (135 до 273 IU/ml) се постигаха в края на инфузията, след което спадаха малко по-бързо, отколкото след подкожно или интрамускулно приложение на лекарствения препарат, като 4 часа след края на инфузията серумните нива спадаха под откриваемите стойности. Периодът на полуживот беше приблизително два часа.

Нивата на интерферон в урината бяха под откриваемите стойности и при трите начина на приложение.

Деца и юноши: Фармакокинетичните свойства при многократно приложение на Viraferon и рибавирин капсули при деца и юноши между 5 и 16-годишна възраст с хроничен хепатит С са обобщени в Таблица 6. Фармакокинетиката на Viraferon и рибавирин (отнесена към дозата) е сходна при възрастни и деца и юноши.

Таблица 6. Средни (%CV) фармакокинетични параметри при многократно приложение на Viraferon и рибавирин капсули при деца и юноши с хроничен хепатит С		
Параметър	Рибавирин 15 mg/kg/дневно, разделен на 2 приема (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 пъти седмично (n = 54)
T _{max} (часове)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Тотален телесен клирънс l/h/kg	0,27 (27)	Не е изследван

*AUC₁₂ (ng.h/ml) за рибавирин; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) за Viraferon

Серумни проби от пациенти, лекувани с Viraferon в мониториран от Schering-Plough клинични проучвания, бяха обработени с интерферон-неутрализиращи фактори.

Интерферон-неутрализиращите фактори представлява антитела, които неутрализират противовирусната активност на интерферона. Клиничната честота на развитие на неутрализиращи фактори при раково болни пациенти на системно лечение е 2,9 %, а при пациенти с хроничен хепатит С е 6,2 %. В почти всички случаи титърът им нисък и обикновено не се свързва с липса на отговор или други автоимунни феномени. При пациенти с хепатит не беше отбелязана липса на отговор в резултат на наличието им – очевидно поради ниския титър.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Макар да се смята, че интерфероните са видово специфични, при животни са провеждани проучвания за токсичност. Инжектирането на човешки рекомбинантен интерферон алфа-2b в продължение на до 3 месеца не е показало токсичност при мишки, плъхове и зайци. Ежедневното инжектиране на 20 милиона IU/kg интерферон на макаци циномолгус не доведе до развитие на забележими прояви на токсичност. Прояви на токсичност бяха наблюдавани при маймуни, инжектирани със 100 милиона IU/kg/дневно в продължение на три месеца.

При проучвания на интерферон върху не-човекоподобни примати са наблюдавани нарушения на менструалния цикъл (вж. точка 4.4).

Изследванията за репродуктивна токсичност при животни показват, че рекомбинантният интерферон алфа-2b няма тератогенен ефект при плъхове и зайци, нито оказва влияние върху бременността, развитието на плода и репродуктивния капацитет на поколението на изследваните плъхове. Интерферон алфа-2b повишава честотата на абортите при *Macaca mulatta* (макак резус) при 90 и 180 пъти по-високи дози от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m². Аборти са наблюдавани във всички групи (7,5 милиона, 15 милиона и 30 милиона IU/kg), като са били статистически по-чести в сравнение с контролите в групите на средни и високи дози (съответстващи на дози 90 и 180 пъти по-високи от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m²). Известно е, че приложението на високи дози от други форми на интерферон алфа и интерферон бета при макак резус води ановулация и повишена честота на абортите.

При изследванията за мутагенен потенциал на интерферон алфа-2b не е установен такъв.

Не са правени изследвания при млади животни за определяне на въздействието на лечението с интерферон алфа-2b върху растежа, развитието, половото съзряване и поведенческите реакции (Вж. точка 4.4 и кратка характеристика на Rebetol, ако Viraferon следва да се прилага в комбинация с рибавирин).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Глицин,
Динатриев фосфат, безводен,
Натриев дихидроген фосфат монохидрат,
Разтвор на човешки албумин.

Разтворител: вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

След разтваряне: Препоръчва се разтворът да се употреби веднага. Все пак е доказано е, че остава химически и физически стабилен в продължение на 24 часа при температура 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (от 2°C до 8°C).

Да не се замразява.

В рамките на срока на годност, с цел транспортиране и/или улесняване на амбулаторното приложение, неразтвореният препарат може да се съхранява при температура 25°C или по-ниска в продължение на максимум четири седмици преди употребата му. Ако не бъде разтворен през този 4-седмичен период, не може да бъде върнат за съхранение в хладилник и трябва да бъде изхвърлен.

6.5 Данни за опаковката

24 mg прах (съответстващи на 3 MIU) във флакон (тип I, стъклен), с гумена запушалка (бутилова) и обкатка (алуминиева) с капачка (полипропиленова) и 1 ml вода за инжекции в ампула (тип I, стъклена) с 1 спринцовка, 2 инжекционни игли и 1 марля за почистване. Опаковка от 1 флакон.

Или

24 mg прах (съответстващи на 5 MIU) във флакон (тип I, стъклен), с гумена запушалка (бутилова) и обкатка (алуминиева) с капачка (полипропиленова) и 1 ml вода за инжекции в ампула (тип I, стъклена). Опаковка от 6 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Не всички препарати Viraferon (поради различната доза интерферон алфа-2b и различната му концентрация) са подходящи за всички показания. Моля, уверете се, че сте избрали подходящия препарат.

Разтваряне на Viraferon прах за инжекционен разтвор за парентерално приложение: Viraferon се доставя като прах за инжекционен разтвор в концентрация 3 милиона IU/ml, еднодозов флакон. Флаконите трябва да бъдат разтваряни с 1 ml вода за инжекции. Разтворът е изотоничен и е предназначен за парентерално приложение.

При приготвяне на разтвора трябва да се вземат предпазни мерки за предотвратяване на микробна контаминация на разтвора (виж листовката за пациента).

Като използвате стерилна спринцовка и инжекционна игла, инжектирайте 1 ml вода за инжекции във флакона Viraferon. Внимателно го разклатете, за да улесните пълното разтваряне на праха. След това необходимата доза може да бъде изтеглена със стерилна спринцовка и инжектирана.

Както с всички лекарствени продукти за парентерално приложение, преди да инжектирате продукта, огледайте дали разтворът не съдържа частици или не е мътен. Готовият разтвор трябва да е бистър и безцветен.

Подробни инструкции за подкожното инжектиране на продукта са дадени в листовката за пациента (вж. „Как да си инжектирате Viraferon”).

След изтегляне на необходимата доза, неизползваният продукт трябва да се изхвърли.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/128/002
EU/1/99/128/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 9 март 2000 г.
Дата на последно подновяване: 23 май 2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viraferon 5 милиона IU/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон от праха съдържа 5 милиона IU интерферон алфа-2b (*interferon alfa-2b*), получен от *E. coli* по рекомбинантна ДНК технология.

След разтварянето, в 1 ml от разтвора се съдържат 5 милиона IU интерферон алфа-2b.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Бял до кремаво оцветен прах.

Бистър и безцветен разтворител.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хроничен хепатит В: Лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит В, свързан с данни за хепатит В вирусна репликация (наличие на HBV ДНК и HBeAg), повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ) и хистологично доказано чернодробно възпаление и/или фиброза.

Хроничен хепатит С:

Възрастни пациенти:

Viraferon е показан за лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит С с повишени трансаминази, без данни за чернодробна декомпенсация, в чийто серум се открива HCV РНК или анти-HCV (вж. точка 4.4).

Най-удачният начин за приложение на Viraferon при това показание е в комбинация с рибавирин.

Деца и юноши:

Viraferon е предназначен за приложение в комбинация с рибавирин за лечение на деца и юноши над 3-годишна възраст с хроничен хепатит С, нелекувани преди това, без чернодробна декомпенсация, в чийто серум се открива HCV РНК. Решението за започване на лечение трябва да се взема за всеки случай поотделно, като в съображение се взимат данните за прогресия на болестта като чернодробно възпаление и фиброза, както и прогностичните фактори за отговор на лечението, HCV генотип и вирусен товар. Очакваната полза от лечението трябва да се съпостави с данните за безопасността, получени при клинични проучвания при деца (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва от лекар с опит в лечението на съответното заболяване.

Не всички препарати Viraferon (поради различната доза интерферон алфа-2b и различната му концентрация) са подходящи за всички показания. Моля, уверете се, че сте избрали подходящия препарат.

Ако по време на лечението с Viraferon се развият нежелани лекарствени реакции, без значение от показанието за лечение, коригирайте дозата или временно спрете лечението до отзвучаване на нежеланите реакции. Ако след възстановяване на лечението в подходяща доза проявите на непоносимост започнат да персистират или рецидивират, или ако болестта показва белези на прогресия, лечението с Viraferon трябва да се прекрати. По преценка на лекаря, пациентът може сам да си инжектира лекарството при лечение в поддържащи дози, прилагани подкожно.

Хроничен хепатит В: Препоръчителната доза е от 5 до 10 милиона IU, приложени подкожно три пъти седмично (през ден) в продължение на 4 до 6 месеца.

Прилаганата доза трябва да се намали наполовина, ако се развият хематологични отклонения (левкоцити $< 1\,500/\text{mm}^3$, гранулоцити $< 1\,000/\text{mm}^3$, тромбоцити $< 100\,000/\text{mm}^3$). В случай на развитие на тежка левкопения ($< 1\,200/\text{mm}^3$), тежка неутропения ($< 750/\text{mm}^3$) или тежка тромбоцитопения ($< 70\,000/\text{mm}^3$), лечението трябва да се спре.

При всички пациенти, при които след 3 до 4 месеца лечение (в максималната толерирана доза) не се установи понижение на серумните нива на HBV ДНК, лечението с Viraferon трябва да се спре.

Хроничен хепатит С: При възрастни пациенти Viraferon се прилага подкожно в доза 3 милиона IU три пъти седмично (през ден), без значение дали се прилага като монотерапия или в комбинация с рибавирин.

Деца над 3 години и юноши: Интерферон алфа-2b се прилага подкожно в доза $3\text{ MIU}/\text{m}^2$ три пъти седмично (през ден) в комбинация с рибавирин капсули или перорален разтвор, два пъти дневно (сутрин и вечер) с храна.

(За дозировката на рибавирин капсули и препоръките за корекция на дозата при комбинираната терапия виж КХП на рибавирин капсули. За деца, чието телесно тегло е $< 47\text{ kg}$ или които не могат да преглъщат капсулите, виж КХП на рибавирин перорален разтвор).

Пациенти с рецидив (възрастни):

Viraferon се прилага в комбинация с рибавирин.

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 6-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с Viraferon в комбинация с рибавирин да бъде 6 месеца.

Нелекувани пациенти:

Възрастни: Ефикасността на Viraferon се повишава, когато се прилага в комбинация с рибавирин. Viraferon трябва да се прилага като монотерапия основно в случаи на непоносимост или наличие на противопоказания за лечение с рибавирин.

Viraferon в комбинация с рибавирин:

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 12-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с Viraferon в комбинация с рибавирин да бъде поне 6 месеца.

При пациенти, негативни за HCV РНК на шестия месец, заразени с HCV генотип 1 (определен преди започване на лечението) и с висок вирусен товар преди започване на лечението, то трябва да продължи още 6 месеца (т.е. до обща продължителност 12 месеца).

В съображение при преценката за продължаване на терапията до общо 12 месеца трябва да се взимат и други неблагоприятни прогностични фактори (възраст > 40 години, мъжки пол, мостова фиброза).

По време на клиничните проучвания при пациентите, при които не е постигнат вирусологичен отговор след 6-месечно лечение (HCV РНК под долната граница на откриване), не се постигаше и траен вирусологичен отговор (HCV РНК под долната граница на откриване шест месеца след края на лечението).

Монотерапия с Viraferon:

Оптималната продължителност на монотерапията с Viraferon не е установена с точност, но се препоръчва лечението да продължава между 12 и 18 месеца.

Препоръчва се поне 3- до 4-месечна продължителност на монотерапията с Viraferon, след което да се изследва HCV РНК. При пациентите, в серума на които не се открива HCV РНК, лечението трябва да се продължи.

Деца и юноши: Ефикасността и безопасността на Viraferon в комбинация с рибавирин са проучени при деца и юноши, нелекувани преди това за хроничен хепатит С.

Генотип 1: Препоръчителната продължителност на лечението е една година. При пациенти, при които на дванадесетата седмица не е постигнат вирусологичен отговор, е малко вероятно да се постигне траен вирусологичен отговор (негативна прогностична стойност 96 %).

Вирусологичният отговор се дефинира като неоткриваема HCV РНК на дванадесетата седмица. При тези пациенти лечението трябва да се прекрати.

Генотип 2/3: Препоръчителната продължителност на лечението е 24 седмици.

Вирусологичният отговор след едногодишно лечение и шестмесечно проследяване беше 36 % за генотип 1 и 81 % за генотип 2/3/4.

Viraferon може да се прилага както чрез стъклени, така и чрез пластмасови спринцовки за еднократна употреба.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, напр. неовладяна застойна сърдечна недостатъчност, пресен инфаркт на миокарда, тежка аритмия.
- Тежко нарушение на бъбречната или чернодробната функция, включително и такова, предизвикано от метастази.
- Епилепсия и/или нарушени функции на централната нервна система (ЦНС) (вж. точка 4.4).
- Хроничен хепатит с декомпенсирала чернодробна цироза.
- Хроничен хепатит при пациенти, които са или са били на лечение с имunosупресори с изключение на пациентите, при които е спряно краткосрочно лечение с кортикостероиди.
- Автоимунен хепатит или анамнеза за автоимунно заболяване, имunosупресирани пациенти след трансплантация.
- Предшестващо заболяване на щитовидната жлеза, което не може да бъде овладяно със стандартно лечение.

Деца и юноши:

- Анамнеза за тежко психично заболяване, особено за тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство.

Комбинирано лечение с рибавирин: Ако ще се провежда комбинирано лечение с интерферон алфа-2b и рибавирин при пациент с хроничен хепатит С, направете справка и с КХП на рибавирин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За всички пациенти:

Психични нарушения и нарушения от страна на централната нервна система (ЦНС): Тежки нежелани реакции от страна на ЦНС, в частност депресия, суицидни мисли и опити за самоубийство, са наблюдавани при някои пациенти по време на лечение с Viraferon, както и по време на шестмесечния период на проследяване след края на лечението. Съобщенията за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на шестмесечния период на проследяване са по-чести при деца и юноши, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, в сравнение с тези при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастни, при деца и юноши се срещат и други психични нежелани реакции (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност). Другите наблюдавани нежелани реакции от страна на ЦНС като агресивно поведение (понякога насочено към други хора), объркване и нарушение на съзнанието, са били наблюдавани при лечение с алфа интерферони. Пациентите трябва да бъдат следени стриктно за признаци и симптоми на психични нарушения. Ако се развият подобни симптоми, лекуващият лекар трябва да има предвид, че те могат да станат сериозни и трябва да се обсъди необходимостта от подходящо лечение. Ако психичните нарушения персистират или се влошават, или ако пациентът развие суицидни мисли, се препоръчва лечението с Viraferon да се спре, а пациентът да остане под строг контрол, като при нужда се започне подходящо психиатрично лечение.

Пациенти със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова:

Ако при възрастен пациент със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова се прецени, че се налага лечение с интерферон алфа-2b, то трябва да се започне само след подходящо индивидуализирано уточняване и лечение на психичното заболяване. Употребата на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3).

При лечение с Viraferon рядко са наблюдавани остри реакции на свръхчувствителност към интерферон алфа-2b (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия). Ако се развие подобна реакция, приложението на Viraferon трябва да се спре и да се започне подходящо лечение. Преходните обриви не налагат спиране на лечението.

Умерено тежките и тежките нежелани реакции могат да налагат корекция на дозата при конкретния пациент, или, в някои случаи, прекратяване на лечението с Viraferon. Всички пациенти, които в хода на лечението с Viraferon развият нарушения на чернодробната функция, трябва да бъдат поставени под стриктен контрол и, ако признаците и симптомите прогресират, лечението трябва да се спре.

По време на лечението с Viraferon или до два дни след края му може да се развие хипотония, която да налага поддържащо лечение.

Пациентите на лечение с Viraferon трябва да приемат достатъчно течности, понеже са наблюдавани случаи на хипотония поради дехидратация. В някои случаи може да са необходими венозни вливания.

Повишената температура може да бъде свързана с грипозния синдром, за какъвто се съобщава често по време на лечението с интерферон, но трябва да се изключат и други причини за персистираща висока температура.

Viraferon трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с инвалидизиращи заболявания, например при болни с анамнеза за белодробни заболявания (като хронична обструктивна белодробна болест) или захарен диабет със склонност към кетоацидоза. С повишено внимание трябва да се прилага и при пациенти с нарушения на коагулацията (напр. тромбоза, белодробна тромбоемболия) или тежка миелосупресия.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с Viraferon, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.5). При всеки пациент, при когото се развият повишена температура, кашлица, диспнея или други симптоми от страна на дихателната система, трябва да се направи рентгенография на гръдния кош. Ако на рентгенографията се виждат белодробни инфилтрати или ако има данни за нарушения в белодробната функция, пациентът трябва да бъде проследяван стриктно и, ако е необходимо, лечението с интерферон алфа трябва да бъде спряно. Макар подобни съобщения да са по-чести при пациенти с хроничен хепатит С, такива има и при пациенти с онкологични заболявания, лекувани с интерферон алфа. Навременното спиране на лечението с интерферон алфа и лечението с кортикостероиди изглежда водят до бързо отзвучаване на нежеланите реакции от страна на дихателната система.

Има редки съобщения за нежелани реакции от страна на очите (вж. точка 4.8), включително кръвоизлив в ретината, оток на ретината и оклузия на централната ретинна артерия или венозна оклузия след лечение с интерферон алфа. При всички пациенти преди лечението трябва да се прави очен преглед. При всеки пациент, който в хода на лечението с Viraferon съобщи за промяна на зрителната острота или зрителното поле, както и за други симптоми от страна на очите, трябва да се направи обстоен очен преглед. Особено при пациентите със заболявания, които могат да доведат до развитие на ретинопатия, например захарен диабет или хипертония, се препоръчват редовни очни прегледи по време на лечението с Viraferon. При пациенти, при които се развият заболявания на очите, или се влошат съществуващи такива, трябва да се обърне внимание на лечението с Viraferon.

При някои пациенти, обикновено в напреднала възраст и лекувани с високи дози, са наблюдавани сопор и кома, включително и с енцефалопатия. Тези нежелани реакции обикновено са обратими, но при някои пациенти възстановяването е продължило до три седмици. Макар и много рядко, при лечение с високи дози Viraferon са наблюдавани гърчове.

Възрастните пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или аритмии, при които е необходимо лечение с Viraferon, трябва да са под строг контрол. Препоръчва се при пациентите с предшестващо сърдечно заболяване и/или рак в напреднал стадий, преди започване на лечението и в хода на лечението да се прави ЕКГ. Аритмиите (главно суправентрикуларните) обикновено се повлияват от стандартна терапия, но може да налагат спиране на лечението с Viraferon. Няма данни за деца и юноши с анамнеза за сърдечни заболявания.

Наблюдавани са хипертриглицеридемия и влошаване на съществуваща хипертриглицеридемия. Поради тази причина се препоръчва контрол на нивата на липидите.

Поради съобщенията за обостряне на съпътстващи псориазис и саркоидоза в резултат на лечението с алфа интерферон, приложението на Viraferon при пациенти с псориазис или саркоидоза се препоръчва само тогава, когато потенциалната полза надвишава потенциалния риск.

Предварителните данни показват, че лечението с интерферон алфа може да е свързано с повишена честота на отхвърляне на трансплантиран бъбрек. Има съобщения и за отхвърляне на трансплантиран черен дроб.

Има съобщения за поява на автоантитела и развитие на автоимунни заболявания по време на лечение с интерферон алфа. Пациентите, предразположени към развитие на автоимунни заболявания, може да са с повишен риск. Пациентите с признаци или симптоми, характерни за автоимунни заболявания, трябва да бъдат внимателно преценени, а съотношението полза/риск от продължаване на лечението с интерферон – преразгледано (вж. също точка 4.4 Монотерапия при хроничен хепатит С (отклонения от страна на щитовидната жлеза) и точка 4.8).

При пациенти с хроничен хепатит С, лекувани с интерферон, има съобщения за случаи на синдром на Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Синдромът представлява грануломатозно възпалително заболяване, което засяга очите, слуховия апарат, менингите и кожата. При съмнение за синдром на VKH, антивирусното лечение трябва да бъде преустановено и да се назначи кортикостероидна терапия (вж. точка 4.8).

При пациенти с хроничен хепатит С, при които се установи удължаване на показателите за кръвосъсирване, лечението с Viraferon трябва да се спре, защото това може да е белег на чернодробна декомпенсация.

При пациенти, на които редовно/често се влива човешки албумин, трябва да се прецени необходимостта от подходящи ваксинации (срещу хепатит А и хепатит В).

Стандартните мерки за предотвратяване на инфекции, пренасяни чрез продукти, получени от човешка кръв или плазма включват внимателен подбор на донорите, скрининг на всеки донор и на плазмените пулове за специфични маркери и прилагане на подходящи производствени стъпки за инактивиране/отстраняване на вирусите. Въпреки това, при приложение на продукти, получени от човешка кръв или плазма възможността за пренасяне на инфекциозен причинител не може да се изключи напълно. Това се отнася и за непознати или нови вируси и други патогени.

Няма данни за пренасяне на вируси с албумин, произведен по утвърдени процеси според спецификациите на Европейската Фармакопея.

Препоръчва се винаги, когато на пациент се прилага Viraferon, името и партидният номер на продукта да се записват, за да се поддържа връзка между пациента и партидата.

Хроничен хепатит С:

Комбинирана терапия с рибавирин: Ако при пациенти с хроничен хепатит С предстои комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин, консултирайте се и с КХП на рибавирин.

Преди включването в проучванията за хроничен хепатит С на всички пациенти е правена чернодробна биопсия, но в определени случаи (напр. пациенти с генотип 2 и 3) е възможно започване на лечение и без хистологично потвърждение. Консултирайте се с утвърдените към момента препоръки дали преди започване на лечението е необходимо да се прави чернодробна биопсия.

Монотерапия: Макар и рядко, при възрастни пациенти, лекувани с Viraferon за хроничен хепатит С, се развиват нарушения на функцията на щитовидната жлеза – както хипотиреозидизъм, така и хипертиреозидизъм. В клиничните проучвания на лечение с Viraferon общо 2,8 % от пациентите са развили нарушения на функцията на щитовидната жлеза. Тези нарушения са се поддавали на контрол чрез стандартна терапия. Механизмът, по който Viraferon променя тиреоидния статус, все още не е известен. Преди започване на лечение на хроничен хепатит С с Viraferon трябва да се изследва нивото на тиреостимулиращия хормон (TSH). При установяването на каквото и да е нарушение на функцията на щитовидната жлеза, то трябва да се лекува чрез стандартна терапия. Лечението с Viraferon може да се започне, ако нивото на TSH може да поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Ако по време на лечението с Viraferon при някой пациент се развият симптоми, характерни за нарушена функция на щитовидната жлеза, изследвайте нивото на TSH. Ако се установи нарушена функция на щитовидната жлеза, лечението с Viraferon може да се продължи само ако TSH може да се поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Спирането на лечението с Viraferon не води до възстановяване на нормалното функциониране на щитовидната жлеза (вж. също Деца и юноши, контрол на функцията на щитовидната жлеза).

Допълнителен контрол при деца и юноши

Контрол на функцията на щитовидната жлеза: При приблизително 12 % от децата, лекувани с интерферон алфа-2b и рибавирин, е установено повишаване на TSH. При други 4 % е установено преходното му понижение под долната граница на нормата. Преди започване на лечението с Viraferon трябва да се изследва TSH и, ако се установи отклонение, трябва да се започне стандартна терапия. Лечението с Viraferon може да се започне, ако с помощта на лекарства е възможно поддържането на TSH в границите на нормата. По време на лечението с интерферон алфа-2b и рибавирин са наблюдавани отклонения във функциите на щитовидната жлеза. Ако се установят такива, трябва да се направи пълно изследване на тиреоидния статус на пациента и да се започне съответното лечение. Децата и юношите трябва да се проследяват на всеки 3 месеца за белези на щитовидна патология (напр. чрез TSH).

Растеж и развитие: По време на едногодишния курс на лечение е наблюдавано изоставане в темпа на растеж (средно с 9 %) и изоставане в темпа на наддаване на тегло (средно с 13 %). По време на 6-месечния период на проследяване е наблюдавано възстановяване на темповете. Въпреки това, въз основа на данните от продължителен период на проследяване, при 12 от 84-те деца (14 %) е установено изоставане с > 15 % на темпа на растеж, като при 5 от децата (6 %) изоставането е било > 30 %, макар да са били без лечение повече от 1 година. Освен това, предклиничните данни за токсичност при юноши показват леко, дозо-зависимо забавяне на темпа на растеж при новородени плъхове, при които е прилаган рибавирин (вж. точка 5.3). Следователно съотношението риск/полза от съвместното приложение на интерферон алфа-2b и рибавирин при малки деца трябва да се прецени внимателно преди започване на лечение. Лекарите се съветват да следят растежа на деца, които са на лечение с рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b. Няма данни за дългосрочните ефекти по отношение на растежа, развитието и на половото съзряване.

HCV/HIV коинфекция: При пациенти, които са коинфектирани с HIV и са на високоактивна антиретровирусна терапия (HAART), може да е повишен рискът от развитие на лактацидоза. При добавяне на Viraferon и рибавирин към HAART трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. КХП на рибавирин). При пациентите, лекувани с Viraferon и рибавирин, които освен това приемат и зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия. При пациенти с коинфекция с цироза в напреднал стадий, които са на HAART, може да е повишен рискът от чернодробна декомпенсация и смърт. Допълнителното лечение с алфа интерферони самостоятелно или в комбинация с рибавирин може да повиши риска при тази група пациенти.

Нарушения на зъбите и венците: При пациенти на комбинирана терапия с Viraferon и рибавирин има данни за нарушения от страна на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. Освен това сухотата в устата може да доведе до увреждане на зъбите и лигавицата на устната кухина в хода на продължителното комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин. Пациентите трябва да мият зъбите си два пъти дневно и редовно да ходят на стоматологичен преглед. В допълнение някои пациенти могат да имат повръщане. При проява на подобна реакция, трябва да бъдат посъветвани добре да изплакват устата си след повръщане.

Лабораторни изследвания:

Преди започване на лечението с Viraferon при всички пациенти трябва да се направят стандартните хематологични и биохимични изследвания (пълна кръвна картина с диференциално броене, тромбоцитен брой, електролити, чернодробни ензими, общ белтък, серумен билирубин и креатинин).

По време на лечението на хепатит В и С се препоръчва да се правят изследвания на 1, 2, 4, 8, 12 и 16 седмици, след което веднъж месечно до края на лечението.

При рязко повишаване на АЛАТ по време на лечението до стойности 2 или повече пъти над изходните, лечението с Viraferon може да се продължи, освен ако не се развият белези и симптоми на чернодробна недостатъчност. Докато АЛАТ остава повишен, на всеки две седмици трябва да се изследват АЛАТ, протромбиново време, алкална фосфатаза, албумин и билирубин.

Ефект върху фертилитета: Интерферонът може да наруши фертилитета (вж. точка 4.6 и точка 5.3).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

По време на лечение с Viraferon с повишено внимание трябва да се прилагат опиоидните, сънотворните и седативните препарати.

Няма подробни проучвания за взаимодействията между Viraferon и други лекарствени продукти. При едновременно приложение на Viraferon и миелосупресивни препарати трябва да се подхожда с повишено внимание.

Интерфероните могат да окажат влияние върху окислителните метаболитни процеси. Това трябва да се има предвид при съвместно приложение на лекарствени продукти, които се метаболизират по този път като например ксантиновите производни теофилин и аминофилин. При лечение с ксантинови производни трябва да се следят серумните нива на теофилина и при нужда дозата му да се коригира.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с Viraferon, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

(Ако Viraferon се прилага съвместно с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, консултирайте се с КХП на рибавирин).

4.6 Бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението. Viraferon трябва да бъде прилаган с повишено внимание при фертилни мъже. При жени, лекувани с човешки левкоцитен интерферон, има съобщения за понижени серумни нива на естрадиол и прогестерон.

Няма достатъчно данни за употребата на интерферон алфа-2b при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Viraferon може да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Не е известно дали компонентите на този лекарствен продукт се излъчват в майчиното мляко. Поради потенциалния риск от нежелани реакции при кърмачета, преди започване на лечението кърменето трябва да се спре.

Комбинирана терапия с рибавирин: Рибавирин причинява тежки малформации на новороденото, ако се приема по време на бременност. Рибавирин е противопоказан по време на бременност. Жени, които са на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, както и партньорките на мъже, които са на такова лечение, трябва да взимат всички възможни мерки за предотвратяване на забременяване. Жените с детероден потенциал и техните партньори трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 4 месеца след лечението. Пациентите мъже и техните партньорки трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 7 месеца след лечението (вж. КХП на рибавирин).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

На пациентите трябва да се съобщи, че по време на лечението с Viraferon може да се почувстват отпаднали, сънени или объркани, поради което се препоръчва да избягват шофирането и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При приложение на Viraferon в комбинация с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, се консултирайте с КХП на рибавирин за дължащите се на рибавирин нежелани лекарствени реакции.

В клиничните проучвания, проведени при широк спектър от показания и дози (от 6 MIU/m²/седмично за косматоклетъчна левкемия до 100 MIU/m²/седмично за меланом), нежеланите лекарствени реакции, за които има най-много съобщения, са били фебрилитет, отпадналост, главоболие и миалгии. Фебрилитет и отпадналост са наблюдавани често до 72 часа след прекъсване или спиране на лечението.

В клинични проучвания, проведени при популация с хепатит С, пациентите са били лекувани с монотерапия с Viraferon или с Viraferon в комбинация с рибавирин в продължение на една година. Всички пациенти в тези проучвания са получавали 3 MIU Viraferon три пъти седмично. В **Таблица 1** са представени по честота съобщенията за нежелани реакции (свързани с лечението), наблюдавани в клинични проучвания при нелекувани преди това пациенти, подложени на терапия за период от една година. В общия случай нежеланите реакции са били леки до умерено тежки. Нежеланите реакции, представени в **Таблица 1**, се базират на опита от клинични проучвания и пост-маркетинговите наблюдения. В рамките на системно-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); и с неизвестна честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания или при постмаркетингово наблюдение на пациенти, лекувани с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести: Редки:	Фарингити*, вирусни инфекции* Бронхити, синусити, херпес симплекс (резистентен), ринити Пневмония ^s
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Левкопения Тромбоцитопения, лимфаденопатия, лимфопения Апластична анемия Аплазия на червения кръвен ред, идиопатична тромбоцитопенична пурпура, тромбоцитна тромбоцитопенична пурпура
Нарушения на имунната система^s Много редки: С неизвестна честота:	Саркоидоза, екзацербация на саркоидоза Системен лупус еритематодес, васкулити, ревматоиден артрит (ново появил се или влошаване на вече съществуващ), синдром на Vogt-Koyanagi-Harada, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария, бронхоспазм, анафилаксия ^s
Нарушения на ендокринната система Чести: Много редки:	Хипотиреоидизъм ^s , хипертиреоидизъм ^s

	Диабет, влошаване на съществуващ диабет
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести: Много редки:	Анорексия Хипокалциемия, дехидратация, хиперурикемия, жажда Хипергликемия, хипертриглицеридемия [§] , повишен апетит
Психични нарушения[§] Много чести: Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Депресия, безсъние, безпокойство, емоционална лабилност*, тревога, нервност Объркване, нарушения на съня, понижено либидо Суицидни мисли Самоубийство, опити за самоубийство, агресивно поведение (понякога насочено към околните), психоза, включително халюцинации Промяна в психическото състояние [§]
Нарушения на нервната система[§] Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Виене на свят, главоболие, нарушения на концентрацията, сухота в устата Тремор, парестезии, хипоестезия, мигрена, флъш, сомнолентност, променен вкус Мозъчен кръвоизлив, мозъчно-съдова исхемия, гърчове, нарушено съзнание, енцефалопатия, невропатия, полиневропатия Мононевропатии, кома [§]
Нарушения на очите Много чести: Чести: Редки:	Замъглено виждане Конюнктивит, нарушения на зрението, нарушения на слъзните жлези, болка в очите Кръвоизливи в ретината [§] , ретинопатии (включително оток на макулата), ретинална артериална или венозна оклузия [§] , неврит на зрителен нерв, оток на папилата, намалена зрителна острота или намалено зрително поле, дегенерация на ретината [§]
Нарушения на ухото и лабиринта Чести: Много редки:	Вертиго, тинитус Загуба на слух, нарушение на слуха
Сърдечни нарушения Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Палпитации, тахикардия Кардиомиопатия Инфаркт на миокарда, миокардна исхемия Аритмия
Съдови нарушения Чести: Много редки:	Хипертония Периферни исхемии, хипотония [§]
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Много чести: Чести: Много редки:	Диспнея*, кашлица* Епистаксис, нарушения на дишането, назална конгестия, ринорея, суха кашлица Белодробни инфилтрати [§] , пневмонити [§]
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести:	Гадене/повръщане, болка в корема, диария, стоматит, диспепсия Улцерозен стоматит, болка в дясно подребрне, глосит,

Много редки: С неизвестна честота:	гингивит, констипация, кашави изпражнения Панкреатит, исхемичен колит, улцерозен колит, кървене от венците Нарушения от страна на периодонциума БДУ, нарушения от страна на зъбите БДУ [§]
Хепато-билиарни нарушения Чести: Много редки:	Хепатомегалия Хепатотоксичност, (включително и с летален изход)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Алоpecia, пруритус*, суха кожа*, обриви*, повишено потене Псориазис (ново появил се или влошаване на съществуващ) [§] , макуло-папулозен обрив, еритематозен обрив, екзема, еритем, нарушения на кожата Синдром на Stevens Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Миалгия, артралгия, мускулно-скелетни болки Артрити Рабдомиолиза, миозит, крампи на краката, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести: Много редки:	Повишена честота на уриниране Бъбречна недостатъчност, нефрозен синдром
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	Аменорея, болки в гърдите, дисменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести: Много редки:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране*, отпадналост, втрисане, фебрилитет [§] , грипозни симптоми [§] , астения, раздразнителност, болка в гръдния кош, неразположение Болка на мястото на инжектиране Некроза на мястото на инжектиране, отоци по лицето
Изследвания Много чести:	Понижение на теглото

* Тези реакции са били чести само при монотерапия с Viraferon

§ Вижте точка 4.4

За тези нежелани реакции също се съобщава и при монотерапия с Viraferon.

Сърдечносъдовите (СС) нежелани реакции, в частност аритмиите, изглежда са свързани най-вече с предшестващи сърдечносъдови заболявания и предшестваща терапия с кардиотоксични препарати (вж. точка 4.4). Има редки съобщения за кардиомиопатия без данни за предшестващо сърдечно заболяване, която може да е обратима след спиране на лечението с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

При лечение с интерферон алфа има съобщения за голям брой автоимунни и имунно-медирирани нарушения, включително нарушения на функцията на щитовидната жлеза, системен лупус еритематодес, ревматоиден артрит (нов или влошаване на съществуващ), идиопатична и

тромботична тромбоцитопенична пурпура, васкулити, невропатии, включително мононевропатии (вж. точка 4.4).

Най-честите клинично значими отклонения на лабораторните изследвания, проявяващи се при дози над 10 милиона IU дневно, включват понижаване на гранулоцитния и левкоцитния брой; понижаване на хемоглобина и тромбоцитите; повишаване на алкалната фосфатаза, LDH, серумния креатинин и серумния уреен азот. При някои пациенти, които не са били болни от хепатит, е установено повишаване на стойностите на АЛАТ/АСАТ (СГПТ/СГОТ); такова е наблюдавано и при някои пациенти с хроничен хепатит В, като това повишаване е съвпадало с изчезването на вирусната ДНК.

За безопасността по отношение на трансмисивни инфекции вижте точка 4.4.

Педиатрична популация

Деца и юноши – хроничен хепатит С

При клинично проучване за лечение на 118 деца и юноши на възраст от 3 до 16 години, при 6 % се е наложило прекратяване на терапията поради нежелани реакции. Най-общо, профилът на нежеланите реакции в ограничената популация деца, която беше проучена, беше сходен с този при възрастни, макар да съществува и специфичен за деца проблем – по време на лечението е наблюдавано инхибиране на растежа, изразено в намаление на ръста (средно понижаване на темпа на растеж с 9 %) и на теглото (средно понижаване на темпа на наддаване на тегло с 13 %) (вж. точка 4.4). Освен това при деца има по-чести съобщения за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на 6-месечния период на проследяване, отколкото при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастните, при децата и юношите също са наблюдавани и други психични нарушения (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност) (вж. точка 4.4). В допълнение при деца и юноши по-често, отколкото при възрастни, са наблюдавани нарушения на мястото на инжектиране, фебрилитет, анорексия, повръщане и емоционална лабилност. Корекция на дозата е била необходима при 30 % от пациентите, най-често заради анемия и неутропения.

Нежеланите реакции, изброени в **Таблица 2**, са въз основа на опита от клинични проучвания при педиатрични популации.

В рамките на системно-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$) и чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2. Нежелани реакции, за които има много чести и чести съобщения при клинични проучвания при педиатрични пациенти	
Много чести ($\geq 1/10$) - Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести:	Вирусна инфекция, фарингит Гъбична инфекция, бактериална инфекция, белодробна инфекция, среден отит, зъбен абсцес, херпес симплекс, инфекция на пикочните пътища, вагинит, гастроентерит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи) Чести:	Неоплазми (неопределени)

Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести:	Анемия, неутропения Тромбоцитопения, лимфаденопатия
Нарушения на ендокринната система Много чести: Чести:	Хипотиреоидизъм [§] Хипертиреоидизъм [§] , вирилизъм
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести:	Анорексия Хипертриглицеридемия [§] , хиперурикемия, повишен апетит
Психични нарушения[§] Много чести: Чести:	Депресия, емоционална лабилност, безсъние Суицидни мисли, агресивни реакции, объркване, поведенчески разстройства, възбуда, сомнамбулизъм, безпокойство, нервност, нарушения на съня, ярки сънища, апатия
Нарушения на нервната система[§] Много чести: Чести:	Главоболие, замайване Хиперкинезия, тремор, дисфония, парестезии, хипоестезия, хиперестезия, нарушена концентрация, сомнолентност
Нарушения на очите Чести:	Конюнктивит, болка в очите, абнормно зрение, нарушение на слъзните жлези
Съдови нарушения Чести:	Болест на Raynaud, флъш, бледност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Чести:	Диспнея, тахипнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, назално дразнене, ринорея, кихане
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести:	Диария, повръщане, гадене, болка в корема Язви в устата, улцерозен стоматит, стоматит, болка в дясно подребрне, диспепсия, глосит, гастроезофагеален рефлукс, ректално нарушение, стомашно-чревно нарушение, констипация, кашави изпражнения, зъбобол, нарушение на зъбите
Хепато-билиарни нарушения Чести:	Нарушения на чернодробната функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести:	Алоpecia, обрив Реакции на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, екзема, акне, нарушения на кожата, нарушения на ноктите, обезцветяване на кожата, пруритус, суха кожа, еритем, хематоми, повишено потене
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан Много чести:	Артралгия, миалгия, мускулно-скелетни болки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	

Чести:	Енуреза, микционни нарушения, инконтиненция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	<u>Момичета</u> : аменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения <u>Момчета</u> : болка в тестисите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакции на мястото на инжектиране, умора, тръпки, фебрилитет [§] , грипозни симптоми [§] , неразположение, раздразнителност Болка в гръдния кош, астения, едем, болка в мястото на инжектиране
Изследвания Много чести:	Забавяне на темпа на растеж (изоставане на ръст и/или тегло спрямо възрастта) [§]
Наранявания и отравяния Чести:	Кожни лацерации

[§] Вижте точка 4.4

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране с остра клинична изява. Все пак, както и при предозиране на всяко друго фармакологично активно вещество, се препоръчва симптоматично лечение с чест контрол на жизнените показатели и наблюдение на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, цитокини и имуномодулатори, интерферони, интерферон алфа-2b, АТС код: L03A.B05

Viraferon е стерил, стабилен препарат, съдържащ високо пречистен интерферон алфа-2b, произведен по рекомбинантна ДНК технология. Рекомбинантният интерферон алфа-2b е водоразтворим с молекулна маса приблизително 19 300 далтона. Получава се от щам *E. coli*, в който е интегриран генетично получен плазмиден хибрид, включващ гена за продуцирания от човешки левкоцити интерферон алфа-2b.

Активността на Viraferon се изразява в международни единици (IU), като 1 mg от рекомбинантният интерферон алфа-2b съответства на $2,6 \times 10^8$ IU. Международните единици се определят чрез сравнение на активността на рекомбинантният интерферон алфа-2b с активността на международния референтен препарат от интерферон от човешки левкоцити, утвърден от Световната Здравна Организация.

Интерфероните са група малки белтъчни молекули с молекулна маса приблизително между 15 000 и 21 000 далтона. Те се продуцират и секретират от клетките в отговор на вирусни инфекции или стимулация от различни синтетични и биологични агенти. Известни са три основни класа интерферони: алфа, бета и гама. Самите три основни класа не са хомогенни и се състоят от по няколко различни видове интерферони. Известни са над 14 генетично различни вида човешки алфа интерферони. Viraferon се класифицира като рекомбинантен интерферон алфа-2b.

На клетъчно ниво интерфероните осъществяват функциите си, като се свързват със специфичен рецептор на клетъчната повърхност. Човешкият рецептор за интерферон, изолиран от човешка лимфобластоидна клетъчна линия (Daudi), изглежда е силно асиметричен протеин. Той показва селективност по отношение на човешки интерферони, но не и по отношение на миши интерферони, което говори за видова специфичност. Проучвания с други видове интерферони също показват видова специфичност. Някои видове маймуни обаче – например макак резус, са податливи на фармакодинамична стимулация с човешки интерферон тип 1.

Резултатите от няколко проучвания говорят, че веднъж свързан към клетъчната мембрана, интерферонът отключва поредица от вътреклетъчни събития, които включват индукцията на определени ензими. Смята се, че този процес, поне донякъде, е отговорен за различните клетъчни ефекти на интерфероните, включително инхибирането на вирусната репликация в инфектираните клетки, подтискането на клетъчната пролиферация, имуномодулирането в насока повишаване на фагоцитарната активност на макрофагите и засилването на специфичната цитотоксичност на лимфоцитите спрямо таргетните клетки. Всеки един от тези ефекти може да допринася за терапевтичния ефект на интерфероните.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b проявява антипролиферативен ефект при проучвания както при животински и човешки клетъчни култури, така и при ксенотрансплантация на човешки тумори на животни. *Ин витро* е доказана значителна имуномодулаторна активност.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b инхибира вирусната репликация *ин витро* и *ин vivo*. Макар точният механизъм на противовирусното действие на интерферон алфа-2b да е неизвестен, изглежда, че той променя метаболизма на клетката-гостоприемник. Това води до инхибиране на вирусната репликация или, в случай на настъпване на репликация, води до неспособност на вирионите да напуснат клетката.

Хроничен хепатит В:

Клиничният опит към момента с пациенти, лекувани в продължение на 4 до 6 месеца с интерферон алфа-2b показва, че лечението може да доведе до изчезване на HBV ДНК от серума. Наблюдавано е и подобрене в чернодробната хистология. При възрастни пациенти, при които е постигнато негативиране на HBsAg и HBV ДНК, се наблюдава значително намаление на заболяемостта и смъртността.

Деца с хроничен активен хепатит В бяха лекувани с интерферон алфа-2b (6 MIU/m^2 3 пъти седмично в продължение на 6 месеца). Поради методологичен недостатък, ефикасността на лечението не може да се оцени. Освен това при децата, лекувани с интерферон алфа-2b, се наблюдава забавяне на темпа на растеж, а в някои случаи се развива и депресия.

Хроничен хепатит С:

При възрастни пациенти, лекувани с интерферон в комбинация с рибавирин, траен отговор се постига в 47 %. По-висока ефикасност е отчетена от комбинираното лечение с ПЕГ-интерферон и рибавирин (траен отговор 61 %, постигнат в проучване при нелекувани пациенти, при доза на рибавирин $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

Възрастни пациенти: Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин е бил обект на проучване в четири рандомизирани фаза III проучвания при 2 552 нелекувани преди това с интерферон пациенти с хроничен хепатит С. В проучванията е била сравнявана ефикасността на монотерапията с Viraferon с комбинираната терапия с рибавирин. Ефикасността е била преценявана по трайния вирусологичен отговор на шестия месец след края на лечението. Подходящи за включване в проучванията са били пациенти с хроничен хепатит С, потвърден чрез доказване на HCV РНК с полимеразна верижна реакция (PCR) (> 100 копия/ml), чернодробна биопсия, показваща хистологично хроничен хепатит без друга причина за такъв, и повишен серумен АЛАТ.

Viraferon е прилаган в доза 3 MIU 3 пъти седмично под формата на монотерапия или в комбинация с рибавирин. При по-голяма част от пациентите в тези клинични проучвания лечението е продължило една година. Всички пациенти са били проследявани в продължение на 6 месеца след края на лечението за определяне на трайния вирусологичен отговор. Процентите на траен вирусологичен отговор в групите, лекувани в продължение на една година с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин (в две проучвания), са показани в **Таблица 3**.

Комбинираното лечение с Viraferon и рибавирин при нелекувани преди това пациенти с хроничен хепатит С е повишило ефикасността на Viraferon поне два пъти. HCV генотипът и изходният вирусен товар са прогностични фактори, за които е известно, че имат отношение към отговора. Във всички подгрупи комбинираното лечение с Viraferon и рибавирин е с по-висока ефикасност в сравнение с монотерапията с Viraferon. Относителната полза от комбинираната терапия с Viraferon и рибавирин е особено голяма в най-трудно поддаващите се на лечение подгрупи пациенти (инфектираните с генотип 1 и тези с висок вирусен товар) (**Таблица 3**).

В тези проучвания добрият комплаенс е довел до по-добър отговор. Без значение с какъв генотип са били инфектирани, при пациентите на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, получили ≥ 80 % от лекарствата си, траен вирусологичен отговор на шестия месец след едногодишния курс на лечение е постигнат в по-висок процент в сравнение с пациентите, приели < 80 % от лекарствата си (56 % срещу 32 % в проучване C/I98-580).

Таблица 3. Траен вирусологичен отговор при пациенти, лекувани с Viraferon + рибавирин (едногодишен курс) според генотипа и вирусния товар			
HCV генотип	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Всички генотипове	16 %	41 %	47 %
Генотип 1	9 %	29 %	33 %
Генотип 1 ≤ 2 милиона копия/ml	25 %	33 %	45 %
Генотип 1 > 2 милиона копия/ml	3 %	27 %	29 %
Генотип 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU 3 пъти седмично)

I/R Viraferon (3 MIU 3 пъти седмично) + рибавирин (1 000/1 200 mg/дневно)

Пациенти с HCV/HIV коинфекция

При пациенти с HIV/HCV коинфекция са проведени две клинични изпитвания. Като цяло в двете изпитвания пациентите, получавали Viraferon плюс рибавирин, са показали по-незадоволителен отговор в сравнение с пациентите, получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b и рибавирин. Отговорът на лечението в двете клинични изпитвания е представен в **Таблица 4**. Изпитване 1 (RIBAVIC; P01017) е рандомизирано многоцентрово изпитване, в което са били включени 412 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 μ g/kg/седмично) плюс рибавирин (800 mg/дневно), или Viraferon (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800 mg/дневно) в продължение на 48 седмици, с период на проследяване 6 месеца. Изпитване 2 (P02080) е рандомизирано едноцентрово клинично

изпитване, в което са били включени 95 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или ПЕГ-интерферон алфа-2b (100 или 150 µg/седмично – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло), или Viraferon (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло). Продължителността на терапевтичния курс е била 48 седмици с период на проследяване 6 месеца, с изключение на пациентите, инфектирани с генотипове 2 или 3 и вирусен товар < 800 000 IU/ml (Amplicor), при които терапевтичният курс е бил 24 седмици с период на проследяване 6 месеца.

Таблица 4 Траен вирусологичен отговор според генотипа след лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV/HIV коинфекция						
	Изпитване 1¹			Изпитване 2²		
	ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмично) + рибавирин (800 mg/дневно)	Viraferon (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800 mg/дневно)	р-стойност ^a	ПЕГ-интерферон алфа-2b (100 или 150 ^c µg/седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/дневно) ^d	Viraferon (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/дневно) ^d	р-стойност ^b
Всички	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Генотип 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Генотип 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = милиона международни единици;

a: р-стойност, изчислена с χ^2 -теста по Cochran-Mantel Haenszel

b: р-стойност, изчислена с χ^2 -теста

c: пациентите с телесно тегло < 75 kg са получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b 100 µg/седмично, а пациентите с телесно тегло ≥ 75 kg са получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b 150 µg/седмично.

d: дозировката на рибавирин е била 800 mg за пациенти с телесно тегло < 60 kg, 1 000 mg за пациенти с телесно тегло 60-75 kg и 1 200 mg за пациенти с телесно тегло > 75 kg.

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

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

Пациенти с рецидив: В две клинични проучвания с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин са били лекувани общо 345 пациенти с рецидив след лечение с интерферон алфа-2b. При тези пациенти добавянето на рибавирин към лечението с Viraferon е повишило до 10 пъти ефикасността на лечението на хроничния хепатит С в сравнение с монотерапията с Viraferon (48,6 % срещу 4,7 %). Това повишаване на ефикасността включва изчезването на HCV РНК от серума (< 100 копия/ml чрез PCR), подобрене на чернодробното възпаление и нормализиране на АЛТ, като изследванията на шестия месец след края на лечението са показали траен отговор.

Данни за дългосрочна ефикасност

1 071 пациенти след предшествашо лечение с не-пегилиран интерферон алфа-2b самостоятелно или в комбинация с рибавирин са били включени в голямо проучване, чиято цел е била да се оцени продължителността на трайния вирусологичен отговор и ефекта от продължителния вирусологичен отговор върху клиничния резултат. При 462 пациенти е било осъществено поне

5-годишно проследяване, като по време на проучването заболяването е рецидивирало само при 12 от общо 492 трайно отговорили пациенти.

Според анализа по Каплан-Майер очакваният траен отговор за период от 5 години за всички пациенти е 97 % с интервал на доверителност (CI) 95 % (95 %, 99 %).

Трайният вирусологичен отговор след лечение на хроничен хепатит С с не-пегилиран интерферон алфа-2b (със или без рибавирин) води до дълготрайно изчистване от вируса, което позволява възстановяване на черния дроб от инфекцията и клинично „оздравяване” от хроничния вирусен хепатит С. Все пак, това не изключва развитието на чернодробни проблеми при пациенти с оформена чернодробна цироза (включително и развитието на хепатоцелуларен карцином).

Клинични проучвания при деца с хроничен хепатит С:

В две многоцентрови проучвания са били включени деца и юноши на възраст от 3 до 16 години с компенсирани хроничен хепатит С и HCV РНК, доказана чрез RT-PCR (изследвана в централна лаборатория с PCR анализ в реално време, Real Time PCR за научни цели), като са лекувани с Viraferon 3 MIU/m² три пъти седмично и рибавирин 15 mg/kg дневно в продължение на 1 година, с период на проследяване 6 месеца след края на лечението. Общо 118 пациенти са били включени: 57 % момчета, 80 % от кавказката раса, 78 % инфектирани с генотип 1, 64 % ≤ 12-годишна възраст. Основната част от включените пациенти са били с лек до умерено тежък хепатит С. Трайният вирусологичен отговор при деца и юноши е сходен с този при възрастни. Поради липсата на данни при деца с напреднала болест, както и риска от нежелани лекарствени реакции, в тази група пациенти съотношението полза/риск от комбинираното лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b трябва да се оцени внимателно (вж. точки 4.1, 4.4 и 4.8).

Резултатите от проучването са обобщени в **Таблица 5**.

Таблица 5. Вирусологичен отговор при нелекувани преди това педиатрични пациенти	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 пъти седмично + рибавирин 15 mg/kg/дневно
Общ отговор ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Генотип 1 (n=92)	33 (36 %)*
Генотип 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Брой (%) пациенти

1. Дефиниран като HCV РНК под границата на откриване с RT-PCR за научни цели в края на лечението и по време на периода на проследяване

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на Viraferon беше проучена при здрави доброволци след приложение на еднократна доза от 5 милиона IU/m² или 10 милиона IU подкожно, 5 милиона IU/m² интрамускулно или като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Средните серумни концентрации на интерферон след подкожно и интрамускулно приложение бяха сравними. C_{max} се постигаше три до дванадесет часа след приложение на по-ниската доза и 6 до 8 часа след приложение на по-високата доза. Периодите на полуживот на интерферон бяха съответно два до три часа и шест до седем часа. Серумните му нива бяха под откриваемите стойности съответно 16 и 24 часа след инжектирането. Както при подкожното, така и при интрамускулното приложение, бионаличността беше над 100 %.

След интравенозно приложение пиковите серумни нива (135 до 273 IU/ml) се постигаха в края на инфузията, след което спадаха малко по-бързо, отколкото след подкожно или

интрамускулно приложение на лекарствения препарат, като 4 часа след края на инфузията серумните нива спадаха под откриваемите стойности. Периодът на полуживот беше приблизително два часа.

Нивата на интерферон в урината бяха под откриваемите стойности и при трите начина на приложение.

Деца и юноши: Фармакокинетичните свойства при многократно приложение на Viraferon и рибавирин капсули при деца и юноши между 5 и 16-годишна възраст с хроничен хепатит С са обобщени в **Таблица 6**. Фармакокинетиката на Viraferon и рибавирин (отнесена към дозата) е сходна при възрастни и деца и юноши.

Таблица 6. Средни (%CV) фармакокинетични параметри при многократно приложение на Viraferon и рибавирин капсули при деца и юноши с хроничен хепатит С		
Параметър	Рибавирин 15 mg/kg/дневно, разделен на 2 приема (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 пъти седмично (n = 54)
T _{max} (часове)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Тотален телесен клирънс l/h/kg	0,27 (27)	Не е изследван

*AUC₁₂ (ng.h/ml) за рибавирин; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) за Viraferon

Серумни проби от пациенти, лекувани с Viraferon в мониториран от Schering-Plough клинични проучвания, бяха обработени с интерферон-неутрализиращи фактори.

Интерферон-неутрализиращите фактори представлява антитела, които неутрализират противовирусната активност на интерферона. Клиничната честота на развитие на неутрализиращи фактори при раково болни пациенти на системно лечение е 2,9 %, а при пациенти с хроничен хепатит С е 6,2 %. В почти всички случаи титърът им нисък и обикновено не се свързва с липса на отговор или други автоимунни феномени. При пациенти с хепатит не беше отбелязана липса на отговор в резултат на наличието им – очевидно поради ниския титър.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Макар да се смята, че интерфероните са видово специфични, при животни са провеждани проучвания за токсичност. Инжектирането на човешки рекомбинантен интерферон алфа-2b в продължение на до 3 месеца не е показало токсичност при мишки, плъхове и зайци. Ежедневното инжектиране на 20 милиона IU/kg интерферон на макаци циномолгус не е довело до развитие на забележими прояви на токсичност. Прояви на токсичност са наблюдавани при маймуни, инжектирани със 100 милиона IU/kg/дневно в продължение на три месеца.

При проучвания на интерферон върху не-човекоподобни примати са наблюдавани нарушения на менструалния цикъл (вж. точка 4.4).

Изследванията за репродуктивна токсичност при животни показват, че рекомбинантният интерферон алфа-2b няма тератогенен ефект при плъхове и зайци, нито оказва влияние върху бременността, развитието на плода и репродуктивния капацитет на поколението на изследваните плъхове. Интерферон алфа-2b повишава честотата на абортите при *Macaca mulatta* (макак резус) при 90 и 180 пъти по-високи дози от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m². Аборти са наблюдавани във всички групи (7,5 милиона, 15 милиона и 30 милиона IU/kg), като са били статистически по-чести в сравнение с контролите в групите на средни и високи дози (съответстващи на дози 90 и 180 пъти по-високи от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от

2 милиона IU/m²). Известно е, че приложението на високи дози от други форми на интерферон алфа и интерферон бета при макак резус води ановулация и повишена честота на абортите.

При изследванията за мутагенен потенциал на интерферон алфа-2b не е установен такъв.

Не са правени изследвания при млади животни за определяне на въздействието на лечението с интерферон алфа-2b върху растежа, развитието, половото съзряване и поведенческите реакции (Вж. точка 4.4 и кратка характеристика на Rebetol, ако Viraferon следва да се прилага в комбинация с рибавирин).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Глицин,
Динатриев фосфат, безводен,
Натриев дихидроген фосфат монохидрат,
Разтвор на човешки албумин.

Разтворител: вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

След разтваряне: Препоръчва се разтворът да се употреби веднага. Все пак е доказано, че остава химически и физически стабилен в продължение на 24 часа при температура 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (от 2°C до 8°C).

Да не се замразява.

В рамките на срока на годност, с цел транспортиране и/или улесняване на амбулаторното приложение, неразтвореният препарат може да се съхранява при температура 25°C или по-ниска в продължение на максимум четири седмици преди употребата му. Ако не бъде разтворен през този 4-седмичен период, не може да бъде върнат за съхранение в хладилник и трябва да бъде изхвърлен.

6.5 Данни за опаковката

24 mg прах (съответстващи на 5 MIU) във флакон (тип I, стъклен), с гумена запушалка (бутилова) и обкатка (алуминиева) с капачка (полипропиленова)
и 1 ml вода за инжекции в ампула (тип I, стъклена)
с 1 спринцовка, 2 инжекционни игли и 1 марля за почистване.
Опаковка от 1 флакон.

или

24 mg прах (съответстващи на 5 MIU) във флакон (тип I, стъклен), с гумена запушалка (бутилова) и обкатка (алуминиева) с капачка (полипропиленова)

и 1 ml вода за инжекции в ампула (тип I, стъклена).
Опаковка от 6 флакона.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Не всички препарати Viraferon (поради различната доза интерферон алфа-2b и различната му концентрация) са подходящи за всички показания. Моля, уверете се, че сте избрали подходящия препарат.

Разтваряне на Viraferon прах за инжекционен разтвор за парентерално приложение: Viraferon се доставя като прах за инжекционен разтвор в концентрация 5 милиона IU/ml, еднородов флакон. Флаконите трябва да бъдат разтворени с 1 ml вода за инжекции. Разтворът е изотоничен и е предназначен за парентерално приложение.

При приготвяне на разтвора трябва да се вземат предпазни мерки за предотвратяване на микробна контаминация на разтвора (виж листовката за пациента).

Като използвате стерилна спринцовка и инжекционна игла, инжектирайте 1 ml вода за инжекции във флакона Viraferon. Внимателно го разклатете, за да улесните пълното разтваряне на праха. След това необходимата доза може да бъде изтеглена със стерилна спринцовка и инжектирана.

Както с всички лекарствени продукти за парентерално приложение, преди да инжектирате продукта, огледайте дали разтворът не съдържа частици или не е мътен. Готовият разтвор трябва да е бистър и безцветен.

Подробни инструкции за подкожното инжектиране на продукта са дадени в листовката за пациента (вж. „Как да си инжектирате Viraferon”).

След изтегляне на необходимата доза, неизползваният продукт трябва да се изхвърли.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/128/004
EU/1/99/128/005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 9 март 2000 г.
Дата на последно подновяване: 23 май 2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viraferon 10 милиона IU/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон от праха съдържа 10 милиона IU интерферон алфа-2b (*interferon alfa-2b*), получен от *E. coli* по рекомбинантна ДНК технология.

След разтварянето, в 1 ml от разтвора се съдържат 10 милиона IU интерферон алфа-2b.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Бял до кремаво оцветен прах.

Бистър и безцветен разтворител.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хроничен хепатит В: Лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит В, свързан с данни за хепатит В вирусна репликация (наличие на HBV ДНК и HBeAg), повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ) и хистологично доказано чернодробно възпаление и/или фиброза.

Хроничен хепатит С:

Възрастни пациенти:

Viraferon е показан за лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит С с повишени трансаминази, без данни за чернодробна декомпенсация, в чийто серум се открива HCV РНК или анти-HCV (вж. точка 4.4).

Най-удачният начин за приложение на Viraferon при това показание е в комбинация с рибавирин.

Деца и юноши:

Viraferon е предназначен за приложение в комбинация с рибавирин за лечение на деца и юноши над 3-годишна възраст с хроничен хепатит С, нелекувани преди това, без чернодробна декомпенсация, в чийто серум се открива HCV РНК. Решението за започване на лечение трябва да се взема за всеки случай поотделно, като в съображение се взимат данните за прогресия на болестта като чернодробно възпаление и фиброза, както и прогностичните фактори за отговор на лечението, HCV генотип и вирусен товар. Очакваната полза от лечението трябва да се съпостави с данните за безопасността, получени при клинични проучвания при деца (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва от лекар с опит в лечението на съответното заболяване.

Не всички препарати Viraferon (поради различната доза интерферон алфа-2b и различната му концентрация) са подходящи за всички показания. Моля, уверете се, че сте избрали подходящия препарат.

Ако по време на лечението с Viraferon се развият нежелани лекарствени реакции, без значение от показанието за лечение, коригирайте дозата или временно спрете лечението до отзвучаване на нежеланите реакции. Ако след възстановяване на лечението в подходяща доза проявите на непоносимост започнат да персистират или рецидивират, или ако болестта показва белези на прогресия, лечението с Viraferon трябва да се прекрати. По преценка на лекаря, пациентът може сам да си инжектира лекарството при лечение в поддържащи дози, прилагани подкожно.

Хроничен хепатит В: Препоръчителната доза е от 5 до 10 милиона IU, приложени подкожно три пъти седмично (през ден) в продължение на 4 до 6 месеца.

Прилаганата доза трябва да се намали наполовина, ако се развият хематологични отклонения (левкоцити $< 1\,500/\text{mm}^3$, гранулоцити $< 1\,000/\text{mm}^3$, тромбоцити $< 100\,000/\text{mm}^3$). В случай на развитие на тежка левкопения ($< 1\,200/\text{mm}^3$), тежка неутропения ($< 750/\text{mm}^3$) или тежка тромбоцитопения ($< 70\,000/\text{mm}^3$), лечението трябва да се спре.

При всички пациенти, при които след 3 до 4 месеца лечение (в максималната толерирана доза) не се установи понижение на серумните нива на HBV ДНК, лечението с Viraferon трябва да се спре.

Хроничен хепатит С: При възрастни пациенти Viraferon се прилага подкожно в доза 3 милиона IU три пъти седмично (през ден), без значение дали се прилага като монотерапия или в комбинация с рибавирин.

Деца над 3 години и юноши: Интерферон алфа-2b се прилага подкожно в доза $3\text{ MIU}/\text{m}^2$ три пъти седмично (през ден) в комбинация с рибавирин капсули или перорален разтвор, два пъти дневно (сутрин и вечер) с храна.

(За дозировката на рибавирин капсули и препоръките за корекция на дозата при комбинираната терапия виж КХП на рибавирин капсули. За деца, чието телесно тегло е $< 47\text{ kg}$ или които не могат да преглъщат капсулите, виж КХП на рибавирин перорален разтвор).

Пациенти с рецидив (възрастни):

Viraferon се прилага в комбинация с рибавирин.

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 6-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с Viraferon в комбинация с рибавирин да бъде 6 месеца.

Нелекувани пациенти:

Възрастни: Ефикасността на Viraferon се повишава, когато се прилага в комбинация с рибавирин. Viraferon трябва да се прилага като монотерапия основно в случаи на непоносимост или наличие на противопоказания за лечение с рибавирин.

Viraferon в комбинация с рибавирин:

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 12-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с Viraferon в комбинация с рибавирин да бъде поне 6 месеца.

При пациенти, негативни за HCV РНК на шестия месец, заразени с HCV генотип 1 (определен преди започване на лечението) и с висок вирусен товар преди започване на лечението, то трябва да продължи още 6 месеца (т.е. до обща продължителност 12 месеца).

В съображение при преценката за продължаване на терапията до общо 12 месеца трябва да се взимат и други неблагоприятни прогностични фактори (възраст > 40 години, мъжки пол, мостова фиброза).

По време на клиничните проучвания при пациентите, при които не е постигнат вирусологичен отговор след 6-месечно лечение (HCV РНК под долната граница на откриване), не се постигаше и траен вирусологичен отговор (HCV РНК под долната граница на откриване шест месеца след края на лечението).

Монотерапия с Viraferon:

Оптималната продължителност на монотерапията с Viraferon не е установена с точност, но се препоръчва лечението да продължава между 12 и 18 месеца.

Препоръчва се поне 3- до 4-месечна продължителност на монотерапията с Viraferon, след което да се изследва HCV РНК. При пациентите, в серума на които не се открива HCV РНК, лечението трябва да се продължи.

Деца и юноши: Ефикасността и безопасността на Viraferon в комбинация с рибавирин са проучени при деца и юноши, нелекувани преди това за хроничен хепатит С.

Генотип 1: Препоръчителната продължителност на лечението е една година. При пациенти, при които на дванадесетата седмица не е постигнат вирусологичен отговор, е малко вероятно да се постигне траен вирусологичен отговор (негативна прогностична стойност 96 %).

Вирусологичният отговор се дефинира като неоткриваема HCV РНК на дванадесетата седмица. При тези пациенти лечението трябва да се прекрати.

Генотип 2/3: Препоръчителната продължителност на лечението е 24 седмици.

Вирусологичният отговор след едногодишно лечение и шестмесечно проследяване беше 36 % за генотип 1 и 81 % за генотип 2/3/4.

Viraferon може да се прилага както чрез стъклени, така и чрез пластмасови спринцовки за еднократна употреба.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, напр. неовладяна застойна сърдечна недостатъчност, пресен инфаркт на миокарда, тежка аритмия.
- Тежко нарушение на бъбречната или чернодробната функция, включително и такова, предизвикано от метастази.
- Епилепсия и/или нарушени функции на централната нервна система (ЦНС) (вж. точка 4.4).
- Хроничен хепатит с декомпенсирана чернодробна цироза.
- Хроничен хепатит при пациенти, които са или са били на лечение с имunosупресори с изключение на пациентите, при които е спряно краткосрочно лечение с кортикостероиди.
- Автоимунен хепатит или анамнеза за автоимунно заболяване, имunosупресирани пациенти след трансплантация.
- Предшестващо заболяване на щитовидната жлеза, което не може да бъде овладяно със стандартно лечение.

Деца и юноши:

- Анамнеза за тежко психично заболяване, особено за тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство.

Комбинирано лечение с рибавирин: Ако ще се провежда комбинирано лечение с интерферон алфа-2b и рибавирин при пациент с хроничен хепатит С, направете справка и с КХП на рибавирин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За всички пациенти:

Психични нарушения и нарушения от страна на централната нервна система (ЦНС): Тежки нежелани реакции от страна на ЦНС, в частност депресия, суицидни мисли и опити за самоубийство, са наблюдавани при някои пациенти по време на лечение с Viraferon, както и по време на шестмесечния период на проследяване след края на лечението. Съобщенията за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на шестмесечния период на проследяване са по-чести при деца и юноши, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, в сравнение с тези при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастни, при деца и юноши се срещат и други психични нежелани реакции (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност). Другите наблюдавани нежелани реакции от страна на ЦНС като агресивно поведение (понякога насочено към други хора), объркване и нарушение на съзнанието, са били наблюдавани при лечение с алфа интерферони. Пациентите трябва да бъдат следени стриктно за признаци и симптоми на психични нарушения. Ако се развият подобни симптоми, лекуващият лекар трябва да има предвид, че те могат да станат сериозни и трябва да се обсъди необходимостта от подходящо лечение. Ако психичните нарушения персистират или се влошават, или ако пациентът развие суицидни мисли, се препоръчва лечението с Viraferon да се спре, а пациентът да остане под строг контрол, като при нужда се започне подходящо психиатрично лечение.

Пациенти със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова:

Ако при възрастен пациент със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова се прецени, че се налага лечение с интерферон алфа-2b, то трябва да се започне само след подходящо индивидуализирано уточняване и лечение на психичното заболяване. Употребата на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3).

При лечение с Viraferon рядко са наблюдавани остри реакции на свръхчувствителност към интерферон алфа-2b (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия). Ако се развие подобна реакция, приложението на Viraferon трябва да се спре и да се започне подходящо лечение. Преходните обриви не налагат спиране на лечението.

Умерено тежките и тежките нежелани реакции могат да налагат корекция на дозата при конкретния пациент, или, в някои случаи, прекратяване на лечението с Viraferon. Всички пациенти, които в хода на лечението с Viraferon развият нарушения на чернодробната функция, трябва да бъдат поставени под стриктен контрол и, ако признаците и симптомите прогресират, лечението трябва да се спре.

По време на лечението с Viraferon или до два дни след края му може да се развие хипотония, която да налага поддържащо лечение.

Пациентите на лечение с Viraferon трябва да приемат достатъчно течности, понеже са наблюдавани случаи на хипотония поради дехидратация. В някои случаи може да са необходими венозни вливания.

Повишената температура може да бъде свързана с грипоподобния синдром, за какъвто се съобщава често по време на лечението с интерферон, но трябва да се изключат и други причини за персистираща висока температура.

Viraferon трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с инвалидизиращи заболявания, например при болни с анамнеза за белодробни заболявания (като хронична обструктивна белодробна болест) или захарен диабет със склонност към кетоацидоза. С повишено внимание трябва да се прилага и при пациенти с нарушения на коагулацията (напр. тромбоза, белодробна тромбоемболия) или тежка миелосупресия.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с Viraferon, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали

летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.5). При всеки пациент, при когото се развият повишена температура, кашлица, диспнея или други симптоми от страна на дихателната система, трябва да се направи рентгенография на гръдния кош. Ако на рентгенографията се виждат белодробни инфилтрати или ако има данни за нарушения в белодробната функция, пациентът трябва да бъде проследяван стриктно и, ако е необходимо, лечението с интерферон алфа трябва да бъде спряно. Макар подобни съобщения да са по-чести при пациенти с хроничен хепатит С, такива има и при пациенти с онкологични заболявания, лекувани с интерферон алфа. Навременното спиране на лечението с интерферон алфа и лечението с кортикостероиди изглежда водят до бързо отзвучаване на нежеланите реакции от страна на дихателната система.

Има редки съобщения за нежелани реакции от страна на очите (вж. точка 4.8), включително кръвоизлив в ретината, оток на ретината и оклузия на централната ретинна артерия или венозна оклузия след лечение с интерферон алфа. При всички пациенти преди лечението трябва да се прави очен преглед. При всеки пациент, който в хода на лечението с Viraferon съобщи за промяна на зрителната острота или зрителното поле, както и за други симптоми от страна на очите, трябва да се направи обстоен очен преглед. Особено при пациентите със заболявания, които могат да доведат до развитие на ретинопатия, например захарен диабет или хипертония, се препоръчват редовни очни прегледи по време на лечението с Viraferon. При пациенти, при които се развият заболявания на очите, или се влошат съществуващи такива, трябва да се обсъди спиране на лечението с Viraferon.

При някои пациенти, обикновено в напреднала възраст и лекувани с високи дози, са наблюдавани сопор и кома, включително и с енцефалопатия. Тези нежелани реакции обикновено са обратими, но при някои пациенти възстановяването е продължило до три седмици. Макар и много рядко, при лечение с високи дози Viraferon са наблюдавани гърчове.

Възрастните пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или аритмии, при които е необходимо лечение с Viraferon, трябва да са под строг контрол. Препоръчва се при пациентите с предшестващо сърдечно заболяване и/или рак в напреднал стадий, преди започване на лечението и в хода на лечението да се прави ЕКГ. Аритмиите (главно суправентрикуларните) обикновено се повлияват от стандартна терапия, но може да налагат спиране на лечението с Viraferon. Няма данни за деца и юноши с анамнеза за сърдечни заболявания.

Наблюдавани са хипертриглицеридемия и влошаване на съществуваща хипертриглицеридемия. Поради тази причина се препоръчва контрол на нивата на липидите.

Поради съобщенията за обостряне на съпътстващи псориазис и саркоидоза в резултат на лечението с алфа интерферон, приложението на Viraferon при пациенти с псориазис или саркоидоза се препоръчва само тогава, когато потенциалната полза надвишава потенциалния риск.

Предварителните данни показват, че лечението с интерферон алфа може да е свързано с повишена честота на отхвърляне на трансплантиран бъбрек. Има съобщения и за отхвърляне на трансплантиран черен дроб.

Има съобщения за поява на автоантитела и развитие на автоимунни заболявания по време на лечение с интерферон алфа. Пациентите, предразположени към развитие на автоимунни заболявания, може да са с повишен риск. Пациентите с признаци или симптоми, характерни за автоимунни заболявания, трябва да бъдат внимателно преценени, а съотношението полза/риск от продължаване на лечението с интерферон – преразгледано (вж. също точка 4.4 Монотерапия при хроничен хепатит С (отклонения от страна на щитовидната жлеза) и точка 4.8). При пациенти с хроничен хепатит С, лекувани с интерферон, има съобщения за случаи на синдром на Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Синдромът представлява грануломатозно

възпалително заболяване, което засяга очите, слуховия апарат, менингите и кожата. При съмнение за синдром на VKN, антивирусното лечение трябва да бъде преустановено и да се назначи кортикостероидна терапия (вж. точка 4.8).

При пациенти с хроничен хепатит С, при които се установи удължаване на показателите за кръвосъсирване, лечението с Viraferon трябва да се спре, защото това може да е белег на чернодробна декомпенсация.

При пациенти, на които редовно/често се влива човешки албумин, трябва да се прецени необходимостта от подходящи ваксинации (срещу хепатит А и хепатит В).

Стандартните мерки за предотвратяване на инфекции, пренасяни чрез продукти, получени от човешка кръв или плазма включват внимателен подбор на донорите, скрининг на всеки донор и на плазмените пулове за специфични маркери и прилагане на подходящи производствени стъпки за инактивиране/отстраняване на вирусите. Въпреки това, при приложение на продукти, получени от човешка кръв или плазма възможността за пренасяне на инфекциозен причинител не може да се изключи напълно. Това се отнася и за непознати или нови вируси и други патогени.

Няма данни за пренасяне на вируси с албумин, произведен по утвърдени процеси според спецификациите на Европейската Фармакопея.

Препоръчва се винаги, когато на пациент се прилага Viraferon, името и партидният номер на продукта да се записват, за да се поддържа връзка между пациента и партидата.

Хроничен хепатит С:

Комбинирана терапия с рибавирин: Ако при пациенти с хроничен хепатит С предстои комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин, консултирайте се и с КХП на рибавирин.

Преди включването в проучванията за хроничен хепатит С на всички пациенти е правена чернодробна биопсия, но в определени случаи (напр. пациенти с генотип 2 и 3) е възможно започване на лечение и без хистологично потвърждение. Консултирайте се с утвърдените към момента препоръки дали преди започване на лечението е необходимо да се прави чернодробна биопсия.

Монотерапия: Макар и рядко, при възрастни пациенти, лекувани с Viraferon за хроничен хепатит С, се развиват нарушения на функцията на щитовидната жлеза – както хипотиреозидизъм, така и хипертиреозидизъм. В клиничните проучвания на лечение с Viraferon общо 2,8 % от пациентите са развили нарушения на функцията на щитовидната жлеза. Тези нарушения са се поддавали на контрол чрез стандартна терапия. Механизмът, по който Viraferon променя тиреоидния статус, все още не е известен. Преди започване на лечение на хроничен хепатит С с Viraferon трябва да се изследва нивото на тиреостимулиращия хормон (TSH). При установяването на каквото и да е нарушение на функцията на щитовидната жлеза, то трябва да се лекува чрез стандартна терапия. Лечението с Viraferon може да се започне, ако нивото на TSH може да поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Ако по време на лечението с Viraferon при някой пациент се развият симптоми, характерни за нарушена функция на щитовидната жлеза, изследвайте нивото на TSH. Ако се установи нарушена функция на щитовидната жлеза, лечението с Viraferon може да се продължи само ако TSH може да се поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Спирането на лечението с Viraferon не води до възстановяване на нормалното функциониране на щитовидната жлеза (вж. също Деца и юноши, контрол на функцията на щитовидната жлеза).

Допълнителен контрол при деца и юноши

Контрол на функцията на щитовидната жлеза: При приблизително 12 % от децата, лекувани с интерферон алфа-2b и рибавирин, е установено повишаване на TSH. При други 4 % е установено преходното му понижаване под долната граница на нормата. Преди започване на

лечението с Viraferon трябва да се изследва TSH и, ако се установи отклонение, трябва да се започне стандартна терапия. Лечението с Viraferon може да се започне, ако с помощта на лекарства е възможно поддържането на TSH в границите на нормата. По време на лечението с интерферон алфа-2b и рибавирин са наблюдавани отклонения във функциите на щитовидната жлеза. Ако се установят такива, трябва да се направи пълно изследване на тиреоидния статус на пациента и да се започне съответното лечение. Децата и юношите трябва да се проследяват на всеки 3 месеца за белези на щитовидна патология (напр. чрез TSH).

Растеж и развитие: По време на едногодишния курс на лечение е наблюдавано изоставане в темпа на растеж (средно с 9 %) и изоставане в темпа на наддаване на тегло (средно с 13 %). По време на 6-месечния период на проследяване е наблюдавано възстановяване на темповете. Въпреки това, въз основа на данните от продължителен период на проследяване, при 12 от 84-те деца (14 %) е установено изоставане с > 15 % на темпа на растеж, като при 5 от децата (6 %) изоставането е било > 30 %, макар да са били без лечение повече от 1 година. Освен това, предклиничните данни за токсичност при юноши показват леко, дозо-зависимо забавяне на темпа на растеж при новородени плъхове, при които е прилаган рибавирин (вж. точка 5.3). Следователно съотношението риск/полза от съвместното приложение на интерферон алфа-2b и рибавирин при малки деца трябва да се прецени внимателно преди започване на лечение. Лекарите се съветват да следят растежа на деца, които са на лечение с рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b. Няма данни за дългосрочните ефекти по отношение на растежа, развитието и на половото съзряване.

HCV/HIV коинфекция: При пациенти, които са коинфектирани с HIV и са на високоактивна антиретровирусна терапия (HAART), може да е повишен рискът от развитие на лактацидоза. При добавяне на Viraferon и рибавирин към HAART трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. КХП на рибавирин). При пациентите, лекувани с Viraferon и рибавирин, които освен това приемат и зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия. При пациенти с коинфекция с цироза в напреднал стадий, които са на HAART, може да е повишен рискът от чернодробна декомпенсация и смърт. Допълнителното лечение с алфа интерферони самостоятелно или в комбинация с рибавирин може да повиши риска при тази група пациенти.

Нарушения на зъбите и венците: При пациенти на комбинирана терапия с Viraferon и рибавирин има данни за нарушения от страна на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. Освен това сухотата в устата може да доведе до увреждане на зъбите и лигавицата на устната кухина в хода на продължителното комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин. Пациентите трябва да мият зъбите си два пъти дневно и редовно да ходят на стоматологичен преглед. В допълнение някои пациенти могат да имат повръщане. При проява на подобна реакция, трябва да бъдат посъветвани добре да изплакват устата си след повръщане.

Лабораторни изследвания:

Преди започване на лечението с Viraferon при всички пациенти трябва да се направят стандартните хематологични и биохимични изследвания (пълна кръвна картина с диференциално броене, тромбоцитен брой, електролити, чернодробни ензими, общ белтък, серумен билирубин и креатинин).

По време на лечението на хепатит В и С се препоръчва да се правят изследвания на 1, 2, 4, 8, 12 и 16 седмица, след което веднъж месечно до края на лечението.

При рязко повишаване на АЛАТ по време на лечението до стойности 2 или повече пъти над изходните, лечението с Viraferon може да се продължи, освен ако не се развият белези и симптоми на чернодробна недостатъчност. Докато АЛАТ остава повишен, на всеки две седмици трябва да се изследват АЛАТ, протромбиново време, алкална фосфатаза, албумин и билирубин.

Ефект върху фертилитета: Интерферонът може да наруши фертилитета (вж. точка 4.6 и точка 5.3).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

По време на лечение с Viraferon с повишено внимание трябва да се прилагат опиоидните, сънотворните и седативните препарати.

Няма подробни проучвания за взаимодействията между Viraferon и други лекарствени продукти. При едновременно приложение на Viraferon и миелосупресивни препарати трябва да се подхожда с повишено внимание.

Интерфероните могат да окажат влияние върху окислителните метаболитни процеси. Това трябва да се има предвид при съвместно приложение на лекарствени продукти, които се метаболизират по този път като например ксантиновите производни теофилин и аминофиллин. При лечение с ксантинови производни трябва да се следят серумните нива на теофилина и при нужда дозата му да се коригира.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с Viraferon, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

(Ако Viraferon се прилага съвместно с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, консултирайте се с КХП на рибавирин).

4.6 Бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението. Viraferon трябва да бъде прилаган с повишено внимание при фертилни мъже. При жени, лекувани с човешки левкоцитен интерферон, има съобщения за понижени серумни нива на естрадиол и прогестерон.

Няма достатъчно данни за употребата на интерферон алфа-2b при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Viraferon може да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Не е известно дали компонентите на този лекарствен продукт се излъчват в майчиното мляко. Поради потенциалния риск от нежелани реакции при кърмачета, преди започване на лечението кърменето трябва да се спре.

Комбинирана терапия с рибавирин: Рибавирин причинява тежки малформации на новороденото, ако се приема по време на бременност. Рибавирин е противопоказан по време на бременност. Жени, които са на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, както и партньорките на мъже, които са на такова лечение, трябва да взимат всички възможни мерки за предотвратяване на забременяване. Жените с детероден потенциал и техните партньори трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 4 месеца след лечението. Пациентите мъже и техните партньорки трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 7 месеца след лечението (вж. КХП на рибавирин).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

На пациентите трябва да се съобщи, че по време на лечението с Viraferon може да се почувстват отпаднали, сънени или объркани, поради което се препоръчва да избягват шофирането и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При приложение на Viraferon в комбинация с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, се консултирайте с КХП на рибавирин за дължащите се на рибавирин нежелани лекарствени реакции.

В клиничните проучвания, проведени при широк спектър от показания и дози (от 6 MIU/m²/седмично за косматоклетъчна левкемия до 100 MIU/m²/седмично за меланом), нежеланите лекарствени реакции, за които има най-много съобщения, са били фебрилитет, отпадналост, главоболие и миалгии. Фебрилитет и отпадналост са наблюдавани често до 72 часа след прекъсване или спиране на лечението.

В клинични проучвания, проведени при популация с хепатит С, пациентите са били лекувани с монотерапия с Viraferon или с Viraferon в комбинация с рибавирин в продължение на една година. Всички пациенти в тези проучвания са получавали 3 MIU Viraferon три пъти седмично. В **Таблица 1** са представени по честота съобщенията за нежелани реакции (свързани с лечението), наблюдавани в клинични проучвания при нелекувани преди това пациенти, подложени на терапия за период от една година. В общия случай нежеланите реакции са били леки до умерено тежки. Нежеланите реакции, представени в **Таблица 1**, се базират на опита от клинични проучвания и пост-маркетинговите наблюдения. В рамките на системно-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); и с неизвестна честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания или при постмаркетингово наблюдение на пациенти, лекувани с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести: Редки:	Фарингити*, вирусни инфекции* Бронхити, синусити, херпес симплекс (резистентен), ринити Пневмония ^s
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Левкопения Тромбоцитопения, лимфаденопатия, лимфопения Апластична анемия Аплазия на червения кръвен ред, идиопатична тромбоцитопенична пурпура, тромбоцитна тромбоцитопенична пурпура
Нарушения на имунната система^s Много редки: С неизвестна честота:	Саркоидоза, екзацербация на саркоидоза Системен лупус еритематозес, васкулити, ревматоиден артрит (новопоявил се или влошаване на вече съществуващ), синдром на Vogt-Koyanagi-Harada, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария, бронхоспазм, анафилаксия ^s
Нарушения на ендокринната система Чести: Много редки:	Хипотиреоидизъм ^s , хипертиреоидизъм ^s Диабет, влошаване на съществуващ диабет
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести:	Анорексия Хипокалциемия, дехидратация, хиперурикемия, жажда

Много редки:	Хипергликемия, хипертриглицеридемия [§] , повишен апетит
Психични нарушения[§] Много чести: Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Депресия, безсъние, безпокойство, емоционална лабилност*, тревога, нервност Объркване, нарушения на съня, понижено либидо Суицидни мисли Самоубийство, опити за самоубийство, агресивно поведение (понякога насочено към околните), психоза, включително халюцинации Промяна в психическото състояние [§]
Нарушения на нервната система[§] Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Виене на свят, главоболие, нарушения на концентрацията, сухота в устата Тремор, парестезии, хипоестезия, мигрена, флъш, сомнолентност, променен вкус Мозъчен кръвоизлив, мозъчно-съдова исхемия, гърчове, нарушено съзнание, енцефалопатия, невропатия, полиневропатия Мононевропатии, кома [§]
Нарушения на очите Много чести: Чести: Редки:	Замъглено виждане Конюнктивит, нарушения на зрението, нарушения на слъзните жлези, болка в очите Кръвоизливи в ретината [§] , ретинопатии (включително оток на макулата), ретинална артериална или венозна оклузия [§] , неврит на зрителен нерв, оток на папилата, намалена зрителна острота или намалено зрително поле, дегенерация на ретината [§]
Нарушения на ухото и лабиринта Чести: Много редки:	Вертиго, тинитус Загуба на слух, нарушение на слуха
Сърдечни нарушения Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Палпитации, тахикардия Кардиомиопатия Инфаркт на миокарда, миокардна исхемия Аритмия
Съдови нарушения Чести: Много редки:	Хипертония Периферни исхемии, хипотония [§]
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Много чести: Чести: Много редки:	Диспнея*, кашлица* Епистаксис, нарушения на дишането, назална конгестия, ринорея, суха кашлица Белодробни инфилтрати [§] , пневмонити [§]
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Гадене/повръщане, болка в корема, диария, стоматит, диспепсия Улцерозен стоматит, болка в дясно подребрие, глосит, гингивит, констипация, кашави изпражнения Панкреатит, исхемичен колит, улцерозен колит, кървене от венците Нарушения от страна на периодонциума БДУ, нарушения от страна на зъбите БДУ [§]

Хепато-билиарни нарушения Чести: Много редки:	Хепатомегалия Хепатотоксичност, (включително и с летален изход)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Алоpecia, пруритус*, суха кожа*, обриви*, повишено потене Псориазис (новопоявил се или влошаване на съществуващ) [§] , макуло-папулозен обрив, еритематозен обрив, екзема, еритем, нарушения на кожата Синдром на Stevens Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Миалгия, артралгия, мускулно-скелетни болки Артрити Рабдомиолиза, миозит, крампи на краката, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести: Много редки:	Повишена честота на уриниране Бъбречна недостатъчност, нефрозен синдром
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	Аменорея, болки в гърдите, дисменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести: Много редки:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране*, отпадналост, втрисане, фебрилитет [§] , грипозни симптоми [§] , астения, раздразнителност, болка в гръдния кош, неразположение Болка на мястото на инжектиране Некроза на мястото на инжектиране, отоци по лицето
Изследвания Много чести:	Понижение на теллото

* Тези реакции са били чести само при монотерапия с Viraferon

[§] Вижте точка 4.4

За тези нежелани реакции също се съобщава и при монотерапия с Viraferon.

Сърдечносъдовите (СС) нежелани реакции, в частност аритмиите, изглежда са свързани най-вече с предшестващи сърдечносъдови заболявания и предшестваща терапия с кардиотоксични препарати (вж. точка 4.4). Има редки съобщения за кардиомиопатия без данни за предшестващо сърдечно заболяване, която може да е обратима след спиране на лечението с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

При лечение с интерферон алфа има съобщения за голям брой автоимунни и имунно-медиирани нарушения, включително нарушения на функцията на щитовидната жлеза, системен лупус еритематозес, ревматоиден артрит (нов или влошаване на съществуващ), идиопатична и тромботична тромбоцитопенична пурпура, васкулити, невропатии, включително мононевропатии (вж. точка 4.4).

Най-честите клинично значими отклонения на лабораторните изследвания, проявяващи се при дози над 10 милиона IU дневно, включват понижаване на гранулоцитния и левкоцитния брой;

понижение на хемоглобина и тромбоцитите; повишаване на алкалната фосфатаза, LDH, серумния креатинин и серумния уреен азот. При някои пациенти, които не са били болни от хепатит, е установено повишаване на стойностите на АЛАТ/АСАТ (СГПТ/СГОТ); такова е наблюдавано и при някои пациенти с хроничен хепатит В, като това повишаване е съвпадало с изчезването на вирусната ДНК.

За безопасността по отношение на трансмисивни инфекции вижте точка 4.4.

Педиатрична популация

Деца и юноши – хроничен хепатит С

При клинично проучване за лечение на 118 деца и юноши на възраст от 3 до 16 години, при 6 % се е наложило прекратяване на терапията поради нежелани реакции. Най-общо, профилът на нежеланите реакции в ограничената популация деца, която беше проучена, беше сходен с този при възрастни, макар да съществува и специфичен за деца проблем – по време на лечението е наблюдавано инхибиране на растежа, изразено в намаление на ръста (средно понижение на темпа на растеж с 9 %) и на теглото (средно понижение на темпа на наддаване на тегло с 13 %) (вж. точка 4.4). Освен това при деца има по-чести съобщения за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на 6-месечния период на проследяване, отколкото при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастните, при децата и юношите също са наблюдавани и други психични нарушения (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност) (вж. точка 4.4). В допълнение при деца и юноши по-често, отколкото при възрастни, са наблюдавани нарушения на мястото на инжектиране, фебрилитет, анорексия, повръщане и емоционална лабилност. Корекция на дозата е била необходима при 30 % от пациентите, най-често заради анемия и неутропения.

Нежеланите реакции, изброени в **Таблица 2**, са въз основа на опита от клинични проучвания при педиатрични популации.

В рамките на системо-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$) и чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2. Нежелани реакции, за които има много чести и чести съобщения при клинични проучвания при педиатрични пациенти Много чести ($\geq 1/10$) - Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести:	Вирусна инфекция, фарингит Гъбична инфекция, бактериална инфекция, белодробна инфекция, среден отит, зъбен абсцес, херпес симплекс, инфекция на пикочните пътища, вагинит, гастроентерит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи) Чести:	Неоплазми (неопределени)
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести:	Анемия, неутропения Тромбоцитопения, лимфаденопатия
Нарушения на	

ендокринната система Много чести: Чести:	Хипотиреоидизъм [§] Хипертиреоидизъм [§] , вирилизъм
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести:	Анорексия Хипертриглицеридемия [§] , хиперурикемия, повишен апетит
Психични нарушения[§] Много чести: Чести:	Депресия, емоционална лабилност, безсъние Суицидни мисли, агресивни реакции, объркване, поведенчески разстройства, възбуда, сомнамбулизъм, безпокойство, нервност, нарушения на съня, ярки сънища, апатия
Нарушения на нервната система[§] Много чести: Чести:	Главоболие, замаяване Хиперкинезия, тремор, дисфония, парестези, хипоестезия, хиперестезия, нарушена концентрация, сомнолентност
Нарушения на очите Чести:	Конюнктивит, болка в очите, абнормно зрение, нарушение на слъзните жлези
Съдови нарушения Чести:	Болест на Raynaud, флъш, бледност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Чести:	Диспнея, тахипнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, назално дразнене, ринорея, кихане
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести:	Диария, повръщане, гадене, болка в корема Язви в устата, улцерозен стоматит, стоматит, болка в дясно подребрне, диспепсия, глосит, гастроезофагеален рефлукс, ректално нарушение, стомашно-чревно нарушение, констипация, кашави изпражнения, зъбобол, нарушение на зъбите
Хепато-билиарни нарушения Чести:	Нарушения на чернодробната функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести:	Алоpecia, обрив Реакции на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, екзема, акне, нарушения на кожата, нарушения на ноктите, обезцветяване на кожата, пруритус, суха кожа, еритем, хематоми, повишено потене
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан Много чести:	Артралгия, миалгия, мускулно-скелетни болки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести:	Енуреза, микционни нарушения, инконтиненция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	<u>Момичета</u> : аменорея, менорагия, менструални нарушения,

	вагинални нарушения Момчета: болка в тестисите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакции на мястото на инжектиране, умора, тръпки, фебрилитет [§] , грипозни симптоми [§] , неразположение, раздразнителност
Чести:	Болка в гръдния кош, астения, едем, болка в мястото на инжектиране
Изследвания	
Много чести:	Забавяне на темпа на растеж (изоставане на ръст и/или тегло спрямо възрастта) [§]
Наранявания и отравяния	
Чести:	Кожни лацерации

[§] Вижте точка 4.4

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране с остра клинична изява. Все пак, както и при предозиране на всяко друго фармакологично активно вещество, се препоръчва симптоматично лечение с чест контрол на жизнените показатели и наблюдение на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, цитокини и имуномодулатори, интерферони, интерферон алфа-2b, АТС код: L03A B05

Viraferon е стерил, стабилен препарат, съдържащ високо пречистен интерферон алфа-2b, произведен по рекомбинантна ДНК технология. Рекомбинантният интерферон алфа-2b е водоразтворим с молекулна маса приблизително 19 300 далтона. Получава се от щам *E. coli*, в който е интегриран генетично получен плазмиден хибрид, включващ гена за продуцирания от човешки левкоцити интерферон алфа-2b.

Активността на Viraferon се изразява в международни единици (IU), като 1 mg от рекомбинантният интерферон алфа-2b съответства на $2,6 \times 10^8$ IU. Международните единици се определят чрез сравнение на активността на рекомбинантният интерферон алфа-2b с активността на международния референтен препарат от интерферон от човешки левкоцити, утвърден от Световната Здравна Организация.

Интерфероните са група малки белтъчни молекули с молекулна маса приблизително между 15 000 и 21 000 далтона. Те се продуцират и секретират от клетките в отговор на вирусни инфекции или стимулация от различни синтетични и биологични агенти. Известни са три основни класа интерферони: алфа, бета и гама. Самите три основни класа не са хомогенни и се състоят от по няколко различни вида интерферони. Известни са над 14 генетично различни вида човешки алфа интерферони. Viraferon се класифицира като рекомбинантен интерферон алфа-2b.

На клетъчно ниво интерфероните осъществяват функциите си, като се свързват със специфичен рецептор на клетъчната повърхност. Човешкият рецептор за интерферон, изолиран от човешка лимфобластоидна клетъчна линия (Daudi), изглежда е силно асиметричен протеин. Той показва селективност по отношение на човешки интерферони, но не и по отношение на миши

интерферони, което говори за видова специфичност. Проучвания с други видове интерферони също показват видова специфичност. Някои видове маймуни обаче – например макак резус, са податливи на фармакодинамична стимулация с човешки интерферон тип 1.

Резултатите от няколко проучвания говорят, че веднъж свързан към клетъчната мембрана, интерферонът отключва поредица от вътреклетъчни събития, които включват индукцията на определени ензими. Смята се, че този процес, поне донякъде, е отговорен за различните клетъчни ефекти на интерфероните, включително инхибирането на вирусната репликация в инфектираните клетки, подтискането на клетъчната пролиферация, имуномодулирането в насока повишаване на фагоцитарната активност на макрофагите и засилването на специфичната цитотоксичност на лимфоцитите спрямо таргетните клетки. Всеки един от тези ефекти може да допринася за терапевтичния ефект на интерфероните.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b проявява антипролиферативен ефект при проучвания както при животински и човешки клетъчни култури, така и при ксенотрансплантация на човешки тумори на животни. *In vitro* е доказана значителна имуномодулаторна активност.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b инхибира вирусната репликация *in vitro* и *in vivo*. Макар точният механизъм на противовирусното действие на интерферон алфа-2b да е неизвестен, изглежда, че той променя метаболизма на клетката-гостоприемник. Това води до инхибиране на вирусната репликация или, в случай на настъпване на репликация, води до неспособност на вирионите да напуснат клетката.

Хроничен хепатит В:

Клиничният опит към момента с пациенти, лекувани в продължение на 4 до 6 месеца с интерферон алфа-2b показва, че лечението може да доведе до изчезване на HBV ДНК от серума. Наблюдавано е и подобрене в чернодробната хистология. При възрастни пациенти, при които е постигнато негативиране на HBeAg и HBV ДНК, се наблюдава значително намаление на заболяемостта и смъртността.

Деца с хроничен активен хепатит В бяха лекувани с интерферон алфа-2b (6 MIU/m² 3 пъти седмично в продължение на 6 месеца). Поради методологичен недостатък, ефикасността на лечението не може да се оцени. Освен това при децата, лекувани с интерферон алфа-2b, се наблюдава забавяне на темпа на растеж, а в някои случаи се развива и депресия.

Хроничен хепатит С:

При възрастни пациенти, лекувани с интерферон в комбинация с рибавирин, траен отговор се постига в 47 %. По-висока ефикасност е отчетена от комбинираното лечение с ПЕГ-интерферон и рибавирин (траен отговор 61 %, постигнат в проучване при нелекувани пациенти, при доза на рибавирин > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Възрастни пациенти: Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин е бил обект на проучване в четири рандомизирани фаза III проучвания при 2 552 нелекувани преди това с интерферон пациенти с хроничен хепатит С. В проучванията е била сравнявана ефикасността на монотерапията с Viraferon с комбинираната терапия с рибавирин. Ефикасността е била преценявана по трайния вирусологичен отговор на шестия месец след края на лечението. Подходящи за включване в проучванията са били пациенти с хроничен хепатит С, потвърден чрез доказване на HCV РНК с полимеразна верижна реакция (PCR) (> 100 копия/ml), чернодробна биопсия, показваща хистологично хроничен хепатит без друга причина за такъв, и повишен серумен АЛАТ.

Viraferon е прилаган в доза 3 MIU 3 пъти седмично под формата на монотерапия или в комбинация с рибавирин. При по-голяма част от пациентите в тези клинични проучвания лечението е продължило една година. Всички пациенти са били проследявани в продължение на 6 месеца след края на лечението за определяне на трайния вирусологичен отговор. Процентите на траен вирусологичен отговор в групите, лекувани в продължение на една година

с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин (в две проучвания), са показани в **Таблица 3**.

Комбинираното лечение с Viraferon и рибавирин при нелекувани преди това пациенти с хроничен хепатит С е повишило ефикасността на Viraferon поне два пъти. HCV генотипът и изходният вирусен товар са прогностични фактори, за които е известно, че имат отношение към отговора. Във всички подгрупи комбинираното лечение с Viraferon и рибавирин е с по-висока ефикасност в сравнение с монотерапията с Viraferon. Относителната полза от комбинираната терапия с Viraferon и рибавирин е особено голяма в най-трудно поддаващите се на лечение подгрупи пациенти (инфектираните с генотип 1 и тези с висок вирусен товар) (**Таблица 3**).

В тези проучвания добрият комплаенс е довел до по-добър отговор. Без значение с какъв генотип са били инфектирани, при пациентите на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, получили ≥ 80 % от лекарствата си, траен вирусологичен отговор на шестия месец след едногодишния курс на лечение е постигнат в по-висок процент в сравнение с пациентите, приели < 80 % от лекарствата си (56 % срещу 32 % в проучване C/I98-580).

Таблица 3. Траен вирусологичен отговор при пациенти, лекувани с Viraferon + рибавирин (едногодишен курс) според генотипа и вирусния товар			
HCV генотип	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Всички генотипове	16 %	41 %	47 %
Генотип 1	9 %	29 %	33 %
Генотип 1 ≤ 2 милиона копия/ml	25 %	33 %	45 %
Генотип 1 > 2 милиона копия/ml	3 %	27 %	29 %
Генотип 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU 3 пъти седмично)

I/R Viraferon (3 MIU 3 пъти седмично) + рибавирин (1 000/1 200 mg/дневно)

Пациенти с HCV/HIV коинфекция

При пациенти с HIV/HCV коинфекция са проведени две клинични изпитвания. Като цяло в двете изпитвания пациентите, получавали Viraferon плюс рибавирин, са показали по-незадоволителен отговор в сравнение с пациентите, получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b и рибавирин. Отговорът на лечението в двете клинични изпитвания е представен в **Таблица 4**. Изпитване 1 (RIBAVIC; P01017) е рандомизирано многоцентрово изпитване, в което са били включени 412 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 μ g/kg/седмично) плюс рибавирин (800 mg/дневно), или Viraferon (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800 mg/дневно) в продължение на 48 седмици, с период на проследяване 6 месеца. Изпитване 2 (P02080) е рандомизирано едноцентрово клинично изпитване, в което са били включени 95 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или ПЕГ-интерферон алфа-2b (100 или 150 μ g/седмично – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло), или Viraferon (3 MIU три пъти седмично)

плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло). Продължителността на терапевтичния курс е била 48 седмици с период на проследяване 6 месеца, с изключение на пациентите, инфектирани с генотипове 2 или 3 и вирусен товар < 800 000 IU/ml (Amplicor), при които терапевтичният курс е бил 24 седмици с период на проследяване 6 месеца.

Таблица 4 Траен вирусологичен отговор според генотипа след лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV/HIV коинфекция						
	Изпитване 1¹			Изпитване 2²		
	ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмично) + рибавирин (800 mg/дневно)	Viraferon (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800 mg/дневно)	р-стойност ^a	ПЕГ-интерферон алфа-2b (100 или 150 ^c µg/седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/дневно) ^d	Viraferon (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/дневно) ^d	р-стойност ^b
Всички	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Генотип 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Генотип 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = милиона международни единици;

a: р-стойност, изчислена с χ^2 -теста по Cochran-Mantel Haenszel

b: р-стойност, изчислена с χ^2 -теста

c: пациентите с телесно тегло < 75 kg са получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b 100 µg/седмично, а пациентите с телесно тегло ≥ 75 kg са получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b 150 µg/седмично.

d: дозировката на рибавирин е била 800 mg за пациенти с телесно тегло < 60 kg, 1 000 mg за пациенти с телесно тегло 60-75 kg и 1 200 mg за пациенти с телесно тегло > 75 kg.

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

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

Пациенти с рецидив: В две клинични проучвания с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин са били лекувани общо 345 пациенти с рецидив след лечение с интерферон алфа-2b. При тези пациенти добавянето на рибавирин към лечението с Viraferon е повишило до 10 пъти ефикасността на лечението на хроничния хепатит С в сравнение с монотерапията с Viraferon (48,6 % срещу 4,7 %). Това повишаване на ефикасността включва изчезването на HCV РНК от серума (< 100 копия/ml чрез PCR), подобрене на чернодробното възпаление и нормализиране на АЛТ, като изследванията на шестия месец след края на лечението са показали траен отговор.

Данни за дългосрочна ефикасност

1 071 пациенти след предшествашо лечение с не-пегилиран интерферон алфа-2b самостоятелно или в комбинация с рибавирин са били включени в голямо проучване, чиято цел е била да се оцени продължителността на трайния вирусологичен отговор и ефекта от продължителния вирусологичен отговор върху клиничния резултат. При 462 пациенти е било осъществено поне 5-годишно проследяване, като по време на проучването заболяването е рецидивирало само при 12 от общо 492 трайно отговорили пациенти.

Според анализа по Каплан-Майер очакваният траен отговор за период от 5 години за всички пациенти е 97 % с интервал на доверителност (CI) 95 % (95 %, 99 %).

Трайният вирусологичен отговор след лечение на хроничен хепатит С с не-пегилиран интерферон алфа-2b (със или без рибавирин) води до дълготрайно изчистване от вируса, което

позволява възстановяване на черния дроб от инфекцията и клинично „оздравяване“ от хроничния вирусен хепатит С. Все пак, това не изключва развитието на чернодробни проблеми при пациенти с оформена чернодробна цироза (включително и развитието на хепатоцелуларен карцином).

Клинични проучвания при деца с хроничен хепатит С:

В две многоцентрови проучвания са били включени деца и юноши на възраст от 3 до 16 години с компенсирен хроничен хепатит С и HCV РНК, доказана чрез RT-PCR (изследвана в централна лаборатория с PCR анализ в реално време, Real Time PCR за научни цели), като са лекувани с Viraferon 3 MIU/m² три пъти седмично и рибавирин 15 mg/kg дневно в продължение на 1 година, с период на проследяване 6 месеца след края на лечението. Общо 118 пациенти са били включени: 57 % момчета, 80 % от кавказката раса, 78 % инфектирани с генотип 1, 64 % ≤ 12-годишна възраст. Основната част от включените пациенти са били с лек до умерено тежък хепатит С. Трайният вирусологичен отговор при деца и юноши беше сходен с този при възрастни. Поради липсата на данни при деца с напреднала болест, както и риска от нежелани лекарствени реакции, в тази група пациенти съотношението полза/риск от комбинираното лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b трябва да се оцени внимателно (вж. точки 4.1, 4.4 и 4.8).

Резултатите от проучването са обобщени в **Таблица 5**.

Таблица 5. Вирусологичен отговор при нелекувани преди това педиатрични пациенти	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 пъти седмично + рибавирин 15 mg/kg/дневно
Общ отговор ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Генотип 1 (n=92)	33 (36 %)*
Генотип 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Брой (%) пациенти

1. Дефиниран като HCV РНК под границата на откриване с RT-PCR за научни цели в края на лечението и по време на периода на проследяване

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на Viraferon беше проучена при здрави доброволци след приложение на еднократна доза от 5 милиона IU/m² или 10 милиона IU подкожно, 5 милиона IU/m² интрамускулно или като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Средните серумни концентрации на интерферон след подкожно и интрамускулно приложение бяха сравними. C_{max} се постигаше три до дванадесет часа след приложение на по-ниската доза и 6 до 8 часа след приложение на по-високата доза. Периодите на полуживот на интерферон бяха съответно два до три часа и шест до седем часа. Серумните му нива бяха под откриваемите стойности съответно 16 и 24 часа след инжектирането. Както при подкожното, така и при интрамускулното приложение, бионаличността беше над 100 %.

След интравенозно приложение пиковите серумни нива (135 до 273 IU/ml) се постигаха в края на инфузията, след което спадаха малко по-бързо, отколкото след подкожно или интрамускулно приложение на лекарствения препарат, като 4 часа след края на инфузията серумните нива спадаха под откриваемите стойности. Периодът на полуживот беше приблизително два часа.

Нивата на интерферон в урината бяха под откриваемите стойности и при трите начина на приложение.

Деца и юноши: Фармакокинетичните свойства при многократно приложение на Viraferon и рибавирин капсули при деца и юноши между 5 и 16-годишна възраст с хроничен хепатит С са обобщени в **Таблица 6**. Фармакокинетиката на Viraferon и рибавирин (отнесена към дозата) е сходна при възрастни и деца и юноши.

Таблица 6. Средни (%CV) фармакокинетични параметри при многократно приложение на Viraferon и рибавирин капсули при деца и юноши с хроничен хепатит С		
Параметър	Рибавирин 15 mg/kg/дневно, разделен на 2 приема (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 пъти седмично (n = 54)
T _{max} (часове)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Тотален телесен клирънс l/h/kg	0,27 (27)	Не е изследван

*AUC₁₂ (ng.h/ml) за рибавирин; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) за Viraferon

Серумни проби от пациенти, лекувани с Viraferon в мониториран от Schering-Plough клинични проучвания, бяха обработени с интерферон-неутрализиращи фактори.

Интерферон-неутрализиращите фактори представлява антитела, които неутрализират противовирусната активност на интерферона. Клиничната честота на развитие на неутрализиращи фактори при раково болни пациенти на системно лечение е 2,9 %, а при пациенти с хроничен хепатит С е 6,2 %. В почти всички случаи титърът им нисък и обикновено не се свързва с липса на отговор или други автоимунни феномени. При пациенти с хепатит не беше отбелязана липса на отговор в резултат на наличието им – очевидно поради ниския титър.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Макар да се смята, че интерфероните са видово специфични, при животни са провеждани проучвания за токсичност. Инжектирането на човешки рекомбинантен интерферон алфа-2b в продължение на до 3 месеца не е показало токсичност при мишки, плъхове и зайци. Ежедневното инжектиране на 20 милиона IU/kg интерферон на макаци циномолгус не е довело до развитие на забележими прояви на токсичност. Прояви на токсичност са наблюдавани при маймуни, инжектирани със 100 милиона IU/kg/дневно в продължение на три месеца.

При проучвания на интерферон върху не-човекоподобни примати са наблюдавани нарушения на менструалния цикъл (вж. точка 4.4).

Изследванията за репродуктивна токсичност при животни показват, че рекомбинантният интерферон алфа-2b няма тератогенен ефект при плъхове и зайци, нито оказва влияние върху бременността, развитието на плода и репродуктивния капацитет на поколението на изследваните плъхове. Интерферон алфа-2b повишава честотата на абортите при *Macaca mulatta* (макак резус) при 90 и 180 пъти по-високи дози от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m². Аборти са наблюдавани във всички групи (7,5 милиона, 15 милиона и 30 милиона IU/kg), като са били статистически по-чести в сравнение с контролите в групите на средни и високи дози (съответстващи на дози 90 и 180 пъти по-високи от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m²). Известно е, че приложението на високи дози от други форми на интерферон алфа и интерферон бета при макак резус води ановулация и повишена честота на абортите.

При изследванията за мутагенен потенциал на интерферон алфа-2b не е установен такъв.

Не са правени изследвания при млади животни за определяне на въздействието на лечението с интерферон алфа-2b върху растежа, развитието, половото съзряване и поведенческите реакции (Вж. точка 4.4 и кратка характеристика на Rebetol, ако Viraferon следва да се прилага в комбинация с рибавирин).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Глицин,
Динатриев фосфат, безводен,
Натриев дихидроген фосфат монохидрат,
Разтвор на човешки албумин.

Разтворител: вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

След разтваряне: Препоръчва се разтворът да се употреби веднага. Доказано е, че остава химически и физически стабилен в продължение на 24 часа при температура 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (от 2°C до 8°C).

Да не се замразява.

В рамките на срока на годност, с цел транспортиране и/или улесняване на амбулаторното приложение, неразтвореният препарат може да се съхранява при температура 25°C или по-ниска в продължение на максимум четири седмици преди употребата му. Ако не бъде разтворен през този 4-седмичен период, не може да бъде върнат за съхранение в хладилник и трябва да бъде изхвърлен.

6.5 Данни за опаковката

24 mg прах (съответстващи на 10 MIU) във флакон (тип I, стъклен), с гумена запушалка (бутилова) и обкатка (алуминиева) с капачка (полипропиленова) и 1 ml вода за инжекции в ампула (тип I, стъклена) с 1 спринцовка, 2 инжекционни игли и 1 марля за почистване. Опаковки от 1 или 10 флакона.

или

24 mg прах (съответстващи на 10 MIU) във флакон (тип I, стъклен), с гумена запушалка (бутилова) и обкатка (алуминиева) с капачка (полипропиленова) и 1 ml вода за инжекции в ампула (тип I, стъклена). Опаковка от 6 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Не всички препарати Viraferon (поради различната доза интерферон алфа-2b и различната му концентрация) са подходящи за всички показания. Моля, уверете се, че сте избрали подходящия препарат.

Разтваряне на Viraferon прах за инжекционен разтвор за парентерално приложение: Viraferon се доставя като прах за инжекционен разтвор в концентрация 10 милиона IU/ml, еднодозов флакон. Флаконите трябва да бъдат разтваряни с 1 ml вода за инжекции. Разтворът е изотоничен и е предназначен за парентерално приложение.

При приготвяне на разтвора трябва да се вземат предпазни мерки за предотвратяване на микробна контаминация на разтвора (виж листовката за пациента).

Като използвате стерилна спринцовка и инжекционна игла, инжектирайте 1 ml вода за инжекции във флакона Viraferon. Внимателно го разклатете, за да улесните пълното разтваряне на праха. След това необходимата доза може да бъде изтеглена със стерилна спринцовка и инжектирана.

Както с всички лекарствени продукти за парентерално приложение, преди да инжектирате продукта, огледайте дали разтворът не съдържа частици или не е мътен. Готовият разтвор трябва да е бистър и безцветен.

Подробни инструкции за подкожното инжектиране на препарата са дадени в листовката за пациента (вж. „Как да си инжектирате Viraferon”).

След изтегляне на необходимата доза, неизползваният продукт трябва да се изхвърли.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/128/006
EU/1/99/128/007
EU/1/99/128/008

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 9 март 2000 г.
Дата на последно подновяване: 23 май 2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viraferon 3 милиона IU/0,5 ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон от 0,5 ml (еднодозов) от инжекционния разтвор Viraferon съдържа 3 милиона IU рекомбинантен интерферон алфа-2b (*interferon alfa-2b*), получен от *E. coli* по рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Разтворът е бистър и безцветен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хроничен хепатит В: Лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит В, свързан с данни за хепатит В вирусна репликация (наличие на HBV ДНК и HBeAg), повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ) и хистологично доказано чернодробно възпаление и/или фиброза.

Хроничен хепатит С:

Възрастни пациенти:

Viraferon е показан за лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит С с повишени трансаминази, без данни за чернодробна декомпенсация, в чийто серум се открива HCV РНК или анти-HCV (вж. точка 4.4).

Най-удачният начин за приложение на Viraferon при това показание е в комбинация с рибавирин.

Деца и юноши:

Viraferon е предназначен за приложение в комбинация с рибавирин за лечение на деца и юноши над 3-годишна възраст с хроничен хепатит С, нелекувани преди това, без чернодробна декомпенсация, в чийто серум се открива HCV РНК. Решението за започване на лечение трябва да се взема за всеки случай поотделно, като в съображение се взимат данните за прогресия на болестта като чернодробно възпаление и фиброза, както и прогностичните фактори за отговор на лечението, HCV генотип и вирусен товар. Очакваната полза от лечението трябва да се съпостави с данните за безопасността, получени при клинични проучвания при деца (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва от лекар с опит в лечението на съответното заболяване.

Не всички препарати Viraferon (поради различната доза интерферон алфа-2b и различната му концентрация) са подходящи за всички показания. Моля, уверете се, че сте избрали подходящия препарат.

Ако по време на лечението с Viraferon се развият нежелани лекарствени реакции, без значение от показанието за лечение, коригирайте дозата или временно спрете лечението до отзвучаване на нежеланите реакции. Ако след възстановяване на лечението в подходяща доза проявите на непоносимост започнат да персистират или рецидивират, или ако болестта показва белези на прогресия, лечението с Viraferon трябва да се прекрати. По преценка на лекаря, пациентът може сам да си инжектира лекарството при лечение в поддържащи дози прилагани подкожно.

Хроничен хепатит В: Препоръчителната доза е от 5 до 10 милиона IU, приложени подкожно три пъти седмично (през ден) в продължение на 4 до 6 месеца.

Прилаганата доза трябва да се намали наполовина, ако се развият хематологични отклонения (левкоцити $< 1\,500/\text{mm}^3$, гранулоцити $< 1\,000/\text{mm}^3$, тромбоцити $< 100\,000/\text{mm}^3$). В случай на развитие на тежка левкопения ($< 1\,200/\text{mm}^3$), тежка неутропения ($< 750/\text{mm}^3$) или тежка тромбоцитопения ($< 70\,000/\text{mm}^3$), лечението трябва да се спре.

При всички пациенти, при които след 3 до 4 месеца лечение (в максималната толерирана доза) не се установи понижение на серумните нива на HBV ДНК, лечението с Viraferon трябва да се спре.

Хроничен хепатит С: При възрастни пациенти Viraferon се прилага подкожно в доза 3 милиона IU три пъти седмично (през ден), без значение дали се прилага като монотерапия или в комбинация с рибавирин.

Деца над 3 години и юноши: Интерферон алфа-2b се прилага подкожно в доза $3\text{ MIU}/\text{m}^2$ три пъти седмично (през ден) в комбинация с рибавирин капсули или перорален разтвор, два пъти дневно (сутрин и вечер) с храна.

(За дозировката на рибавирин капсули и препоръките за корекция на дозата при комбинираната терапия виж КХП на рибавирин капсули. За деца, чието телесно тегло е $< 47\text{ kg}$ или които не могат да преглъщат капсулите, виж КХП на рибавирин перорален разтвор).

Пациенти с рецидив (възрастни):

Viraferon се прилага в комбинация с рибавирин.

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 6-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с Viraferon в комбинация с рибавирин да бъде 6 месеца.

Нелекувани пациенти:

Възрастни: Ефикасността на Viraferon се повишава, когато се прилага в комбинация с рибавирин. Viraferon трябва да се прилага като монотерапия основно в случаи на непоносимост или наличие на противопоказания за лечение с рибавирин.

Viraferon в комбинация с рибавирин:

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 12-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с Viraferon в комбинация с рибавирин да бъде поне 6 месеца.

При пациенти, негативни за HCV РНК на шестия месец, заразени с HCV генотип 1 (определен преди започване на лечението) и с висок вирусен товар преди започване на лечението, то трябва да продължи още 6 месеца (т.е. до обща продължителност 12 месеца).

В съображение при преценката за продължаване на терапията до общо 12 месеца трябва да се взимат и други неблагоприятни прогностични фактори (възраст > 40 години, мъжки пол, мостова фиброза).

По време на клиничните проучвания при пациентите, при които не е постигнат вирусологичен отговор след 6-месечно лечение (HCV РНК под долната граница на откриване), не се постига и траен вирусологичен отговор (HCV РНК под долната граница на откриване шест месеца след края на лечението).

Монотерапия с Viraferon:

Оптималната продължителност на монотерапията с Viraferon не е установена с точност, но се препоръчва лечението да продължава между 12 и 18 месеца.

Препоръчва се поне 3- до 4-месечна продължителност на монотерапията с Viraferon, след което да се изследва HCV РНК. При пациентите, в серума на които не се открива HCV РНК, лечението трябва да се продължи.

Деца и юноши: Ефикасността и безопасността на Viraferon в комбинация с рибавирин са проучени при деца и юноши, нелекувани преди това за хроничен хепатит С.

Генотип 1: Препоръчителната продължителност на лечението е една година. При пациенти, при които на дванадесетата седмица не е постигнат вирусологичен отговор, е малко вероятно да се постигне траен вирусологичен отговор (негативна прогностична стойност 96 %).

Вирусологичният отговор се дефинира като неоткриваема HCV РНК на дванадесетата седмица. При тези пациенти лечението трябва да се прекрати.

Генотип 2/3: Препоръчителната продължителност на лечението е 24 седмици.

Вирусологичният отговор след едногодишно лечение и шестмесечно проследяване беше 36 % за генотип 1 и 81 % за генотип 2/3/4.

Viraferon може да се прилага както чрез стъклени, така и чрез пластмасови спринцовки за еднократна употреба.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, напр. неовладяна застойна сърдечна недостатъчност, пресен инфаркт на миокарда, тежка аритмия.
- Тежко нарушение на бъбречната или чернодробната функция, включително и такова, предизвикано от метастази.
- Епилепсия и/или нарушени функции на централната нервна система (ЦНС) (вж. точка 4.4).
- Хроничен хепатит с декомпенсирана чернодробна цироза.
- Хроничен хепатит при пациенти, които са или са били на лечение с имunosупресори с изключение на пациентите, при които наскоро е спряно краткосрочно лечение с кортикостероиди.
- Автоимунен хепатит или анамнеза за автоимунно заболяване, имunosупресирани пациенти след трансплантация.
- Предшестващо заболяване на щитовидната жлеза, което не може да бъде овладяно със стандартно лечение.

Деца и юноши:

- Анамнеза за тежко психично заболяване, особено за тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство.

Комбинирано лечение с рибавирин: Ако ще се провежда комбинирано лечение с интерферон алфа-2b и рибавирин при пациент с хроничен хепатит С, направете справка и с КХП на рибавирин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За всички пациенти:

Психични нарушения и нарушения от страна на централната нервна система (ЦНС): Тежки нежелани реакции от страна на ЦНС, в частност депресия, суицидни мисли и опити за самоубийство, са наблюдавани при някои пациенти по време на лечение с Viraferon, както и по време на шестмесечния период на проследяване след края на лечението. Съобщенията за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на шестмесечния период на проследяване са по-чести при деца и юноши, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, в сравнение с тези при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастни, при деца и юноши се срещат и други психични нежелани реакции (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност). Другите наблюдавани нежелани реакции от страна на ЦНС като агресивно поведение (понякога насочено към други хора), объркване и нарушение на съзнанието, са били наблюдавани при лечение с алфа интерферони. Пациентите трябва да бъдат следени стриктно за признаци и симптоми на психични нарушения. Ако се развият подобни симптоми, лекуващият лекар трябва да има предвид, че те могат да станат сериозни и трябва да се обсъди необходимостта от подходящо лечение. Ако психичните нарушения персистират или се влошават, или ако пациентът развие суицидни мисли, се препоръчва лечението с Viraferon да се спре, а пациентът да остане под строг контрол, като при нужда се започне подходящо психиатрично лечение.

Пациенти със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова:

Ако при възрастен пациент със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова се прецени, че се налага лечение с интерферон алфа-2b, то трябва да се започне само след подходящо индивидуализирано уточняване и лечение на психичното заболяване. Употребата на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3).

При лечение с Viraferon рядко са наблюдавани остри реакции на свръхчувствителност към интерферон алфа-2b (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия). Ако се развие подобна реакция, приложението на Viraferon трябва да се спре и да се започне подходящо лечение. Преходните обриви не налагат спиране на лечението.

Умерено тежките и тежките нежелани реакции могат да налагат корекция на дозата при конкретния пациент, или, в някои случаи, прекратяване на лечението с Viraferon. Всички пациенти, които в хода на лечението с Viraferon развият нарушения на чернодробната функция, трябва да бъдат поставени под стриктен контрол и, ако признаците и симптомите прогресират, лечението трябва да се спре.

По време на лечението с Viraferon или до два дни след края му може да се развие хипотония, която да налага поддържащо лечение.

Пациентите на лечение с Viraferon трябва да приемат достатъчно течности, понеже са наблюдавани случаи на хипотония поради дехидратация. В някои случаи може да са необходими венозни вливания.

Повишената температура може да бъде свързана с грипоподобния синдром, за какъвто се съобщава често по време на лечението с интерферон, но трябва да се изключат и други причини за персистираща висока температура.

Viraferon трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с инвалидизиращи заболявания, например при болни с анамнеза за белодробни заболявания (като хронична обструктивна белодробна болест) или захарен диабет със склонност към кетоацидоза. С повишено внимание трябва да се прилага и при пациенти с нарушения на коагулацията (напр. тромбоза, белодробна тромбоемболия) или тежка миелосупресия.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с Viraferon, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали

летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.5). При всеки пациент, при когото се развият повишена температура, кашлица, диспнея или други симптоми от страна на дихателната система, трябва да се направи рентгенография на гръдния кош. Ако на рентгенографията се виждат белодробни инфилтрати или ако има данни за нарушения в белодробната функция, пациентът трябва да бъде проследяван стриктно и, ако е необходимо, лечението с интерферон алфа трябва да бъде спряно. Макар подобни съобщения да са по-чести при пациенти с хроничен хепатит С, такива има и при пациенти с онкологични заболявания, лекувани с интерферон алфа. Навременното спиране на лечението с интерферон алфа и лечението с кортикостероиди изглежда водят до бързо отзвучаване на нежеланите реакции от страна на дихателната система.

Има редки съобщения за нежелани реакции от страна на очите (вж. точка 4.8), включително кръвоизлив в ретината, оток на ретината и оклузия на централната ретинна артерия или венозна оклузия след лечение с интерферон алфа. При всички пациенти преди лечението трябва да се прави очен преглед. При всеки пациент, който в хода на лечението с Viraferon съобщи за промяна на зрителната острота или зрителното поле, както и за други симптоми от страна на очите, трябва да се направи обстоен очен преглед. Особено при пациентите със заболявания, които могат да доведат до развитие на ретинопатия, например захарен диабет или хипертония, се препоръчват редовни очни прегледи по време на лечението с Viraferon. При пациенти, при които се развият заболявания на очите, или се влошат съществуващи такива, трябва да се обърне внимание на лечението с Viraferon.

При някои пациенти, обикновено в напреднала възраст и лекувани с високи дози, са наблюдавани сопор и кома, включително и с енцефалопатия. Тези нежелани реакции обикновено са обратими, но при някои пациенти възстановяването е продължило до три седмици. Макар и много рядко, при лечение с високи дози Viraferon са наблюдавани гърчове.

Възрастните пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или аритмии, при които е необходимо лечение с Viraferon, трябва да са под строг контрол. Препоръчва се при пациентите с предшестващо сърдечно заболяване и/или рак в напреднал стадий, преди започване на лечението и в хода на лечението да се прави ЕКГ. Аритмиите (главно суправентрикуларните) обикновено се повлияват от стандартна терапия, но може да налагат спиране на лечението с Viraferon. Няма данни за деца и юноши с анамнеза за сърдечни заболявания.

Наблюдавани са хипертриглицеридемия и влошаване на съществуваща хипертриглицеридемия. Поради тази причина се препоръчва контрол на нивата на липидите.

Поради съобщенията за обостряне на съпътстващи псориазис и саркоидоза в резултат на лечението с алфа интерферон, приложението на Viraferon при пациенти с псориазис или саркоидоза се препоръчва само тогава, когато потенциалната полза надвишава потенциалния риск.

Предварителните данни показват, че лечението с интерферон алфа може да е свързано с повишена честота на отхвърляне на трансплантиран бъбрек. Има съобщения и за отхвърляне на трансплантиран черен дроб.

Има съобщения за поява на автоантитела и развитие на автоимунни заболявания по време на лечение с интерферон алфа. Пациентите, предразположени към развитие на автоимунни заболявания, може да са с повишен риск. Пациентите с признаци или симптоми, характерни за автоимунни заболявания, трябва да бъдат внимателно преценени, а съотношението полза/риск от продължаване на лечението с интерферон – преразгледано (вж. също точка 4.4 Монотерапия при хроничен хепатит С (отклонения от страна на щитовидната жлеза) и точка 4.8). При пациенти с хроничен хепатит С, лекувани с интерферон, има съобщения за случаи на синдром на Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Синдромът представлява грануломатозно

възпалително заболяване, което засяга очите, слуховия апарат, менингите и кожата. При съмнение за синдром на VKN, антивирусното лечение трябва да бъде преустановено и да се назначи кортикостероидна терапия (вж. точка 4.8).

При пациенти с хроничен хепатит С, при които се установи удължаване на показателите за кръвосъсирване, лечението с Viraferon трябва да се спре, защото това може да е белег на чернодробна декомпенсация.

Хроничен хепатит С:

Комбинирана терапия с рибавирин: Ако при пациенти с хроничен хепатит С предстои комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин, консултирайте се и с КХП на рибавирин.

Преди включването в проучванията за хроничен хепатит С на всички пациенти е правена чернодробна биопсия, но в определени случаи (напр. пациенти с генотип 2 и 3) е възможно започване на лечение и без хистологично потвърждение. Консултирайте се с утвърдените към момента препоръки дали преди започване на лечението е необходимо да се прави чернодробна биопсия.

Монотерапия: Макар и рядко, при възрастни пациенти, лекувани с Viraferon за хроничен хепатит С, се развиват нарушения на функцията на щитовидната жлеза – както хипотиреоидизъм, така и хипертиреоидизъм. В клиничните проучвания на лечение с Viraferon общо 2,8 % от пациентите са развили нарушения на функцията на щитовидната жлеза. Тези нарушения са се поддавали на контрол чрез стандартна терапия. Механизмът, по който Viraferon променя тиреоидния статус, все още не е известен. Преди започване на лечение на хроничен хепатит С с Viraferon трябва да се изследва нивото на тиреостимулиращия хормон (TSH). При установяването на каквото и да е нарушение на функцията на щитовидната жлеза, то трябва да се лекува чрез стандартна терапия. Лечението с Viraferon може да се започне, ако нивото на TSH може да поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Ако по време на лечението с Viraferon при някой пациент се развият симптоми, характерни за нарушена функция на щитовидната жлеза, изследвайте нивото на TSH. Ако се установи нарушена функция на щитовидната жлеза, лечението с Viraferon може да се продължи само ако TSH може да се поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Спирането на лечението с Viraferon не води до възстановяване на нормалното функциониране на щитовидната жлеза (вж. също Деца и юноши, контрол на функцията на щитовидната жлеза).

Допълнителен контрол при деца и юноши

Контрол на функцията на щитовидната жлеза: При приблизително 12 % от децата, лекувани с интерферон алфа-2b и рибавирин, е установено повишаване на TSH. При други 4 % е установено преходното му понижаване под долната граница на нормата. Преди започване на лечението с Viraferon трябва да се изследва TSH и, ако се установи отклонение, трябва да се започне стандартна терапия. Лечението с Viraferon може да се започне, ако с помощта на лекарства е възможно поддържането на TSH в границите на нормата. По време на лечението с интерферон алфа-2b и рибавирин са наблюдавани отклонения във функциите на щитовидната жлеза. Ако се установят такива, трябва да се направи пълно изследване на тиреоидния статус на пациента и да се започне съответното лечение. Децата и юношите трябва да се проследяват на всеки 3 месеца за белези на щитовидна патология (напр. чрез TSH).

Растеж и развитие: По време на едногодишния курс на лечение е наблюдавано изоставане в темпа на растеж (средно с 9 %) и изоставане в темпа на наддаване на тегло (средно с 13 %). По време на 6-месечния период на проследяване е наблюдавано възстановяване на темповете. Въпреки това, въз основа на данните от продължителен период на проследяване, при 12 от 84-те деца (14 %) е установено изоставане с > 15 % на темпа на растеж, като при 5 от децата (6 %) изоставането е било > 30 %, макар да са били без лечение повече от 1 година. Освен това, предклиничните данни за токсичност при юноши показват леко, дозо-зависимо забавяне на темпа на растеж при новородени плъхове, при които е прилаган рибавирин (вж. точка 5.3). Следователно съотношението риск/полза от съвместното приложение на интерферон алфа-2b и

рибавирин при малки деца трябва да се прецени внимателно преди започване на лечение. Лекарите се съветват да следят растежа на деца, които са на лечение с рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b. Няма данни за дългосрочните ефекти по отношение на растежа, развитието и на половото съзряване.

НСV/HIV коинфекция: При пациенти, които са коинфектирани с HIV и са на високоактивна антиретровирусна терапия (HAART), може да е повишен рискът от развитие на лактацидоза. При добавяне на Viraferon и рибавирин към HAART трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. КХП на рибавирин). При пациентите, лекувани с Viraferon и рибавирин, които освен това приемат и зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия. При пациенти с коинфекция с цироза в напреднал стадий, които са на HAART, може да е повишен рискът от чернодробна декомпенсация и смърт. Допълнителното лечение с алфа интерферони самостоятелно или в комбинация с рибавирин може да повиши риска при тази група пациенти.

Нарушения на зъбите и венците: При пациенти на комбинирана терапия с Viraferon и рибавирин има данни за нарушения от страна на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. Освен това сухотата в устата може да доведе до увреждане на зъбите и лигавицата на устната кухина в хода на продължителното комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин. Пациентите трябва да мият зъбите си два пъти дневно и редовно да ходят на стоматологичен преглед. В допълнение някои пациенти могат да имат повръщане. При проява на подобна реакция, трябва да бъдат посъветвани добре да изплакват устата си след повръщане.

Лабораторни изследвания:

Преди започване на лечението с Viraferon при всички пациенти трябва да се направят стандартните хематологични и биохимични изследвания (пълна кръвна картина с диференциално броене, тромбоцитен брой, електролити, чернодробни ензими, общ белтък, серумен билирубин и креатинин).

По време на лечението на хепатит В и С се препоръчва да се правят изследвания на 1, 2, 4, 8, 12 и 16 седмица, след което веднъж месечно до края на лечението.

При рязко повишаване на АЛАТ по време на лечението до стойности 2 или повече пъти над изходните, лечението с Viraferon може да се продължи, освен ако не се развият белези и симптоми на чернодробна недостатъчност. Докато АЛАТ остава повишен, на всеки две седмици трябва да се изследват АЛАТ, протромбиново време, алкална фосфатаза, албумин и билирубин.

Ефект върху фертилитета: Интерферонът може да наруши фертилитета (вж. точка 4.6 и точка 5.3).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

По време на лечение с Viraferon с повишено внимание трябва да се прилагат опиоидните, сънотворните и седативните препарати.

Няма подробни проучвания за взаимодействията между Viraferon и други лекарствени продукти. При едновременно приложение на Viraferon и миелосупресивни препарати трябва да се подхожда с повишено внимание.

Интерфероните могат да окажат влияние върху окислителните метаболитни процеси. Това трябва да се има предвид при съвместно приложение на лекарствени продукти, които се метаболизират по този път като например ксантиновите производни теофилин и аминофилин. При лечение с ксантинови производни трябва да се следят серумните нива на теофилина и при нужда дозата му да се коригира.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с Viraferon, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали

летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

(Ако Viraferon се прилага съвместно с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, консултирайте се с КХП на рибавирин).

4.6 Бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението. Viraferon трябва да бъде прилаган с повишено внимание при фертилни мъже. При жени, лекувани с човешки левкоцитен интерферон, има съобщения за понижени серумни нива на естрадиол и прогестерон.

Няма достатъчно данни за употребата на интерферон алфа-2b при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Viraferon може да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Не е известно дали компонентите на този лекарствен продукт се излъчват в майчиното мляко. Поради потенциалния риск от нежелани реакции при кърмачета, преди започване на лечението кърменето трябва да се спре.

Комбинирана терапия с рибавирин: Рибавирин причинява тежки малформации на новороденото, ако се приема по време на бременност. Рибавирин е противопоказан по време на бременност. Жени, които са на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, както и партньорките на мъже, които са на такова лечение, трябва да взимат всички възможни мерки за предотвратяване на забременяване. Жените с детероден потенциал и техните партньори трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 4 месеца след лечението. Пациентите мъже и техните партньорки трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 7 месеца след лечението (вж. КХП на рибавирин).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

На пациентите трябва да се съобщи, че по време на лечението с Viraferon може да се почувстват отпаднали, сънени или объркани, поради което се препоръчва да избягват шофирането и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При приложение на Viraferon в комбинация с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, се консултирайте с КХП на рибавирин за дължащите се на рибавирин нежелани лекарствени реакции.

В клиничните проучвания, проведени при широк спектър от показания и дози (от 6 MIU/m²/седмично за косматоклетъчна левкемия до 100 MIU/m²/седмично за меланом), нежеланите лекарствени реакции, за които има най-много съобщения, са били фебрилитет, отпадналост, главоболие и миалгии. Фебрилитет и отпадналост са наблюдавани често до 72 часа след прекъсване или спиране на лечението.

В клинични проучвания, проведени при популация с хепатит С, пациентите са били лекувани с монотерапия с Viraferon или с Viraferon в комбинация с рибавирин в продължение на една година. Всички пациенти в тези проучвания са получавали 3 MIU Viraferon три пъти седмично. В Таблица 1 са представени по честота съобщенията за нежелани реакции (свързани с лечението), наблюдавани в клинични проучвания при нелекувани преди това пациенти, подложени на терапия за период от една година. В общия случай нежеланите реакции са били

леки до умерено тежки. Нежеланите реакции, представени в **Таблица 1**, се базират на опита от клинични проучвания и пост-маркетинговите наблюдения. В рамките на системно-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); и с неизвестна честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания или при постмаркетингово наблюдение на пациенти, лекувани с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести: Редки:	Фарингити*, вирусни инфекции* Бронхити, синусити, херпес симплекс (резистентен), ринити Пневмония [§]
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Левкопения Тромбоцитопения, лимфаденопатия, лимфопения Апластична анемия Аплазия на червения кръвен ред, идиопатична тромбоцитопенична пурпура, тромботична тромбоцитопенична пурпура
Нарушения на имунната система[§] Много редки: С неизвестна честота:	Саркоидоза, екзацербация на саркоидоза Системен лупус еритематозес, васкулити, ревматоиден артрит (новоявил се или влошаване на вече съществуващ), синдром на Vogt-Koyanagi-Harada, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария, бронхоспазъм, анафилаксия [§]
Нарушения на ендокринната система Чести: Много редки:	Хипотиреоидизъм [§] , хипертиреоидизъм [§] Диабет, влошаване на съществуващ диабет
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести: Много редки:	Анорексия Хипокалциемия, дехидратация, хиперурикемия, жажда Хипергликемия, хипертриглицеридемия [§] , повишен апетит
Психични нарушения[§] Много чести: Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Депресия, безсъние, безпокойство, емоционална лабилност*, тревога, нервност Объркване, нарушения на съня, понижено либидо Суицидни мисли Самоубийство, опити за самоубийство, агресивно поведение (понякога насочено към околните), психоза, включително халюцинации Промяна в психическото състояние [§]
Нарушения на нервната система[§] Много чести: Чести: Много редки:	Виене на свят, главоболие, нарушения на концентрацията, сухота в устата Тремор, парестезии, хипоестезия, мигрена, флъш, сомнолентност, променен вкус Мозъчен кръвоизлив, мозъчно-съдова исхемия, гърчове,

С неизвестна честота:	нарушено съзнание, енцефалопатия, невропатия, полиневропатия Мононевропатии, кома ^s
Нарушения на очите Много чести: Чести: Редки:	Замъглено виждане Конюнктивит, нарушения на зрението, нарушения на слъзните жлези, болка в очите Кръвоизливи в ретината ^s , ретинопатии (включително оток на макулата), ретинална артериална или венозна оклузия ^s , неврит на зрителен нерв, оток на папилата, намалена зрителна острота или намалено зрително поле, дегенерация на ретината ^s
Нарушения на ухото и лабиринта Чести: Много редки:	Вертиго, тинитус Загуба на слух, нарушение на слуха
Сърдечни нарушения Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Палпитации, тахикардия Кардиомиопатия Инфаркт на миокарда, миокардна исхемия Аритмия
Съдови нарушения Чести: Много редки:	Хипертония Периферни исхемии, хипотония ^s
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Много чести: Чести: Много редки:	Диспнея*, кашлица* Епистаксис, нарушения на дишането, назална конгестия, ринорея, суха кашлица Белодробни инфилтрати ^s , пневмонити ^s
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Гадене/повръщане, болка в корема, диария, стоматит, диспепсия Улцерозен стоматит, болка в дясно подребрне, глосит, гингивит, констипация, кашави изпражнения Панкреатит, исхемичен колит, улцерозен колит, кървене от венците Нарушения от страна на периодонциума БДУ, нарушения от страна на зъбите БДУ ^s
Хепато-билиарни нарушения Чести: Много редки:	Хепатомегалия Хепатотоксичност, (включително и с летален изход)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Алоpecia, пруритус*, суха кожа*, обриви*, повишено потене Псориазис (новопоявил се или влошаване на съществуващ) ^s , макуло-папулозен обрив, еритематозен обрив, екзема, еритем, нарушения на кожата Синдром на Stevens Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Миалгия, артралгия, мускулно-скелетни болки Артрити Рабдомиолиза, миозит, крампи на краката, болка в гърба

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести: Много редки:	Повишена честота на уриниране Бъбречна недостатъчност, нефрозен синдром
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	Аменорея, болки в гърдите, дисменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести: Много редки:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране*, отпадналост, втрисане, фебрилитет [§] , грипоподобни симптоми [§] , астения, раздразнителност, болка в гръдния кош, неразположение Болка на мястото на инжектиране Некроза на мястото на инжектиране, отоци по лицето
Изследвания Много чести:	Понижение на теглото

* Тези реакции са били чести само при монотерапия с Viraferon

§ Вижте точка 4.4

За тези нежелани реакции също се съобщава и при монотерапия с Viraferon.

Сърдечносъдовите (СС) нежелани реакции, в частност аритмиите, изглежда са свързани най-вече с предшестващи сърдечносъдови заболявания и предшестваща терапия с кардиотоксични препарати (вж. точка 4.4). Има редки съобщения за кардиомиопатия без данни за предшестващо сърдечно заболяване, която може да е обратима след спиране на лечението с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

При лечение с интерферон алфа има съобщения за голям брой автоимунни и имунно-медиирани нарушения, включително нарушения на функцията на щитовидната жлеза, системен лупус еритематодес, ревматоиден артрит (нов или влошаване на съществуващ), идиопатична и тромботична тромбоцитопенична пурпура, васкулити, невропатии, включително мононевропатии (вж. точка 4.4).

Най-честите клинично значими отклонения на лабораторните изследвания, проявяващи се при дози над 10 милиона IU дневно, включват понижаване на гранулоцитния и левкоцитния брой; понижаване на хемоглобина и тромбоцитите; повишаване на алкалната фосфатаза, LDH, серумния креатинин и серумния уреен азот. При някои пациенти, които не са били болни от хепатит, е установено повишаване на стойностите на АЛАТ/АСАТ (СГПТ/СГОТ); такова е наблюдавано и при някои пациенти с хроничен хепатит В, като това повишаване е съвпадало с изчезването на вирусната ДНК.

Педиатрична популация

Деца и юноши – хроничен хепатит С

При клинично проучване за лечение на 118 деца и юноши на възраст от 3 до 16 години, при 6 % се е наложило прекратяване на терапията поради нежелани реакции. Най-общо, профилът на нежеланите реакции в ограничената популация деца, която беше проучена, беше сходен с този при възрастни, макар да съществува и специфичен за деца проблем – по време на лечението е наблюдавано инхибиране на растежа, изразено в намаление на ръста (средно понижаване на темпа на растеж с 9 %) и на теглото (средно понижаване на темпа на наддаване на тегло с 13 %) (вж. точка 4.4). Освен това при деца има по-чести съобщения за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на 6-месечния период на проследяване, отколкото при

възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастните, при децата и юношите също са наблюдавани и други психични нарушения (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност) (вж. точка 4.4). В допълнение при деца и юноши по-често, отколкото при възрастни, са наблюдавани нарушения на мястото на инжектиране, фебрилитет, анорексия, повръщане и емоционална лабилност. Корекция на дозата е била необходима при 30 % от пациентите, най-често заради анемия и неутропения.

Нежеланите реакции, изброени в **Таблица 2**, са въз основа на опита от клинични проучвания при педиатрични популации.

В рамките на системно-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$) и чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2. Нежелани реакции, за които има много чести и чести съобщения при клинични проучвания при педиатрични пациенти Много чести ($\geq 1/10$) - Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести:	Вирусна инфекция, фарингит Гъбична инфекция, бактериална инфекция, белодробна инфекция, среден отит, зъбен абсцес, херпес симплекс, инфекция на пикочните пътища, вагинит, гастроентерит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи) Чести:	Неоплазми (неопределени)
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести:	Анемия, неутропения Тромбоцитопения, лимфаденопатия
Нарушения на ендокринната система Много чести: Чести:	Хипотиреоидизъм [§] Хипертиреоидизъм [§] , вирилизъм
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести:	Анорексия Хипертриглицеридемия [§] , хиперурикемия, повишен апетит
Психични нарушения[§] Много чести: Чести:	Депресия, емоционална лабилност, безсъние Суицидни мисли, агресивни реакции, объркване, поведенчески разстройства, възбуда, сомнамбулизъм, безпокойство, нервност, нарушения на съня, ярки сънища, апатия
Нарушения на нервната система[§] Много чести: Чести:	Главоболие, замаяване Хиперкинезия, тремор, дисфония, парестези, хипоестезия, хиперестезия, нарушена концентрация, сомнолентност
Нарушения на очите Чести:	Конюнктивит, болка в очите, абнормно зрение, нарушение на

	слъзните жлези
Съдови нарушения Чести:	Болест на Raynaud, флъш, бледност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Чести:	Диспнея, тахипнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, назално дразнене, ринорея, кихане
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести:	Диария, повръщане, гадене, болка в корема Язви в устата, улцерозен стоматит, стоматит, болка в дясно подребрне, диспепсия, глосит, гастроезофагеален рефлукс, ректално нарушение, стомашно-чревно нарушение, констипация, кашави изпражнения, зъбобол, нарушение на зъбите
Хепато-билиарни нарушения Чести:	Нарушения на чернодробната функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести:	Алоpecia, обрив Реакции на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, екзема, акне, нарушения на кожата, нарушения на ноктите, обезцветяване на кожата, пруритус, суха кожа, еритем, хематоми, повишено потене
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан Много чести:	Артралгия, миалгия, мускулно-скелетни болки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести:	Енуреза, микционни нарушения, инконтиненция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	<u>Момичета</u> : аменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения <u>Момчета</u> : болка в тестисите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести:	 Възпаление на мястото на инжектиране, реакции на мястото на инжектиране, умора, тръпки, фебрилитет [§] , грипозни симптоми [§] , неразположение, раздразнителност Болка в гръдния кош, астения, едем, болка в мястото на инжектиране
Изследвания Много чести:	Забавяне на темпа на растеж (изоставане на ръст и/или тегло спрямо възрастта) [§]
Наранявания и отравяния Чести:	Кожни лацерации

[§] Вижте точка 4.4

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране с остра клинична изява. Все пак, както и при предозиране на всяко друго фармакологично активно вещество, се препоръчва симптоматично лечение с чест контрол на жизнените показатели и наблюдение на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, цитокини и имуномодулатори, интерферони, интерферон алфа-2b, АТС код: L03A B05

Viraferon е стерил, стабилен препарат, съдържащ високо пречистен интерферон алфа-2b, произведен по рекомбинантна ДНК технология. Рекомбинантният интерферон алфа-2b е водоразтворим с молекулна маса приблизително 19 300 далтона. Получава се от щам *E. coli*, в който е интегриран генетично получен плазмиден хибрид, включващ гена за продуцирания от човешки левкоцити интерферон алфа-2b.

Активността на Viraferon се изразява в международни единици (IU), като 1 mg от рекомбинантния интерферон алфа-2b съответства на $2,6 \times 10^8$ IU. Международните единици се определят чрез сравнение на активността на рекомбинантния интерферон алфа-2b с активността на международния референтен препарат от интерферон от човешки левкоцити, утвърден от Световната Здравна Организация.

Интерфероните са група малки белтъчни молекули с молекулна маса приблизително между 15 000 и 21 000 далтона. Те се продуцират и секретират от клетките в отговор на вирусни инфекции или стимулация от различни синтетични и биологични агенти. Известни са три основни класа интерферони: алфа, бета и гама. Самите три основни класа не са хомогенни и се състоят от по няколко различни видове интерферони. Известни са над 14 генетично различни вида човешки алфа интерферони. Viraferon се класифицира като рекомбинантен интерферон алфа-2b.

На клетъчно ниво интерфероните осъществяват функциите си, като се свързват със специфичен рецептор на клетъчната повърхност. Човешкият рецептор за интерферон, изолиран от човешка лимфобластоидна клетъчна линия (Daudi), изглежда е силно асиметричен протеин. Той показва селективност по отношение на човешки интерферони, но не и по отношение на миши интерферони, което говори за видова специфичност. Проучвания с други видове интерферони също показват видова специфичност. Някои видове маймуни обаче – например макак резус, са податливи на фармакодинамична стимулация с човешки интерферон тип 1.

Резултатите от няколко проучвания говорят, че веднъж свързан към клетъчната мембрана, интерферонът отключва поредица от вътреклетъчни събития, които включват индукцията на определени ензими. Смята се, че този процес, поне до някъде, е отговорен за различните клетъчни ефекти на интерфероните, включително инхибирането на вирусната репликация в инфектираните клетки, подтискането на клетъчната пролиферация, имуномодулирането в насока повишаване на фагоцитарната активност на макрофагите и засилването на специфичната цитотоксичност на лимфоцитите спрямо таргетните клетки. Всеки един от тези ефекти може да допринася за терапевтичния ефект на интерфероните.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b проявява антипролиферативен ефект при проучвания както при животински и човешки клетъчни култури, така и при ксенотрансплантация на човешки тумори на животни. *Ин витро* е доказана значителна имуномодулаторна активност.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b инхибира вирусната репликация *ин витро* и *ин vivo*. Макар точният механизъм на противовирусното действие на интерферон алфа-2b да е неизвестен, изглежда, че той променя метаболизма на клетката-гостоприемник. Това води до

инхибиране на вирусната репликация или, в случай на настъпване на репликация, води до неспособност на вирионите да напуснат клетката.

Хроничен хепатит В:

Клиничният опит към момента с пациенти, лекувани в продължение на 4 до 6 месеца с интерферон алфа-2b показва, че лечението може да доведе до изчезване на HBV ДНК от серума. Наблюдавано е и подобрене в чернодробната хистология. При възрастни пациенти, при които е постигнато негативиране на HBeAg и HBV ДНК, се наблюдава значително намаление на заболяемостта и смъртността.

Деца с хроничен активен хепатит В бяха лекувани с интерферон алфа-2b (6 MIU/m² 3 пъти седмично в продължение на 6 месеца). Поради методологичен недостатък, ефикасността на лечението не може да се оцени. Освен това при децата, лекувани с интерферон алфа-2b, се наблюдава забавяне на темпа на растеж, а в някои случаи се развива и депресия.

Хроничен хепатит С:

При възрастни пациенти, лекувани с интерферон в комбинация с рибавирин, траен отговор се постига в 47 %. По-висока ефикасност е отчетена от комбинираното лечение с ПЕГ-интерферон и рибавирин (траен отговор 61 %, постигнат в проучване при нелекувани пациенти, при доза на рибавирин > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Възрастни пациенти: Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин е бил обект на проучване в четири рандомизирани фаза III проучвания при 2 552 нелекувани преди това с интерферон пациенти с хроничен хепатит С. В проучванията е била сравнявана ефикасността на монотерапията с Viraferon с комбинираната терапия с рибавирин. Ефикасността е била преценявана по трайния вирусологичен отговор на шестия месец след края на лечението. Подходящи за включване в проучванията са били пациенти с хроничен хепатит С, потвърден чрез доказване на HCV РНК с полимеразна верижна реакция (PCR) (> 100 копия/ml), чернодробна биопсия, показваща хистологично хроничен хепатит без друга причина за такъв, и повишен серумен АЛАТ.

Viraferon е прилаган в доза 3 MIU 3 пъти седмично под формата на монотерапия или в комбинация с рибавирин. При по-голяма част от пациентите в тези клинични проучвания лечението е продължило една година. Всички пациенти са били проследявани в продължение на 6 месеца след края на лечението за определяне на трайния вирусологичен отговор. Процентите на траен вирусологичен отговор в групите, лекувани в продължение на една година с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин (в две проучвания), са показани в **Таблица 3**.

Комбинираното лечение с Viraferon и рибавирин при нелекувани преди това пациенти с хроничен хепатит С е повишило ефикасността на Viraferon поне два пъти. HCV генотипът и изходният вирусен товар са прогностични фактори, за които е известно, че имат отношение към отговора. Във всички подгрупи комбинираното лечение с Viraferon и рибавирин е с по-висока ефикасност в сравнение с монотерапията с Viraferon. Относителната полза от комбинираната терапия с Viraferon и рибавирин е особено голяма в най-трудно поддаващите се на лечение подгрупи пациенти (инфектираните с генотип 1 и тези с висок вирусен товар) (**Таблица 3**).

В тези проучвания добрият комплаенс е довел до по-добър отговор. Без значение с какъв генотип са били инфектирани, при пациентите на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, получили ≥ 80 % от лекарствата си, траен вирусологичен отговор на шестия месец след едногодишния курс на лечение е постигнат в по-висок процент в сравнение с пациентите, приели < 80 % от лекарствата си (56 % срещу 32 % в проучване C/I98-580).

Таблица 3. Траен вирусологичен отговор при пациенти, лекувани с Viraferon + рибавирин (едногодишен курс) според генотипа и вирусния товар

HCV генотип	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Всички генотипове	16 %	41 %	47 %
Генотип 1	9 %	29 %	33 %
Генотип 1 ≤ 2 милиона копия/ml	25 %	33 %	45 %
Генотип 1 > 2 милиона копия/ml	3 %	27 %	29 %
Генотип 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU 3 пъти седмично)

I/R Viraferon (3 MIU 3 пъти седмично) + рибавирин (1 000/1 200 mg/дневно)

Пациенти с HCV/HIV коинфекция

При пациенти с HIV/HCV коинфекция са проведени две клинични изпитвания. Като цяло в двете изпитвания пациентите, получавали Viraferon плюс рибавирин, са показали по-незадоволителен отговор в сравнение с пациентите, получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b и рибавирин. Отговорът на лечението в двете клинични изпитвания е представен в **Таблица 4**. Изпитване 1 (RIBAVIC; P01017) е рандомизирано многоцентрово изпитване, в което са били включени 412 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмично) плюс рибавирин (800 mg/дневно), или Viraferon (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800 mg/дневно) в продължение на 48 седмици, с период на проследяване 6 месеца. Изпитване 2 (P02080) е рандомизирано едноцентрово клинично изпитване, в което са били включени 95 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или ПЕГ-интерферон алфа-2b (100 или 150 µg/седмично – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло), или Viraferon (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло). Продължителността на терапевтичния курс е била 48 седмици с период на проследяване 6 месеца, с изключение на пациентите, инфектирани с генотипове 2 или 3 и вирусен товар < 800 000 IU/ml (Amplicor), при които терапевтичният курс е бил 24 седмици с период на проследяване 6 месеца.

Таблица 4 Траен вирусологичен отговор според генотипа след лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV/HIV коинфекция

Изпитване 1 ¹				Изпитване 2 ²		
ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмично) + рибавирин (800 mg/дневно)	Viraferon (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800 mg/дневно)	р-стойност ^a		ПЕГ-интерферон алфа-2b (100 или 150 ^c µg/седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/дневно) ^d	Viraferon (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/дневно) ^d	р-стойност ^b

Всички	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Генотип 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Генотип 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = милиона международни единици;

a: p-стойност, изчислена с χ^2 -теста по Cochran-Mantel Haenszel

b: p-стойност, изчислена с χ^2 -теста

c: пациентите с телесно тегло < 75 kg са получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b 100 µg/седмично, а пациентите с телесно тегло ≥ 75 kg са получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b 150 µg/седмично.

d: дозировката на рибавирин е била 800 mg за пациенти с телесно тегло < 60 kg, 1 000 mg за пациенти с телесно тегло 60-75 kg и 1 200 mg за пациенти с телесно тегло > 75 kg.

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

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

Пациенти с рецидив: В две клинични проучвания с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин са били лекувани общо 345 пациенти с рецидив след лечение с интерферон алфа-2b. При тези пациенти добавянето на рибавирин към лечението с Viraferon е повишило до 10 пъти ефикасността на лечението на хроничния хепатит С в сравнение с монотерапията с Viraferon (48,6 % срещу 4,7 %). Това повишаване на ефикасността включва изчезването на HCV РНК от серума (< 100 копия/ml чрез PCR), подобрене на чернодробното възпаление и нормализиране на АЛТ, като изследванията на шестия месец след края на лечението са показали траен отговор.

Данни за дългосрочна ефикасност

1 071 пациенти след предшествашо лечение с не-пегилиран интерферон алфа-2b самостоятелно или в комбинация с рибавирин са били включени в голямо проучване, чиято цел е била да се оцени продължителността на трайния вирусологичен отговор и ефекта от продължителния вирусологичен отговор върху клиничния резултат. При 462 пациенти е било осъществено поне 5-годишно проследяване, като по време на проучването заболяването е рецидивирало само при 12 от общо 492 трайно отговорили пациенти.

Според анализа по Каплан-Майер очакваният траен отговор за период от 5 години за всички пациенти е 97 % с интервал на доверителност (CI) 95 % (95 %, 99 %).

Трайният вирусологичен отговор след лечение на хроничен хепатит С с не-пегилиран интерферон алфа-2b (със или без рибавирин) води до дълготрайно изчистване от вируса, което позволява възстановяване на черния дроб от инфекцията и клинично „оздравяване“ от хроничния вирусен хепатит С. Все пак, това не изключва развитието на чернодробни проблеми при пациенти с оформена чернодробна цироза (включително и развитието на хепатоцелуларен карцином).

Клинични проучвания при деца с хроничен хепатит С:

В две многоцентрови проучвания са били включени деца и юноши на възраст от 3 до 16 години с компенсирани хроничен хепатит С и HCV РНК, доказана чрез RT-PCR (изследвана в централна лаборатория с PCR анализ в реално време, Real Time PCR за научни цели), като са лекувани с Viraferon 3 MIU/m² три пъти седмично и рибавирин 15 mg/kg дневно в продължение на 1 година, с период на проследяване 6 месеца след края на лечението. Общо 118 пациенти са били включени: 57 % момчета, 80 % от кавказката раса, 78 % инфектирани с генотип 1, 64 % ≤ 12-годишна възраст. Основната част от включените пациенти са били с лек до умерено тежък хепатит С. Трайният вирусологичен отговор при деца и юноши е сходен с този при възрастни. Поради липсата на данни при деца с напреднала болест, както и риска от нежелани лекарствени реакции, в тази група пациенти съотношението полза/риск от комбинираното лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b трябва да се оцени внимателно (вж. точки 4.1, 4.4 и 4.8).

Резултатите от проучването са обобщени в Таблица 5.

Таблица 5. Вирусологичен отговор при нелекувани преди това педиатрични пациенти	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 пъти седмично + рибавирин 15 mg/kg/дневно
Общ отговор ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Генотип 1 (n=92)	33 (36 %)*
Генотип 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Брой (%) пациенти

1. Дефиниран като HCV РНК под границата на откриване с RT-PCR за научни цели RT-PCR в края на лечението и по време на периода на проследяване

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на Viraferon беше проучена при здрави доброволци след приложение на еднократна доза от 5 милиона IU/m² или 10 милиона IU подкожно, 5 милиона IU/m² интрамускулно или като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Средните серумни концентрации на интерферон след подкожно и интрамускулно приложение бяха сравними. C_{max} се постигнаше три до дванадесет часа след приложение на по-ниската доза и 6 до 8 часа след приложение на по-високата доза. Периодите на полуживот на интерферон бяха съответно два до три часа и шест до седем часа. Серумните му нива бяха под откриваемите стойности съответно 16 и 24 часа след инжектирането. Както при подкожното, така и при интрамускулното приложение, бионаличността беше над 100 %.

След интравенозно приложение пиковите серумни нива (135 до 273 IU/ml) се постигнаха в края на инфузията, след което спадаха малко по-бързо, отколкото след подкожно или интрамускулно приложение на лекарствения препарат, като 4 часа след края на инфузията серумните нива спадаха под откриваемите стойности. Периодът на полуживот беше приблизително два часа.

Нивата на интерферон в урината бяха под откриваемите стойности и при трите начина на приложение.

Деца и юноши: Фармакокинетичните свойства при многократно приложение на Viraferon и рибавирин капсули при деца и юноши между 5 и 16-годишна възраст с хроничен хепатит С са обобщени в Таблица 6. Фармакокинетиката на Viraferon и рибавирин (отнесена към дозата) е сходна при възрастни и деца и юноши.

Таблица 6. Средни (%CV) фармакокинетични параметри при многократно приложение на Viraferon и рибавирин капсули при деца и юноши с хроничен хепатит С		
Параметър	Рибавирин 15 mg/kg/дневно, разделен на 2 приема (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 пъти седмично (n = 54)
T _{max} (часове)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Тотален телесен клирънс l/h/kg	0,27 (27)	Не е изследван

*AUC₁₂ (ng.h/ml) за рибавирин; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) за Viraferon

Серумни проби от пациенти, лекувани с Viraferon в мониториран от Schering-Plough клинични проучвания, бяха обработени с интерферон-неутрализиращи фактори. Интерферон-неутрализиращите фактори представлява антитела, които неутрализират противовирусната активност на интерферона. Клиничната честота на развитие на неутрализиращи фактори при раково болни пациенти на системно лечение е 2,9 %, а при пациенти с хроничен хепатит С е 6,2 %. В почти всички случаи титърът им нисък и обикновено не се свързва с липса на отговор или други автоимунни феномени. При пациенти с хепатит не беше отбелязана липса на отговор в резултат на наличието им – очевидно поради ниския титър.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Макар да се смята, че интерфероните са видово специфични, при животни са провеждани проучвания за токсичност. Инжектирането на човешки рекомбинантен интерферон алфа-2b в продължение на до 3 месеца не е показало токсичност при мишки, плъхове и зайци. Ежедневното инжектиране на 20 милиона IU/kg интерферон на макаци циномоглус не е довело до развитие на забележими прояви на токсичност. Прояви на токсичност са наблюдавани при маймуни, инжектирани със 100 милиона IU/kg/дневно в продължение на три месеца.

При проучвания на интерферон върху не-човекоподобни примати са наблюдавани нарушения на менструалния цикъл (вж. точка 4.4).

Изследванията за репродуктивна токсичност при животни показват, че рекомбинантният интерферон алфа-2b няма тератогенен ефект при плъхове и зайци, нито оказва влияние върху бременността, развитието на плода и репродуктивния капацитет на поколението на изследваните плъхове. Интерферон алфа-2b повишава честотата на абортите при *Macaca mulatta* (макак резус) при 90 и 180 пъти по-високи дози от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m². Аборти са наблюдавани във всички групи (7,5 милиона, 15 милиона и 30 милиона IU/kg), като са били статистически по-чести в сравнение с контролите в групите на средни и високи дози (съответстващи на дози 90 и 180 пъти по-високи от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m²). Известно е, че приложението на високи дози от други форми на интерферон алфа и интерферон бета при макак резус води ановулация и повишена честота на абортите.

При изследванията за мутагенен потенциал на интерферон алфа-2b не е установен такъв.

Не са правени изследвания при млади животни за определяне на въздействието на лечението с интерферон алфа-2b върху растежа, развитието, половото съзряване и поведенческите реакции (Вж. точка 4.4 и кратка характеристика на Rebetol, ако Viraferon следва да се прилага в комбинация с рибавирин).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат, безводен,
Натриев дихидроген фосфат монохидрат,
Динатриев едетат,
Натриев хлорид,
m-крезол,
Полисорбат 80,
Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (от 2°C до 8°C).

Да не се замразява.

В рамките на срока на годност, с цел транспортиране, разтворът може да се съхранява при температура 25°C или по-ниска в продължение на максимум седем дни преди употребата му. Във всеки един момент по време на този период разтворът на Viraferon може да бъде върнат в хладилника. Ако не бъде използван през този седемдневен период, не може да бъде върнат за съхранение в хладилник и трябва да бъде изхвърлен.

6.5 Данни за опаковката

0,5 ml разтвор (съответстващи на 3 MIU) във флакон (тип I, стъклен), с гумена запушалка (халобутилова) и обкатка (алуминиева) с капачка (полипропиленова).

Опаковка от 1 флакон

или

0,5 ml разтвор (съответстващ на 3 MIU) във флакон (тип I, стъклен), с гумена запушалка (халобутилова) и обкатка (алуминиева) с капачка (полипропиленова) с 1 спринцовка, 1 инжекционна игла и 1 марля за почистване.

Опаковки от 1, 6 или 12 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Не всички препарати Viraferon (поради различната доза интерферон алфа-2b и различната му концентрация) са подходящи за всички показания. Моля, уверете се, че сте избрали подходящия препарат.

Инжекционният разтвор Viraferon може да бъде инжектиран веднага след изтегляне със стерилна спринцовка на необходимата доза от флакона.

Както с всички лекарствени продукти за парентерално приложение, преди да инжектирате продукта, огледайте дали разтворът не съдържа частици или не е мътен. Разтворът трябва да е бистър и безцветен.

Подробни инструкции за подкожното инжектиране на продукта са дадени в листовката за пациента (вж. „Как да си инжектирате Viraferon”).

След изтегляне на необходимата доза, неизползваният продукт трябва да се изхвърли.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/128/009

EU/1/99/128/010

EU/1/99/128/011

EU/1/99/128/012

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 9 март 2000 г.

Дата на последно подновяване: 23 май 2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viraferon 5 милиона IU/0,5 ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон от 0,5 ml (еднодозов) от инжекционния разтвор Viraferon съдържа 5 милиона IU рекомбинантен интерферон алфа-2b (*interferon alfa-2b*), получен от *E. coli* по рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Разтворът е бистър и безцветен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хроничен хепатит В: Лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит В, свързан с данни за хепатит В вирусна репликация (наличие на HBV ДНК и HBeAg), повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ) и хистологично доказано чернодробно възпаление и/или фиброза.

Хроничен хепатит С:

Възрастни пациенти:

Viraferon е показан за лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит С с повишени трансаминази, без данни за чернодробна декомпенсация, в чийто серум се открива HCV РНК или анти-HCV (вж. точка 4.4).

Най-удачният начин за приложение на Viraferon при това показание е в комбинация с рибавирин.

Деца и юноши:

Viraferon е предназначен за приложение в комбинация с рибавирин за лечение на деца и юноши над 3-годишна възраст с хроничен хепатит С, нелекувани преди това, без чернодробна декомпенсация, в чийто серум се открива HCV РНК. Решението за започване на лечение трябва да се взема за всеки случай поотделно, като в съображение се взимат данните за прогресия на болестта като чернодробно възпаление и фиброза, както и прогностичните фактори за отговор на лечението, HCV генотип и вирусен товар. Очакваната полза от лечението трябва да се съпостави с данните за безопасността, получени при клинични проучвания при деца (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва от лекар с опит в лечението на съответното заболяване.

Не всички препарати Viraferon (поради различната доза интерферон алфа-2b и различната му концентрация) са подходящи за всички показания. Моля, уверете се, че сте избрали подходящия препарат.

Ако по време на лечението с Viraferon се развият нежелани лекарствени реакции, без значение от показанието за лечение, коригирайте дозата или временно спрете лечението до отзвучаване на нежеланите реакции. Ако след възстановяване на лечението в подходяща доза проявите на непоносимост започнат да персистират или рецидивират, или ако болестта показва белези на прогресия, лечението с Viraferon трябва да се прекрати. По преценка на лекаря, пациентът може сам да си инжектира лекарството при лечение в поддържащи дози прилагани подкожно.

Хроничен хепатит В: Препоръчителната доза е от 5 до 10 милиона IU, приложени подкожно три пъти седмично (през ден) в продължение на 4 до 6 месеца.

Прилаганата доза трябва да се намали наполовина, ако се развият хематологични отклонения (левкоцити $< 1\,500/\text{mm}^3$, гранулоцити $< 1\,000/\text{mm}^3$, тромбоцити $< 100\,000/\text{mm}^3$). В случай на развитие на тежка левкопения ($< 1\,200/\text{mm}^3$), тежка неутропения ($< 750/\text{mm}^3$) или тежка тромбоцитопения ($< 70\,000/\text{mm}^3$), лечението трябва да се спре.

При всички пациенти, при които след 3 до 4 месеца лечение (в максималната толерирана доза) не се установи понижение на серумните нива на HBV ДНК, лечението с Viraferon трябва да се спре.

Хроничен хепатит С: При възрастни пациенти Viraferon се прилага подкожно в доза 3 милиона IU три пъти седмично (през ден), без значение дали се прилага като монотерапия или в комбинация с рибавирин.

Деца над 3 години и юноши: Интерферон алфа-2b се прилага подкожно в доза $3\text{ MIU}/\text{m}^2$ три пъти седмично (през ден) в комбинация с рибавирин капсули или перорален разтвор, два пъти дневно (сутрин и вечер) с храна.

(За дозировката на рибавирин капсули и препоръките за корекция на дозата при комбинираната терапия виж КХП на рибавирин капсули. За деца, чието телесно тегло е $< 47\text{ kg}$ или които не могат да преглъщат капсулите, виж КХП на рибавирин перорален разтвор).

Пациенти с рецидив (възрастни):

Viraferon се прилага в комбинация с рибавирин.

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 6-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с Viraferon в комбинация с рибавирин да бъде 6 месеца.

Нелекувани пациенти:

Възрастни: Ефикасността на Viraferon се повишава, когато се прилага в комбинация с рибавирин. Viraferon трябва да се прилага като монотерапия основно в случаи на непоносимост или наличие на противопоказания за лечение с рибавирин.

Viraferon в комбинация с рибавирин:

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 12-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с Viraferon в комбинация с рибавирин да бъде поне 6 месеца.

При пациенти, негативни за HCV РНК на шестия месец, заразени с HCV генотип 1 (определен преди започване на лечението) и с висок вирусен товар преди започване на лечението, то трябва да продължи още 6 месеца (т.е. до обща продължителност 12 месеца).

В съображение при преценката за продължаване на терапията до общо 12 месеца трябва да се взимат и други неблагоприятни прогностични фактори (възраст > 40 години, мъжки пол, мостова фиброза).

По време на клиничните проучвания при пациентите, при които не е постигнат вирусологичен отговор след 6-месечно лечение (HCV РНК под долната граница на откриване), не се постига и траен вирусологичен отговор (HCV РНК под долната граница на откриване шест месеца след края на лечението).

Монотерапия с Viraferon:

Оптималната продължителност на монотерапията с Viraferon не е установена с точност, но се препоръчва лечението да продължава между 12 и 18 месеца.

Препоръчва се поне 3- до 4-месечна продължителност на монотерапията с Viraferon, след което да се изследва HCV РНК. При пациентите, в серума на които не се открива HCV РНК, лечението трябва да се продължи.

Деца и юноши: Ефикасността и безопасността на Viraferon в комбинация с рибавирин са проучени при деца и юноши, нелекувани преди това за хроничен хепатит С.

Генотип 1: Препоръчителната продължителност на лечението е една година. При пациенти, при които на дванадесетата седмица не е постигнат вирусологичен отговор, е малко вероятно да се постигне траен вирусологичен отговор (негативна прогностична стойност 96 %).

Вирусологичният отговор се дефинира като неоткриваема HCV РНК на дванадесетата седмица. При тези пациенти лечението трябва да се прекрати.

Генотип 2/3: Препоръчителната продължителност на лечението е 24 седмици.

Вирусологичният отговор след едногодишно лечение и шестмесечно проследяване беше 36 % за генотип 1 и 81 % за генотип 2/3/4.

Viraferon може да се прилага както чрез стъклени, така и чрез пластмасови спринцовки за еднократна употреба.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, напр. неовладяна застойна сърдечна недостатъчност, пресен инфаркт на миокарда, тежка аритмия.
- Тежко нарушение на бъбречната или чернодробната функция, включително и такова, предизвикано от метастази.
- Епилепсия и/или нарушени функции на централната нервна система (ЦНС) (вж. точка 4.4).
- Хроничен хепатит с декомпенсирана чернодробна цироза.
- Хроничен хепатит при пациенти, които са или са били на лечение с имunosупресори с изключение на пациентите, при които е спряно краткосрочно лечение с кортикостероиди.
- Автоимунен хепатит или анамнеза за автоимунно заболяване, имunosупресирани пациенти след трансплантация.
- Предшестващо заболяване на щитовидната жлеза, което не може да бъде овладяно със стандартно лечение.

Деца и юноши:

- Анамнеза за тежко психично заболяване, особено за тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство.

Комбинирано лечение с рибавирин: Ако ще се провежда комбинирано лечение с интерферон алфа-2b и рибавирин при пациент с хроничен хепатит С, направете справка и с КХП на рибавирин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За всички пациенти:

Психични нарушения и нарушения от страна на централната нервна система (ЦНС): Тежки нежелани реакции от страна на ЦНС, в частност депресия, суицидни мисли и опити за самоубийство, са наблюдавани при някои пациенти по време на лечение с Viraferon, както и по време на шестмесечния период на проследяване след края на лечението. Съобщенията за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на шестмесечния период на проследяване са по-чести при деца и юноши, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, в сравнение с тези при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастни, при деца и юноши се срещат и други психични нежелани реакции (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност). Другите наблюдавани нежелани реакции от страна на ЦНС като агресивно поведение (понякога насочено към други хора), объркване и нарушение на съзнанието, са били наблюдавани при лечение с алфа интерферони. Пациентите трябва да бъдат следени стриктно за признаци и симптоми на психични нарушения. Ако се развият подобни симптоми, лекуващият лекар трябва да има предвид, че те могат да станат сериозни и трябва да се обсъди необходимостта от подходящо лечение. Ако психичните нарушения персистират или се влошават, или ако пациентът развие суицидни мисли, се препоръчва лечението с Viraferon да се спре, а пациентът да остане под строг контрол, като при нужда се започне подходящо психиатрично лечение.

Пациенти със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова:

Ако при възрастен пациент със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова се прецени, че се налага лечение с интерферон алфа-2b, то трябва да се започне само след подходящо индивидуализирано уточняване и лечение на психичното заболяване. Употребата на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3).

При лечение с Viraferon рядко са наблюдавани остри реакции на свръхчувствителност към интерферон алфа-2b (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия). Ако се развие подобна реакция, приложението на Viraferon трябва да се спре и да се започне подходящо лечение. Преходните обриви не налагат спиране на лечението.

Умерено тежките и тежките нежелани реакции могат да налагат корекция на дозата при конкретния пациент, или, в някои случаи, прекратяване на лечението с Viraferon. Всички пациенти, които в хода на лечението с Viraferon развият нарушения на чернодробната функция, трябва да бъдат поставени под стриктен контрол и, ако признаците и симптомите прогресират, лечението трябва да се спре.

По време на лечението с Viraferon или до два дни след края му може да се развие хипотония, която да налага поддържащо лечение.

Пациентите на лечение с Viraferon трябва да приемат достатъчно течности, понеже са наблюдавани случаи на хипотония поради дехидратация. В някои случаи може да са необходими венозни вливания.

Повишената температура може да бъде свързана с грипоподобния синдром, за какъвто се съобщава често по време на лечението с интерферон, но трябва да се изключат и други причини за персистираща висока температура.

Viraferon трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с инвалидизиращи заболявания, например при болни с анамнеза за белодробни заболявания (като хронична обструктивна белодробна болест) или захарен диабет със склонност към кетоацидоза. С повишено внимание трябва да се прилага и при пациенти с нарушения на коагулацията (напр. тромбоза, тромбоза, белодробна тромбоемболия) или тежка миелосупресия.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с Viraferon, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести

при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.5). При всеки пациент, при когото се развият повишена температура, кашлица, диспнея или други симптоми от страна на дихателната система, трябва да се направи рентгенография на гръдния кош. Ако на рентгенографията се виждат белодробни инфилтрати или ако има данни за нарушения в белодробната функция, пациентът трябва да бъде проследяван стриктно и, ако е необходимо, лечението с интерферон алфа трябва да бъде спряно. Макар подобни съобщения да са по-чести при пациенти с хроничен хепатит С, такива има и при пациенти с онкологични заболявания, лекувани с интерферон алфа. Навременното спиране на лечението с интерферон алфа и лечението с кортикостероиди изглежда водят до бързо отзвучаване на нежеланите реакции от страна на дихателната система.

Има редки съобщения за нежелани реакции от страна на очите (вж. точка 4.8), включително кръвоизлив в ретината, оток на ретината и оклузия на централната ретинна артерия или венозна оклузия след лечение с интерферон алфа. При всички пациенти преди лечението трябва да се прави очен преглед. При всеки пациент, който в хода на лечението с Viraferon съобщи за промяна на зрителната острота или зрителното поле, както и за други симптоми от страна на очите, трябва да се направи обстоен очен преглед. Особено при пациентите със заболявания, които могат да доведат до развитие на ретинопатия, например захарен диабет или хипертония, се препоръчват редовни очни прегледи по време на лечението с Viraferon. При пациенти, при които се развият заболявания на очите, или се влошат съществуващи такива, трябва да се обърне внимание на лечението с Viraferon.

При някои пациенти, обикновено в напреднала възраст и лекувани с високи дози, са наблюдавани сопор и кома, включително и с енцефалопатия. Тези нежелани реакции обикновено са обратими, но при някои пациенти възстановяването е продължило до три седмици. Макар и много рядко, при лечение с високи дози Viraferon са наблюдавани гърчове.

Възрастните пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или аритмии, при които е необходимо лечение с Viraferon, трябва да са под строг контрол. Препоръчва се при пациентите с предшестващо сърдечно заболяване и/или рак в напреднал стадий, преди започване на лечението и в хода на лечението да се прави ЕКГ. Аритмиите (главно суправентрикуларните) обикновено се повлияват от стандартна терапия, но може да налагат спиране на лечението с Viraferon. Няма данни за деца и юноши с анамнеза за сърдечни заболявания.

Наблюдавани са хипертриглицеридемия и влошаване на съществуваща хипертриглицеридемия. Поради тази причина се препоръчва контрол на нивата на липидите.

Поради съобщенията за обостряне на съпътстващи псориазис и саркоидоза в резултат на лечението с алфа интерферон, приложението на Viraferon при пациенти с псориазис или саркоидоза се препоръчва само тогава, когато потенциалната полза надвишава потенциалния риск.

Предварителните данни показват, че лечението с интерферон алфа може да е свързано с повишена честота на отхвърляне на трансплантиран бъбрек. Има съобщения и за отхвърляне на трансплантиран черен дроб.

Има съобщения за поява на автоантитела и развитие на автоимунни заболявания по време на лечение с интерферон алфа. Пациентите, предразположени към развитие на автоимунни заболявания, може да са с повишен риск. Пациентите с признаци или симптоми, характерни за автоимунни заболявания, трябва да бъдат внимателно преценени, а съотношението полза/риск от продължаване на лечението с интерферон – преразгледано (вж. също точка 4.4 Монотерапия при хроничен хепатит С (отклонения от страна на щитовидната жлеза) и точка 4.8). При пациенти с хроничен хепатит С, лекувани с интерферон, има съобщения за случаи на синдром на Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Синдромът представлява грануломатозно възпалително заболяване, което засяга очите, слуховия апарат, менингите и кожата. При

съмнение за синдром на VКН, антивирусното лечение трябва да бъде преустановено и да се назначи кортикостероидна терапия (вж. точка 4.8).

При пациенти с хроничен хепатит С, при които се установи удължаване на показателите за кръвосъсирване, лечението с Viraferon трябва да се спре, защото това може да е белег на чернодробна декомпенсация.

Хроничен хепатит С:

Комбинирана терапия с рибавирин: Ако при пациенти с хроничен хепатит С предстои комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин, консултирайте се и с КХП на рибавирин.

Преди включването в проучванията за хроничен хепатит С на всички пациенти е правена чернодробна биопсия, но в определени случаи (напр. пациенти с генотип 2 и 3) е възможно започване на лечение и без хистологично потвърждение. Консултирайте се с утвърдените към момента препоръки дали преди започване на лечението е необходимо да се прави чернодробна биопсия.

Монотерапия: Макар и рядко, при възрастни пациенти, лекувани с Viraferon за хроничен хепатит С, се развиват нарушения на функцията на щитовидната жлеза – както хипотиреоидизъм, така и хипертиреоидизъм. В клиничните проучвания на лечение с Viraferon общо 2,8 % от пациентите са развили нарушения на функцията на щитовидната жлеза. Тези нарушения са се поддавали на контрол чрез стандартна терапия. Механизмът, по който Viraferon променя тиреоидния статус, все още не е известен. Преди започване на лечение на хроничен хепатит С с Viraferon трябва да се изследва нивото на тиреостимулиращия хормон (TSH). При установяването на каквото и да е нарушение на функцията на щитовидната жлеза, то трябва да се лекува чрез стандартна терапия. Лечението с Viraferon може да се започне, ако нивото на TSH може да поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Ако по време на лечението с Viraferon при някой пациент се развият симптоми, характерни за нарушена функция на щитовидната жлеза, изследвайте нивото на TSH. Ако се установи нарушена функция на щитовидната жлеза, лечението с Viraferon може да се продължи само ако TSH може да се поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Спирането на лечението с Viraferon не води до възстановяване на нормалното функциониране на щитовидната жлеза (вж. също Деца и юноши, контрол на функцията на щитовидната жлеза).

Допълнителен контрол при деца и юноши

Контрол на функцията на щитовидната жлеза: При приблизително 12 % от децата, лекувани с интерферон алфа-2b и рибавирин, е установено повишаване на TSH. При други 4 % е установено преходното му понижение под долната граница на нормата. Преди започване на лечението с Viraferon трябва да се изследва TSH и, ако се установи отклонение, трябва да се започне стандартна терапия. Лечението с Viraferon може да се започне, ако с помощта на лекарства е възможно поддържането на TSH в границите на нормата. По време на лечението с интерферон алфа-2b и рибавирин са наблюдавани отклонения във функциите на щитовидната жлеза. Ако се установят такива, трябва да се направи пълно изследване на тиреоидния статус на пациента и да се започне съответното лечение. Децата и юношите трябва да се проследяват на всеки 3 месеца за белези на щитовидна патология (напр. чрез TSH).

Растеж и развитие: По време на едногодишния курс на лечение е наблюдавано изоставане в темпа на растеж (средно с 9 %) и изоставане в темпа на наддаване на тегло (средно с 13 %). По време на 6-месечния период на проследяване е наблюдавано възстановяване на темповете. Въпреки това, въз основа на данните от продължителен период на проследяване, при 12 от 84-те деца (14 %) е установено изоставане с > 15 % на темпа на растеж, като при 5 от децата (6 %) изоставането е било > 30 %, макар да са били без лечение повече от 1 година. Освен това, предклиничните данни за токсичност при юноши показват леко, дозо-зависимо забавяне на темпа на растеж при новородени плъхове, при които е прилаган рибавирин (вж. точка 5.3). Следователно съотношението риск/полза от съвместното приложение на интерферон алфа-2b и рибавирин при малки деца трябва да се прецени внимателно преди започване на лечение.

Лекарите се съветват да следят растежа на деца, които са на лечение с рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b. Няма данни за дългосрочните ефекти по отношение на растежа, развитието и на половото съзряване.

НСV/HIV коинфекция: При пациенти, които са коинфектирани с HIV и са на високоактивна антиретровирусна терапия (HAART), може да е повишен рискът от развитие на лактацидоза. При добавяне на Viraferon и рибавирин към HAART трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. КХП на рибавирин). При пациентите, лекувани с Viraferon и рибавирин, които освен това приемат и зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия. При пациенти с коинфекция с цирроза в напреднал стадий, които са на HAART, може да е повишен рискът от чернодробна декомпенсация и смърт. Допълнителното лечение с алфа интерферони самостоятелно или в комбинация с рибавирин може да повиши риска при тази група пациенти.

Нарушения на зъбите и венците: При пациенти на комбинирана терапия с Viraferon и рибавирин има данни за нарушения от страна на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. Освен това сухотата в устата може да доведе до увреждане на зъбите и лигавицата на устната кухина в хода на продължителното комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин. Пациентите трябва да мият зъбите си два пъти дневно и редовно да ходят на стоматологичен преглед. В допълнение някои пациенти могат да имат повръщане. При проява на подобна реакция, трябва да бъдат посъветвани добре да изплакват устата си след повръщане.

Лабораторни изследвания:

Преди започване на лечението с Viraferon при всички пациенти трябва да се направят стандартните хематологични и биохимични изследвания (пълна кръвна картина с диференциално броене, тромбоцитен брой, електролити, чернодробни ензими, общ белтък, серумен билирубин и креатинин).

По време на лечението на хепатит В и С се препоръчва да се правят изследвания на 1, 2, 4, 8, 12 и 16 седмица, след което веднъж месечно до края на лечението.

При рязко повишаване на АЛАТ по време на лечението до стойности 2 или повече пъти над изходните, лечението с Viraferon може да се продължи, освен ако не се развият белези и симптоми на чернодробна недостатъчност. Докато АЛАТ остава повишен, на всеки две седмици трябва да се изследват АЛАТ, протромбиново време, алкална фосфатаза, албумин и билирубин.

Ефект върху фертилитета: Интерферонът може да наруши фертилитета (вж. точка 4.6 и точка 5.3).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

По време на лечение с Viraferon с повишено внимание трябва да се прилагат опиоидните, сънотворните и седативните препарати.

Няма подробни проучвания за взаимодействията между Viraferon и други лекарствени продукти. При едновременно приложение на Viraferon и миелосупресивни препарати трябва да се подхожда с повишено внимание.

Интерфероните могат да окажат влияние върху окислителните метаболитни процеси. Това трябва да се има предвид при съвместно приложение на лекарствени продукти, които се метаболизират по този път като например ксантиновите производни теофилин и аминофилин. При лечение с ксантинови производни трябва да се следят серумните нива на теофилина и при нужда дозата му да се коригира.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с Viraferon, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести

при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

(Ако Viraferon се прилага съвместно с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, консултирайте се с КХП на рибавирин).

4.6 Бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението. Viraferon трябва да бъде прилаган с повишено внимание при фертилни мъже. При жени, лекувани с човешки левкоцитен интерферон, има съобщения за понижени серумни нива на естрадиол и прогестерон.

Няма достатъчно данни за употребата на интерферон алфа-2b при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Viraferon може да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Не е известно дали компонентите на този лекарствен продукт се излъчват в майчиното мляко. Поради потенциалния риск от нежелани реакции при кърмачета, преди започване на лечението кърменето трябва да се спре.

Комбинирана терапия с рибавирин: Рибавирин причинява тежки малформации на новороденото, ако се приема по време на бременност. Рибавирин е противопоказан по време на бременност. Жени, които са на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, както и партньорките на мъже, които са на такова лечение, трябва да взимат всички възможни мерки за предотвратяване на забременяване. Жените с детероден потенциал и техните партньори трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 4 месеца след лечението. Пациентите мъже и техните партньорки трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 7 месеца след лечението (вж. КХП на рибавирин).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

На пациентите трябва да се съобщи, че по време на лечението с Viraferon може да се почувстват отпаднали, сънени или объркани, поради което се препоръчва да избягват шофирането и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При приложение на Viraferon в комбинация с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, се консултирайте с КХП на рибавирин за дължащите се на рибавирин нежелани лекарствени реакции.

В клиничните проучвания, проведени при широк спектър от показания и дози (от 6 MIU/m²/седмично за косматоклетъчна левкемия до 100 MIU/m²/седмично за меланом), нежеланите лекарствени реакции, за които има най-много съобщения, са били фебрилитет, отпадналост, главоболие и миалгии. Фебрилитет и отпадналост са наблюдавани често до 72 часа след прекъсване или спиране на лечението.

В клинични проучвания, проведени при популация с хепатит С, пациентите са били лекувани с монотерапия с Viraferon или с Viraferon в комбинация с рибавирин в продължение на една година. Всички пациенти в тези проучвания са получавали 3 MIU Viraferon три пъти седмично. В **Таблица 1** са представени по честота съобщенията за нежелани реакции (свързани с лечението), наблюдавани в клинични проучвания при нелекувани преди това пациенти, подложени на терапия за период от една година. В общия случай нежеланите реакции са били леки до умерено тежки. Нежеланите реакции, представени в **Таблица 1**, се базират на опита от

клинични проучвания и пост-маркетинговите наблюдения. В рамките на системно-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); и с неизвестна честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания или при постмаркетингово наблюдение на пациенти, лекувани с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести: Редки:	Фарингити*, вирусни инфекции* Бронхити, синусити, херпес симплекс (резистентен), ринити Пневмония [§]
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Левкопения Тромбоцитопения, лимфаденопатия, лимфопения Апластична анемия Аплазия на червения кръвен ред, идиопатична тромбоцитопенична пурпура, тромботична тромбоцитопенична пурпура
Нарушения на имунната система[§] Много редки: С неизвестна честота:	Саркоидоза, екзацербация на саркоидоза Системен лупус еритематодес, васкулити, ревматоиден артрит (новоявил се или влошаване на вече съществуващ), синдром на Vogt-Koyanagi-Harada, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария, бронхоспазм, анафилаксия [§]
Нарушения на ендокринната система Чести: Много редки:	Хипотиреоидизъм [§] , хипертиреоидизъм [§] Диабет, влошаване на съществуващ диабет
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести: Много редки:	Анорексия Хипокалциемия, дехидратация, хиперурикемия, жажда Хипергликемия, хипертриглицеридемия [§] , повишен апетит
Психични нарушения[§] Много чести: Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Депресия, безсъние, безпокойство, емоционална лабилност*, тревога, нервност Объркване, нарушения на съня, понижено либидо Суицидни мисли Самоубийство, опити за самоубийство, агресивно поведение (понякога насочено към околните), психоза, включително халюцинации Промяна в психическото състояние [§]
Нарушения на нервната система[§] Много чести: Чести: Много редки:	Виене на свят, главоболие, нарушения на концентрацията, сухота в устата Тремор, парестезии, хипоестезия, мигрена, флъш, сомнолентност, променен вкус Мозъчен кръвоизлив, мозъчно-съдова исхемия, гърчове, нарушено съзнание, енцефалопатия, невропатия,

С неизвестна честота:	полиневропатия Мононевропатии, кома ^s
Нарушения на очите Много чести: Чести: Редки:	Замъглено виждане Конюнктивит, нарушения на зрението, нарушения на слъзните жлези, болка в очите Кръвоизливи в ретината ^s , ретинопатии (включително оток на макулата), ретинална артериална или венозна оклузия ^s , неврит на зрителен нерв, оток на папилата, намалена зрителна острота или намалено зрително поле, дегенерация на ретината ^s
Нарушения на ухото и лабиринта Чести: Много редки:	Вертиго, тинитус Загуба на слух, нарушение на слуха
Сърдечни нарушения Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Палпитации, тахикардия Кардиомиопатия Инфаркт на миокарда, миокардна исхемия Аритмия
Съдови нарушения Чести: Много редки:	Хипертония Периферни исхемии, хипотония ^s
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Много чести: Чести: Много редки:	Диспнея*, кашлица* Епистаксис, нарушения на дишането, назална конгестия, ринорея, суха кашлица Белодробни инфилтрати ^s , пневмонити ^s
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Гадене/повръщане, болка в корема, диария, стоматит, диспепсия Улцерозен стоматит, болка в дясно подребрне, глосит, гингивит, констипация, кашави изпражнения Панкреатит, исхемичен колит, улцерозен колит, кървене от венците Нарушения от страна на периодонциума БДУ, нарушения от страна на зъбите БДУ ^s
Хепато-билиарни нарушения Чести: Много редки:	Хепатомегалия Хепатотоксичност, (включително и с летален изход)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Алоpecia, пруритус*, суха кожа*, обриви*, повишено потене Псориазис (ново появил се или влошаване на съществуващ) ^s , макуло-папулозен обрив, еритематозен обрив, екзема, еритем, нарушения на кожата Синдром на Stevens Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Миалгия, артралгия, мускулно-скелетни болки Артрити Рабдомиолиза, миозит, крампи на краката, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и	

пикочните пътища Чести: Много редки:	Повишена честота на уриниране Бъбречна недостатъчност, нефрозен синдром
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	Аменорея, болки в гърдите, дисменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести: Много редки:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране*, отпадналост, втрисане, фебрилитет [§] , грипозни симптоми [§] , астения, раздразнителност, болка в гръдния кош, неразположение Болка на мястото на инжектиране Некроза на мястото на инжектиране, отоци по лицето
Изследвания Много чести:	Понижение на теглото

* Тези реакции са били чести само при монотерапия с Viraferon

§ Вижте точка 4.4

За тези нежелани реакции също се съобщава и при монотерапия с Viraferon.

Сърдечносъдовите (СС) нежелани реакции, в частност аритмиите, изглежда са свързани най-вече с предшестващи сърдечносъдови заболявания и предшестваща терапия с кардиотоксични препарати (вж. точка 4.4). Има редки съобщения за кардиомиопатия без данни за предшестващо сърдечно заболяване, която може да е обратима след спиране на лечението с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

При лечение с интерферон алфа има съобщения за голям брой автоимунни и имуно-медирирани нарушения, включително нарушения на функцията на щитовидната жлеза, системен лупус еритематозес, ревматоиден артрит (нов или влошаване на съществуващ), идиопатична и тромботична тромбоцитопенична пурпура, васкулити, невропатии, включително мононевропатии (вж. точка 4.4).

Най-честите клинично значими отклонения на лабораторните изследвания, проявяващи се при дози над 10 милиона IU дневно, включват понижаване на гранулоцитния и левкоцитния брой; понижаване на хемоглобина и тромбоцитите; повишаване на алкалната фосфатаза, LDH, серумния креатинин и серумния уреен азот. При някои пациенти, които не са били болни от хепатит, е установено повишаване на стойностите на АЛАТ/АСАТ (СГПТ/СГОТ); такова е наблюдавано и при някои пациенти с хроничен хепатит В, като това повишаване е съвпадало с изчезването на вирусната ДНК.

Педиатрична популация

Деца и юноши – хроничен хепатит С

При клинично проучване за лечение на 118 деца и юноши на възраст от 3 до 16 години, при 6 % се е наложило прекратяване на терапията поради нежелани реакции. Най-общо, профилът на нежеланите реакции в ограничената популация деца, която беше проучена, беше сходен с този при възрастни, макар да съществува и специфичен за деца проблем – по време на лечението е наблюдавано инхибиране на растежа, изразено в намаление на ръста (средно понижаване на темпа на растеж с 9 %) и на теглото (средно понижаване на темпа на наддаване на тегло с 13 %) (вж. точка 4.4). Освен това при деца има по-чести съобщения за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на 6-месечния период на проследяване, отколкото при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастните, при децата и юношите също са

наблюдавани и други психични нарушения (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност) (вж. точка 4.4). В допълнение при деца и юноши по-често, отколкото при възрастни, са наблюдавани нарушения на мястото на инжектиране, фебрилитет, анорексия, повръщане и емоционална лабилност. Корекция на дозата е била необходима при 30 % от пациентите, най-често заради анемия и неутропения.

Нежеланите реакции, изброени в **Таблица 2**, са въз основа на опита от клинични проучвания при педиатрични популации.

В рамките на системно-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$) и чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2. Нежелани реакции, за които има много чести и чести съобщения при клинични проучвания при педиатрични пациенти Много чести ($\geq 1/10$) - Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести:	Вирусна инфекция, фарингит Гъбична инфекция, бактериална инфекция, белодробна инфекция, среден отит, зъбен абсцес, херпес симплекс, инфекция на пикочните пътища, вагинит, гастроентерит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи) Чести:	Неоплазми (неопределени)
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести:	Анемия, неутропения Тромбоцитопения, лимфаденопатия
Нарушения на ендокринната система Много чести: Чести:	Хипотиреоидизъм [§] Хипертиреоидизъм [§] , вирилизъм
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести:	Анорексия Хипертриглицеридемия [§] , хиперурикемия, повишен апетит
Психични нарушения[§] Много чести: Чести:	Депресия, емоционална лабилност, безсъние Суицидни мисли, агресивни реакции, объркване, поведенчески разстройства, възбуда, сомнамбулизъм, безпокойство, нервност, нарушения на съня, ярки сънища, апатия
Нарушения на нервната система[§] Много чести: Чести:	Главоболие, замаяване Хиперкинезия, тремор, дисфония, парестези, хипоестезия, хиперестезия, нарушена концентрация, сомнолентност
Нарушения на очите Чести:	Конюнктивит, болка в очите, абнормно зрение, нарушение на слъзните жлези

Съдови нарушения Чести:	Болест на Raynaud, флъш, бледност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Чести:	Диспнея, тахипнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, назално дразнене, ринорея, кихане
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести:	Диария, повръщане, гадене, болка в корема Язви в устата, улцерозен стоматит, стоматит, болка в дясно подребрне, диспепсия, глосит, гастроезофагеален рефлукс, ректално нарушение, стомашно-чревно нарушение, констипация, кашави изпражнения, зъбобол, нарушение на зъбите
Хепато-билиарни нарушения Чести:	Нарушения на чернодробната функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести:	Алоpecia, обрив Реакции на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, екзема, акне, нарушения на кожата, нарушения на ноктите, обезцветяване на кожата, пруритус, суха кожа, еритем, хематоми, повишено потене
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан Много чести:	Артралгия, миалгия, мускулно-скелетни болки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести:	Енуреза, микционни нарушения, инконтиненция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	<u>Момичета</u> : аменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения <u>Момчета</u> : болка в тестисите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести:	 Възпаление на мястото на инжектиране, реакции на мястото на инжектиране, умора, тръпки, фебрилитет [§] , грипозни симптоми [§] , неразположение, раздразнителност Болка в гръдния кош, астения, едем, болка в мястото на инжектиране
Изследвания Много чести:	Забавяне на темпа на растеж (изоставане на ръст и/или тегло спрямо възрастта) [§]
Наранявания и отравяния Чести:	Кожни лацерации

[§] Вижте точка 4.4

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране с остра клинична изява. Все пак, както и при предозиране на всяко друго фармакологично активно вещество, се препоръчва симптоматично лечение с чест контрол на жизнените показатели и наблюдение на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, цитокини и имуномодулатори, интерферони, интерферон алфа-2b, АТС код: L03A B05

Viraferon е стерил, стабилен препарат, съдържащ високо пречистен интерферон алфа-2b, произведен по рекомбинантна ДНК технология. Рекомбинантният интерферон алфа-2b е водоразтворим с молекулна маса приблизително 19 300 далтона. Получава се от щам *E. coli*, в който е интегриран генетично получен плазмиден хибрид, включващ гена за продуцирания от човешки левкоцити интерферон алфа-2b.

Активността на Viraferon се изразява в международни единици (IU), като 1 mg от рекомбинантния интерферон алфа-2b съответства на $2,6 \times 10^8$ IU. Международните единици се определят чрез сравнение на активността на рекомбинантния интерферон алфа-2b с активността на международния референтен препарат от интерферон от човешки левкоцити, утвърден от Световната Здравна Организация.

Интерфероните са група малки белтъчни молекули с молекулна маса приблизително между 15 000 и 21 000 далтона. Те се продуцират и секретират от клетките в отговор на вирусни инфекции или стимулация от различни синтетични и биологични агенти. Известни са три основни класа интерферони: алфа, бета и гама. Самите три основни класа не са хомогенни и се състоят от по няколко различни видове интерферони. Известни са над 14 генетично различни вида човешки алфа интерферони. Viraferon се класифицира като рекомбинантен интерферон алфа-2b.

На клетъчно ниво интерфероните осъществяват функциите си, като се свързват със специфичен рецептор на клетъчната повърхност. Човешкият рецептор за интерферон, изолиран от човешка лимфобластоидна клетъчна линия (Daudi), изглежда е силно асиметричен протеин. Той показва селективност по отношение на човешки интерферони, но не и по отношение на миши интерферони, което говори за видова специфичност. Проучвания с други видове интерферони също показват видова специфичност. Някои видове маймуни обаче – например макак резус, са податливи на фармакодинамична стимулация с човешки интерферон тип 1.

Резултатите от няколко проучвания говорят, че веднъж свързан към клетъчната мембрана, интерферонът отключва поредица от вътреклетъчни събития, които включват индукцията на определени ензими. Смята се, че този процес, поне до някъде, е отговорен за различните клетъчни ефекти на интерфероните, включително инхибирането на вирусната репликация в инфектираните клетки, подтискането на клетъчната пролиферация, имуномодулирането в насока повишаване на фагоцитарната активност на макрофагите и засилването на специфичната цитотоксичност на лимфоцитите спрямо таргетните клетки. Всеки един от тези ефекти може да допринася за терапевтичния ефект на интерфероните.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b проявява антипролиферативен ефект при проучвания както при животински и човешки клетъчни култури, така и при ксенотрансплантация на човешки тумори на животни. *Ин витро* е доказана значителна имуномодулаторна активност.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b инхибира вирусната репликация *ин витро* и *ин vivo*. Макар точният механизъм на противовирусното действие на интерферон алфа-2b да е неизвестен, изглежда, че той променя метаболизма на клетката-гостоприемник. Това води до

инхибиране на вирусната репликация или, в случай на настъпване на репликация, води до неспособност на вирионите да напуснат клетката.

Хроничен хепатит В:

Клиничният опит към момента с пациенти, лекувани в продължение на 4 до 6 месеца с интерферон алфа-2b показва, че лечението може да доведе до изчезване на HBV ДНК от серума. Наблюдавано е и подобрене в чернодробната хистология. При възрастни пациенти, при които е постигнато негативиране на HBeAg и HBV ДНК, се наблюдава значително намаление на заболяемостта и смъртността.

Деца с хроничен активен хепатит В бяха лекувани с интерферон алфа-2b (6 MIU/m² 3 пъти седмично в продължение на 6 месеца). Поради методологичен недостатък, ефикасността на лечението не може да се оцени. Освен това при децата, лекувани с интерферон алфа-2b, се наблюдава забавяне на темпа на растеж, а в някои случаи се развива и депресия.

Хроничен хепатит С:

При възрастни пациенти, лекувани с интерферон в комбинация с рибавирин, траен отговор се постига в 47 %. По-висока ефикасност е отчетена от комбинираното лечение с ПЕГ-интерферон и рибавирин (траен отговор 61 %, постигнат в проучване при нелекувани пациенти, при доза на рибавирин > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Възрастни пациенти: Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин е бил обект на проучване в четири рандомизирани фаза III проучвания при 2 552 нелекувани преди това с интерферон пациенти с хроничен хепатит С. В проучванията е била сравнявана ефикасността на монотерапията с Viraferon с комбинираната терапия с рибавирин. Ефикасността е била преценявана по трайния вирусологичен отговор на шестия месец след края на лечението. Подходящи за включване в проучванията са били пациенти с хроничен хепатит С, потвърден чрез доказване на HCV РНК с полимеразна верижна реакция (PCR) (> 100 копия/ml), чернодробна биопсия, показваща хистологично хроничен хепатит без друга причина за такъв, и повишен серумен АЛАТ.

Viraferon е прилаган в доза 3 MIU 3 пъти седмично под формата на монотерапия или в комбинация с рибавирин. При по-голяма част от пациентите в тези клинични проучвания лечението е продължило една година. Всички пациенти са били проследявани в продължение на 6 месеца след края на лечението за определяне на трайния вирусологичен отговор. Процентите на траен вирусологичен отговор в групите, лекувани в продължение на една година с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин (в две проучвания), са показани в **Таблица 3**.

Комбинираното лечение с Viraferon и рибавирин при нелекувани преди това пациенти с хроничен хепатит С е повишило ефикасността на Viraferon поне два пъти. HCV генотипът и изходният вирусен товар са прогностични фактори, за които е известно, че имат отношение към отговора. Във всички подгрупи комбинираното лечение с Viraferon и рибавирин е с по-висока ефикасност в сравнение с монотерапията с Viraferon. Относителната полза от комбинираната терапия с Viraferon и рибавирин е особено голяма в най-трудно поддаващите се на лечение подгрупи пациенти (инфектираните с генотип 1 и тези с висок вирусен товар) (**Таблица 3**).

В тези проучвания добрият комплайнс е довел до по-добър отговор. Без значение с какъв генотип са били инфектирани, при пациентите на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, получили ≥ 80 % от лекарствата си, траен вирусологичен отговор на шестия месец след едногодишния курс на лечение е постигнат в по-висок процент в сравнение с пациентите, приели < 80 % от лекарствата си (56 % срещу 32 % в проучване C/I98-580).

Таблица 3. Траен вирусологичен отговор при пациенти, лекувани с Viraferon + рибавирин (едногодишен курс) според генотипа и вирусния товар

HCV генотип	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Всички генотипове	16 %	41 %	47 %
Генотип 1	9 %	29 %	33 %
Генотип 1 ≤ 2 милиона копия/ml	25 %	33 %	45 %
Генотип 1 > 2 милиона копия/ml	3 %	27 %	29 %
Генотип 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU 3 пъти седмично)

I/R Viraferon (3 MIU 3 пъти седмично) + рибавирин (1 000/1 200 mg/дневно)

Пациенти с HCV/HIV коинфекция

При пациенти с HIV/HCV коинфекция са проведени две клинични изпитвания. Като цяло в двете изпитвания пациентите, получавали Viraferon плюс рибавирин, са показали по-незадоволителен отговор в сравнение с пациентите, получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b и рибавирин. Отговорът на лечението в двете клинични изпитвания е представен в **Таблица 4**. Изпитване 1 (RIBAVIC; P01017) е рандомизирано многоцентрово изпитване, в което са били включени 412 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмично) плюс рибавирин (800 mg/дневно), или Viraferon (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800 mg/дневно) в продължение на 48 седмици, с период на проследяване 6 месеца. Изпитване 2 (P02080) е рандомизирано едноцентрово клинично изпитване, в което са били включени 95 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или ПЕГ-интерферон алфа-2b (100 или 150 µg/седмично – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло), или Viraferon (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло). Продължителността на терапевтичния курс е била 48 седмици с период на проследяване 6 месеца, с изключение на пациентите, инфектирани с генотипове 2 или 3 и вирусен товар < 800 000 IU/ml (Amplicor), при които терапевтичният курс е бил 24 седмици с период на проследяване 6 месеца.

Таблица 4 Траен вирусологичен отговор според генотипа след лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV/HIV коинфекция

Изпитване 1 ¹				Изпитване 2 ²		
ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмично) + рибавирин (800 mg/дневно)	Viraferon (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800 mg/дневно)	р-стойност ^a		ПЕГ-интерферон алфа-2b (100 или 150 ^c µg/седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/дневно) ^d	Viraferon (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/дневно) ^d	р-стойност ^b

Всички	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Генотип 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Генотип 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = милиона международни единици;

a: p-стойност, изчислена с χ^2 -теста по Cochran-Mantel Haenszel

b: p-стойност, изчислена с χ^2 -теста

c: пациентите с телесно тегло < 75 kg са получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b 100 µg/седмично, а пациентите с телесно тегло ≥ 75 kg са получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b 150 µg/седмично.

d: дозировката на рибавирин е била 800 mg за пациенти с телесно тегло < 60 kg, 1 000 mg за пациенти с телесно тегло 60-75 kg и 1 200 mg за пациенти с телесно тегло > 75 kg.

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

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

Пациенти с рецидив: В две клинични проучвания с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин са били лекувани общо 345 пациенти с рецидив след лечение с интерферон алфа-2b. При тези пациенти добавянето на рибавирин към лечението с Viraferon е повишило до 10 пъти ефикасността на лечението на хроничния хепатит С в сравнение с монотерапията с Viraferon (48,6 % срещу 4,7 %). Това повишаване на ефикасността включва изчезването на HCV РНК от серума (< 100 копия/ml чрез PCR), подобрене на чернодробното възпаление и нормализиране на АЛТ, като изследванията на шестия месец след края на лечението са показали траен отговор.

Данни за дългосрочна ефикасност

1 071 пациенти след предшествашо лечение с не-пегилиран интерферон алфа-2b самостоятелно или в комбинация с рибавирин са били включени в голямо проучване, чиято цел е била да се оцени продължителността на трайния вирусологичен отговор и ефекта от продължителния вирусологичен отговор върху клиничния резултат. При 462 пациенти е било осъществено поне 5-годишно проследяване, като по време на проучването заболяването е рецидивирало само при 12 от общо 492 трайно отговорили пациенти.

Според анализа по Каплан-Майер очакваният траен отговор за период от 5 години за всички пациенти е 97 % с интервал на доверителност (CI) 95 % (95 %, 99 %).

Трайният вирусологичен отговор след лечение на хроничен хепатит С с не-пегилиран интерферон алфа-2b (със или без рибавирин) води до дълготрайно изчистване от вируса, което позволява възстановяване на черния дроб от инфекцията и клинично „оздравяване” от хроничния вирусен хепатит С. Все пак, това не изключва развитието на чернодробни проблеми при пациенти с оформена чернодробна цироза (включително и развитието на хепатоцелуларен карцином).

Клинични проучвания при деца с хроничен хепатит С:

В две многоцентрови проучвания са били включени деца и юноши на възраст от 3 до 16 години с компенсирани хроничен хепатит С и HCV РНК, доказана чрез RT-PCR (изследвана в централна лаборатория с PCR анализ в реално време, Real Time PCR за научни цели), като са лекувани с Viraferon 3 MIU/m² три пъти седмично и рибавирин 15 mg/kg дневно в продължение на 1 година, с период на проследяване 6 месеца след края на лечението. Общо 118 пациенти са били включени: 57 % момчета, 80 % от кавказката раса, 78 % инфектирани с генотип 1, 64 % ≤ 12-годишна възраст. Основната част от включените пациенти са били с лек до умерено тежък хепатит С. Трайният вирусологичен отговор при деца и юноши е сходен с този при възрастни. Поради липсата на данни при деца с напреднала болест, както и риска от нежелани лекарствени реакции, в тази група пациенти съотношението полза/риск от комбинираното лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b трябва да се оцени внимателно (вж. точки 4.1, 4.4 и 4.8).

Резултатите от проучването са обобщени в Таблица 5.

Таблица 5. Вирусологичен отговор при нелекувани преди това педиатрични пациенти	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 пъти седмично + рибавирин 15 mg/kg/дневно
Общ отговор ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Генотип 1 (n=92)	33 (36 %)*
Генотип 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Брой (%) пациенти

1. Дефиниран като HCV РНК под границата на откриване с RT-PCR за научни цели в края на лечението и по време на периода на проследяване

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на Viraferon беше проучена при здрави доброволци след приложение на еднократна доза от 5 милиона IU/m² или 10 милиона IU подкожно, 5 милиона IU/m² интрамускулно или като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Средните серумни концентрации на интерферон след подкожно и интрамускулно приложение бяха сравними. C_{max} се постигаше три до дванадесет часа след приложение на по-ниската доза и 6 до 8 часа след приложение на по-високата доза. Периодите на полуживот на интерферон бяха съответно два до три часа и шест до седем часа. Серумните му нива бяха под откриваемите стойности съответно 16 и 24 часа след инжектирането. Както при подкожното, така и при интрамускулното приложение, бионаличността беше над 100 %.

След интравенозно приложение пиковите серумни нива (135 до 273 IU/ml) се постигаха в края на инфузията, след което спадаха малко по-бързо, отколкото след подкожно или интрамускулно приложение на лекарствения препарат, като 4 часа след края на инфузията серумните нива спадаха под откриваемите стойности. Периодът на полуживот беше приблизително два часа.

Нивата на интерферон в урината бяха под откриваемите стойности и при трите начина на приложение.

Деца и юноши: Фармакокинетичните свойства при многократно приложение на Viraferon и рибавирин капсули при деца и юноши между 5 и 16-годишна възраст с хроничен хепатит С са обобщени в Таблица 6. Фармакокинетиката на Viraferon и рибавирин (отнесена към дозата) е сходна при възрастни и деца и юноши.

Таблица 6. Средни (%CV) фармакокинетични параметри при многократно приложение на Viraferon и рибавирин капсули при деца и юноши с хроничен хепатит С		
Параметър	Рибавирин 15 mg/kg/дневно, разделен на 2 приема (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 пъти седмично (n = 54)
T _{max} (часове)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Тотален телесен клирънс l/h/kg	0,27 (27)	Не е изследван

*AUC₁₂ (ng.h/ml) за рибавирин; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) за Viraferon

Серумни проби от пациенти, лекувани с Viraferon в мониториран от Schering-Plough клинични проучвания, бяха обработени с интерферон-неутрализиращи фактори. Интерферон-неутрализиращите фактори представлява антитела, които неутрализират противовирусната активност на интерферона. Клиничната честота на развитие на неутрализиращи фактори при раково болни пациенти на системно лечение е 2,9 %, а при пациенти с хроничен хепатит С е 6,2 %. В почти всички случаи титърът им нисък и обикновено не се свързва с липса на отговор или други автоимунни феномени. При пациенти с хепатит не беше отбелязана липса на отговор в резултат на наличието им – очевидно поради ниския титър.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Макар да се смята, че интерфероните са видово специфични, при животни са провеждани проучвания за токсичност. Инжектирането на човешки рекомбинантен интерферон алфа-2b в продължение на до 3 месеца не е показало токсичност при мишки, плъхове и зайци. Ежедневното инжектиране на 20 милиона IU/kg интерферон на макаци циномоглус не е довело до развитие на забележими прояви на токсичност. Прояви на токсичност са наблюдавани при маймуни, инжектирани със 100 милиона IU/kg/дневно в продължение на три месеца.

При проучвания на интерферон върху не-човекоподобни примати са наблюдавани нарушения на менструалния цикъл (вж. точка 4.4).

Изследванията за репродуктивна токсичност при животни показват, че рекомбинантният интерферон алфа-2b няма тератогенен ефект при плъхове и зайци, нито оказва влияние върху бременността, развитието на плода и репродуктивния капацитет на поколението на изследваните плъхове. Интерферон алфа-2b повишава честотата на абортите при *Macaca mulatta* (макак резус) при 90 и 180 пъти по-високи дози от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m². Аборти са наблюдавани във всички групи (7,5 милиона, 15 милиона и 30 милиона IU/kg), като са били статистически по-чести в сравнение с контролите в групите на средни и високи дози (съответстващи на дози 90 и 180 пъти по-високи от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m²). Известно е, че приложението на високи дози от други форми на интерферон алфа и интерферон бета при макак резус води ановулация и повишена честота на абортите.

При изследванията за мутагенен потенциал на интерферон алфа-2b не е установен такъв.

Не са правени изследвания при млади животни за определяне на въздействието на лечението с интерферон алфа-2b върху растежа, развитието, половото съзряване и поведенческите реакции (Вж. точка 4.4 и кратка характеристика на Rebetol, ако Viraferon следва да се прилага в комбинация с рибавирин).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат, безводен,
Натриев дихидроген фосфат монохидрат,
Динатриев едетат,
Натриев хлорид,
m-крезол,
Полисорбат 80,
Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (от 2°C до 8°C).

Да не се замразява.

В рамките на срока на годност, с цел транспортиране, разтворът може да се съхранява при температура 25°C или по-ниска в продължение на максимум седем дни преди употребата му. Във всеки един момент по време на този период разтворът на Viraferon може да бъде върнат в хладилника. Ако не бъде използван през този седемдневен период, не може да бъде върнат за съхранение в хладилник и трябва да бъде изхвърлен.

6.5 Данни за опаковката

0,5 ml разтвор (съответстващи на 5 MIU) във флакон (тип I, стъклен), с гумена запушалка (халобутилова) и обкатка (алуминиева) с капачка (полипропиленова).

Опаковка от 1 флакон

или

0,5 ml разтвор (съответстващ на 5 MIU) във флакон (тип I, стъклен), с гумена запушалка (халобутилова) и обкатка (алуминиева) с капачка (полипропиленова) с 1 спринцовка, 1 инжекционна игла и 1 марля за почистване.

Опаковки от 1, 6 или 12 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Не всички препарати Viraferon (поради различната доза интерферон алфа-2b и различната му концентрация) са подходящи за всички показания. Моля, уверете се, че сте избрали подходящия препарат.

Инжекционният разтвор Viraferon може да бъде инжектиран веднага след изтегляне със стерилна спринцовка на необходимата доза от флакона.

Както с всички лекарствени продукти за парентерално приложение, преди да инжектирате продукта, огледайте дали разтворът не съдържа частици или не е мътен. Разтворът трябва да е бистър и безцветен.

Подробни инструкции за подкожното инжектиране на продукта са дадени в листовката за пациента (вж. „Как да си инжектирате Viraferon”).

След изтегляне на необходимата доза, неизползваният продукт трябва да се изхвърли.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles

Белгия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/128/013

EU/1/99/128/014

EU/1/99/128/015

EU/1/99/128/016

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 9 март 2000 г.

Дата на последно подновяване: 23 май 2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viraferon 10 милиона IU/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон от 1 ml (еднодозов) от инжекционния разтвор Viraferon съдържа 10 милиона IU рекомбинантен интерферон алфа-2b (*interferon alfa-2b*), получен от *E. coli* по рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Разтворът е бистър и безцветен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хроничен хепатит В: Лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит В, свързан с данни за хепатит В вирусна репликация (наличие на HBV ДНК и HBeAg), повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ) и хистологично доказано чернодробно възпаление и/или фиброза.

Хроничен хепатит С:

Възрастни пациенти:

Viraferon е показан за лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит С с повишени трансаминази, без данни за чернодробна декомпенсация, в чийто серум се открива HCV РНК или анти-HCV (вж. точка 4.4).

Най-удачният начин за приложение на Viraferon при това показание е в комбинация с рибавирин.

Деца и юноши:

Viraferon е предназначен за приложение в комбинация с рибавирин за лечение на деца и юноши над 3-годишна възраст с хроничен хепатит С, нелекувани преди това, без чернодробна декомпенсация, в чийто серум се открива HCV РНК. Решението за започване на лечение трябва да се взема за всеки случай поотделно, като в съображение се взимат данните за прогресия на болестта като чернодробно възпаление и фиброза, както и прогностичните фактори за отговор на лечението, HCV генотип и вирусен товар. Очакваната полза от лечението трябва да се съпостави с данните за безопасността, получени при клинични проучвания при деца (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва от лекар с опит в лечението на съответното заболяване.

Не всички препарати Viraferon (поради различната доза интерферон алфа-2b и различната му концентрация) са подходящи за всички показания. Моля, уверете се, че сте избрали подходящия препарат.

Ако по време на лечението с Viraferon се развият нежелани лекарствени реакции, без значение от показанието за лечение, коригирайте дозата или временно спрете лечението до отзвучаване на нежеланите реакции. Ако след възстановяване на лечението в подходяща доза проявите на непоносимост започнат да персистират или рецидивират, или ако болестта показва белези на прогресия, лечението с Viraferon трябва да се прекрати. По преценка на лекаря, пациентът може сам да си инжектира лекарството при лечение в поддържащи дози, прилагани подкожно.

Хроничен хепатит В: Препоръчителната доза е от 5 до 10 милиона IU, приложени подкожно три пъти седмично (през ден) в продължение на 4 до 6 месеца.

Прилаганата доза трябва да се намали наполовина, ако се развият хематологични отклонения (левкоцити $< 1\,500/\text{mm}^3$, гранулоцити $< 1\,000/\text{mm}^3$, тромбоцити $< 100\,000/\text{mm}^3$). В случай на развитие на тежка левкопения ($< 1\,200/\text{mm}^3$), тежка неутропения ($< 750/\text{mm}^3$) или тежка тромбоцитопения ($< 70\,000/\text{mm}^3$), лечението трябва да се спре.

При всички пациенти, при които след 3 до 4 месеца лечение (в максималната толерирана доза) не се установи понижение на серумните нива на HBV ДНК, лечението с Viraferon трябва да се спре.

Хроничен хепатит С: При възрастни пациенти Viraferon се прилага подкожно в доза 3 милиона IU три пъти седмично (през ден), без значение дали се прилага като монотерапия или в комбинация с рибавирин.

Деца над 3 години и юноши: Интерферон алфа-2b се прилага подкожно в доза $3\text{ MIU}/\text{m}^2$ три пъти седмично (през ден) в комбинация с рибавирин капсули или перорален разтвор, два пъти дневно (сутрин и вечер) с храна.

(За дозировката на рибавирин капсули и препоръките за корекция на дозата при комбинираната терапия виж КХП на рибавирин капсули. За деца, чието телесно тегло е $< 47\text{ kg}$ или които не могат да преглъщат капсулите, виж КХП на рибавирин перорален разтвор).

Пациенти с рецидив (възрастни):

Viraferon се прилага в комбинация с рибавирин.

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 6-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с Viraferon в комбинация с рибавирин да бъде 6 месеца.

Нелекувани пациенти:

Възрастни: Ефикасността на Viraferon се повишава, когато се прилага в комбинация с рибавирин. Viraferon трябва да се прилага като монотерапия основно в случаи на непоносимост или наличие на противопоказания за лечение с рибавирин.

Viraferon в комбинация с рибавирин:

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 12-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с Viraferon в комбинация с рибавирин да бъде поне 6 месеца.

При пациенти, негативни за HCV РНК на шестия месец, заразени с HCV генотип 1 (определен преди започване на лечението) и с висок вирусен товар преди започване на лечението, то трябва да продължи още 6 месеца (т.е. до обща продължителност 12 месеца).

В съображение при преценката за продължаване на терапията до общо 12 месеца трябва да се взимат и други неблагоприятни прогностични фактори (възраст > 40 години, мъжки пол, мостова фиброза).

По време на клиничните проучвания при пациентите, при които не е постигнат вирусологичен отговор след 6-месечно лечение (HCV РНК под долната граница на откриване), не се постигаше и траен вирусологичен отговор (HCV РНК под долната граница на откриване шест месеца след края на лечението).

Монотерапия с Viraferon:

Оптималната продължителност на монотерапията с Viraferon не е установена с точност, но се препоръчва лечението да продължава между 12 и 18 месеца.

Препоръчва се поне 3- до 4-месечна продължителност на монотерапията с Viraferon, след което да се изследва HCV РНК. При пациентите, в серума на които не се открива HCV РНК, лечението трябва да се продължи.

Деца и юноши: Ефикасността и безопасността на Viraferon в комбинация с рибавирин са проучени при деца и юноши, нелекувани преди това за хроничен хепатит С.

Генотип 1: Препоръчителната продължителност на лечението е една година. При пациенти, при които на дванадесетата седмица не е постигнат вирусологичен отговор, е малко вероятно да се постигне траен вирусологичен отговор (негативна прогностична стойност 96 %).

Вирусологичният отговор се дефинира като неоткриваема HCV РНК на дванадесетата седмица. При тези пациенти лечението трябва да се прекрати.

Генотип 2/3: Препоръчителната продължителност на лечението е 24 седмици.

Вирусологичният отговор след едногодишно лечение и шестмесечно проследяване беше 36 % за генотип 1 и 81 % за генотип 2/3/4.

Viraferon може да се прилага както чрез стъклени, така и чрез пластмасови спринцовки за еднократна употреба.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, напр. неовладяна застойна сърдечна недостатъчност, пресен инфаркт на миокарда, тежка аритмия.
- Тежка нарушение на бъбречната или чернодробната функция, включително и такова, предизвикано от метастази.
- Епилепсия и/или нарушени функции на централната нервна система (ЦНС) (вж. точка 4.4).
- Хроничен хепатит с декомпенсирана чернодробна цироза.
- Хроничен хепатит при пациенти, които са или са били на лечение с имunosупресори с изключение на пациентите, при които е спряно краткосрочно лечение с кортикостероиди.
- Автоимунен хепатит или анамнеза за автоимунно заболяване, имunosупресирани пациенти след трансплантация.
- Предшестващо заболяване на щитовидната жлеза, което не може да бъде овладяно със стандартно лечение.

Деца и юноши:

- Анамнеза за тежко психично заболяване, особено за тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство.

Комбинирано лечение с рибавирин: Ако ще се провежда комбинирано лечение с интерферон алфа-2b и рибавирин при пациент с хроничен хепатит С, направете справка и с КХП на рибавирин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За всички пациенти:

Психични нарушения и нарушения от страна на централната нервна система (ЦНС): Тежки нежелани реакции от страна на ЦНС, в частност депресия, суицидни мисли и опити за самоубийство, са наблюдавани при някои пациенти по време на лечение с Viraferon, както и по време на шестмесечния период на проследяване след края на лечението. Съобщенията за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на шестмесечния период на проследяване са по-чести при деца и юноши, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, в сравнение с тези при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастни, при деца и юноши се срещат и други психични нежелани реакции (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност). Другите наблюдавани нежелани реакции от страна на ЦНС като агресивно поведение (понякога насочено към други хора), объркване и нарушение на съзнанието, са били наблюдавани при лечение с алфа интерферони. Пациентите трябва да бъдат следени стриктно за признаци и симптоми на психични нарушения. Ако се развият подобни симптоми, лекуващият лекар трябва да има предвид, че те могат да станат сериозни и трябва да се обсъди необходимостта от подходящо лечение. Ако психичните нарушения персистират или се влошават, или ако пациентът развие суицидни мисли, се препоръчва лечението с Viraferon да се спре, а пациентът да остане под строг контрол, като при нужда се започне подходящо психиатрично лечение.

Пациенти със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова:

Ако при възрастен пациент със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова се прецени, че се налага лечение с интерферон алфа-2b, то трябва да се започне само след подходящо индивидуализирано уточняване и лечение на психичното заболяване. Употребата на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3).

При лечение с Viraferon рядко са наблюдавани остри реакции на свръхчувствителност към интерферон алфа-2b (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия). Ако се развие подобна реакция, приложението на Viraferon трябва да се спре и да се започне подходящо лечение. Преходните обриви не налагат спиране на лечението.

Умерено тежките и тежките нежелани реакции могат да налагат корекция на дозата при конкретния пациент, или, в някои случаи, прекратяване на лечението с Viraferon. Всички пациенти, които в хода на лечението с Viraferon развият нарушения на чернодробната функция, трябва да бъдат поставени под стриктен контрол и, ако признаците и симптомите прогресират, лечението трябва да се спре.

По време на лечението с Viraferon или до два дни след края му може да се развие хипотония, която да налага поддържащо лечение.

Пациентите на лечение с Viraferon трябва да приемат достатъчно течности, понеже са наблюдавани случаи на хипотония поради дехидратация. В някои случаи може да са необходими венозни вливания.

Повишената температура може да бъде свързана с грипозния синдром, за какъвто се съобщава често по време на лечението с интерферон, но трябва да се изключат и други причини за персистираща висока температура.

Viraferon трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с инвалидизиращи заболявания, например при болни с анамнеза за белодробни заболявания (като хронична обструктивна белодробна болест) или захарен диабет със склонност към кетоацидоза. С повишено внимание трябва да се прилага и при пациенти с нарушения на коагулацията (напр. тромбоза, тромбоза, белодробна тромбоемболия) или тежка миелосупресия.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с Viraferon, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести

при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.5). При всеки пациент, при когото се развият повишена температура, кашлица, диспнея или други симптоми от страна на дихателната система, трябва да се направи рентгенография на гръдния кош. Ако на рентгенографията се виждат белодробни инфилтрати или ако има данни за нарушения в белодробната функция, пациентът трябва да бъде проследяван стриктно и, ако е необходимо, лечението с интерферон алфа трябва да бъде спряно. Макар подобни съобщения да са по-чести при пациенти с хроничен хепатит С, такива има и при пациенти с онкологични заболявания, лекувани с интерферон алфа. Навременното спиране на лечението с интерферон алфа и лечението с кортикостероиди изглежда водят до бързо отзвучаване на нежеланите реакции от страна на дихателната система.

Има редки съобщения за нежелани реакции от страна на очите (вж. точка 4.8), включително кръвоизлив в ретината, оток на ретината и оклузия на централната ретинна артерия или венозна оклузия след лечение с интерферон алфа. При всички пациенти преди лечението трябва да се прави очен преглед. При всеки пациент, който в хода на лечението с Viraferon съобщи за промяна на зрителната острота или зрителното поле, както и за други симптоми от страна на очите, трябва да се направи обстоен очен преглед. Особено при пациентите със заболявания, които могат да доведат до развитие на ретинопатия, например захарен диабет или хипертония, се препоръчват редовни очни прегледи по време на лечението с Viraferon. При пациенти, при които се развият заболявания на очите, или се влошат съществуващи такива, трябва да се обсъди спиране на лечението с Viraferon.

При някои пациенти, обикновено в напреднала възраст и лекувани с високи дози, са наблюдавани сопор и кома, включително и с енцефалопатия. Тези нежелани реакции обикновено са обратими, но при някои пациенти възстановяването е продължило до три седмици. Макар и много рядко, при лечение с високи дози Viraferon са наблюдавани гърчове.

Възрастните пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или аритмии, при които е необходимо лечение с Viraferon, трябва да са под строг контрол. Препоръчва се при пациентите с предшестващо сърдечно заболяване и/или рак в напреднал стадий, преди започване на лечението и в хода на лечението да се прави ЕКГ. Аритмиите (главно суправентрикуларните) обикновено се повлияват от стандартна терапия, но може да налагат спиране на лечението с Viraferon. Няма данни за деца и юноши с анамнеза за сърдечни заболявания.

Наблюдавани са хипертриглицеридемия и влошаване на съществуваща хипертриглицеридемия. Поради тази причина се препоръчва контрол на нивата на липидите.

Поради съобщенията за обостряне на съпътстващи псориазис и саркоидоза в резултат на лечението с алфа интерферон, приложението на Viraferon при пациенти с псориазис или саркоидоза се препоръчва само тогава, когато потенциалната полза надвишава потенциалния риск.

Предварителните данни показват, че лечението с интерферон алфа може да е свързано с повишена честота на отхвърляне на трансплантиран бъбрек. Има съобщения и за отхвърляне на трансплантиран черен дроб.

Има съобщения за поява на автоантитела и развитие на автоимунни заболявания по време на лечение с интерферон алфа. Пациентите, предразположени към развитие на автоимунни заболявания, може да са с повишен риск. Пациентите с признаци или симптоми, характерни за автоимунни заболявания, трябва да бъдат внимателно преценени, а съотношението полза/риск от продължаване на лечението с интерферон – преразгледано (вж. също точка 4.4 Монотерапия при хроничен хепатит С (отклонения от страна на щитовидната жлеза) и точка 4.8). При пациенти с хроничен хепатит С, лекувани с интерферон, има съобщения за случаи на синдром на Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Синдромът представлява грануломатозно възпалително заболяване, което засяга очите, слуховия апарат, менингите и кожата. При

съмнение за синдром на VКН, антивирусното лечение трябва да бъде преустановено и да се назначи кортикостероидна терапия (вж. точка 4.8).

При пациенти с хроничен хепатит С, при които се установи удължаване на показателите за кръвосъсирване, лечението с Viraferon трябва да се спре, защото това може да е белег на чернодробна декомпенсация.

Хроничен хепатит С:

Комбинирана терапия с рибавирин: Ако при пациенти с хроничен хепатит С предстои комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин, консултирайте се и с КХП на рибавирин.

Преди включването в проучванията за хроничен хепатит С на всички пациенти е правена чернодробна биопсия, но в определени случаи (напр. пациенти с генотип 2 и 3) е възможно започване на лечение и без хистологично потвърждение. Консултирайте се с утвърдените към момента препоръки дали преди започване на лечението е необходимо да се прави чернодробна биопсия.

Монотерапия: Макар и рядко, при възрастни пациенти, лекувани с Viraferon за хроничен хепатит С, се развиват нарушения на функцията на щитовидната жлеза – както хипотиреоидизъм, така и хипертиреоидизъм. В клиничните проучвания на лечение с Viraferon общо 2,8 % от пациентите са развили нарушения на функцията на щитовидната жлеза. Тези нарушения са се поддавали на контрол чрез стандартна терапия. Механизмът, по който Viraferon променя тиреоидния статус, все още не е известен. Преди започване на лечение на хроничен хепатит С с Viraferon трябва да се изследва нивото на тиреостимулиращия хормон (TSH). При установяването на каквото и да е нарушение на функцията на щитовидната жлеза, то трябва да се лекува чрез стандартна терапия. Лечението с Viraferon може да се започне, ако нивото на TSH може да поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Ако по време на лечението с Viraferon при някой пациент се развият симптоми, характерни за нарушена функция на щитовидната жлеза, изследвайте нивото на TSH. Ако се установи нарушена функция на щитовидната жлеза, лечението с Viraferon може да се продължи само ако TSH може да се поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Спирането на лечението с Viraferon не води до възстановяване на нормалното функциониране на щитовидната жлеза (вж. също Деца и юноши, контрол на функцията на щитовидната жлеза).

Допълнителен контрол при деца и юноши

Контрол на функцията на щитовидната жлеза: При приблизително 12 % от децата, лекувани с интерферон алфа-2b и рибавирин, е установено повишаване на TSH. При други 4 % е установено преходното му понижение под долната граница на нормата. Преди започване на лечението с Viraferon трябва да се изследва TSH и, ако се установи отклонение, трябва да се започне стандартна терапия. Лечението с Viraferon може да се започне, ако с помощта на лекарства е възможно поддържането на TSH в границите на нормата. По време на лечението с интерферон алфа-2b и рибавирин са наблюдавани отклонения във функциите на щитовидната жлеза. Ако се установят такива, трябва да се направи пълно изследване на тиреоидния статус на пациента и да се започне съответното лечение. Децата и юношите трябва да се проследяват на всеки 3 месеца за белези на щитовидна патология (напр. чрез TSH).

Растеж и развитие: По време на едногодишния курс на лечение е наблюдавано изоставане в темпа на растеж (средно с 9 %) и изоставане в темпа на наддаване на тегло (средно с 13 %). По време на 6-месечния период на проследяване е наблюдавано възстановяване на темповете. Въпреки това, въз основа на данните от продължителен период на проследяване, при 12 от 84-те деца (14 %) е установено изоставане с > 15 % на темпа на растеж, като при 5 от децата (6 %) изоставането е било > 30 %, макар да са били без лечение повече от 1 година. Освен това, предклиничните данни за токсичност при юноши показват леко, дозо-зависимо забавяне на темпа на растеж при новородени плъхове, при които е прилаган рибавирин (вж. точка 5.3). Следователно съотношението риск/полза от съвместното приложение на интерферон алфа-2b и рибавирин при малки деца трябва да се прецени внимателно преди започване на лечение.

Лекарите се съветват да следят растежа на деца, които са на лечение с рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b. Няма данни за дългосрочните ефекти по отношение на растежа, развитието и на половото съзряване.

НСV/HIV коинфекция: При пациенти, които са коинфектирани с HIV и са на високоактивна антиретровирусна терапия (HAART), може да е повишен рискът от развитие на лактацидоза. При добавяне на Viraferon и рибавирин към HAART трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. КХП на рибавирин). При пациентите, лекувани с Viraferon и рибавирин, които освен това приемат и зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия. При пациенти с коинфекция с цирроза в напреднал стадий, които са на HAART, може да е повишен рискът от чернодробна декомпенсация и смърт. Допълнителното лечение с алфа интерферони самостоятелно или в комбинация с рибавирин може да повиши риска при тази група пациенти.

Нарушения на зъбите и венците: При пациенти на комбинирана терапия с Viraferon и рибавирин има данни за нарушения от страна на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. Освен това сухотата в устата може да доведе до увреждане на зъбите и лигавицата на устната кухина в хода на продължителното комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин. Пациентите трябва да мият зъбите си два пъти дневно и редовно да ходят на стоматологичен преглед. В допълнение някои пациенти могат да имат повръщане. При проява на подобна реакция, трябва да бъдат посъветвани добре да изплакват устата си след повръщане.

Лабораторни изследвания:

Преди започване на лечението с Viraferon при всички пациенти трябва да се направят стандартните хематологични и биохимични изследвания (пълна кръвна картина с диференциално броене, тромбоцитен брой, електролити, чернодробни ензими, общ белтък, серумен билирубин и креатинин).

По време на лечението на хепатит В и С се препоръчва да се правят изследвания на 1, 2, 4, 8, 12 и 16 седмица, след което веднъж месечно до края на лечението.

При рязко повишаване на АЛАТ по време на лечението до стойности 2 или повече пъти над изходните, лечението с Viraferon може да се продължи, освен ако не се развият белези и симптоми на чернодробна недостатъчност. Докато АЛАТ остава повишен, на всеки две седмици трябва да се изследват АЛАТ, протромбиново време, алкална фосфатаза, албумин и билирубин.

Ефект върху фертилитета: Интерферонът може да наруши фертилитета (вж. точка 4.6 и точка 5.3).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

По време на лечение с Viraferon с повишено внимание трябва да се прилагат опиоидните, сънотворните и седативните препарати.

Няма подробни проучвания за взаимодействията между Viraferon и други лекарствени продукти. При едновременно приложение на Viraferon и миелосупресивни препарати трябва да се подхожда с повишено внимание.

Интерфероните могат да окажат влияние върху окислителните метаболитни процеси. Това трябва да се има предвид при съвместно приложение на лекарствени продукти, които се метаболизират по този път като например ксантиновите производни теофилин и аминофилин. При лечение с ксантинови производни трябва да се следят серумните нива на теофилина и при нужда дозата му да се коригира.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с Viraferon, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести

при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

(Ако Viraferon се прилага съвместно с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, консултирайте се с КХП на рибавирин).

4.6 Бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението. Viraferon трябва да бъде прилаган с повишено внимание при фертилни мъже. При жени, лекувани с човешки левкоцитен интерферон, има съобщения за понижени серумни нива на естрадиол и прогестерон.

Няма достатъчно данни за употребата на интерферон алфа-2b при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Viraferon може да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Не е известно дали компонентите на този лекарствен продукт се излъчват в майчиното мляко. Поради потенциалния риск от нежелани реакции при кърмачета, преди започване на лечението кърменето трябва да се спре.

Комбинирана терапия с рибавирин: Рибавирин причинява тежки малформации на новороденото, ако се приема по време на бременност. Рибавирин е противопоказан по време на бременност. Жени, които са на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, както и партньорките на мъже, които са на такова лечение, трябва да взимат всички възможни мерки за предотвратяване на забременяване. Жените с детероден потенциал и техните партньори трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 4 месеца след лечението. Пациентите мъже и техните партньорки трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 7 месеца след лечението (вж. КХП на рибавирин).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

На пациентите трябва да се съобщи, че по време на лечението с Viraferon може да се почувстват отпаднали, сънени или объркани, поради което се препоръчва да избягват шофирането и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При приложение на Viraferon в комбинация с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, се консултирайте с КХП на рибавирин за дължащите се на рибавирин нежелани лекарствени реакции.

В клиничните проучвания, проведени при широк спектър от показания и дози (от 6 MIU/m²/седмично за косматоклетъчна левкемия до 100 MIU/m²/седмично за меланом), нежеланите лекарствени реакции, за които има най-много съобщения, са били фебрилитет, отпадналост, главоболие и миалгии. Фебрилитет и отпадналост са наблюдавани често до 72 часа след прекъсване или спиране на лечението.

В клинични проучвания, проведени при популация с хепатит С, пациентите са били лекувани с монотерапия с Viraferon или с Viraferon в комбинация с рибавирин в продължение на една година. Всички пациенти в тези проучвания са получавали 3 MIU Viraferon три пъти седмично. В Таблица 1 са представени по честота съобщенията за нежелани реакции (свързани с лечението), наблюдавани в клинични проучвания при нелекувани преди това пациенти, подложени на терапия за период от една година. В общия случай нежеланите реакции са били леки до умерено тежки. Нежеланите реакции, представени в Таблица 1, се базират на опита от

клинични проучвания и пост-маркетинговите наблюдения. В рамките на системно-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); и с неизвестна честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания или при постмаркетингово наблюдение на пациенти, лекувани с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести: Редки:	Фарингити*, вирусни инфекции* Бронхити, синусити, херпес симплекс (резистентен), ринити Пневмония [§]
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Левкопения Тромбоцитопения, лимфаденопатия, лимфопения Апластична анемия Аплазия на червения кръвен ред, идиопатична тромбоцитопенична пурпура, тромботична тромбоцитопенична пурпура
Нарушения на имунната система[§] Много редки: С неизвестна честота:	Саркоидоза, екзацербация на саркоидоза Системен лупус еритематодес, васкулити, ревматоиден артрит (новоявил се или влошаване на вече съществуващ), синдром на Vogt-Koyanagi-Harada, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария, бронхоспазъм, анафилаксия [§]
Нарушения на ендокринната система Чести: Много редки:	Хипотиреоидизъм [§] , хипертиреоидизъм [§] Диабет, влошаване на съществуващ диабет
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести: Много редки:	Анорексия Хипокалциемия, дехидратация, хиперурикемия, жажда Хипергликемия, хипертриглицеридемия [§] , повишен апетит
Психични нарушения[§] Много чести: Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Депресия, безсъние, безпокойство, емоционална лабилност*, тревога, нервност Объркване, нарушения на съня, понижено либидо Суицидни мисли Самоубийство, опити за самоубийство, агресивно поведение (понякога насочено към околните), психоза, включително халюцинации Промяна в психическото състояние [§]
Нарушения на нервната система[§] Много чести: Чести: Много редки:	Виене на свят, главоболие, нарушения на концентрацията, сухота в устата Тремор, парестезии, хипоестезия, мигрена, флъш, сомнолентност, променен вкус Мозъчен кръвоизлив, мозъчно-съдова исхемия, гърчове, нарушено съзнание, енцефалопатия, невропатия,

С неизвестна честота:	полиневропатия Мононевропатии, кома ^s
Нарушения на очите Много чести: Чести: Редки:	Замъглено виждане Конюнктивит, нарушения на зрението, нарушения на слъзните жлези, болка в очите Кръвоизливи в ретината ^s , ретинопатии (включително оток на макулата), ретинална артериална или венозна оклузия ^s , неврит на зрителен нерв, оток на папилата, намалена зрителна острота или намалено зрително поле, дегенерация на ретината ^s
Нарушения на ухото и лабиринта Чести: Много редки:	Вертиго, тинитус Загуба на слух, нарушение на слуха
Сърдечни нарушения Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Палпитации, тахикардия Кардиомиопатия Инфаркт на миокарда, миокардна исхемия Аритмия
Съдови нарушения Чести: Много редки:	Хипертония Периферни исхемии, хипотония ^s
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Много чести: Чести: Много редки:	Диспнея*, кашлица* Епистаксис, нарушения на дишането, назална конгестия, ринорея, суха кашлица Белодробни инфилтрати ^s , пневмонити ^s
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Гадене/повръщане, болка в корема, диария, стоматит, диспепсия Улцерозен стоматит, болка в дясно подребрне, глосит, гингивит, констипация, кашави изпражнения Панкреатит, исхемичен колит, улцерозен колит, кървене от венците Нарушения от страна на периодонциума БДУ, нарушения от страна на зъбите БДУ ^s
Хепато-билиарни нарушения Чести: Много редки:	Хепатомегалия Хепатотоксичност, (включително и с летален изход)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Алоpecia, пруритус*, суха кожа*, обриви*, повишено потене Псориазис (ново появил се или влошаване на съществуващ) ^s , макуло-папулозен обрив, еритематозен обрив, екзема, еритем, нарушения на кожата Синдром на Stevens Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Миалгия, артралгия, мускулно-скелетни болки Артрити Рабдомиолиза, миозит, крампи на краката, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и	

пикочните пътища Чести: Много редки:	Повишена честота на уриниране Бъбречна недостатъчност, нефрозен синдром
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	Аменорея, болки в гърдите, дисменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести: Много редки:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране*, отпадналост, втрисане, фебрилитет [§] , грипоподобни симптоми [§] , астения, раздразнителност, болка в гръдния кош, неразположение Болка на мястото на инжектиране Некроза на мястото на инжектиране, отоци по лицето
Изследвания Много чести:	Понижение на теглото

* Тези реакции са били чести само при монотерапия с Viraferon

[§] Вижте точка 4.4

За тези нежелани реакции също се съобщава и при монотерапия с Viraferon.

Сърдечносъдовите (СС) нежелани реакции, в частност аритмиите, изглежда са свързани най-вече с предшестващи сърдечносъдови заболявания и предшестваща терапия с кардиотоксични препарати (вж. точка 4.4). Има редки съобщения за кардиомиопатия без данни за предшестващо сърдечно заболяване, която може да е обратима след спиране на лечението с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

При лечение с интерферон алфа има съобщения за голям брой автоимунни и имуно-медирирани нарушения, включително нарушения на функцията на щитовидната жлеза, системен лупус еритематодес, ревматоиден артрит (нов или влошаване на съществуващ), идиопатична и тромботична тромбоцитопенична пурпура, васкулити, невропатии, включително мононевропатии (вж. точка 4.4).

Най-честите клинично значими отклонения на лабораторните изследвания, проявяващи се при дози над 10 милиона IU дневно, включват понижение на гранулоцитния и левкоцитния брой; понижение на хемоглобина и тромбоцитите; повишаване на алкалната фосфатаза, LDH, серумния креатинин и серумния уреен азот. При някои пациенти, които не са били болни от хепатит, е установено повишаване на стойностите на АЛАТ/АСАТ (СГПТ/СГОТ); такова е наблюдавано и при някои пациенти с хроничен хепатит В, като това повишаване е съвпадало с изчезването на вирусната ДНК.

Педиатрична популация

Деца и юноши – хроничен хепатит С

При клинично проучване за лечение на 118 деца и юноши на възраст от 3 до 16 години, при 6 % се е наложило прекратяване на терапията поради нежелани реакции. Най-общо, профилът на нежеланите реакции в ограничената популация деца, която беше проучена, беше сходен с този при възрастни, макар да съществува и специфичен за деца проблем – по време на лечението е наблюдавано инхибиране на растежа, изразено в намаление на ръста (средно понижение на темпа на растеж с 9 %) и на теглото (средно понижение на темпа на наддаване на тегло с 13 %) (вж. точка 4.4). Освен това при деца има по-чести съобщения за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на 6-месечния период на проследяване, отколкото при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастните, при децата и юношите също са

наблюдавани и други психични нарушения (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност) (вж. точка 4.4). В допълнение при деца и юноши по-често, отколкото при възрастни, са наблюдавани нарушения на мястото на инжектиране, фебрилитет, анорексия, повръщане и емоционална лабилност. Корекция на дозата е била необходима при 30 % от пациентите, най-често заради анемия и неутропения.

Нежеланите реакции, изброени в **Таблица 2**, са въз основа на опита от клинични проучвания при педиатрични популации.

В рамките на системно-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$) и чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2. Нежелани реакции, за които има много чести и чести съобщения при клинични проучвания при педиатрични пациенти Много чести ($\geq 1/10$) - Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести:	Вирусна инфекция, фарингит Гъбична инфекция, бактериална инфекция, белодробна инфекция, среден отит, зъбен абсцес, херпес симплекс, инфекция на пикочните пътища, вагинит, гастроентерит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи) Чести:	Неоплазми (неопределени)
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести:	Анемия, неутропения Тромбоцитопения, лимфаденопатия
Нарушения на ендокринната система Много чести: Чести:	Хипотиреоидизъм [§] Хипертиреоидизъм [§] , вирилизъм
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести:	Анорексия Хипертриглицеридемия [§] , хиперурикемия, повишен апетит
Психични нарушения[§] Много чести: Чести:	Депресия, емоционална лабилност, безсъние Суицидни мисли, агресивни реакции, объркване, поведенчески разстройства, възбуда, сомнамбулизъм, безпокойство, нервност, нарушения на съня, ярки сънища, апатия
Нарушения на нервната система[§] Много чести: Чести:	Главоболие, замаяване Хиперкинезия, тремор, дисфония, парестези, хипоестезия, хиперестезия, нарушена концентрация, сомнолентност
Нарушения на очите Чести:	Конюнктивит, болка в очите, абнормно зрение, нарушение на слъзните жлези

Съдови нарушения Чести:	Болест на Raynaud, флъш, бледност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Чести:	Диспнея, тахипнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, назално дразнене, ринорея, кихане
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести:	Диария, повръщане, гадене, болка в корема Язви в устата, улцерозен стоматит, стоматит, болка в дясно подребрне, диспепсия, глосит, гастроезофагеален рефлукс, ректално нарушение, стомашно-чревно нарушение, констипация, кашави изпражнения, зъбобол, нарушение на зъбите
Хепато-билиарни нарушения Чести:	Нарушения на чернодробната функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести:	Алоpecia, обрив Реакции на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, екзема, акне, нарушения на кожата, нарушения на ноктите, обезцветяване на кожата, пруритус, суха кожа, еритем, хематоми, повишено потене
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан Много чести:	Артралгия, миалгия, мускулно-скелетни болки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести:	Енуреза, микционни нарушения, инконтиненция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	<u>Момичета</u> : аменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения <u>Момчета</u> : болка в тестисите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести:	 Възпаление на мястото на инжектиране, реакции на мястото на инжектиране, умора, тръпки, фебрилитет [§] , грипозни симптоми [§] , неразположение, раздразнителност Болка в гръдния кош, астения, едем, болка в мястото на инжектиране
Изследвания Много чести:	Забавяне на темпа на растеж (изоставане на ръст и/или тегло спрямо възрастта) [§]
Наранявания и отравяния Чести:	Кожни лацерации

[§] Вижте точка 4.4

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране с остра клинична изява. Все пак, както и при предозиране на всяко друго фармакологично активно вещество, се препоръчва симптоматично лечение с чест контрол на жизнените показатели и наблюдение на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, цитокини и имуномодулатори, интерферони, интерферон алфа-2b, АТС код: L03A B05

Viraferon е стерил, стабилен препарат, съдържащ високо пречистен интерферон алфа-2b, произведен по рекомбинантна ДНК технология. Рекомбинантният интерферон алфа-2b е водоразтворим с молекулна маса приблизително 19 300 далтона. Получава се от щам *E. coli*, в който е интегриран генетично получен плазмиден хибрид, включващ гена за продуцирания от човешки левкоцити интерферон алфа-2b.

Активността на Viraferon се изразява в международни единици (IU), като 1 mg от рекомбинантния интерферон алфа-2b съответства на $2,6 \times 10^8$ IU. Международните единици се определят чрез сравнение на активността на рекомбинантния интерферон алфа-2b с активността на международния референтен препарат от интерферон от човешки левкоцити, утвърден от Световната Здравна Организация.

Интерфероните са група малки белтъчни молекули с молекулна маса приблизително между 15 000 и 21 000 далтона. Те се продуцират и секретират от клетките в отговор на вирусни инфекции или стимулация от различни синтетични и биологични агенти. Известни са три основни класа интерферони: алфа, бета и гама. Самите три основни класа не са хомогенни и се състоят от по няколко различни видове интерферони. Известни са над 14 генетично различни вида човешки алфа интерферони. Viraferon се класифицира като рекомбинантен интерферон алфа-2b.

На клетъчно ниво интерфероните осъществяват функциите си, като се свързват със специфичен рецептор на клетъчната повърхност. Човешкият рецептор за интерферон, изолиран от човешка лимфобластоидна клетъчна линия (Daudi), изглежда е силно асиметричен протеин. Той показва селективност по отношение на човешки интерферони, но не и по отношение на миши интерферони, което говори за видова специфичност. Проучвания с други видове интерферони също показват видова специфичност. Някои видове маймуни обаче – например макак резус, са податливи на фармакодинамична стимулация с човешки интерферон тип 1.

Резултатите от няколко проучвания говорят, че веднъж свързан към клетъчната мембрана, интерферонът отключва поредица от вътреклетъчни събития, които включват индукцията на определени ензими. Смята се, че този процес, поне донякъде, е отговорен за различните клетъчни ефекти на интерфероните, включително инхибирането на вирусната репликация в инфектираните клетки, подтискането на клетъчната пролиферация, имуномодулирането в насока повишаване на фагоцитарната активност на макрофагите и засилването на специфичната цитотоксичност на лимфоцитите спрямо таргетните клетки. Всеки един от тези ефекти може да допринася за терапевтичния ефект на интерфероните.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b проявява антипролиферативен ефект при проучвания както при животински и човешки клетъчни култури, така и при ксенотрансплантация на човешки тумори на животни. *Ин витро* е доказана значителна имуномодулаторна активност.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b инхибира вирусната репликация *ин витро* и *ин vivo*. Макар точният механизъм на противовирусното действие на интерферон алфа-2b да е неизвестен, изглежда, че той променя метаболизма на клетката-гостоприемник. Това води до

инхибиране на вирусната репликация или, в случай на настъпване на репликация, води до неспособност на вирионите да напуснат клетката.

Хроничен хепатит В:

Клиничният опит към момента с пациенти, лекувани в продължение на 4 до 6 месеца с интерферон алфа-2b показва, че лечението може да доведе до изчезване на HBV ДНК от серума. Наблюдавано е и подобрене в чернодробната хистология. При възрастни пациенти, при които е постигнато негативиране на HBeAg и HBV ДНК, се наблюдава значително намаление на заболяемостта и смъртността.

Деца с хроничен активен хепатит В бяха лекувани с интерферон алфа-2b (6 MIU/m² 3 пъти седмично в продължение на 6 месеца). Поради методологичен недостатък, ефикасността на лечението не може да се оцени. Освен това при децата, лекувани с интерферон алфа-2b, се наблюдава забавяне на темпа на растеж, а в някои случаи се развива и депресия.

Хроничен хепатит С:

При възрастни пациенти, лекувани с интерферон в комбинация с рибавирин, траен отговор се постига в 47 %. По-висока ефикасност е отчетена от комбинираното лечение с ПЕГ-интерферон и рибавирин (траен отговор 61 %, постигнат в проучване при нелекувани пациенти, при доза на рибавирин > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Възрастни пациенти: Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин е бил обект на проучване в четири рандомизирани фаза III проучвания при 2 552 нелекувани преди това с интерферон пациенти с хроничен хепатит С. В проучванията е била сравнявана ефикасността на монотерапията с Viraferon с комбинираната терапия с рибавирин. Ефикасността е била преценявана по трайния вирусологичен отговор на шестия месец след края на лечението. Подходящи за включване в проучванията са били пациенти с хроничен хепатит С, потвърден чрез доказване на HCV РНК с полимеразна верижна реакция (PCR) (> 100 копия/ml), чернодробна биопсия, показваща хистологично хроничен хепатит без друга причина за такъв, и повишен серумен АЛАТ.

Viraferon е прилаган в доза 3 MIU 3 пъти седмично под формата на монотерапия или в комбинация с рибавирин. При по-голяма част от пациентите в тези клинични проучвания лечението е продължило една година. Всички пациенти са били проследявани в продължение на 6 месеца след края на лечението за определяне на трайния вирусологичен отговор. Процентите на траен вирусологичен отговор в групите, лекувани в продължение на една година с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин (в две проучвания), са показани в **Таблица 3**.

Комбинираното лечение с Viraferon и рибавирин при нелекувани преди това пациенти с хроничен хепатит С е повишило ефикасността на Viraferon поне два пъти. HCV генотипът и изходният вирусен товар са прогностични фактори, за които е известно, че имат отношение към отговора. Във всички подгрупи комбинираното лечение с Viraferon и рибавирин е с по-висока ефикасност в сравнение с монотерапията с Viraferon. Относителната полза от комбинираната терапия с Viraferon и рибавирин е особено голяма в най-трудно поддаващите се на лечение подгрупи пациенти (инфектираните с генотип 1 и тези с висок вирусен товар) (**Таблица 3**).

В тези проучвания добрият комплайнс е довел до по-добър отговор. Без значение с какъв генотип са били инфектирани, при пациентите на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, получили ≥ 80 % от лекарствата си, траен вирусологичен отговор на шестия месец след едногодишния курс на лечение е постигнат в по-висок процент в сравнение с пациентите, приели < 80 % от лекарствата си (56 % срещу 32 % в проучване C/I98-580).

Таблица 3. Траен вирусологичен отговор при пациенти, лекувани с Viraferon + рибавирин (едногодишен курс) според генотипа и вирусния товар

HCV генотип	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Всички генотипове	16 %	41 %	47 %
Генотип 1	9 %	29 %	33 %
Генотип 1 ≤ 2 милиона копия/ml	25 %	33 %	45 %
Генотип 1 > 2 милиона копия/ml	3 %	27 %	29 %
Генотип 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU 3 пъти седмично)

I/R Viraferon (3 MIU 3 пъти седмично) + рибавирин (1 000/1 200 mg/дневно)

Пациенти с HCV/HIV коинфекция

При пациенти с HIV/HCV коинфекция са проведени две клинични изпитвания. Като цяло в двете изпитвания пациентите, получавали Viraferon плюс рибавирин, са показали по-незадоволителен отговор в сравнение с пациентите, получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b и рибавирин. Отговорът на лечението в двете клинични изпитвания е представен в **Таблица 4**. Изпитване 1 (RIBAVIC; P01017) е рандомизирано многоцентрово изпитване, в което са били включени 412 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмично) плюс рибавирин (800 mg/дневно), или Viraferon (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800 mg/дневно) в продължение на 48 седмици, с период на проследяване 6 месеца. Изпитване 2 (P02080) е рандомизирано едноцентрово клинично изпитване, в което са били включени 95 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или ПЕГ-интерферон алфа-2b (100 или 150 µg/седмично – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло), или Viraferon (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло). Продължителността на терапевтичния курс е била 48 седмици с период на проследяване 6 месеца, с изключение на пациентите, инфектирани с генотипове 2 или 3 и вирусен товар < 800 000 IU/ml (Amplicor), при които терапевтичният курс е бил 24 седмици с период на проследяване 6 месеца.

Таблица 4 Траен вирусологичен отговор според генотипа след лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV/HIV коинфекция

Изпитване 1 ¹				Изпитване 2 ²		
ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмично) + рибавирин (800 mg/дневно)	Viraferon (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800 mg/дневно)	р-стойност ^a		ПЕГ-интерферон алфа-2b (100 или 150 ^c µg/седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/дневно) ^d	Viraferon (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/дневно) ^d	р-стойност ^b

Всички	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Генотип 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Генотип 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = милиона международни единици;

a: p-стойност, изчислена с χ^2 -теста по Cochran-Mantel Haenszel

b: p-стойност, изчислена с χ^2 -теста

c: пациентите с телесно тегло < 75 kg са получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b 100 µg/седмично, а пациентите с телесно тегло ≥ 75 kg са получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b 150 µg/седмично.

d: дозировката на рибавирин е била 800 mg за пациенти с телесно тегло < 60 kg, 1 000 mg за пациенти с телесно тегло 60-75 kg и 1 200 mg за пациенти с телесно тегло > 75 kg.

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

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

Пациенти с рецидив: В две клинични проучвания с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин са били лекувани общо 345 пациенти с рецидив след лечение с интерферон алфа-2b. При тези пациенти добавянето на рибавирин към лечението с Viraferon е повишило до 10 пъти ефикасността на лечението на хроничния хепатит С в сравнение с монотерапията с Viraferon (48,6 % срещу 4,7 %). Това повишаване на ефикасността включва изчезването на HCV РНК от серума (< 100 копия/ml чрез PCR), подобрене на чернодробното възпаление и нормализиране на АЛТ, като изследванията на шестия месец след края на лечението са показали траен отговор.

Данни за дългосрочна ефикасност

1 071 пациенти след предшествашо лечение с не-пегилиран интерферон алфа-2b самостоятелно или в комбинация с рибавирин са били включени в голямо проучване, чиято цел е била да се оцени продължителността на трайния вирусологичен отговор и ефекта от продължителния вирусологичен отговор върху клиничния резултат. При 462 пациенти е било осъществено поне 5-годишно проследяване, като по време на проучването заболяването е рецидивирало само при 12 от общо 492 трайно отговорили пациенти.

Според анализа по Каплан-Майер очакваният траен отговор за период от 5 години за всички пациенти е 97 % с интервал на доверителност (CI) 95 % (95 %, 99 %).

Трайният вирусологичен отговор след лечение на хроничен хепатит С с не-пегилиран интерферон алфа-2b (със или без рибавирин) води до дълготрайно изчистване от вируса, което позволява възстановяване на черния дроб от инфекцията и клинично „оздравяване“ от хроничния вирусен хепатит С. Все пак, това не изключва развитието на чернодробни проблеми при пациенти с оформена чернодробна цироза (включително и развитието на хепатоцелуларен карцином).

Клинични проучвания при деца с хроничен хепатит С:

В две многоцентрови проучвания са били включени деца и юноши на възраст от 3 до 16 години с компенсирани хроничен хепатит С и HCV РНК, доказана чрез RT-PCR (изследвана в централна лаборатория с PCR анализ в реално време, Real Time PCR за научни цели), като са лекувани с Viraferon 3 MIU/m² три пъти седмично и рибавирин 15 mg/kg дневно в продължение на 1 година, с период на проследяване 6 месеца след края на лечението. Общо 118 пациенти са били включени: 57 % момчета, 80 % от кавказката раса, 78 % инфектирани с генотип 1, 64 % ≤ 12-годишна възраст. Основната част от включените пациенти са били с лек до умерено тежък хепатит С. Трайният вирусологичен отговор при деца и юноши е сходен с този при възрастни. Поради липсата на данни при деца с напреднала болест, както и риска от нежелани лекарствени реакции, в тази група пациенти съотношението полза/риск от комбинираното лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b трябва да се оцени внимателно (вж. точки 4.1, 4.4 и 4.8).

Резултатите от проучването са обобщени в Таблица 5.

Таблица 5. Вирусологичен отговор при нелекувани преди това педиатрични пациенти	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 пъти седмично + рибавирин 15 mg/kg/дневно
Общ отговор ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Генотип 1 (n=92)	33 (36 %)*
Генотип 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Брой (%) пациенти

1. Дефиниран като HCV РНК под границата на откриване с RT-PCR за научни цели в края на лечението и по време на периода на проследяване

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на Viraferon беше проучена при здрави доброволци след приложение на еднократна доза от 5 милиона IU/m² или 10 милиона IU подкожно, 5 милиона IU/m² интрамускулно или като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Средните серумни концентрации на интерферон след подкожно и интрамускулно приложение бяха сравними. C_{max} се постигнаше три до дванадесет часа след приложение на по-ниската доза и 6 до 8 часа след приложение на по-високата доза. Периодите на полуживот на интерферон бяха съответно два до три часа и шест до седем часа. Серумните му нива бяха под откриваемите стойности съответно 16 и 24 часа след инжектирането. Както при подкожното, така и при интрамускулното приложение, бионаличността беше над 100 %.

След интравенозно приложение пиковите серумни нива (135 до 273 IU/ml) се постигнаха в края на инфузията, след което спадаха малко по-бързо, отколкото след подкожно или интрамускулно приложение на лекарствения препарат, като 4 часа след края на инфузията серумните нива спадаха под откриваемите стойности. Периодът на полуживот беше приблизително два часа.

Нивата на интерферон в урината бяха под откриваемите стойности и при трите начина на приложение.

Деца и юноши: Фармакокинетичните свойства при многократно приложение на Viraferon и рибавирин капсули при деца и юноши между 5 и 16-годишна възраст с хроничен хепатит С са обобщени в Таблица 6. Фармакокинетиката на Viraferon и рибавирин (отнесена към дозата) е сходна при възрастни и деца и юноши.

Таблица 6. Средни (%CV) фармакокинетични параметри при многократно приложение на Viraferon и рибавирин капсули при деца и юноши с хроничен хепатит С		
Параметър	Рибавирин 15 mg/kg/дневно, разделен на 2 приема (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 пъти седмично (n = 54)
T _{max} (часове)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Тотален телесен клирънс l/h/kg	0,27 (27)	Не е изследван

*AUC₁₂ (ng.h/ml) за рибавирин; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) за Viraferon

Серумни проби от пациенти, лекувани с Viraferon в мониториран от Schering-Plough клинични проучвания, бяха обработени с интерферон-неутрализиращи фактори. Интерферон-неутрализиращите фактори представлява антитела, които неутрализират противовирусната активност на интерферона. Клиничната честота на развитие на неутрализиращи фактори при раково болни пациенти на системно лечение е 2,9 %, а при пациенти с хроничен хепатит С е 6,2 %. В почти всички случаи титърът им нисък и обикновено не се свързва с липса на отговор или други автоимунни феномени. При пациенти с хепатит не беше отбелязана липса на отговор в резултат на наличието им – очевидно поради ниския титър.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Макар да се смята, че интерфероните са видово специфични, при животни са провеждани проучвания за токсичност. Инжектирането на човешки рекомбинантен интерферон алфа-2b в продължение на до 3 месеца не е показало токсичност при мишки, плъхове и зайци. Ежедневното инжектиране на 20 милиона IU/kg интерферон на макаци циномоглус не е довело до развитие на забележими прояви на токсичност. Прояви на токсичност са наблюдавани при маймуни, инжектирани със 100 милиона IU/kg/дневно в продължение на три месеца.

При проучвания на интерферон върху не-човекоподобни примати са наблюдавани нарушения на менструалния цикъл (вж. точка 4.4).

Изследванията за репродуктивна токсичност при животни показват, че рекомбинантният интерферон алфа-2b няма тератогенен ефект при плъхове и зайци, нито оказва влияние върху бременността, развитието на плода и репродуктивния капацитет на поколението на изследваните плъхове. Интерферон алфа-2b повишава честотата на абортите при *Macaca mulatta* (макак резус) при 90 и 180 пъти по-високи дози от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m². Аборти са наблюдавани във всички групи (7,5 милиона, 15 милиона и 30 милиона IU/kg), като са били статистически по-чести в сравнение с контролите в групите на средни и високи дози (съответстващи на дози 90 и 180 пъти по-високи от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m²). Известно е, че приложението на високи дози от други форми на интерферон алфа и интерферон бета при макак резус води ановулация и повишена честота на абортите.

При изследванията за мутагенен потенциал на интерферон алфа-2b не е установен такъв.

Не са правени изследвания при млади животни за определяне на въздействието на лечението с интерферон алфа-2b върху растежа, развитието, половото съзряване и поведенческите реакции (Вж. точка 4.4 и кратка характеристика на Rebetol, ако Viraferon следва да се прилага в комбинация с рибавирин).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат, безводен,
Натриев дихидроген фосфат монохидрат,
Динатриев едетат,
Натриев хлорид,
m-крезол,
Полисорбат 80,
Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (от 2°C до 8°C).

Да не се замразява.

В рамките на срока на годност, с цел транспортиране, разтворът може да се съхранява при температура 25°C или по-ниска в продължение на максимум седем дни преди употребата му. Във всеки един момент по време на този период разтворът на Viraferon може да бъде върнат в хладилника. Ако не бъде използван през този седемдневен период, не може да бъде върнат за съхранение в хладилник и трябва да бъде изхвърлен.

6.5 Данни за опаковката

1 ml разтвор (съответстващи на 10 MIU) във флакон (тип I, стъклен), с гумена запушалка (халобутилова) и обкатка (алуминиева) с капачка (полипропиленова).

Опаковка от 1 флакон

или

1 ml разтвор (съответстващ на 10 MIU) във флакон (тип I, стъклен), с гумена запушалка (халобутилова) и обкатка (алуминиева) с капачка (полипропиленова) с 1 спринцовка, 1 инжекционна игла и 1 марля за почистване.

Опаковки от 1, 6 или 12 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Не всички препарати Viraferon (поради различната доза интерферон алфа-2b и различната му концентрация) са подходящи за всички показания. Моля, уверете се, че сте избрали подходящия препарат.

Инжекционният разтвор Viraferon може да бъде инжектиран веднага след изтегляне със стерилна спринцовка на необходимата доза от флакона.

Както с всички лекарствени продукти за парентерално приложение, преди да инжектирате продукта, огледайте дали разтворът не съдържа частици или не е мътен. Разтворът трябва да е бистър и безцветен.

Подробни инструкции за подкожното инжектиране на продукта са дадени в листовката за пациента (вж. „Как да си инжектирате Viraferon”).

След изтегляне на необходимата доза, неизползваният продукт трябва да се изхвърли.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles

Белгия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/128/017

EU/1/99/128/018

EU/1/99/128/019

EU/1/99/128/020

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 9 март 2000 г.

Дата на последно подновяване: 23 май 2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viraferon 18 милиона IU/3 ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон от 3 ml (многодозов) от инжекционния разтвор Viraferon съдържа 18 милиона IU рекомбинантен интерферон алфа-2b (*interferon alfa-2b*), получен от *E. coli* по рекомбинантна ДНК технология.

Един милилитър от разтвора съдържа 6 милиона IU интерферон алфа-2b (*interferon alfa-2b*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Разтворът е бистър и безцветен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хроничен хепатит В: Лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит В, свързан с данни за хепатит В вирусна репликация (наличие на HBV ДНК и HBeAg), повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ) и хистологично доказано чернодробно възпаление и/или фиброза.

Хроничен хепатит С:

Възрастни пациенти:

Viraferon е показан за лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит С с повишени трансаминази, без данни за чернодробна декомпенсация, в чийто серум се открива HCV РНК или анти-HCV (вж. точка 4.4).

Най-удачният начин за приложение на Viraferon при това показание е в комбинация с рибавирин.

Деца и юноши:

Viraferon е предназначен за приложение в комбинация с рибавирин за лечение на деца и юноши над 3-годишна възраст с хроничен хепатит С, нелекувани преди това, без чернодробна декомпенсация, в чийто серум се открива HCV РНК. Решението за започване на лечение трябва да се взема за всеки случай поотделно, като в съображение се взимат данните за прогресия на болестта като чернодробно възпаление и фиброза, както и прогностичните фактори за отговор на лечението, HCV генотип и вирусен товар. Очакваната полза от лечението трябва да се съпостави с данните за безопасността, получени при клинични проучвания при деца (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва от лекар с опит в лечението на съответното заболяване.

Не всички препарати Viraferon (поради различната доза интерферон алфа-2b и различната му концентрация) са подходящи за всички показания. Моля, уверете се, че сте избрали подходящия препарат.

Ако по време на лечението с Viraferon се развият нежелани лекарствени реакции, без значение от показанието за лечение, коригирайте дозата или временно спрете лечението до отзвучаване на нежеланите реакции. Ако след възстановяване на лечението в подходяща доза проявите на непоносимост започнат да персистират или рецидивират, или ако болестта показва белези на прогресия, лечението с Viraferon трябва да се прекрати. По преценка на лекаря, пациентът може сам да си инжектира лекарството при лечение в поддържащи дози, прилагани подкожно.

Хроничен хепатит В: Препоръчителната доза е от 5 до 10 милиона IU, приложени подкожно три пъти седмично (през ден) в продължение на 4 до 6 месеца.

Прилаганата доза трябва да се намали наполовина, ако се развият хематологични отклонения (левкоцити $< 1\,500/\text{mm}^3$, гранулоцити $< 1\,000/\text{mm}^3$, тромбоцити $< 100\,000/\text{mm}^3$). В случай на развитие на тежка левкопения ($< 1\,200/\text{mm}^3$), тежка неутропения ($< 750/\text{mm}^3$) или тежка тромбоцитопения ($< 70\,000/\text{mm}^3$), лечението трябва да се спре.

При всички пациенти, при които след 3 до 4 месеца лечение (в максималната толерирана доза) не се установи понижение на серумните нива на HBV ДНК, лечението с Viraferon трябва да се спре.

Хроничен хепатит С: При възрастни пациенти Viraferon се прилага подкожно в доза 3 милиона IU три пъти седмично (през ден), без значение дали се прилага като монотерапия или в комбинация с рибавирин.

Деца над 3 години и юноши: Интерферон алфа-2b се прилага подкожно в доза $3\text{ MIU}/\text{m}^2$ три пъти седмично (през ден) в комбинация с рибавирин капсули или перорален разтвор, два пъти дневно (сутрин и вечер) с храна.

(За дозировката на рибавирин капсули и препоръките за корекция на дозата при комбинираната терапия виж КХП на рибавирин капсули. За деца, чието телесно тегло е $< 47\text{ kg}$ или които не могат да преглъщат капсулите, виж КХП на рибавирин перорален разтвор).

Пациенти с рецидив (възрастни):

Viraferon се прилага в комбинация с рибавирин.

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 6-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с Viraferon в комбинация с рибавирин да бъде 6 месеца.

Нелекувани пациенти:

Възрастни: Ефикасността на Viraferon се повишава, когато се прилага в комбинация с рибавирин. Viraferon трябва да се прилага като монотерапия основно в случаи на непоносимост или наличие на противопоказания за лечение с рибавирин.

Viraferon в комбинация с рибавирин:

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 12-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с Viraferon в комбинация с рибавирин да бъде поне 6 месеца.

При пациенти, негативни за HCV РНК на шестия месец, заразени с HCV генотип 1 (определен преди започване на лечението) и с висок вирусен товар преди започване на лечението, то трябва да продължи още 6 месеца (т.е. до обща продължителност 12 месеца).

В съображение при преценката за продължаване на терапията до общо 12 месеца трябва да се взимат и други неблагоприятни прогностични фактори (възраст > 40 години, мъжки пол, мостова фиброза).

По време на клиничните проучвания при пациентите, при които не е постигнат вирусологичен отговор след 6-месечно лечение (HCV РНК под долната граница на откриване), не се постига и траен вирусологичен отговор (HCV РНК под долната граница на откриване шест месеца след края на лечението).

Монотерапия с Viraferon:

Оптималната продължителност на монотерапията с Viraferon не е установена с точност, но се препоръчва лечението да продължава между 12 и 18 месеца.

Препоръчва се поне 3- до 4-месечна продължителност на монотерапията с Viraferon, след което да се изследва HCV РНК. При пациентите, в серума на които не се открива HCV РНК, лечението трябва да се продължи.

Деца и юноши: Ефикасността и безопасността на Viraferon в комбинация с рибавирин са проучени при деца и юноши, нелекувани преди това за хроничен хепатит С.

Генотип 1: Препоръчителната продължителност на лечението е една година. При пациенти, при които на дванадесетата седмица не е постигнат вирусологичен отговор, е малко вероятно да се постигне траен вирусологичен отговор (негативна прогностична стойност 96 %).

Вирусологичният отговор се дефинира като неоткриваема HCV РНК на дванадесетата седмица. При тези пациенти лечението трябва да се прекрати.

Генотип 2/3: Препоръчителната продължителност на лечението е 24 седмици.

Вирусологичният отговор след едногодишно лечение и шестмесечно проследяване беше 36 % за генотип 1 и 81 % за генотип 2/3/4.

Viraferon може да се прилага както чрез стъклени, така и чрез пластмасови спринцовки за еднократна употреба.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.
- Анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, напр. неовладяна застойна сърдечна недостатъчност, пресен инфаркт на миокарда, тежка аритмия.
- Тежко нарушение на бъбречната или чернодробната функция, включително и такова, предизвикано от метастази.
- Епилепсия и/или нарушени функции на централната нервна система (ЦНС) (вж. точка 4.4).
- Хроничен хепатит с декомпенсирала чернодробна цироза.
- Хроничен хепатит при пациенти, които са или са били на лечение с имunosупресори с изключение на пациентите, при които е спряно краткосрочно лечение с кортикостероиди.
- Автоимунен хепатит или анамнеза за автоимунно заболяване, имunosупресирани пациенти след трансплантация.
- Предшестващо заболяване на щитовидната жлеза, което не може да бъде овладяно със стандартно лечение.

Деца и юноши:

- Анамнеза за тежко психично заболяване, особено за тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство.

Комбинирано лечение с рибавирин: Ако ще се провежда комбинирано лечение с интерферон алфа-2b и рибавирин при пациент с хроничен хепатит С, направете справка и с КХП на рибавирин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За всички пациенти:

Психични нарушения и нарушения от страна на централната нервна система (ЦНС): Тежки нежелани реакции от страна на ЦНС, в частност депресия, суицидни мисли и опити за самоубийство, са наблюдавани при някои пациенти по време на лечение с Viraferon, както и по време на шестмесечния период на проследяване след края на лечението. Съобщенията за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на шестмесечния период на проследяване са по-чести при деца и юноши, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, в сравнение с тези при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастни, при деца и юноши се срещат и други психични нежелани реакции (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност). Другите наблюдавани нежелани реакции от страна на ЦНС като агресивно поведение (понякога насочено към други хора), объркване и нарушение на съзнанието, са били наблюдавани при лечение с алфа интерферони. Пациентите трябва да бъдат следени стриктно за признаци и симптоми на психични нарушения. Ако се развият подобни симптоми, лекуващият лекар трябва да има предвид, че те могат да станат сериозни и трябва да се обсъди необходимостта от подходящо лечение. Ако психичните нарушения персистират или се влошават, или ако пациентът развие суицидни мисли, се препоръчва лечението с Viraferon да се спре, а пациентът да остане под строг контрол, като при нужда се започне подходящо психиатрично лечение.

Пациенти със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова:

Ако при възрастен пациент със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова се прецени, че се налага лечение с интерферон алфа-2b, то трябва да се започне само след подходящо индивидуализирано уточняване и лечение на психичното заболяване. Употребата на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3).

При лечение с Viraferon рядко са наблюдавани остри реакции на свръхчувствителност към интерферон алфа-2b (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия). Ако се развие подобна реакция, приложението на Viraferon трябва да се спре и да се започне подходящо лечение. Преходните обриви не налагат спиране на лечението.

Умерено тежките и тежките нежелани реакции могат да налагат корекция на дозата при конкретния пациент, или, в някои случаи, прекратяване на лечението с Viraferon. Всички пациенти, които в хода на лечението с Viraferon развият нарушения на чернодробната функция, трябва да бъдат поставени под стриктен контрол и, ако признаците и симптомите прогресират, лечението трябва да се спре.

По време на лечението с Viraferon или до два дни след края му може да се развие хипотония, която да налага поддържащо лечение.

Пациентите на лечение с Viraferon трябва да приемат достатъчно течности, понеже са наблюдавани случаи на хипотония поради дехидратация. В някои случаи може да са необходими венозни вливания.

Повишената температура може да бъде свързана с грипоподобния синдром, за какъвто се съобщава често по време на лечението с интерферон, но трябва да се изключат и други причини за персистираща висока температура.

Viraferon трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с инвалидизиращи заболявания, например при болни с анамнеза за белодробни заболявания (като хронична обструктивна белодробна болест) или захарен диабет със склонност към кетоацидоза. С повишено внимание трябва да се прилага и при пациенти с нарушения на коагулацията (напр. тромбоза, белодробна тромбоемболия) или тежка миелосупресия.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с Viraferon, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали

летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.5). При всеки пациент, при когото се развият повишена температура, кашлица, диспнея или други симптоми от страна на дихателната система, трябва да се направи рентгенография на гръден кош. Ако на рентгенографията се виждат белодробни инфилтрати или ако има данни за нарушения в белодробната функция, пациентът трябва да бъде проследяван стриктно и, ако е необходимо, лечението с интерферон алфа трябва да бъде спряно. Макар подобни съобщения да са по-чести при пациенти с хроничен хепатит С, такива има и при пациенти с онкологични заболявания, лекувани с интерферон алфа. Навременното спиране на лечението с интерферон алфа и лечението с кортикостероиди изглежда водят до бързо отзвучаване на нежеланите реакции от страна на дихателната система.

Има редки съобщения за нежелани реакции от страна на очите (вж. точка 4.8), включително кръвоизлив в ретината, оток на ретината и оклузия на централната ретинна артерия или венозна оклузия след лечение с интерферон алфа. При всички пациенти преди лечението трябва да се прави очен преглед. При всеки пациент, който в хода на лечението с Viraferon съобщи за промяна на зрителната острота или зрителното поле, както и за други симптоми от страна на очите, трябва да се направи обстоен очен преглед. Особено при пациентите със заболявания, които могат да доведат до развитие на ретинопатия, например захарен диабет или хипертония, се препоръчват редовни очни прегледи по време на лечението с Viraferon. При пациенти, при които се развият заболявания на очите, или се влошат съществуващи такива, трябва да се обсъди спиране на лечението с Viraferon.

При някои пациенти, обикновено в напреднала възраст и лекувани с високи дози, са наблюдавани сопор и кома, включително и с енцефалопатия. Тези нежелани реакции обикновено са обратими, но при някои пациенти възстановяването е продължило до три седмици. Макар и много рядко, при лечение с високи дози Viraferon са наблюдавани гърчове.

Възрастните пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или аритмии, при които е необходимо лечение с Viraferon, трябва да са под строг контрол. Препоръчва се при пациентите с предшестващо сърдечно заболяване и/или рак в напреднал стадий, преди започване на лечението и в хода на лечението да се прави ЕКГ. Аритмиите (главно суправентрикуларните) обикновено се повлияват от стандартна терапия, но може да налагат спиране на лечението с Viraferon. Няма данни за деца и юноши с анамнеза за сърдечни заболявания.

Наблюдавани са хипертриглицеридемия и влошаване на съществуваща хипертриглицеридемия. Поради тази причина се препоръчва контрол на нивата на липидите.

Поради съобщенията за обостряне на съпътстващи псориазис и саркоидоза в резултат на лечението с алфа интерферон, приложението на Viraferon при пациенти с псориазис или саркоидоза се препоръчва само тогава, когато потенциалната полза надвишава потенциалния риск.

Предварителните данни показват, че лечението с интерферон алфа може да е свързано с повишена честота на отхвърляне на трансплантиран бъбрек. Има съобщения и за отхвърляне на трансплантиран черен дроб.

Има съобщения за поява на автоантитела и развитие на автоимунни заболявания по време на лечение с интерферон алфа. Пациентите, предразположени към развитие на автоимунни заболявания, може да са с повишен риск. Пациентите с признаци или симптоми, характерни за автоимунни заболявания, трябва да бъдат внимателно преценени, а съотношението полза/риск от продължаване на лечението с интерферон – преразгледано (вж. също точка 4.4 Монотерапия при хроничен хепатит С (отклонения от страна на щитовидната жлеза) и точка 4.8). При пациенти с хроничен хепатит С, лекувани с интерферон, има съобщения за случаи на синдром на Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Синдромът представлява грануломатозно

възпалително заболяване, което засяга очите, слуховия апарат, менингите и кожата. При съмнение за синдром на VKH, антивирусното лечение трябва да бъде преустановено и да се назначи кортикостероидна терапия (вж. точка 4.8).

При пациенти с хроничен хепатит С, при които се установи удължаване на показателите за кръвосъсирване, лечението с Viraferon трябва да се спре, защото това може да е белег на чернодробна декомпенсация.

Хроничен хепатит С:

Комбинирана терапия с рибавирин: Ако при пациенти с хроничен хепатит С предстои комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин, консултирайте се и с КХП на рибавирин.

Преди включването в проучванията за хроничен хепатит С на всички пациенти е правена чернодробна биопсия, но в определени случаи (напр. пациенти с генотип 2 и 3) е възможно започване на лечение и без хистологично потвърждение. Консултирайте се с утвърдените към момента препоръки дали преди започване на лечението е необходимо да се прави чернодробна биопсия.

Монотерапия: Макар и рядко, при възрастни пациенти, лекувани с Viraferon за хроничен хепатит С, се развиват нарушения на функцията на щитовидната жлеза – както хипотиреоидизъм, така и хипертиреоидизъм. В клиничните проучвания на лечение с Viraferon общо 2,8 % от пациентите са развили нарушения на функцията на щитовидната жлеза. Тези нарушения са се поддавали на контрол чрез стандартна терапия. Механизмът, по който Viraferon променя тиреоидния статус, все още не е известен. Преди започване на лечение на хроничен хепатит С с Viraferon трябва да се изследва нивото на тиреостимулиращия хормон (TSH). При установяването на каквото и да е нарушение на функцията на щитовидната жлеза, то трябва да се лекува чрез стандартна терапия. Лечението с Viraferon може да се започне, ако нивото на TSH може да поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Ако по време на лечението с Viraferon при някой пациент се развият симптоми, характерни за нарушена функция на щитовидната жлеза, изследвайте нивото на TSH. Ако се установи нарушена функция на щитовидната жлеза, лечението с Viraferon може да се продължи само ако TSH може да се поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Спирането на лечението с Viraferon не води до възстановяване на нормалното функциониране на щитовидната жлеза (вж. също Деца и юноши, контрол на функцията на щитовидната жлеза).

Допълнителен контрол при деца и юноши

Контрол на функцията на щитовидната жлеза: При приблизително 12 % от децата, лекувани с интерферон алфа-2b и рибавирин, е установено повишаване на TSH. При други 4 % е установено преходното му понижаване под долната граница на нормата. Преди започване на лечението с Viraferon трябва да се изследва TSH и, ако се установи отклонение, трябва да се започне стандартна терапия. Лечението с Viraferon може да се започне, ако с помощта на лекарства е възможно поддържането на TSH в границите на нормата. По време на лечението с интерферон алфа-2b и рибавирин са наблюдавани отклонения във функциите на щитовидната жлеза. Ако се установят такива, трябва да се направи пълно изследване на тиреоидния статус на пациента и да се започне съответното лечение. Децата и юношите трябва да се проследяват на всеки 3 месеца за белези на щитовидна патология (напр. чрез TSH).

Растеж и развитие: По време на едногодишния курс на лечение е наблюдавано изоставане в темпа на растеж (средно с 9 %) и изоставане в темпа на наддаване на тегло (средно с 13 %). По време на 6-месечния период на проследяване е наблюдавано възстановяване на темповете. Въпреки това, въз основа на данните от продължителен период на проследяване, при 12 от 84-те деца (14 %) е установено изоставане с > 15 % на темпа на растеж, като при 5 от децата (6 %) изоставането е било > 30 %, макар да са били без лечение повече от 1 година. Освен това, предклиничните данни за токсичност при юноши показват леко, дозо-зависимо забавяне на темпа на растеж при новородени плъхове, при които е прилаган рибавирин (вж. точка 5.3). Следователно съотношението риск/полза от съвместното приложение на интерферон алфа-2b и

рибавирин при малки деца трябва да се прецени внимателно преди започване на лечение. Лекарите се съветват да следят растежа на деца, които са на лечение с рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b. Няма данни за дългосрочните ефекти по отношение на растежа, развитието и на половото съзряване.

НСV/HIV коинфекция: При пациенти, които са коинфектирани с HIV и са на високоактивна антиретровирусна терапия (HAART), може да е повишен рискът от развитие на лактацидоза. При добавяне на Viraferon и рибавирин към HAART трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. КХП на рибавирин). При пациентите, лекувани с Viraferon и рибавирин, които освен това приемат и зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия. При пациенти с коинфекция с цироза в напреднал стадий, които са на HAART, може да е повишен рискът от чернодробна декомпенсация и смърт. Допълнителното лечение с алфа интерферони самостоятелно или в комбинация с рибавирин може да повиши риска при тази група пациенти.

Нарушения на зъбите и венците: При пациенти на комбинирана терапия с Viraferon и рибавирин има данни за нарушения от страна на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. Освен това сухотата в устата може да доведе до увреждане на зъбите и лигавицата на устната кухина в хода на продължителното комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин. Пациентите трябва да мият зъбите си два пъти дневно и редовно да ходят на стоматологичен преглед. В допълнение някои пациенти могат да имат повръщане. При проява на подобна реакция, трябва да бъдат посъветвани добре да изплакват устата си след повръщане.

Лабораторни изследвания:

Преди започване на лечението с Viraferon при всички пациенти трябва да се направят стандартните хематологични и биохимични изследвания (пълна кръвна картина с диференциално броене, тромбоцитен брой, електролити, чернодробни ензими, общ белтък, серумен билирубин и креатинин).

По време на лечението на хепатит В и С се препоръчва да се правят изследвания на 1, 2, 4, 8, 12 и 16 седмица, след което веднъж месечно до края на лечението.

При рязко повишаване на АЛАТ по време на лечението до стойности 2 или повече пъти над изходните, лечението с Viraferon може да се продължи, освен ако не се развият белези и симптоми на чернодробна недостатъчност. Докато АЛАТ остава повишен, на всеки две седмици трябва да се изследват АЛАТ, протромбиново време, алкална фосфатаза, албумин и билирубин.

Ефект върху фертилитета: Интерферонът може да наруши фертилитета (вж. точка 4.6 и точка 5.3).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

По време на лечение с Viraferon с повишено внимание трябва да се прилагат опиоидните, сънотворните и седативните препарати.

Няма подробни проучвания за взаимодействията между Viraferon и други лекарствени продукти. При едновременно приложение на Viraferon и миелосупресивни препарати трябва да се подхожда с повишено внимание.

Интерфероните могат да окажат влияние върху окислителните метаболитни процеси. Това трябва да се има предвид при съвместно приложение на лекарствени продукти, които се метаболизират по този път като например ксантиновите производни теофилин и аминофилин. При лечение с ксантинови производни трябва да се следят серумните нива на теофилина и при нужда дозата му да се коригира.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с Viraferon, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали

летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

(Ако Viraferon се прилага съвместно с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, консултирайте се с КХП на рибавирин).

4.6 Бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението. Viraferon трябва да бъде прилаган с повишено внимание при фертилни мъже. При жени, лекувани с човешки левкоцитен интерферон, има съобщения за понижени серумни нива на естрадиол и прогестерон.

Няма достатъчно данни за употребата на интерферон алфа-2b при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Viraferon може да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Не е известно дали компонентите на този лекарствен продукт се излъчват в майчиното мляко. Поради потенциалния риск от нежелани реакции при кърмачета, преди започване на лечението кърменето трябва да се спре.

Комбинирана терапия с рибавирин: Рибавирин причинява тежки малформации на новороденото, ако се приема по време на бременност. Рибавирин е противопоказан по време на бременност. Жени, които са на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, както и партньорките на мъже, които са на такова лечение, трябва да взимат всички възможни мерки за предотвратяване на забременяване. Жените с детероден потенциал и техните партньори трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 4 месеца след лечението. Пациентите мъже и техните партньорки трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 7 месеца след лечението (вж. КХП на рибавирин).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

На пациентите трябва да се съобщи, че по време на лечението с Viraferon може да се почувстват отпаднали, сънени или объркани, поради което се препоръчва да избягват шофирането и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При приложение на Viraferon в комбинация с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, се консултирайте с КХП на рибавирин за дължащите се на рибавирин нежелани лекарствени реакции.

В клиничните проучвания, проведени при широк спектър от показания и дози (от 6 MIU/m²/седмично за косматоклетъчна левкемия до 100 MIU/m²/седмично за меланом), нежеланите лекарствени реакции, за които има най-много съобщения, са били фебрилитет, отпадналост, главоболие и миалгии. Фебрилитет и отпадналост са наблюдавани често до 72 часа след прекъсване или спиране на лечението.

В клинични проучвания, проведени при популация с хепатит С, пациентите са били лекувани с монотерапия с Viraferon или с Viraferon в комбинация с рибавирин в продължение на една година. Всички пациенти в тези проучвания са получавали 3 MIU Viraferon три пъти седмично. В Таблица 1 са представени по честота съобщенията за нежелани реакции (свързани с лечението), наблюдавани в клинични проучвания при нелекувани преди това пациенти, подложени на терапия за период от една година. В общия случай нежеланите реакции са били

леки до умерено тежки. Нежеланите реакции, представени в **Таблица 1**, се базират на опита от клинични проучвания и пост-маркетинговите наблюдения. В рамките на системно-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); и с неизвестна честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания или при постмаркетингово наблюдение на пациенти, лекувани с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести: Редки:	Фарингити*, вирусни инфекции* Бронхити, синусити, херпес симплекс (резистентен), ринити Пневмония [§]
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Левкопения Тромбоцитопения, лимфаденопатия, лимфопения Апластична анемия Аплазия на червения кръвен ред, идиопатична тромбоцитопенична пурпура, тромботична тромбоцитопенична пурпура
Нарушения на имунната система[§] Много редки: С неизвестна честота:	Саркоидоза, екзацербация на саркоидоза Системен лупус еритематозес, васкулити, ревматоиден артрит (новоявил се или влошаване на вече съществуващ), синдром на Vogt-Koyanagi-Harada, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария, бронхоспазм, анафилаксия [§]
Нарушения на ендокринната система Чести: Много редки:	Хипотиреоидизъм [§] , хипертиреоидизъм [§] Диабет, влошаване на съществуващ диабет
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести: Много редки:	Анорексия Хипокалциемия, дехидратация, хиперурикемия, жажда Хипергликемия, хипертриглицеридемия [§] , повишен апетит
Психични нарушения[§] Много чести: Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Депресия, безсъние, безпокойство, емоционална лабилност*, тревога, нервност Объркване, нарушения на съня, понижено либидо Суицидни мисли Самоубийство, опити за самоубийство, агресивно поведение (понякога насочено към околните), психоза, включително халюцинации Промяна в психическото състояние [§]
Нарушения на нервната система[§] Много чести: Чести: Много редки:	Виене на свят, главоболие, нарушения на концентрацията, сухота в устата Тремор, парестезии, хипоестезия, мигрена, флъш, сомнолентност, променен вкус Мозъчен кръвоизлив, мозъчно-съдова исхемия, гърчове,

С неизвестна честота:	нарушено съзнание, енцефалопатия, невропатия, полиневропатия Мононевропатии, кома ^s
Нарушения на очите Много чести: Чести: Редки:	Замъглено виждане Конюнктивит, нарушения на зрението, нарушения на слъзните жлези, болка в очите Кръвоизливи в ретината ^s , ретинопатии (включително оток на макулата), ретинална артериална или венозна оклузия ^s , неврит на зрителен нерв, оток на папилата, намалена зрителна острота или намалено зрително поле, дегенерация на ретината ^s
Нарушения на ухото и лабиринта Чести: Много редки:	Вертиго, тинитус Загуба на слух, нарушение на слуха
Сърдечни нарушения Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Палпитации, тахикардия Кардиомиопатия Инфаркт на миокарда, миокардна исхемия Аритмия
Съдови нарушения Чести: Много редки:	Хипертония Периферни исхемии, хипотония ^s
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Много чести: Чести: Много редки:	Диспнея*, кашлица* Епистаксис, нарушения на дишането, назална конгестия, ринорея, суха кашлица Белодробни инфилтрати ^s , пневмонити ^s
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Гадене/повръщане, болка в корема, диария, стоматит, диспепсия Улцерозен стоматит, болка в дясно подребрне, глосит, гингивит, констипация, кашави изпражнения Панкреатит, исхемичен колит, улцерозен колит, кървене от венците Нарушения от страна на периодонциума БДУ, нарушения от страна на зъбите БДУ ^s
Хепато-билиарни нарушения Чести: Много редки:	Хепатомегалия Хепатотоксичност, (включително и с летален изход)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Алоpecia, пруритус*, суха кожа*, обриви*, повишено потене Псориазис (новопоявил се или влошаване на съществуващ) ^s , макуло-папулозен обрив, еритематозен обрив, екзема, еритем, нарушения на кожата Синдром на Stevens Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Миалгия, артралгия, мускулно-скелетни болки Артрити Рабдомиолиза, миозит, крампи на краката, болка в гърба

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести: Много редки:	Повишена честота на уриниране Бъбречна недостатъчност, нефрозен синдром
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	Аменорея, болки в гърдите, дисменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести: Много редки:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране*, отпадналост, втрисане, фебрилитет [§] , грипозни симптоми [§] , астения, раздразнителност, болка в гръдния кош, неразположение Болка на мястото на инжектиране Некроза на мястото на инжектиране, отоци по лицето
Изследвания Много чести:	Понижение на телото

* Тези реакции са били чести само при монотерапия с Viraferon

§ Вижте точка 4.4

За тези нежелани реакции също се съобщава и при монотерапия с Viraferon.

Сърдечносъдовите (СС) нежелани реакции, в частност аритмиите, изглежда са свързани най-вече с предшестващи сърдечносъдови заболявания и предшестваща терапия с кардиотоксични препарати (вж. точка 4.4). Има редки съобщения за кардиомиопатия без данни за предшестващо сърдечно заболяване, която може да е обратима след спиране на лечението с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

При лечение с интерферон алфа има съобщения за голям брой автоимунни и имуно-медиирани нарушения, включително нарушения на функцията на щитовидната жлеза, системен лупус еритематозес, ревматоиден артрит (нов или влошаване на съществуващ), идиопатична и тромботична тромбоцитопенична пурпура, васкулити, невропатии, включително мононевропатии (вж. точка 4.4).

Най-честите клинично значими отклонения на лабораторните изследвания, проявяващи се при дози над 10 милиона IU дневно, включват понижаване на гранулоцитния и левкоцитния брой; понижаване на хемоглобина и тромбоцитите; повишаване на алкалната фосфатаза, LDH, серумния креатинин и серумния уреен азот. При някои пациенти, които не са били болни от хепатит, е установено повишаване на стойностите на АЛАТ/АСАТ (СГПТ/СГОТ); такова е наблюдавано и при някои пациенти с хроничен хепатит В, като това повишаване е съвпадало с изчезването на вирусната ДНК.

Педиатрична популация

Деца и юноши – хроничен хепатит С

При клинично проучване за лечение на 118 деца и юноши на възраст от 3 до 16 години, при 6 % се е наложило прекратяване на терапията поради нежелани реакции. Най-общо, профилът на нежеланите реакции в ограничената популация деца, която беше проучена, беше сходен с този при възрастни, макар да съществува и специфичен за деца проблем – по време на лечението е наблюдавано инхибиране на растежа, изразено в намаление на ръста (средно понижаване на темпа на растеж с 9 %) и на телото (средно понижаване на темпа на наддаване на тегло с 13 %) (вж. точка 4.4). Освен това при деца има по-чести съобщения за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на 6-месечния период на проследяване, отколкото при

възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастните, при децата и юношите също са наблюдавани и други психични нарушения (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност) (вж. точка 4.4). В допълнение при деца и юноши по-често отколкото при възрастни, са наблюдавани нарушения на мястото на инжектиране, фебрилитет, анорексия, повръщане и емоционална лабилност. Корекция на дозата е била необходима при 30 % от пациентите, най-често заради анемия и неутропения.

Нежеланите реакции, изброени в **Таблица 2**, са въз основа на опита от клинични проучвания при педиатрични популации.

В рамките на системно-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$) и чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2. Нежелани реакции, за които има много чести и чести съобщения при клинични проучвания при педиатрични пациенти Много чести ($\geq 1/10$) - Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести:	Вирусна инфекция, фарингит Гъбична инфекция, бактериална инфекция, белодробна инфекция, среден отит, зъбен абсцес, херпес симплекс, инфекция на пикочните пътища, вагинит, гастроентерит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи) Чести:	Неоплазми (неопределени)
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести:	Анемия, неутропения Тромбоцитопения, лимфаденопатия
Нарушения на ендокринната система Много чести: Чести:	Хипотиреоидизъм [§] Хипертиреоидизъм [§] , вирилизъм
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести:	Анорексия Хипертриглицеридемия [§] , хиперурикемия, повишен апетит
Психични нарушения[§] Много чести: Чести:	Депресия, емоционална лабилност, безсъние Суицидни мисли, агресивни реакции, объркване, поведенчески разстройства, възбуда, сомнамбулизъм, безпокойство, нервност, нарушения на съня, ярки сънища, апатия
Нарушения на нервната система[§] Много чести: Чести:	Главоболие, замаяване Хиперкинезия, тремор, дисфония, парестези, хипоестезия, хиперестезия, нарушена концентрация, сомнолентност
Нарушения на очите Чести:	Конюнктивит, болка в очите, абнормно зрение, нарушение на

	слъзните жлези
Съдови нарушения Чести:	Болест на Raynaud, флъш, бледност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Чести:	Диспнея, тахипнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, назално дразнене, ринорея, кихане
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести:	Диария, повръщане, гадене, болка в корема Язви в устата, улцерозен стоматит, стоматит, болка в дясно подребрне, диспепсия, глосит, гастроезофагеален рефлукс, ректално нарушение, стомашно-чревно нарушение, констипация, кашави изпражнения, зъбобол, нарушение на зъбите
Хепато-билиарни нарушения Чести:	Нарушения на чернодробната функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести:	Алопеция, обрив Реакции на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, екзема, акне, нарушения на кожата, нарушения на ноктите, обезцветяване на кожата, пруритус, суха кожа, еритем, хематоми, повишено потене
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан Много чести:	Артралгия, миалгия, мускулно-скелетни болки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести:	Енуреза, микционни нарушения, инконтиненция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	<u>Момичета</u> : аменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения <u>Момчета</u> : болка в тестисите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести:	 Възпаление на мястото на инжектиране, реакции на мястото на инжектиране, умора, тръпки, фебрилитет [§] , грипopodobни симптоми [§] , неразположение, раздразнителност Болка в гръдния кош, астения, едем, болка в мястото на инжектиране
Изследвания Много чести:	Забавяне на темпа на растеж (изоставане на ръст и/или тегло спрямо възрастта) [§]
Наранявания и отравяния Чести:	Кожни лацерации

[§] Вижте точка 4.4

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране с остра клинична изява. Все пак, както и при предозиране на всяко друго фармакологично активно вещество, се препоръчва симптоматично лечение с чест контрол на жизнените показатели и наблюдение на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, цитокини и имуномодулатори, интерферони, интерферон алфа-2b, АТС код: L03A B05

Viraferon е стерил, стабилен препарат, съдържащ високо пречистен интерферон алфа-2b, произведен по рекомбинантна ДНК технология. Рекомбинантният интерферон алфа-2b е водоразтворим с молекулна маса приблизително 19 300 далтона. Получава се от щам *E. coli*, в който е интегриран генетично получен плазмиден хибрид, включващ гена за продуцирания от човешки левкоцити интерферон алфа-2b.

Активността на Viraferon се изразява в международни единици (IU), като 1 mg от рекомбинантния интерферон алфа-2b съответства на $2,6 \times 10^8$ IU. Международните единици се определят чрез сравнение на активността на рекомбинантния интерферон алфа-2b с активността на международния референтен препарат от интерферон от човешки левкоцити, утвърден от Световната Здравна Организация.

Интерфероните са група малки белтъчни молекули с молекулна маса приблизително между 15 000 и 21 000 далтона. Те се продуцират и секретират от клетките в отговор на вирусни инфекции или стимулация от различни синтетични и биологични агенти. Известни са три основни класа интерферони: алфа, бета и гама. Самите три основни класа не са хомогенни и се състоят от по няколко различни видове интерферони. Известни са над 14 генетично различни вида човешки алфа интерферони. Viraferon се класифицира като рекомбинантен интерферон алфа-2b.

На клетъчно ниво интерфероните осъществяват функциите си, като се свързват със специфичен рецептор на клетъчната повърхност. Човешкият рецептор за интерферон, изолиран от човешка лимфобластоидна клетъчна линия (Daudi), изглежда е силно асиметричен протеин. Той показва селективност по отношение на човешки интерферони, но не и по отношение на миши интерферони, което говори за видова специфичност. Проучвания с други видове интерферони също показват видова специфичност. Някои видове маймуни обаче – например макак резус, са податливи на фармакодинамична стимулация с човешки интерферон тип 1.

Резултатите от няколко проучвания говорят, че веднъж свързан към клетъчната мембрана, интерферонът отключва поредица от вътреклетъчни събития, които включват индукцията на определени ензими. Смята се, че този процес, поне донякъде, е отговорен за различните клетъчни ефекти на интерфероните, включително инхибирането на вирусната репликация в инфектираните клетки, подтискането на клетъчната пролиферация, имуномодулирането в насока повишаване на фагоцитарната активност на макрофагите и засилването на специфичната цитотоксичност на лимфоцитите спрямо таргетните клетки. Всеки един от тези ефекти може да допринася за терапевтичния ефект на интерфероните.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b проявява антипролиферативен ефект при проучвания както при животински и човешки клетъчни култури, така и при ксенотрансплантация на човешки тумори на животни. *Ин витро* е доказана значителна имуномодулаторна активност.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b инхибира вирусната репликация *ин витро* и *ин vivo*. Макар точният механизъм на противовирусното действие на интерферон алфа-2b да е неизвестен, изглежда, че той променя метаболизма на клетката-гостоприемник. Това води до

инхибиране на вирусната репликация или, в случай на настъпване на репликация, води до неспособност на вирионите да напуснат клетката.

Хроничен хепатит В:

Клиничният опит към момента с пациенти, лекувани в продължение на 4 до 6 месеца с интерферон алфа-2b показва, че лечението може да доведе до изчезване на HBV ДНК от серума. Наблюдавано е и подобрене в чернодробната хистология. При възрастни пациенти, при които е постигнато негативиране на HBeAg и HBV ДНК, се наблюдава значително намаление на заболяемостта и смъртността.

Деца с хроничен активен хепатит В бяха лекувани с интерферон алфа-2b (6 MIU/m² 3 пъти седмично в продължение на 6 месеца). Поради методологичен недостатък, ефикасността на лечението не може да се оцени. Освен това при децата, лекувани с интерферон алфа-2b, се наблюдава забавяне на темпа на растеж, а в някои случаи се развива и депресия.

Хроничен хепатит С:

При възрастни пациенти, лекувани с интерферон в комбинация с рибавирин, траен отговор се постига в 47 %. По-висока ефикасност е отчетена от комбинираното лечение с ПЕГ-интерферон и рибавирин (траен отговор 61 %, постигнат в проучване при нелекувани пациенти, при доза на рибавирин > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Възрастни пациенти: Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин е бил обект на проучване в четири рандомизирани фаза III проучвания при 2 552 нелекувани преди това с интерферон пациенти с хроничен хепатит С. В проучванията е била сравнявана ефикасността на монотерапията с Viraferon с комбинираната терапия с рибавирин. Ефикасността е била преценявана по трайния вирусологичен отговор на шестия месец след края на лечението. Подходящи за включване в проучванията са били пациенти с хроничен хепатит С, потвърден чрез доказване на HCV РНК с полимеразна верижна реакция (PCR) (> 100 копия/ml), чернодробна биопсия, показваща хистологично хроничен хепатит без друга причина за такъв, и повишен серумен АЛАТ.

Viraferon е прилаган в доза 3 MIU 3 пъти седмично под формата на монотерапия или в комбинация с рибавирин. При по-голяма част от пациентите в тези клинични проучвания лечението е продължило една година. Всички пациенти са били проследявани в продължение на 6 месеца след края на лечението за определяне на трайния вирусологичен отговор. Процентите на траен вирусологичен отговор в групите, лекувани в продължение на една година с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин (в две проучвания), са показани в **Таблица 3**.

Комбинираното лечение с Viraferon и рибавирин при нелекувани преди това пациенти с хроничен хепатит С е повишило ефикасността на Viraferon поне два пъти. HCV генотипът и изходният вирусен товар са прогностични фактори, за които е известно, че имат отношение към отговора. Във всички подгрупи комбинираното лечение с Viraferon и рибавирин е с по-висока ефикасност в сравнение с монотерапията с Viraferon. Относителната полза от комбинираната терапия с Viraferon и рибавирин е особено голяма в най-трудно поддаващите се на лечение подгрупи пациенти (инфектираните с генотип 1 и тези с висок вирусен товар) (**Таблица 3**).

В тези проучвания добрият комплайнс е довел до по-добър отговор. Без значение с какъв генотип са били инфектирани, при пациентите на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, получили ≥ 80 % от лекарствата си, траен вирусологичен отговор на шестия месец след едногодишния курс на лечение е постигнат в по-висок процент в сравнение с пациентите, приели < 80 % от лекарствата си (56 % срещу 32 % в проучване C/I98-580).

Таблица 3. Траен вирусологичен отговор при пациенти, лекувани с Viraferon + рибавирин (едногодишен курс) според генотипа и вирусния товар

HCV генотип	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Всички генотипове	16 %	41 %	47 %
Генотип 1	9 %	29 %	33 %
Генотип 1 ≤ 2 милиона копия/ml	25 %	33 %	45 %
Генотип 1 > 2 милиона копия/ml	3 %	27 %	29 %
Генотип 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU 3 пъти седмично)

I/R Viraferon (3 MIU 3 пъти седмично) + рибавирин (1 000/1 200 mg/дневно)

Пациенти с HCV/HIV коинфекция

При пациенти с HIV/HCV коинфекция са проведени две клинични изпитвания. Като цяло в двете изпитвания пациентите, получавали Viraferon плюс рибавирин, са показали по-незадоволителен отговор в сравнение с пациентите, получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b и рибавирин. Отговорът на лечението в двете клинични изпитвания е представен в **Таблица 4**. Изпитване 1 (RIBAVIC; P01017) е рандомизирано многоцентрово изпитване, в което са били включени 412 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмично) плюс рибавирин (800 mg/дневно), или Viraferon (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800 mg/дневно) в продължение на 48 седмици, с период на проследяване 6 месеца. Изпитване 2 (P02080) е рандомизирано едноцентрово клинично изпитване, в което са били включени 95 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или ПЕГ-интерферон алфа-2b (100 или 150 µg/седмично – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло), или Viraferon (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло). Продължителността на терапевтичния курс е била 48 седмици с период на проследяване 6 месеца, с изключение на пациентите, инфектирани с генотипове 2 или 3 и вирусен товар < 800 000 IU/ml (Amplicor), при които терапевтичният курс е бил 24 седмици с период на проследяване 6 месеца.

Таблица 4 Траен вирусологичен отговор според генотипа след лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV/HIV коинфекция

Изпитване 1 ¹				Изпитване 2 ²		
ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмично) + рибавирин (800 mg/дневно)	Viraferon (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800 mg/дневно)	р-стойност ^a		ПЕГ-интерферон алфа-2b (100 или 150 ^c µg/седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/дневно) ^d	Viraferon (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/дневно) ^d	р-стойност ^b

Всички	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Генотип 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Генотип 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = милиона международни единици;

a: p-стойност, изчислена с χ^2 -теста по Cochran-Mantel Haenszel

b: p-стойност, изчислена с χ^2 -теста

c: пациентите с телесно тегло < 75 kg са получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b 100 µg/седмично, а пациентите с телесно тегло ≥ 75 kg са получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b 150 µg/седмично.

d: дозировката на рибавирин е била 800 mg за пациенти с телесно тегло < 60 kg, 1 000 mg за пациенти с телесно тегло 60-75 kg и 1 200 mg за пациенти с телесно тегло > 75 kg.

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

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

Пациенти с рецидив: В две клинични проучвания с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин са били лекувани общо 345 пациенти с рецидив след лечение с интерферон алфа-2b. При тези пациенти добавянето на рибавирин към лечението с Viraferon е повишило до 10 пъти ефикасността на лечението на хроничния хепатит С в сравнение с монотерапията с Viraferon (48,6 % срещу 4,7 %). Това повишаване на ефикасността включва изчезването на HCV РНК от серума (< 100 копия/ml чрез PCR), подобрене на чернодробното възпаление и нормализиране на АЛТ, като изследванията на шестия месец след края на лечението са показали траен отговор.

Данни за дългосрочна ефикасност

1 071 пациенти след предшествашо лечение с не-пегилиран интерферон алфа-2b самостоятелно или в комбинация с рибавирин са били включени в голямо проучване, чиято цел е била да се оцени продължителността на трайния вирусологичен отговор и ефекта от продължителния вирусологичен отговор върху клиничния резултат. При 462 пациенти е било осъществено поне 5-годишно проследяване, като по време на проучването заболяването е рецидивирало само при 12 от общо 492 трайно отговорили пациенти.

Според анализа по Каплан-Майер очакваният траен отговор за период от 5 години за всички пациенти е 97 % с интервал на доверителност (CI) 95 % (95 %, 99 %).

Трайният вирусологичен отговор след лечение на хроничен хепатит С с не-пегилиран интерферон алфа-2b (със или без рибавирин) води до дълготрайно изчистване от вируса, което позволява възстановяване на черния дроб от инфекцията и клинично „оздравяване“ от хроничния вирусен хепатит С. Все пак, това не изключва развитието на чернодробни проблеми при пациенти с оформена чернодробна цироза (включително и развитието на хепатоцелуларен карцином).

Клинични проучвания при деца с хроничен хепатит С:

В две многоцентрови проучвания са били включени деца и юноши на възраст от 3 до 16 години с компенсирани хроничен хепатит С и HCV РНК, доказана чрез RT-PCR (изследвана в централна лаборатория с PCR анализ в реално време, Real Time PCR за научни цели), като са лекувани с Viraferon 3 MIU/m² три пъти седмично и рибавирин 15 mg/kg дневно в продължение на 1 година, с период на проследяване 6 месеца след края на лечението. Общо 118 пациенти са били включени: 57 % момчета, 80 % от кавказката раса, 78 % инфектирани с генотип 1, 64 % ≤ 12-годишна възраст. Основната част от включените пациенти са били с лек до умерено тежък хепатит С. Трайният вирусологичен отговор при деца и юноши е сходен с този при възрастни. Поради липсата на данни при деца с напреднала болест, както и риска от нежелани лекарствени реакции, в тази група пациенти съотношението полза/риск от комбинираното лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b трябва да се оцени внимателно (вж. точки 4.1, 4.4 и 4.8).

Резултатите от проучването са обобщени в Таблица 5.

Таблица 5. Вирусологичен отговор при нелекувани преди това педиатрични пациенти	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 пъти седмично + рибавирин 15 mg/kg/дневно
Общ отговор ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Генотип 1 (n=92)	33 (36 %)*
Генотип 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Брой (%) пациенти

1. Дефиниран като HCV РН под границата на откриване с RT-PCR за научни цели в края на лечението и по време на периода на проследяване

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на Viraferon беше проучена при здрави доброволци след приложение на еднократна доза от 5 милиона IU/m² или 10 милиона IU подкожно, 5 милиона IU/m² интрамускулно или като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Средните серумни концентрации на интерферон след подкожно и интрамускулно приложение бяха сравними. C_{max} се постигнаше три до дванадесет часа след приложение на по-ниската доза и 6 до 8 часа след приложение на по-високата доза. Периодите на полуживот на интерферон бяха съответно два до три часа и шест до седем часа. Серумните му нива бяха под откриваемите стойности съответно 16 и 24 часа след инжектирането. Както при подкожното, така и при интрамускулното приложение, бионаличността беше над 100 %.

След интравенозно приложение пиковите серумни нива (135 до 273 IU/ml) се постигнаха в края на инфузията, след което спадаха малко по-бързо, отколкото след подкожно или интрамускулно приложение на лекарствения препарат, като 4 часа след края на инфузията серумните нива спадаха под откриваемите стойности. Периодът на полуживот беше приблизително два часа.

Нивата на интерферон в урината бяха под откриваемите стойности и при трите начина на приложение.

Деца и юноши: Фармакокинетичните свойства при многократно приложение на Viraferon и рибавирин капсули при деца и юноши между 5 и 16-годишна възраст с хроничен хепатит С са обобщени в Таблица 6. Фармакокинетиката на Viraferon и рибавирин (отнесена към дозата) е сходна при възрастни и деца и юноши.

Таблица 6. Средни (%CV) фармакокинетични параметри при многократно приложение на Viraferon и рибавирин капсули при деца и юноши с хроничен хепатит С		
Параметър	Рибавирин 15 mg/kg/дневно, разделен на 2 приема (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 пъти седмично (n = 54)
T _{max} (часове)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Тотален телесен клирънс l/h/kg	0,27 (27)	Не е изследван

*AUC₁₂ (ng.h/ml) за рибавирин; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) за Viraferon

Серумни проби от пациенти, лекувани с Viraferon в мониториран от Schering-Plough клинични проучвания, бяха обработени с интерферон-неутрализиращи фактори. Интерферон-неутрализиращите фактори представлява антитела, които неутрализират противовирусната активност на интерферона. Клиничната честота на развитие на неутрализиращи фактори при раково болни пациенти на системно лечение е 2,9 %, а при пациенти с хроничен хепатит С е 6,2 %. В почти всички случаи титърът им нисък и обикновено не се свързва с липса на отговор или други автоимунни феномени. При пациенти с хепатит не беше отбелязана липса на отговор в резултат на наличието им – очевидно поради ниския титър.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Макар да се смята, че интерфероните са видово специфични, при животни са провеждани проучвания за токсичност. Инжектирането на човешки рекомбинантен интерферон алфа-2b в продължение на до 3 месеца не е показало токсичност при мишки, плъхове и зайци. Ежедневното инжектиране на 20 милиона IU/kg интерферон на макаци циномоглус не доведе до развитие на забележими прояви на токсичност. Прояви на токсичност бяха наблюдавани при маймуни, инжектирани със 100 милиона IU/kg/дневно в продължение на три месеца.

При проучвания на интерферон върху не-човекоподобни примати са наблюдавани нарушения на менструалния цикъл (вж. точка 4.4).

Изследванията за репродуктивна токсичност при животни показват, че рекомбинантният интерферон алфа-2b няма тератогенен ефект при плъхове и зайци, нито оказва влияние върху бременността, развитието на плода и репродуктивния капацитет на поколението на изследваните плъхове. Интерферон алфа-2b повишава честотата на абортите при *Macaca mulatta* (макак резус) при 90 и 180 пъти по-високи дози от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m². Аборти са наблюдавани във всички групи (7,5 милиона, 15 милиона и 30 милиона IU/kg), като са били статистически по-чести в сравнение с контролите в групите на средни и високи дози (съответстващи на дози 90 и 180 пъти по-високи от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m²). Известно е, че приложението на високи дози от други форми на интерферон алфа и интерферон бета при макак резус води ановулация и повишена честота на абортите.

При изследванията за мутагенен потенциал на интерферон алфа-2b не е установен такъв.

Не са правени изследвания при млади животни за определяне на въздействието на лечението с интерферон алфа-2b върху растежа, развитието, половото съзряване и поведенческите реакции (Вж. точка 4.4 и кратка характеристика на Rebetol, ако Viraferon следва да се прилага в комбинация с рибавирин).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат, безводен,
Натриев дихидроген фосфат монохидрат,
Динатриев едетат,
Натриев хлорид,
m-крезол,
Полисорбат 80,
Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години

След първото отваряне на контейнера: Препаратът остава химически и физически стабилен в продължение на 28 дни, ако се съхранява при температура от 2 °C до 8°C.

От микробиологична гледна точка, след като се отвори, препаратът може да се съхранява максимум 28 дни при температура от 2°C до 8°C. Спазването на други срокове и условия на съхранение е на отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (от 2°C до 8°C).

Да не се замразява.

В рамките на срока на годност, с цел транспортиране, разтворът може да се съхранява при температура 25°C или по-ниска в продължение на максимум седем дни преди употребата му. Във всеки един момент по време на този период разтворът на Viraferon може да бъде върнат в хладилника. Ако не бъде използван през този седемдневен период, не може да бъде върнат за съхранение в хладилник и трябва да бъде изхвърлен.

6.5 Данни за опаковката

3 ml разтвор (съответстващи на 18 MIU) във флакон (тип I, стъклен), с гумена запушалка (халобутилова) и обкатка (алуминиева) с капачка (полипропиленова).

Опаковки от 1, 2 или 12 флакона флакон

или

3 ml разтвор (съответстващ на 18 MIU) във флакон (тип I, стъклен), с гумена запушалка (халобутилова) и обкатка (алуминиева) с капачка (полипропиленова)

с 6 спринцовки, 6 инжекционни игли и 12 марли за почистване.

Опаковка от 1 флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Не всички препарати Viraferon (поради различната доза интерферон алфа-2b и различната му концентрация) са подходящи за всички показания. Моля, уверете се, че сте избрали подходящия препарат.

Инжекционният разтвор Viraferon може да бъде инжектиран веднага след изтегляне със стерилна спринцовка на необходимата доза от флакона.

Както с всички лекарствени продукти за парентерално приложение, преди да инжектирате продукта, огледайте дали разтворът не съдържа частици или не е мътен. Разтворът трябва да е бистър и безцветен.

Подробни инструкции за подкожното инжектиране на продукта са дадени в листовката за пациента (вж. „Как да си инжектирате Viraferon”).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/128/021
EU/1/99/128/022
EU/1/99/128/023
EU/1/99/128/024

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 9 март 2000 г.
Дата на последно подновяване: 23 май 2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viraferon 25 милиона IU/2,5 ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон от 2,5 ml (многодозов флакон) от инжекционния разтвор Viraferon съдържа 25 милиона IU рекомбинантен интерферон алфа-2b (*interferon alfa-2b*), получен от *E. coli* по рекомбинантна ДНК технология.

Един милилитър от разтвора съдържа 10 милиона IU интерферон алфа-2b (*interferon alfa-2b*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Разтворът е бистър и безцветен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хроничен хепатит В: Лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит В, свързан с данни за хепатит В вирусна репликация (наличие на HBV ДНК и HBeAg), повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ) и хистологично доказано чернодробно възпаление и/или фиброза.

Хроничен хепатит С:

Възрастни пациенти:

Viraferon е показан за лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит С с повишени трансаминази, без данни за чернодробна декомпенсация, в чийто серум се открива HCV РНК или анти-HCV (вж. точка 4.4).

Най-удачният начин за приложение на Viraferon при това показание е в комбинация с рибавирин.

Деца и юноши:

Viraferon е предназначен за приложение в комбинация с рибавирин за лечение на деца и юноши над 3-годишна възраст с хроничен хепатит С, нелекувани преди това, без чернодробна декомпенсация, в чийто серум се открива HCV РНК. Решението за започване на лечение трябва да се взема за всеки случай поотделно, като в съображение се взимат данните за прогресия на болестта като чернодробно възпаление и фиброза, както и прогностичните фактори за отговор на лечението, HCV генотип и вирусен товар. Очакваната полза от лечението трябва да се съпостави с данните за безопасността, получени при клинични проучвания при деца (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва от лекар с опит в лечението на съответното заболяване.

Не всички препарати Viraferon (поради различната доза интерферон алфа-2b и различната му концентрация) са подходящи за всички показания. Моля, уверете се, че сте избрали подходящия препарат.

Ако по време на лечението с Viraferon се развият нежелани лекарствени реакции, без значение от показанието за лечение, коригирайте дозата или временно спрете лечението до отзвучаване на нежеланите реакции. Ако след възстановяване на лечението в подходяща доза проявите на непоносимост започнат да персистират или рецидивират, или ако болестта показва белези на прогресия, лечението с Viraferon трябва да се прекрати. По преценка на лекаря, пациентът може сам да си инжектира лекарството при лечение в поддържащи дози прилагани подкожно.

Хроничен хепатит В: Препоръчителната доза е от 5 до 10 милиона IU, приложени подкожно три пъти седмично (през ден) в продължение на 4 до 6 месеца.

Прилаганата доза трябва да се намали наполовина, ако се развият хематологични отклонения (левкоцити $< 1\,500/\text{mm}^3$, гранулоцити $< 1\,000/\text{mm}^3$, тромбоцити $< 100\,000/\text{mm}^3$). В случай на развитие на тежка левкопения ($< 1\,200/\text{mm}^3$), тежка неутропения ($< 750/\text{mm}^3$) или тежка тромбоцитопения ($< 70\,000/\text{mm}^3$), лечението трябва да се спре.

При всички пациенти, при които след 3 до 4 месеца лечение (в максималната толерирана доза) не се установи понижение на серумните нива на HBV ДНК, лечението с Viraferon трябва да се спре.

Хроничен хепатит С: При възрастни пациенти Viraferon се прилага подкожно в доза 3 милиона IU три пъти седмично (през ден), без значение дали се прилага като монотерапия или в комбинация с рибавирин.

Деца над 3 години и юноши: Интерферон алфа-2b се прилага подкожно в доза $3\text{ MIU}/\text{m}^2$ три пъти седмично (през ден) в комбинация с рибавирин капсули или перорален разтвор, два пъти дневно (сутрин и вечер) с храна.

(За дозировката на рибавирин капсули и препоръките за корекция на дозата на комбинираната терапия виж КХП на рибавирин капсули. За деца, чието телесно тегло е $< 47\text{ kg}$ или които не могат да преглъщат капсулите, виж КХП на рибавирин перорален разтвор).

Пациенти с рецидив (възрастни):

Viraferon се прилага в комбинация с рибавирин.

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 6-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с Viraferon в комбинация с рибавирин да бъде 6 месеца.

Нелекувани пациенти:

Възрастни: Ефикасността на Viraferon се повишава, когато се прилага в комбинация с рибавирин. Viraferon трябва да се прилага като монотерапия основно в случаи на непоносимост или наличие на противопоказания за лечение с рибавирин.

Viraferon в комбинация с рибавирин:

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 12-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с Viraferon в комбинация с рибавирин да бъде поне 6 месеца.

При пациенти, негативни за HCV РНК на шестия месец, заразени с HCV генотип 1 (определен преди започване на лечението) и с висок вирусен товар преди започване на лечението, то трябва да продължи още 6 месеца (т.е. до обща продължителност 12 месеца).

В съображение при преценката за продължаване на терапията до общо 12 месеца трябва да се взимат и други неблагоприятни прогностични фактори (възраст > 40 години, мъжки пол, мостова фиброза).

По време на клиничните проучвания при пациентите, при които не беше постигнат вирусологичен отговор след 6-месечно лечение (HCV РНК под долната граница на откриване), не се постигаше и траен вирусологичен отговор (HCV РНК под долната граница на откриване шест месеца след края на лечението).

Монотерапия с Viraferon:

Оптималната продължителност на монотерапията с Viraferon не е установена с точност, но се препоръчва лечението да продължава между 12 и 18 месеца.

Препоръчва се поне 3- до 4-месечна продължителност на монотерапията с Viraferon, след което да се изследва HCV РНК. При пациентите, в серума на които не се открива HCV РНК, лечението трябва да се продължи.

Деца и юноши: Ефикасността и безопасността на Viraferon в комбинация с рибавирин са проучени при деца и юноши, нелекувани преди това за хроничен хепатит С.

Генотип 1: Препоръчителната продължителност на лечението е една година. При пациенти, при които на дванадесетата седмица не е постигнат вирусологичен отговор, е малко вероятно да се постигне траен вирусологичен отговор (негативна прогностична стойност 96 %).

Вирусологичният отговор се дефинира като неоткриваема HCV РНК на дванадесетата седмица. При тези пациенти лечението трябва да се прекрати.

Генотип 2/3: Препоръчителната продължителност на лечението е 24 седмици.

Вирусологичният отговор след едногодишно лечение и шестмесечно проследяване беше 36 % за генотип 1 и 81 % за генотип 2/3/4.

Viraferon може да се прилага както чрез стъклени, така и чрез пластмасови спринцовки за еднократна употреба.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, напр. неовладяна застойна сърдечна недостатъчност, пресен инфаркт на миокарда, тежка аритмия.
- Тежко нарушение на бъбречната или чернодробната функция, включително и такова, предизвикано от метастази.
- Епилепсия и/или нарушени функции на централната нервна система (ЦНС) (вж. точка 4.4).
- Хроничен хепатит с декомпенсирала чернодробна цироза.
- Хроничен хепатит при пациенти, които са или са били на лечение с имunosупресори с изключение на пациентите, при които е спряно краткосрочно лечение с кортикостероиди.
- Автоимунен хепатит или анамнеза за автоимунно заболяване, имunosупресирани пациенти след трансплантация.
- Предшестващо заболяване на щитовидната жлеза, което не може да бъде овладяно със стандартно лечение.

Деца и юноши:

- Анамнеза за тежко психично заболяване, особено за тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство.

Комбинирано лечение с рибавирин: Ако ще се провежда комбинирано лечение с интерферон алфа-2b и рибавирин при пациент с хроничен хепатит С, направете справка и с КХП на рибавирин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За всички пациенти:

Психични нарушения и нарушения от страна на централната нервна система (ЦНС): Тежки нежелани реакции от страна на ЦНС, в частност депресия, суицидни мисли и опити за самоубийство, са наблюдавани при някои пациенти по време на лечение с Viraferon, както и по време на шестмесечния период на проследяване след края на лечението. Съобщенията за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на шестмесечния период на проследяване са по-чести при деца и юноши, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, в сравнение с тези при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастни, при деца и юноши се срещат и други психични нежелани реакции (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност). Другите наблюдавани нежелани реакции от страна на ЦНС като агресивно поведение (понякога насочено към други хора), объркване и нарушение на съзнанието, са били наблюдавани при лечение с алфа интерферони. Пациентите трябва да бъдат следени стриктно за признаци и симптоми на психични нарушения. Ако се развият подобни симптоми, лекуващият лекар трябва да има предвид, че те могат да станат сериозни и трябва да се обсъди необходимостта от подходящо лечение. Ако психичните нарушения персистират или се влошават, или ако пациентът развие суицидни мисли, се препоръчва лечението с Viraferon да се спре, а пациентът да остане под строг контрол, като при нужда се започне подходящо психиатрично лечение.

Пациенти със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова:

Ако при възрастен пациент със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова се прецени, че се налага лечение с интерферон алфа-2b, то трябва да се започне само след подходящо индивидуализирано уточняване и лечение на психичното заболяване. Употребата на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3).

При лечение с Viraferon рядко са наблюдавани остри реакции на свръхчувствителност към интерферон алфа-2b (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия). Ако се развие подобна реакция, приложението на Viraferon трябва да се спре и да се започне подходящо лечение. Преходните обриви не налагат спиране на лечението.

Умерено тежките и тежките нежелани реакции могат да налагат корекция на дозата при конкретния пациент, или, в някои случаи, прекратяване на лечението с Viraferon. Всички пациенти, които в хода на лечението с Viraferon развият нарушения на чернодробната функция, трябва да бъдат поставени под стриктен контрол и, ако признаците и симптомите прогресират, лечението трябва да се спре.

По време на лечението с Viraferon или до два дни след края му може да се развие хипотония, която да налага поддържащо лечение.

Пациентите на лечение с Viraferon трябва да приемат достатъчно течности, понеже са наблюдавани случаи на хипотония поради дехидратация. В някои случаи може да са необходими венозни вливания.

Повишената температура може да бъде свързана с грипopodobния синдром, за какъвто се съобщава често по време на лечението с интерферон, но трябва да се изключат и други причини за персистираща висока температура.

Viraferon трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с инвалидизиращи заболявания, например при болни с анамнеза за белодробни заболявания (като хронична обструктивна белодробна болест) или захарен диабет със склонност към кетоацидоза. С повишено внимание трябва да се прилага и при пациенти с нарушения на коагулацията (напр. тромбоза, тромбоза, белодробна тромбоемболия) или тежка миелосупресия.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с Viraferon, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести

при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.5). При всеки пациент, при когото се развият повишена температура, кашлица, диспнея или други симптоми от страна на дихателната система, трябва да се направи рентгенография на гръден кош. Ако на рентгенографията се виждат белодробни инфилтрати или ако има данни за нарушения в белодробната функция, пациентът трябва да бъде проследяван стриктно и, ако е необходимо, лечението с интерферон алфа трябва да бъде спряно. Макар подобни съобщения да са по-чести при пациенти с хроничен хепатит С, такива има и при пациенти с онкологични заболявания, лекувани с интерферон алфа. Навременното спиране на лечението с интерферон алфа и лечението с кортикостероиди изглежда водят до бързо отзвучаване на нежеланите реакции от страна на дихателната система.

Има редки съобщения за нежелани реакции от страна на очите (вж. точка 4.8), включително кръвоизлив в ретината, оток на ретината и оклузия на централната ретинна артерия или венозна оклузия след лечение с интерферон алфа. При всички пациенти преди лечението трябва да се прави очен преглед. При всеки пациент, който в хода на лечението с Viraferon съобщи за промяна на зрителната острота или зрителното поле, както и за други симптоми от страна на очите, трябва да се направи обстоен очен преглед. Особено при пациентите със заболявания, които могат да доведат до развитие на ретинопатия, например захарен диабет или хипертония, се препоръчват редовни очни прегледи по време на лечението с Viraferon. При пациенти, при които се развият заболявания на очите, или се влошат съществуващи такива, трябва да се обсъди спиране на лечението с Viraferon.

При някои пациенти, обикновено в напреднала възраст и лекувани с високи дози, са наблюдавани сопор и кома, включително и с енцефалопатия. Тези нежелани реакции обикновено са обратими, но при някои пациенти възстановяването е продължило до три седмици. Макар и много рядко, при лечение с високи дози Viraferon са наблюдавани гърчове.

Възрастните пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или аритмии, при които е необходимо лечение с Viraferon, трябва да са под строг контрол. Препоръчва се при пациентите с предшестващо сърдечно заболяване и/или рак в напреднал стадий, преди започване на лечението и в хода на лечението да се прави ЕКГ. Аритмиите (главно суправентрикуларните) обикновено се повлияват от стандартна терапия, но може да налагат спиране на лечението с Viraferon. Няма данни за деца и юноши с анамнеза за сърдечни заболявания.

Наблюдавани са хипертриглицеридемия и влошаване на съществуваща хипертриглицеридемия. Поради тази причина се препоръчва контрол на нивата на липидите.

Поради съобщенията за обостряне на съпътстващи псориазис и саркоидоза в резултат на лечението с алфа интерферон, приложението на Viraferon при пациенти с псориазис или саркоидоза се препоръчва само тогава, когато потенциалната полза надвишава потенциалния риск.

Предварителните данни показват, че лечението с интерферон алфа може да е свързано с повишена честота на отхвърляне на трансплантиран бъбрек. Има съобщения и за отхвърляне на трансплантиран черен дроб.

Има съобщения за поява на автоантитела и развитие на автоимунни заболявания по време на лечение с интерферон алфа. Пациентите, предразположени към развитие на автоимунни заболявания, може да са с повишен риск. Пациентите с признаци или симптоми, характерни за автоимунни заболявания, трябва да бъдат внимателно преценени, а съотношението полза/риск от продължаване на лечението с интерферон – преразгледано (вж. също точка 4.4 Монотерапия при хроничен хепатит С (отклонения от страна на щитовидната жлеза) и точка 4.8). При пациенти с хроничен хепатит С, лекувани с интерферон, има съобщения за случаи на синдром на Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Синдромът представлява грануломатозно възпалително заболяване, което засяга очите, слуховия апарат, менингите и кожата. При

съмнение за синдром на VКН, антивирусното лечение трябва да бъде преустановено и да се назначи кортикостероидна терапия (вж. точка 4.8).

При пациенти с хроничен хепатит С, при които се установи удължаване на показателите за кръвосъсирване, лечението с Viraferon трябва да се спре, защото това може да е белег на чернодробна декомпенсация.

Хроничен хепатит С:

Комбинирана терапия с рибавирин: Ако при пациенти с хроничен хепатит С предстои комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин, консултирайте се и с КХП на рибавирин.

Преди включването в проучванията за хроничен хепатит С на всички пациенти е правена чернодробна биопсия, но в определени случаи (напр. пациенти с генотип 2 и 3) е възможно започване на лечение и без хистологично потвърждение. Консултирайте се с утвърдените към момента препоръки дали преди започване на лечението е необходимо да се прави чернодробна биопсия.

Монотерапия: Макар и рядко, при възрастни пациенти, лекувани с Viraferon за хроничен хепатит С, се развиват нарушения на функцията на щитовидната жлеза – както хипотиреоидизъм, така и хипертиреоидизъм. В клиничните проучвания на лечение с Viraferon общо 2,8 % от пациентите са развили нарушения на функцията на щитовидната жлеза. Тези нарушения са се поддавали на контрол чрез стандартна терапия. Механизмът, по който Viraferon променя тиреоидния статус, все още не е известен. Преди започване на лечение на хроничен хепатит С с Viraferon трябва да се изследва нивото на тиреостимулиращия хормон (TSH). При установяването на каквото и да е нарушение на функцията на щитовидната жлеза, то трябва да се лекува чрез стандартна терапия. Лечението с Viraferon може да се започне, ако нивото на TSH може да поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Ако по време на лечението с Viraferon при някой пациент се развият симптоми, характерни за нарушена функция на щитовидната жлеза, изследвайте нивото на TSH. Ако се установи нарушена функция на щитовидната жлеза, лечението с Viraferon може да се продължи само ако TSH може да се поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Спирането на лечението с Viraferon не води до възстановяване на нормалното функциониране на щитовидната жлеза (вж. също Деца и юноши, контрол на функцията на щитовидната жлеза).

Допълнителен контрол при деца и юноши

Контрол на функцията на щитовидната жлеза: При приблизително 12 % от децата, лекувани с интерферон алфа-2b и рибавирин, е установено повишаване на TSH. При други 4 % е установено преходното му понижение под долната граница на нормата. Преди започване на лечението с Viraferon трябва да се изследва TSH и, ако се установи отклонение, трябва да се започне стандартна терапия. Лечението с Viraferon може да се започне, ако с помощта на лекарства е възможно поддържането на TSH в границите на нормата. По време на лечението с интерферон алфа-2b и рибавирин са наблюдавани отклонения във функциите на щитовидната жлеза. Ако се установят такива, трябва да се направи пълно изследване на тиреоидния статус на пациента и да се започне съответното лечение. Децата и юношите трябва да се проследяват на всеки 3 месеца за белези на щитовидна патология (напр. чрез TSH).

Растеж и развитие: По време на едногодишния курс на лечение е наблюдавано изоставане в темпа на растеж (средно с 9 %) и изоставане в темпа на наддаване на тегло (средно с 13 %). По време на 6-месечния период на проследяване е наблюдавано възстановяване на темповете. Въпреки това, въз основа на данните от продължителен период на проследяване, при 12 от 84-те деца (14 %) е установено изоставане с > 15 % на темпа на растеж, като при 5 от децата (6 %) изоставането е било > 30 %, макар да са били без лечение повече от 1 година. Освен това, предклиничните данни за токсичност при юноши показват леко, дозо-зависимо забавяне на темпа на растеж при новородени плъхове, при които е прилаган рибавирин (вж. точка 5.3). Следователно съотношението риск/полза от съвместното приложение на интерферон алфа-2b и рибавирин при малки деца трябва да се прецени внимателно преди започване на лечение.

Лекарите се съветват да следят растежа на деца, които са на лечение с рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b. Няма данни за дългосрочните ефекти по отношение на растежа, развитието и на половото съзряване.

НСV/HIV коинфекция: При пациенти, които са коинфектирани с HIV и са на високоактивна антиретровирусна терапия (HAART), може да е повишен рискът от развитие на лактацидоза. При добавяне на Viraferon и рибавирин към HAART трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. КХП на рибавирин). При пациентите, лекувани с Viraferon и рибавирин, които освен това приемат и зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия. При пациенти с коинфекция с цироза в напреднал стадий, които са на HAART, може да е повишен рискът от чернодробна декомпенсация и смърт. Допълнителното лечение с алфа интерферони самостоятелно или в комбинация с рибавирин може да повиши риска при тази група пациенти.

Нарушения на зъбите и венците: При пациенти на комбинирана терапия с Viraferon и рибавирин има данни за нарушения от страна на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. Освен това сухотата в устата може да доведе до увреждане на зъбите и лигавицата на устната кухина в хода на продължителното комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин. Пациентите трябва да мият зъбите си два пъти дневно и редовно да ходят на стоматологичен преглед. В допълнение някои пациенти могат да имат повръщане. При проява на подобна реакция, трябва да бъдат посъветвани добре да изплакват устата си след повръщане.

Лабораторни изследвания:

Преди започване на лечението с Viraferon при всички пациенти трябва да се направят стандартните хематологични и биохимични изследвания (пълна кръвна картина с диференциално броене, тромбоцитен брой, електролити, чернодробни ензими, общ белтък, серумен билирубин и креатинин).

По време на лечението на хепатит В и С се препоръчва да се правят изследвания на 1, 2, 4, 8, 12 и 16 седмица, след което веднъж месечно до края на лечението.

При рязко повишаване на АЛАТ по време на лечението до стойности 2 или повече пъти над изходните, лечението с Viraferon може да се продължи, освен ако не се развият белези и симптоми на чернодробна недостатъчност. Докато АЛАТ остава повишен, на всеки две седмици трябва да се изследват АЛАТ, протромбиново време, алкална фосфатаза, албумин и билирубин.

Ефект върху фертилитета: Интерферонът може да наруши фертилитета (вж. точка 4.6 и точка 5.3).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

По време на лечение с Viraferon с повишено внимание трябва да се прилагат опиоидните, сънотворните и седативните препарати.

Няма подробни проучвания за взаимодействията между Viraferon и други лекарствени продукти. При едновременно приложение на Viraferon и миелосупресивни препарати трябва да се подхожда с повишено внимание.

Интерфероните могат да окажат влияние върху окислителните метаболитни процеси. Това трябва да се има предвид при съвместно приложение на лекарствени продукти, които се метаболизират по този път като например ксантиновите производни теофилин и аминофилин. При лечение с ксантинови производни трябва да се следят серумните нива на теофилина и при нужда дозата му да се коригира.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с Viraferon, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести

при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

(Ако Viraferon се прилага съвместно с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, консултирайте се с КХП на рибавирин).

4.6 Бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението. Viraferon трябва да бъде прилаган с повишено внимание при фертилни мъже. При жени, лекувани с човешки левкоцитен интерферон, има съобщения за понижени серумни нива на естрадиол и прогестерон.

Няма достатъчно данни за употребата на интерферон алфа-2b при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Viraferon може да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Не е известно дали компонентите на този лекарствен продукт се излъчват в майчиното мляко. Поради потенциалния риск от нежелани реакции при кърмачета, преди започване на лечението кърменето трябва да се спре.

Комбинирана терапия с рибавирин: Рибавирин причинява тежки малформации на новороденото, ако се приема по време на бременност. Рибавирин е противопоказан по време на бременност. Жени, които са на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, както и партньорките на мъже, които са на такова лечение, трябва да взимат всички възможни мерки за предотвратяване на забременяване. Жените с детероден потенциал и техните партньори трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 4 месеца след лечението. Пациентите мъже и техните партньорки трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 7 месеца след лечението (вж. КХП на рибавирин).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

На пациентите трябва да се съобщи, че по време на лечението с Viraferon може да се почувстват отпаднали, сънени или объркани, поради което се препоръчва да избягват шофирането и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При приложение на Viraferon в комбинация с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, се консултирайте с КХП на рибавирин за дължащите се на рибавирин нежелани лекарствени реакции.

В клиничните проучвания, проведени при широк спектър от показания и дози (от 6 MIU/m²/седмично за косматоклетъчна левкемия до 100 MIU/m²/седмично за меланом), нежеланите лекарствени реакции, за които има най-много съобщения, са били фебрилитет, отпадналост, главоболие и миалгии. Фебрилитет и отпадналост са наблюдавани често до 72 часа след прекъсване или спиране на лечението.

В клинични проучвания, проведени при популация с хепатит С, пациентите са били лекувани с монотерапия с Viraferon или с Viraferon в комбинация с рибавирин в продължение на една година. Всички пациенти в тези проучвания са получавали 3 MIU Viraferon три пъти седмично. В Таблица 1 са представени по честота съобщенията за нежелани реакции (свързани с лечението), наблюдавани в клинични проучвания при нелекувани преди това пациенти, подложени на терапия за период от една година. В общия случай нежеланите реакции са били леки до умерено тежки. Нежеланите реакции, представени в Таблица 1, се базират на опита от

клинични проучвания и пост-маркетинговите наблюдения. В рамките на системно-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); и с неизвестна честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания или при постмаркетингово наблюдение на пациенти, лекувани с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести: Редки:	Фарингити*, вирусни инфекции* Бронхити, синусити, херпес симплекс (резистентен), ринити Пневмония [§]
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Левкопения Тромбоцитопения, лимфаденопатия, лимфопения Апластична анемия Аплазия на червения кръвен ред, идиопатична тромбоцитопенична пурпура, тромботична тромбоцитопенична пурпура
Нарушения на имунната система[§] Много редки: С неизвестна честота:	Саркоидоза, екзацербация на саркоидоза Системен лупус еритематодес, васкулити, ревматоиден артрит (новоявил се или влошаване на вече съществуващ), синдром на Vogt-Koyanagi-Harada, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария, бронхоспазм, анафилаксия [§]
Нарушения на ендокринната система Чести: Много редки:	Хипотиреоидизъм [§] , хипертиреоидизъм [§] Диабет, влошаване на съществуващ диабет
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести: Много редки:	Анорексия Хипокалциемия, дехидратация, хиперурикемия, жажда Хипергликемия, хипертриглицеридемия [§] , повишен апетит
Психични нарушения[§] Много чести: Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Депресия, безсъние, безпокойство, емоционална лабилност*, тревога, нервност Объркване, нарушения на съня, понижено либидо Суицидни мисли Самоубийство, опити за самоубийство, агресивно поведение (понякога насочено към околните), психоза, включително халюцинации Промяна в психическото състояние [§]
Нарушения на нервната система[§] Много чести: Чести: Много редки:	Виене на свят, главоболие, нарушения на концентрацията, сухота в устата Тремор, парестезии, хипоестезия, мигрена, флъш, сомнолентност, променен вкус Мозъчен кръвоизлив, мозъчно-съдова исхемия, гърчове, нарушено съзнание, енцефалопатия, невропатия,

С неизвестна честота:	полиневропатия Мононевропатии, кома ^s
Нарушения на очите Много чести: Чести: Редки:	Замъглено виждане Конюнктивит, нарушения на зрението, нарушения на слъзните жлези, болка в очите Кръвоизливи в ретината ^s , ретинопатии (включително оток на макулата), ретинална артериална или венозна оклузия ^s , неврит на зрителен нерв, оток на папилата, намалена зрителна острота или намалено зрително поле, дегенерация на ретината ^s
Нарушения на ухото и лабиринта Чести: Много редки:	Вертиго, тинитус Загуба на слух, нарушение на слуха
Сърдечни нарушения Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Палпитации, тахикардия Кардиомиопатия Инфаркт на миокарда, миокардна исхемия Аритмия
Съдови нарушения Чести: Много редки:	Хипертония Периферни исхемии, хипотония ^s
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Много чести: Чести: Много редки:	Диспнея*, кашлица* Епистаксис, нарушения на дишането, назална конгестия, ринорея, суха кашлица Белодробни инфилтрати ^s , пневмонити ^s
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Гадене/повръщане, болка в корема, диария, стоматит, диспепсия Улцерозен стоматит, болка в дясно подребрне, глосит, гингивит, констипация, кашави изпражнения Панкреатит, исхемичен колит, улцерозен колит, кървене от венците Нарушения от страна на периодонциума БДУ, нарушения от страна на зъбите БДУ ^s
Хепато-билиарни нарушения Чести: Много редки:	Хепатомегалия Хепатотоксичност, (включително и с летален изход)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Алоpecia, пруритус*, суха кожа*, обриви*, повишено потене Псориазис (ново появил се или влошаване на съществуващ) ^s , макуло-папулозен обрив, еритематозен обрив, екзема, еритем, нарушения на кожата Синдром на Stevens Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Миалгия, артралгия, мускулно-скелетни болки Артрити Рабдомиолиза, миозит, крампи на краката, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и	

пикочните пътища Чести: Много редки:	Повишена честота на уриниране Бъбречна недостатъчност, нефрозен синдром
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	Аменорея, болки в гърдите, дисменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести: Много редки:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране*, отпадналост, втрисане, фебрилитет [§] , грипоподобни симптоми [§] , астения, раздразнителност, болка в гръдния кош, неразположение Болка на мястото на инжектиране Некроза на мястото на инжектиране, отоци по лицето
Изследвания Много чести:	Понижение на теглото

* Тези реакции са били чести само при монотерапия с Viraferon

[§] Вижте точка 4.4

За тези нежелани реакции също се съобщава и при монотерапия с Viraferon.

Сърдечносъдовите (СС) нежелани реакции, в частност аритмиите, изглежда са свързани най-вече с предшестващи сърдечносъдови заболявания и предшестваща терапия с кардиотоксични препарати (вж. точка 4.4). Има редки съобщения за кардиомиопатия без данни за предшестващо сърдечно заболяване, която може да е обратима след спиране на лечението с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

При лечение с интерферон алфа има съобщения за голям брой автоимунни и имунно-медиирани нарушения, включително нарушения на функцията на щитовидната жлеза, системен лупус еритематодес, ревматоиден артрит (нов или влошаване на съществуващ), идиопатична и тромботична тромбоцитопенична пурпура, васкулити, невропатии, включително мононевропатии (вж. точка 4.4).

Най-честите клинично значими отклонения на лабораторните изследвания, проявяващи се при дози над 10 милиона IU дневно, включват понижаване на гранулоцитния и левкоцитния брой; понижаване на хемоглобина и тромбоцитите; повишаване на алкалната фосфатаза, LDH, серумния креатинин и серумния уреен азот. При някои пациенти, които не са били болни от хепатит, е установено повишаване на стойностите на АЛАТ/АСАТ (СГПТ/СГОТ); такова е наблюдавано и при някои пациенти с хроничен хепатит В, като това повишаване е съвпадало с изчезването на вирусната ДНК.

Педиатрична популация

Деца и юноши – хроничен хепатит С

При клинично проучване за лечение на 118 деца и юноши на възраст от 3 до 16 години, при 6 % се е наложило прекратяване на терапията поради нежелани реакции. Най-общо, профилът на нежеланите реакции в ограничената популация деца, която беше проучена, беше сходен с този при възрастни, макар да съществува и специфичен за деца проблем – по време на лечението е наблюдавано инхибиране на растежа, изразено в намаление на ръста (средно понижаване на темпа на растеж с 9 %) и на теглото (средно понижаване на темпа на наддаване на тегло с 13 %) (вж. точка 4.4). Освен това при деца има по-чести съобщения за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на 6-месечния период на проследяване, отколкото при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастните, при децата и юношите също са

наблюдавани и други психични нарушения (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност) (вж. точка 4.4). В допълнение при деца и юноши по-често отколкото при възрастни, са наблюдавани нарушения на мястото на инжектиране, фебрилитет, анорексия, повръщане и емоционална лабилност. Корекция на дозата е била необходима при 30 % от пациентите, най-често заради анемия и неутропения.

Нежеланите реакции, изброени в **Таблица 2**, са въз основа на опита от клинични проучвания при педиатрични популации.

В рамките на системно-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$) и чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2. Нежелани реакции, за които има много чести и чести съобщения при клинични проучвания при педиатрични пациенти Много чести ($\geq 1/10$) - Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести:	Вирусна инфекция, фарингит Гъбична инфекция, бактериална инфекция, белодробна инфекция, среден отит, зъбен абсцес, херпес симплекс, инфекция на пикочните пътища, вагинит, гастроентерит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи) Чести:	Неоплазми (неопределени)
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести:	Анемия, неутропения Тромбоцитопения, лимфаденопатия
Нарушения на ендокринната система Много чести: Чести:	Хипотиреоидизъм [§] Хипертиреоидизъм [§] , вирилизъм
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести:	Анорексия Хипертриглицеридемия [§] , хиперурикемия, повишен апетит
Психични нарушения[§] Много чести: Чести:	Депресия, емоционална лабилност, безсъние Суицидни мисли, агресивни реакции, объркване, поведенчески разстройства, възбуда, сомнамбулизъм, безпокойство, нервност, нарушения на съня, ярки сънища, апатия
Нарушения на нервната система[§] Много чести: Чести:	Главоболие, замаяване Хиперкинезия, тремор, дисфония, парестези, хипоестезия, хиперестезия, нарушена концентрация, сомнолентност
Нарушения на очите Чести:	Конюнктивит, болка в очите, абнормно зрение, нарушение на слъзните жлези

Съдови нарушения Чести:	Болест на Raynaud, флъш, бледност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Чести:	Диспнея, тахипнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, назално дразнене, ринорея, кихане
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести:	Диария, повръщане, гадене, болка в корема Язви в устата, улцерозен стоматит, стоматит, болка в дясно подребрне, диспепсия, глосит, гастроезофагеален рефлукс, ректално нарушение, стомашно-чревно нарушение, констипация, кашави изпражнения, зъбобол, нарушение на зъбите
Хепато-билиарни нарушения Чести:	Нарушения на чернодробната функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести:	Алоpecia, обрив Реакции на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, екзема, акне, нарушения на кожата, нарушения на ноктите, обезцветяване на кожата, пруритус, суха кожа, еритем, хематоми, повишено потене
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан Много чести:	Артралгия, миалгия, мускулно-скелетни болки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести:	Енуреза, микционни нарушения, инконтиненция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	<u>Момичета</u> : аменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения <u>Момчета</u> : болка в тестисите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести:	 Възпаление на мястото на инжектиране, реакции на мястото на инжектиране, умора, тръпки, фебрилитет [§] , грипозни симптоми [§] , неразположение, раздразнителност Болка в гръдния кош, астения, едем, болка в мястото на инжектиране
Изследвания Много чести:	Забавяне на темпа на растеж (изоставане на ръст и/или тегло спрямо възрастта) [§]
Наранявания и отравяния Чести:	Кожни лацерации

[§] Вижте точка 4.4

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране с остра клинична изява. Все пак, както и при предозиране на всяко друго фармакологично активно вещество, се препоръчва симптоматично лечение с чест контрол на жизнените показатели и наблюдение на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, цитокини и имуномодулатори, интерферони, интерферон алфа-2b, АТС код: L03A B05

Viraferon е стерил, стабилен препарат, съдържащ високо пречистен интерферон алфа-2b, произведен по рекомбинантна ДНК технология. Рекомбинантният интерферон алфа-2b е водоразтворим с молекулна маса приблизително 19 300 далтона. Получава се от щам *E. coli*, в който е интегриран генетично получен плазмиден хибрид, включващ гена за продуцирания от човешки левкоцити интерферон алфа-2b.

Активността на Viraferon се изразява в международни единици (IU), като 1 mg от рекомбинантния интерферон алфа-2b съответства на $2,6 \times 10^8$ IU. Международните единици се определят чрез сравнение на активността на рекомбинантния интерферон алфа-2b с активността на международния референтен препарат от интерферон от човешки левкоцити, утвърден от Световната Здравна Организация.

Интерфероните са група малки белтъчни молекули с молекулна маса приблизително между 15 000 и 21 000 далтона. Те се продуцират и секретират от клетките в отговор на вирусни инфекции или стимулация от различни синтетични и биологични агенти. Известни са три основни класа интерферони: алфа, бета и гама. Самите три основни класа не са хомогенни и се състоят от по няколко различни видове интерферони. Известни са над 14 генетично различни вида човешки алфа интерферони. Viraferon се класифицира като рекомбинантен интерферон алфа-2b.

На клетъчно ниво интерфероните осъществяват функциите си, като се свързват със специфичен рецептор на клетъчната повърхност. Човешкият рецептор за интерферон, изолиран от човешка лимфобластоидна клетъчна линия (Daudi), изглежда е силно асиметричен протеин. Той показва селективност по отношение на човешки интерферони, но не и по отношение на миши интерферони, което говори за видова специфичност. Проучвания с други видове интерферони също показват видова специфичност. Някои видове маймуни обаче – например макак резус, са податливи на фармакодинамична стимулация с човешки интерферон тип 1.

Резултатите от няколко проучвания говорят, че веднъж свързан към клетъчната мембрана, интерферонът отключва поредица от вътреклетъчни събития, които включват индукцията на определени ензими. Смята се, че този процес, поне донякъде, е отговорен за различните клетъчни ефекти на интерфероните, включително инхибирането на вирусната репликация в инфектираните клетки, подтискането на клетъчната пролиферация, имуномодулирането в насока повишаване на фагоцитарната активност на макрофагите и засилването на специфичната цитотоксичност на лимфоцитите спрямо таргетните клетки. Всеки един от тези ефекти може да допринася за терапевтичния ефект на интерфероните.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b проявява антипролиферативен ефект при проучвания както при животински и човешки клетъчни култури, така и при ксенотрансплантация на човешки тумори на животни. *Ин витро* е доказана значителна имуномодулаторна активност.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b инхибира вирусната репликация *ин витро* и *ин vivo*. Макар точният механизъм на противовирусното действие на интерферон алфа-2b да е неизвестен, изглежда, че той променя метаболизма на клетката-гостоприемник. Това води до

инхибиране на вирусната репликация или, в случай на настъпване на репликация, води до неспособност на вирионите да напуснат клетката.

Хроничен хепатит В:

Клиничният опит към момента с пациенти, лекувани в продължение на 4 до 6 месеца с интерферон алфа-2b показва, че лечението може да доведе до изчезване на HBV ДНК от серума. Наблюдавано е и подобрене в чернодробната хистология. При възрастни пациенти, при които е постигнато негативиране на HBeAg и HBV ДНК, се наблюдава значително намаление на заболяемостта и смъртността.

Деца с хроничен активен хепатит В бяха лекувани с интерферон алфа-2b (6 MIU/m² 3 пъти седмично в продължение на 6 месеца). Поради методологичен недостатък, ефикасността на лечението не може да се оцени. Освен това при децата, лекувани с интерферон алфа-2b, се наблюдава забавяне на темпа на растеж, а в някои случаи се развива и депресия.

Хроничен хепатит С:

При възрастни пациенти, лекувани с интерферон в комбинация с рибавирин, траен отговор се постига в 47 %. По-висока ефикасност е отчетена от комбинираното лечение с ПЕГ-интерферон и рибавирин (траен отговор 61 %, постигнат в проучване при нелекувани пациенти, при доза на рибавирин > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Възрастни пациенти: Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин е бил обект на проучване в четири рандомизирани фаза III проучвания при 2 552 нелекувани преди това с интерферон пациенти с хроничен хепатит С. В проучванията е била сравнявана ефикасността на монотерапията с Viraferon с комбинираната терапия с рибавирин. Ефикасността е била преценявана по трайния вирусологичен отговор на шестия месец след края на лечението. Подходящи за включване в проучванията са били пациенти с хроничен хепатит С, потвърден чрез доказване на HCV РНК с полимеразна верижна реакция (PCR) (> 100 копия/ml), чернодробна биопсия, показваща хистологично хроничен хепатит без друга причина за такъв, и повишен серумен АЛАТ.

Viraferon е прилаган в доза 3 MIU 3 пъти седмично под формата на монотерапия или в комбинация с рибавирин. При по-голяма част от пациентите в тези клинични проучвания лечението е продължило една година. Всички пациенти са били проследявани в продължение на 6 месеца след края на лечението за определяне на трайния вирусологичен отговор. Процентите на траен вирусологичен отговор в групите, лекувани в продължение на една година с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин (в две проучвания), са показани в **Таблица 3**.

Комбинираното лечение с Viraferon и рибавирин при нелекувани преди това пациенти с хроничен хепатит С е повишило ефикасността на Viraferon поне два пъти. HCV генотипът и изходният вирусен товар са прогностични фактори, за които е известно, че имат отношение към отговора. Във всички подгрупи комбинираното лечение с Viraferon и рибавирин е с по-висока ефикасност в сравнение с монотерапията с Viraferon. Относителната полза от комбинираната терапия с Viraferon и рибавирин е особено голяма в най-трудно поддаващите се на лечение подгрупи пациенти (инфектираните с генотип 1 и тези с висок вирусен товар) (**Таблица 3**).

В тези проучвания добрият комплайнс е довел до по-добър отговор. Без значение с какъв генотип са били инфектирани, при пациентите на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, получили ≥ 80 % от лекарствата си, траен вирусологичен отговор на шестия месец след едногодишния курс на лечение е постигнат в по-висок процент в сравнение с пациентите, приели < 80 % от лекарствата си (56 % срещу 32 % в проучване C/I98-580).

Таблица 3. Траен вирусологичен отговор при пациенти, лекувани с Viraferon + рибавирин (едногодишен курс) според генотипа и вирусния товар

HCV генотип	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Всички генотипове	16 %	41 %	47 %
Генотип 1	9 %	29 %	33 %
Генотип 1 ≤ 2 милиона копия/ml	25 %	33 %	45 %
Генотип 1 > 2 милиона копия/ml	3 %	27 %	29 %
Генотип 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU 3 пъти седмично)

I/R Viraferon (3 MIU 3 пъти седмично) + рибавирин (1 000/1 200 mg/дневно)

Пациенти с HCV/HIV коинфекция

При пациенти с HIV/HCV коинфекция са проведени две клинични изпитвания. Като цяло в двете изпитвания пациентите, получавали Viraferon плюс рибавирин, са показали по-незадоволителен отговор в сравнение с пациентите, получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b и рибавирин. Отговорът на лечението в двете клинични изпитвания е представен в **Таблица 4**. Изпитване 1 (RIBAVIC; P01017) е рандомизирано многоцентрово изпитване, в което са били включени 412 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмично) плюс рибавирин (800 mg/дневно), или Viraferon (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800 mg/дневно) в продължение на 48 седмици, с период на проследяване 6 месеца. Изпитване 2 (P02080) е рандомизирано едноцентрово клинично изпитване, в което са били включени 95 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или ПЕГ-интерферон алфа-2b (100 или 150 µg/седмично – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло), или Viraferon (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло). Продължителността на терапевтичния курс е била 48 седмици с период на проследяване 6 месеца, с изключение на пациентите, инфектирани с генотипове 2 или 3 и вирусен товар < 800 000 IU/ml (Amplicor), при които терапевтичният курс е бил 24 седмици с период на проследяване 6 месеца.

Таблица 4 Траен вирусологичен отговор според генотипа след лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV/HIV коинфекция

Изпитване 1 ¹				Изпитване 2 ²		
ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмично) + рибавирин (800 mg/дневно)	Viraferon (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800 mg/дневно)	р-стойност ^a		ПЕГ-интерферон алфа-2b (100 или 150 ^c µg/седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/дневно) ^d	Viraferon (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/дневно) ^d	р-стойност ^b

Всички	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Генотип 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Генотип 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = милиона международни единици;

a: p-стойност, изчислена с χ^2 -теста по Cochran-Mantel Haenszel

b: p-стойност, изчислена с χ^2 -теста

c: пациентите с телесно тегло < 75 kg са получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b 100 µg/седмично, а пациентите с телесно тегло ≥ 75 kg са получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b 150 µg/седмично.

d: дозировката на рибавирин е била 800 mg за пациенти с телесно тегло < 60 kg, 1 000 mg за пациенти с телесно тегло 60-75 kg и 1 200 mg за пациенти с телесно тегло > 75 kg.

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

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

Пациенти с рецидив: В две клинични проучвания с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин са били лекувани общо 345 пациенти с рецидив след лечение с интерферон алфа-2b. При тези пациенти добавянето на рибавирин към лечението с Viraferon е повишило до 10 пъти ефикасността на лечението на хроничния хепатит С в сравнение с монотерапията с Viraferon (48,6 % срещу 4,7 %). Това повишаване на ефикасността включва изчезването на HCV РНК от серума (< 100 копия/ml чрез PCR), подобрене на чернодробното възпаление и нормализиране на АЛТ, като изследванията на шестия месец след края на лечението са показали траен отговор.

Данни за дългосрочна ефикасност

1 071 пациенти след предшествашо лечение с не-пегилиран интерферон алфа-2b самостоятелно или в комбинация с рибавирин са били включени в голямо проучване, чиято цел е била да се оцени продължителността на трайния вирусологичен отговор и ефекта от продължителния вирусологичен отговор върху клиничния резултат. При 462 пациенти е било осъществено поне 5-годишно проследяване, като по време на проучването заболяването е рецидивирало само при 12 от общо 492 трайно отговорили пациенти.

Според анализа по Каплан-Майер очакваният траен отговор за период от 5 години за всички пациенти е 97 % с интервал на доверителност (CI) 95 % (95 %, 99 %).

Трайният вирусологичен отговор след лечение на хроничен хепатит С с не-пегилиран интерферон алфа-2b (със или без рибавирин) води до дълготрайно изчистване от вируса, което позволява възстановяване на черния дроб от инфекцията и клинично „оздравяване“ от хроничния вирусен хепатит С. Все пак, това не изключва развитието на чернодробни проблеми при пациенти с оформена чернодробна цироза (включително и развитието на хепатоцелуларен карцином).

Клинични проучвания при деца с хроничен хепатит С:

В две многоцентрови проучвания са били включени деца и юноши на възраст от 3 до 16 години с компенсирани хроничен хепатит С и HCV РНК, доказана чрез RT-PCR (изследвана в централна лаборатория с PCR анализ в реално време, Real Time PCR за научни цели), като са лекувани с Viraferon 3 MIU/m² три пъти седмично и рибавирин 15 mg/kg дневно в продължение на 1 година, с период на проследяване 6 месеца след края на лечението. Общо 118 пациенти са били включени: 57 % момчета, 80 % от кавказката раса, 78 % инфектирани с генотип 1, 64 % ≤ 12-годишна възраст. Основната част от включените пациенти са били с лек до умерено тежък хепатит С. Трайният вирусологичен отговор при деца и юноши е сходен с този при възрастни. Поради липсата на данни при деца с напреднала болест, както и риска от нежелани лекарствени реакции, в тази група пациенти съотношението полза/риск от комбинираното лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b трябва да се оцени внимателно (вж. точки 4.1, 4.4 и 4.8).

Резултатите от проучването са обобщени в Таблица 5.

Таблица 5. Вирусологичен отговор при нелекувани преди това педиатрични пациенти	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 пъти седмично + рибавирин 15 mg/kg/дневно
Общ отговор ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Генотип 1 (n=92)	33 (36 %)*
Генотип 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Брой (%) пациенти

1. Дефиниран като HCV РНК под границата на откриване с RT-PCR за научни цели в края на лечението и по време на периода на проследяване

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на Viraferon беше проучена при здрави доброволци след приложение на еднократна доза от 5 милиона IU/m² или 10 милиона IU подкожно, 5 милиона IU/m² интрамускулно или като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Средните серумни концентрации на интерферон след подкожно и интрамускулно приложение бяха сравними. C_{max} се постигаше три до дванадесет часа след приложение на по-ниската доза и 6 до 8 часа след приложение на по-високата доза. Периодите на полуживот на интерферон бяха съответно два до три часа и шест до седем часа. Серумните му нива бяха под откриваемите стойности съответно 16 и 24 часа след инжектирането. Както при подкожното, така и при интрамускулното приложение, бионаличността беше над 100 %.

След интравенозно приложение пиковите серумни нива (135 до 273 IU/ml) се постигаха в края на инфузията, след което спадаха малко по-бързо, отколкото след подкожно или интрамускулно приложение на лекарствения препарат, като 4 часа след края на инфузията серумните нива спадаха под откриваемите стойности. Периодът на полуживот беше приблизително два часа.

Нивата на интерферон в урината бяха под откриваемите стойности и при трите начина на приложение.

Деца и юноши: Фармакокинетичните свойства при многократно приложение на Viraferon и рибавирин капсули при деца и юноши между 5 и 16-годишна възраст с хроничен хепатит С са обобщени в Таблица 6. Фармакокинетиката на Viraferon и рибавирин (отнесена към дозата) е сходна при възрастни и деца и юноши.

Таблица 6. Средни (%CV) фармакокинетични параметри при многократно приложение на Viraferon и рибавирин капсули при деца и юноши с хроничен хепатит С		
Параметър	Рибавирин 15 mg/kg/дневно, разделен на 2 приема (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 пъти седмично (n = 54)
T _{max} (часове)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Тотален телесен клирънс l/h/kg	0,27 (27)	Не е изследван

*AUC₁₂ (ng.h/ml) за рибавирин; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) за Viraferon

Серумни проби от пациенти, лекувани с Viraferon в мониториран от Schering-Plough клинични проучвания, бяха обработени с интерферон-неутрализиращи фактори. Интерферон-неутрализиращите фактори представлява антитела, които неутрализират противовирусната активност на интерферона. Клиничната честота на развитие на неутрализиращи фактори при раково болни пациенти на системно лечение е 2,9 %, а при пациенти с хроничен хепатит С е 6,2 %. В почти всички случаи титърът им нисък и обикновено не се свързва с липса на отговор или други автоимунни феномени. При пациенти с хепатит не беше отбелязана липса на отговор в резултат на наличието им – очевидно поради ниския титър.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Макар да се смята, че интерфероните са видово специфични, при животни са провеждани проучвания за токсичност. Инжектирането на човешки рекомбинантен интерферон алфа-2b в продължение на до 3 месеца не е показало токсичност при мишки, плъхове и зайци. Ежедневното инжектиране на 20 милиона IU/kg интерферон на макаци циномоглус не доведе до развитие на забележими прояви на токсичност. Прояви на токсичност бяха наблюдавани при маймуни, инжектирани със 100 милиона IU/kg/дневно в продължение на три месеца.

При проучвания на интерферон върху не-човекоподобни примати са наблюдавани нарушения на менструалния цикъл (вж. точка 4.4).

Изследванията за репродуктивна токсичност при животни показват, че рекомбинантният интерферон алфа-2b няма тератогенен ефект при плъхове и зайци, нито оказва влияние върху бременността, развитието на плода и репродуктивния капацитет на поколението на изследваните плъхове. Интерферон алфа-2b повишава честотата на абортите при *Macaca mulatta* (макак резус) при 90 и 180 пъти по-високи дози от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m². Аборти са наблюдавани във всички групи (7,5 милиона, 15 милиона и 30 милиона IU/kg), като са били статистически по-чести в сравнение с контролите в групите на средни и високи дози (съответстващи на дози 90 и 180 пъти по-високи от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m²). Известно е, че приложението на високи дози от други форми на интерферон алфа и интерферон бета при макак резус води ановулация и повишена честота на абортите.

При изследванията за мутагенен потенциал на интерферон алфа-2b не е установен такъв.

Не са правени изследвания при млади животни за определяне на въздействието на лечението с интерферон алфа-2b върху растежа, развитието, половото съзряване и поведенческите реакции (Вж. точка 4.4 и кратка характеристика на Rebetol, ако Viraferon следва да се прилага в комбинация с рибавирин).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат, безводен,
Натриев дихидроген фосфат монохидрат,
Динатриев едетат,
Натриев хлорид,
m-крезол,
Полисорбат 80,
Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години

След първото отваряне на контейнера: препаратът остава химически и физически стабилен в продължение на 28 дни, ако се съхранява при температура от 2 °C до 8°C.

От микробиологична гледна точка, след като се отвори, препаратът може да се съхранява максимум 28 дни при температура от 2°C до 8°C. Спазването на други срокове и условия на съхранение е на отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (от 2°C до 8°C).

Да не се замразява.

В рамките на срока на годност, с цел транспортиране, разтворът може да се съхранява при температура 25°C или по-ниска в продължение на максимум седем дни преди употребата му. Във всеки един момент по време на този период разтворът на Viraferon може да бъде върнат в хладилника. Ако не бъде използван през този седемдневен период, не може да бъде върнат за съхранение в хладилник и трябва да бъде изхвърлен.

6.5 Данни за опаковката

2,5 ml разтвор (съответстващи на 25 MIU) във флакон (тип I, стъклен), с гумена запушалка (халобутилова) и обкатка (алуминиева) с капачка (полипропиленова).

Опаковки от 1, 6 или 12 флакона

или

2,5 ml разтвор (съответстващ на 25 MIU) във флакон (тип I, стъклен), с гумена запушалка (халобутилова) и обкатка (алуминиева) с капачка (полипропиленова)

с 6 спринцовки, 6 инжекционни игли и 12 марли за почистване.

Опаковка от 1 флакон.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Не всички препарати Viraferon (поради различната доза интерферон алфа-2b и различната му концентрация) са подходящи за всички показания. Моля, уверете се, че сте избрали подходящия препарат.

Инжекционният разтвор Viraferon може да бъде инжектиран веднага след изтегляне със стерилна спринцовка на необходимата доза от флакона.

Както с всички лекарствени продукти за парентерално приложение, преди да инжектирате продукта, огледайте дали разтворът не съдържа частици или не е мътен. Разтворът трябва да е бистър и безцветен.

Подробни инструкции за подкожното инжектиране на продукта са дадени в листовката за пациента (вж. „Как да си инжектирате Viraferon”).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/128/025
EU/1/99/128/026
EU/1/99/128/027
EU/1/99/128/028

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 9 март 2000 г.
Дата на последно подновяване: 23 май 2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viraferon 18 милиона IU инжекционен разтвор в многодозова писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един патрон от 1,2 ml съдържа 18 милиона IU рекомбинантен интерферон алфа-2b (*interferon alfa-2b*), получен от *E. coli* по рекомбинантна ДНК технология.

Един милилитър съдържа 15 милиона IU интерферон алфа-2b (*interferon alfa-2b*).

Писалката е предназначена за инжектиране на съдържащите се в нея 18 милиона IU Viraferon на отделни дози от 1,5 до 6 милиона IU.

Писалката е предназначена за инжектиране на максимум 12 дози от по 1,5 милиона IU в рамките на не повече от 4 седмици.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Разтворът е бистър и безцветен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хроничен хепатит В: Лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит В, свързан с данни за хепатит В вирусна репликация (наличие на HBV ДНК и HBeAg), повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ) и хистологично доказано чернодробно възпаление и/или фиброза.

Хроничен хепатит С:

Възрастни пациенти:

Viraferon е показан за лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит С с повишени трансаминази, без данни за чернодробна декомпенсация, в чийто серум се открива HCV РНК или анти-HCV (вж. точка 4.4).

Най-удачният начин за приложение на Viraferon при това показание е в комбинация с рибавирин.

Деца и юноши:

Viraferon е предназначен за приложение в комбинация с рибавирин за лечение на деца и юноши над 3-годишна възраст с хроничен хепатит С, нелекувани преди това, без чернодробна декомпенсация, в чийто серум се открива HCV РНК. Решението за започване на лечение трябва да се взема за всеки случай поотделно, като в съображение се взимат данните за прогресия на болестта като чернодробно възпаление и фиброза, както и прогностичните фактори за отговор на лечението, HCV генотип и вирусен товар. Очакваната полза от лечението трябва да се съпостави с данните за безопасността, получени при клинични проучвания при деца (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва от лекар с опит в лечението на съответното заболяване.

Многодозовата писалка е предназначена за ползване само от един пациент.

Не всички препарати Viraferon (поради различната доза интерферон алфа-2b и различната му концентрация) са подходящи за всички показания. Моля, уверете се, че сте избрали подходящия препарат.

Ако по време на лечението с Viraferon се развият нежелани лекарствени реакции, без значение от показанието за лечение, коригирайте дозата или временно спрете лечението до отзвучаване на нежеланите реакции. Ако след възстановяване на лечението в подходяща доза проявите на непоносимост започнат да персистират или рецидивират, или ако болестта показва белези на прогресия, лечението с Viraferon трябва да се прекрати. По преценка на лекаря, пациентът може сам да си инжектира лекарството при лечение в поддържащи дози, прилагани подкожно.

Хроничен хепатит В: Препоръчителната доза е от 5 до 10 милиона IU, приложени подкожно три пъти седмично (през ден) в продължение на 4 до 6 месеца.

Прилаганата доза трябва да се намали наполовина, ако се развият хематологични отклонения (левкоцити $< 1\,500/\text{mm}^3$, гранулоцити $< 1\,000/\text{mm}^3$, тромбоцити $< 100\,000/\text{mm}^3$). В случай на развитие на тежка левкопения ($< 1\,200/\text{mm}^3$), тежка неутропения ($< 750/\text{mm}^3$) или тежка тромбоцитопения ($< 70\,000/\text{mm}^3$), лечението трябва да се спре.

При всички пациенти, при които след 3 до 4 месеца лечение (в максималната толерирана доза) не се установи понижение на серумните нива на HBV ДНК, лечението с Viraferon трябва да се спре.

Хроничен хепатит С: При възрастни пациенти Viraferon се прилага подкожно в доза 3 милиона IU три пъти седмично (през ден), без значение дали се прилага като монотерапия или в комбинация с рибавирин.

Деца над 3 години и юноши: Интерферон алфа-2b се прилага подкожно в доза $3\text{ MIU}/\text{m}^2$ три пъти седмично (през ден) в комбинация с рибавирин капсули или перорален разтвор, два пъти дневно (сутрин и вечер) с храна.

(За дозировката на рибавирин капсули и препоръките за корекция на дозата при комбинираната терапия виж КХП на рибавирин капсули. За деца, чието телесно тегло е $< 47\text{ kg}$ или които не могат да преглъщат капсулите, виж КХП на рибавирин перорален разтвор).

Пациенти с рецидив (възрастни):

Viraferon се прилага в комбинация с рибавирин.

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 6-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с Viraferon в комбинация с рибавирин да бъде 6 месеца.

Нелекувани пациенти:

Възрастни: Ефикасността на Viraferon се повишава, когато се прилага в комбинация с рибавирин. Viraferon трябва да се прилага като монотерапия основно в случаи на непоносимост или наличие на противопоказания за лечение с рибавирин.

Viraferon в комбинация с рибавирин:

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 12-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с Viraferon в комбинация с рибавирин да бъде поне 6 месеца.

При пациенти, негативни за HCV РНК на шестия месец, заразени с HCV генотип 1 (определен преди започване на лечението) и с висок вирусен товар преди започване на лечението, то трябва да продължи още 6 месеца (т.е. до обща продължителност 12 месеца).

В съображение при преценката за продължаване на терапията до общо 12 месеца трябва да се взимат и други неблагоприятни прогностични фактори (възраст > 40 години, мъжки пол, мостова фиброза).

По време на клиничните проучвания при пациентите, при които не беше постигнат вирусологичен отговор след 6-месечно лечение (HCV РНК под долната граница на откриване), не се постигаше и траен вирусологичен отговор (HCV РНК под долната граница на откриване шест месеца след края на лечението).

Монотерапия с Viraferon:

Оптималната продължителност на монотерапията с Viraferon не е установена с точност, но се препоръчва лечението да продължава между 12 и 18 месеца.

Препоръчва се поне 3- до 4-месечна продължителност на монотерапията с Viraferon, след което да се изследва HCV РНК. При пациентите, в серума на които не се открива HCV РНК, лечението трябва да се продължи.

Деца и юноши: Ефикасността и безопасността на Viraferon в комбинация с рибавирин са проучени при деца и юноши, нелекувани преди това за хроничен хепатит С.

Генотип 1: Препоръчителната продължителност на лечението е една година. При пациенти, при които на дванадесетата седмица не е постигнат вирусологичен отговор, е малко вероятно да се постигне траен вирусологичен отговор (негативна прогностична стойност 96 %). Вирусологичният отговор се дефинира като неоткриваема HCV РНК на дванадесетата седмица. При тези пациенти лечението трябва да се прекрати.

Генотип 2/3: Препоръчителната продължителност на лечението е 24 седмици.

Вирусологичният отговор след едногодишно лечение и шестмесечно проследяване беше 36 % за генотип 1 и 81 % за генотип 2/3/4.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.
- Анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, напр. неовладяна застойна сърдечна недостатъчност, пресен инфаркт на миокарда, тежка аритмия.
- Тежко нарушение на бъбречната или чернодробната функция, включително и такова, предизвикано от метастази.
- Епилепсия и/или нарушени функции на централната нервна система (ЦНС) (вж. точка 4.4).
- Хроничен хепатит с декомпенсирала чернодробна цироза.
- Хроничен хепатит при пациенти, които са или са били на лечение с имunosупресори с изключение на пациентите, при които е спряно краткосрочно лечение с кортикостероиди.
- Автоимунен хепатит или анамнеза за автоимунно заболяване, имunosупресирани пациенти след трансплантация.
- Предшестващо заболяване на щитовидната жлеза, което не може да бъде овладяно със стандартно лечение.

Деца и юноши:

- Анамнеза за тежко психично заболяване, особено за тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство.

Комбинирано лечение с рибавирин: Ако ще се провежда комбинирано лечение с интерферон алфа-2b и рибавирин при пациент с хроничен хепатит С, направете справка и с КХП на рибавирин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За всички пациенти:

Психични нарушения и нарушения от страна на централната нервна система (ЦНС): Тежки нежелани реакции от страна на ЦНС, в частност депресия, суицидни мисли и опити за самоубийство, са наблюдавани при някои пациенти по време на лечение с Viraferon, както и по време на шестмесечния период на проследяване след края на лечението. Съобщенията за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на шестмесечния период на проследяване са по-чести при деца и юноши, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, в сравнение с тези при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастни, при деца и юноши се срещат и други психични нежелани реакции (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност). Другите наблюдавани нежелани реакции от страна на ЦНС като агресивно поведение (понякога насочено към други хора), объркване и нарушение на съзнанието, са били наблюдавани при лечение с алфа интерферони. Пациентите трябва да бъдат следени стриктно за признаци и симптоми на психични нарушения. Ако се развият подобни симптоми, лекуващият лекар трябва да има предвид, че те могат да станат сериозни и трябва да се обсъди необходимостта от подходящо лечение. Ако психичните нарушения персистират или се влошават, или ако пациентът развие суицидни мисли, се препоръчва лечението с Viraferon да се спре, а пациентът да остане под строг контрол, като при нужда се започне подходящо психиатрично лечение.

Пациенти със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова:

Ако при възрастен пациент със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова се прецени, че се налага лечение с интерферон алфа-2b, то трябва да се започне само след подходящо индивидуализирано уточняване и лечение на психичното заболяване. Употребата на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3).

При лечение с Viraferon рядко са наблюдавани остри реакции на свръхчувствителност към интерферон алфа-2b (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия). Ако се развие подобна реакция, приложението на Viraferon трябва да се спре и да се започне подходящо лечение. Преходните обриви не налагат спиране на лечението.

Умерено тежките и тежките нежелани реакции могат да налагат корекция на дозата при конкретния пациент, или, в някои случаи, прекратяване на лечението с Viraferon. Всички пациенти, които в хода на лечението с Viraferon развият нарушения на чернодробната функция, трябва да бъдат поставени под стриктен контрол и, ако признаците и симптомите прогресират, лечението трябва да се спре.

По време на лечението с Viraferon или до два дни след края му може да се развие хипотония, която да налага поддържащо лечение.

Пациентите на лечение с Viraferon трябва да приемат достатъчно течности, понеже са наблюдавани случаи на хипотония поради дехидратация. В някои случаи може да са необходими венозни вливания.

Повишената температура може да бъде свързана с грипозния синдром, за какъвто се съобщава често по време на лечението с интерферон, но трябва да се изключат и други причини за персистираща висока температура.

Viraferon трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с инвалидизиращи заболявания, например при болни с анамнеза за белодробни заболявания (като хронична обструктивна белодробна болест) или захарен диабет със склонност към кетоацидоза. С

повишено внимание трябва да се прилага и при пациенти с нарушения на коагулацията (напр. тромбофлебит, белодробна тромбоемболия) или тежка миелосупресия.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с Viraferon, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.5). При всеки пациент, при когото се развият повишена температура, кашлица, диспнея или други симптоми от страна на дихателната система, трябва да се направи рентгенография на гръден кош. Ако на рентгенографията се виждат белодробни инфилтрати или ако има данни за нарушения в белодробната функция, пациентът трябва да бъде проследяван стриктно и, ако е необходимо, лечението с интерферон алфа трябва да бъде спряно. Макар подобни съобщения да са по-чести при пациенти с хроничен хепатит С, такива има и при пациенти с онкологични заболявания, лекувани с интерферон алфа. Навременното спиране на лечението с интерферон алфа и лечението с кортикостероиди изглежда водят до бързо отзвучаване на нежеланите реакции от страна на дихателната система.

Има редки съобщения за нежелани реакции от страна на очите (вж. точка 4.8), включително кръвоизлив в ретината, оток на ретината и оклузия на централната ретинна артерия или венозна оклузия след лечение с интерферон алфа. При всички пациенти преди лечението трябва да се прави очен преглед. При всеки пациент, който в хода на лечението с Viraferon съобщи за промяна на зрителната острота или зрителното поле, както и за други симптоми от страна на очите, трябва да се направи обстоен очен преглед. Особено при пациентите със заболявания, които могат да доведат до развитие на ретинопатия, например захарен диабет или хипертония, се препоръчват редовни очни прегледи по време на лечението с Viraferon. При пациенти, при които се развият заболявания на очите, или се влошат съществуващи такива, трябва да се обсъди спиране на лечението с Viraferon.

При някои пациенти, обикновено в напреднала възраст и лекувани с високи дози, са наблюдавани сопор и кома, включително и с енцефалопатия. Тези нежелани реакции обикновено са обратими, но при някои пациенти възстановяването е продължило до три седмици. Макар и много рядко, при лечение с високи дози Viraferon са наблюдавани гърчове.

Възрастните пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или аритмии, при които е необходимо лечение с Viraferon, трябва да са под строг контрол. Препоръчва се при пациентите с предшестващо сърдечно заболяване и/или рак в напреднал стадий, преди започване на лечението и в хода на лечението да се прави ЕКГ. Аритмиите (главно суправентрикуларните) обикновено се повлияват от стандартна терапия, но може да налагат спиране на лечението с Viraferon. Няма данни за деца и юноши с анамнеза за сърдечни заболявания.

Наблюдавани са хипертриглицеридемия и влошаване на съществуваща хипертриглицеридемия. Поради тази причина се препоръчва контрол на нивата на липидите.

Поради съобщенията за обостряне на съпътстващи псориазис и саркоидоза в резултат на лечението с алфа интерферон, приложението на Viraferon при пациенти с псориазис или саркоидоза се препоръчва само тогава, когато потенциалната полза надвишава потенциалния риск.

Предварителните данни показват, че лечението с интерферон алфа може да е свързано с повишена честота на отхвърляне на трансплантиран бъбрек. Има съобщения и за отхвърляне на трансплантиран черен дроб.

Има съобщения за поява на автоантитела и развитие на автоимунни заболявания по време на лечение с интерферон алфа. Пациентите, предразположени към развитие на автоимунни заболявания, може да са с повишен риск. Пациентите с признаци или симптоми, характерни за

автоимунни заболявания, трябва да бъдат внимателно преценени, а съотношението полза/риск от продължаване на лечението с интерферон – преразгледано (вж. също точка 4.4 Монотерапия при хроничен хепатит С (отклонения от страна на щитовидната жлеза) и точка 4.8). При пациенти с хроничен хепатит С, лекувани с интерферон, има съобщения за случаи на синдром на Vogt-Коуанаги-Harada (VKH). Синдромът представлява грануломатозно възпалително заболяване, което засяга очите, слуховия апарат, менингите и кожата. При съмнение за синдром на VKH, антивирусното лечение трябва да бъде преустановено и да се назначи кортикостероидна терапия (вж. точка 4.8).

При пациенти с хроничен хепатит С, при които се установи удължаване на показателите за кръвосъсирване, лечението с Viraferon трябва да се спре, защото това може да е белег на чернодробна декомпенсация.

Хроничен хепатит С:

Комбинирана терапия с рибавирин: Ако при пациенти с хроничен хепатит С предстои комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин, консултирайте се и с КХП на рибавирин.

Преди включването в проучванията за хроничен хепатит С на всички пациенти е правена чернодробна биопсия, но в определени случаи (напр. пациенти с генотип 2 и 3) е възможно започване на лечение и без хистологично потвърждение. Консултирайте се с утвърдените към момента препоръки дали преди започване на лечението е необходимо да се прави чернодробна биопсия.

Монотерапия: Макар и рядко, при възрастни пациенти, лекувани с Viraferon за хроничен хепатит С, се развиват нарушения на функцията на щитовидната жлеза – както хипотиреоидизъм, така и хипертиреоидизъм. В клиничните проучвания на лечение с Viraferon общо 2,8 % от пациентите са развили нарушения на функцията на щитовидната жлеза. Тези нарушения са се поддавали на контрол чрез стандартна терапия. Механизмът, по който Viraferon променя тиреоидния статус, все още не е известен. Преди започване на лечение на хроничен хепатит С с Viraferon трябва да се изследва нивото на тиреостимулиращия хормон (TSH). При установяването на каквото и да е нарушение на функцията на щитовидната жлеза, то трябва да се лекува чрез стандартна терапия. Лечението с Viraferon може да се започне, ако нивото на TSH може да поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Ако по време на лечението с Viraferon при някой пациент се развият симптоми, характерни за нарушена функция на щитовидната жлеза, изследвайте нивото на TSH. Ако се установи нарушена функция на щитовидната жлеза, лечението с Viraferon може да се продължи само ако TSH може да се поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Спирането на лечението с Viraferon не води до възстановяване на нормалното функциониране на щитовидната жлеза (вж. също Деца и юноши, контрол на функцията на щитовидната жлеза).

Допълнителен контрол при деца и юноши

Контрол на функцията на щитовидната жлеза: При приблизително 12 % от децата, лекувани с интерферон алфа-2b и рибавирин, е установено повишаване на TSH. При други 4 % е установено преходното му понижаване под долната граница на нормата. Преди започване на лечението с Viraferon трябва да се изследва TSH и, ако се установи отклонение, трябва да се започне стандартна терапия. Лечението с Viraferon може да се започне, ако с помощта на лекарства е възможно поддържането на TSH в границите на нормата. По време на лечението с интерферон алфа-2b и рибавирин са наблюдавани отклонения във функциите на щитовидната жлеза. Ако се установят такива, трябва да се направи пълно изследване на тиреоидния статус на пациента и да се започне съответното лечение. Децата и юношите трябва да се проследяват на всеки 3 месеца за белези на щитовидна патология (напр. чрез TSH).

Растеж и развитие: По време на едногодишния курс на лечение е наблюдавано изоставане в темпа на растеж (средно с 9 %) и изоставане в темпа на наддаване на тегло (средно с 13 %). По време на 6-месечния период на проследяване е наблюдавано възстановяване на темповете. Въпреки това, въз основа на данните от продължителен период на проследяване, при 12 от

84-те деца (14 %) е установено изоставане с > 15 % на темпа на растеж, като при 5 от децата (6 %) изоставането е било > 30 %, макар да са били без лечение повече от 1 година. Освен това, предклиничните данни за токсичност при юноши показват леко, дозо-зависимо забавяне на темпа на растеж при новородени плъхове, при които е прилаган рибавирин (вж. точка 5.3). Следователно съотношението риск/полза от съвместното приложение на интерферон алфа-2b и рибавирин при малки деца трябва да се прецени внимателно преди започване на лечение. Лекарите се съветват да следят растежа на деца, които са на лечение с рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b. Няма данни за дългосрочните ефекти по отношение на растежа, развитието и на половото съзряване.

HCV/HIV коинфекция: При пациенти, които са коинфектирани с HIV и са на високоактивна антиретровирусна терапия (HAART), може да е повишен рискът от развитие на лактацидоза. При добавяне на Viraferon и рибавирин към HAART трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. КХП на рибавирин). При пациентите, лекувани с Viraferon и рибавирин, които освен това приемат и зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия. При пациенти с коинфекция с цирроза в напреднал стадий, които са на HAART, може да е повишен рискът от чернодробна декомпенсация и смърт. Допълнителното лечение с алфа интерферони самостоятелно или в комбинация с рибавирин може да повиши риска при тази група пациенти.

Нарушения на зъбите и венците: При пациенти на комбинирана терапия с Viraferon и рибавирин има данни за нарушения от страна на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. Освен това сухотата в устата може да доведе до увреждане на зъбите и лигавицата на устната кухина в хода на продължителното комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин. Пациентите трябва да мият зъбите си два пъти дневно и редовно да ходят на стоматологичен преглед. В допълнение някои пациенти могат да имат повръщане. При проява на подобна реакция, трябва да бъдат посъветвани добре да изплакват устата си след повръщане.

Лабораторни изследвания:

Преди започване на лечението с Viraferon при всички пациенти трябва да се направят стандартните хематологични и биохимични изследвания (пълна кръвна картина с диференциално броене, тромбоцитен брой, електролити, чернодробни ензими, общ белтък, серумен билирубин и креатинин).

По време на лечението на хепатит В и С се препоръчва да се правят изследвания на 1, 2, 4, 8, 12 и 16 седмица, след което веднъж месечно до края на лечението.

При рязко повишаване на АЛАТ по време на лечението до стойности 2 или повече пъти над изходните, лечението с Viraferon може да се продължи, освен ако не се развият белези и симптоми на чернодробна недостатъчност. Докато АЛАТ остава повишен, на всеки две седмици трябва да се изследват АЛАТ, протромбиново време, алкална фосфатаза, албумин и билирубин.

Ефект върху фертилитета: Интерферонът може да наруши фертилитета (вж. точка 4.6 и точка 5.3).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

По време на лечение с Viraferon с повишено внимание трябва да се прилагат опиоидните, сънотворните и седативните препарати.

Няма подробни проучвания за взаимодействията между Viraferon и други лекарствени продукти. При едновременно приложение на Viraferon и миелосупресивни препарати трябва да се подхожда с повишено внимание.

Интерфероните могат да окажат влияние върху окислителните метаболитни процеси. Това трябва да се има предвид при съвместно приложение на лекарствени продукти, които се метаболизират по този път като например ксантиновите производни теофилин и аминофилин.

При лечение с ксантинови производни трябва да се следят серумните нива на теофилина и при нужда дозата му да се коригира.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с Viraferon, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

(Ако Viraferon се прилага съвместно с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, консултирайте се с КХП на рибавирин).

4.6 Бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението. Viraferon трябва да бъде прилаган с повишено внимание при фертилни мъже. При жени, лекувани с човешки левкоцитен интерферон, има съобщения за понижени серумни нива на естрадиол и прогестерон.

Няма достатъчно данни за употребата на интерферон алфа-2b при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Viraferon може да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Не е известно дали компонентите на този лекарствен продукт се излъчват в майчиното мляко. Поради потенциалния риск от нежелани реакции при кърмачета, преди започване на лечението кърменето трябва да се спре.

Комбинирана терапия с рибавирин: Рибавирин причинява тежки малформации на новороденото, ако се приема по време на бременност. Рибавирин е противопоказан по време на бременност. Жени, които са на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, както и партньорките на мъже, които са на такова лечение, трябва да взимат всички възможни мерки за предотвратяване на забременяване. Жените с детероден потенциал и техните партньори трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 4 месеца след лечението. Пациентите мъже и техните партньорки трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 7 месеца след лечението (вж. КХП на рибавирин).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

На пациентите трябва да се съобщи, че по време на лечението с Viraferon може да се почувстват отпаднали, сънени или объркани, поради което се препоръчва да избягват шофирането и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При приложение на Viraferon в комбинация с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, се консултирайте с КХП на рибавирин за дължащите се на рибавирин нежелани лекарствени реакции.

В клиничните проучвания, проведени при широк спектър от показания и дози (от 6 MIU/m²/седмично за косматоклетъчна левкемия до 100 MIU/m²/седмично за меланом), нежеланите лекарствени реакции, за които има най-много съобщения, са били фебрилитет, отпадналост, главоболие и миалгии. Фебрилитет и отпадналост са наблюдавани често до 72 часа след прекъсване или спиране на лечението.

В клинични проучвания, проведени при популация с хепатит С, пациентите са били лекувани с монотерапия с Viraferon или с Viraferon в комбинация с рибавирин в продължение на една година. Всички пациенти в тези проучвания са получавали 3 MIU Viraferon три пъти седмично. В **Таблица 1** са представени по честота съобщенията за нежелани реакции (свързани с лечението), наблюдавани в клинични проучвания при нелекувани преди това пациенти, подложени на терапия за период от една година. В общия случай нежеланите реакции са били леки до умерено тежки. Нежеланите реакции, представени в **Таблица 1**, се базират на опита от клинични проучвания и пост-маркетинговите наблюдения. В рамките на системно-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); редки ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); много редки ($< 1/1000$); и с неизвестна честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания или при постмаркетингово наблюдение на пациенти, лекувани с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести: Редки:	Фарингити*, вирусни инфекции* Бронхити, синусити, херпес симплекс (резистентен), ринити Пневмония ^s
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Левкопения Тромбоцитопения, лимфаденопатия, лимфопения Апластична анемия Аплазия на червения кръвен ред, идиопатична тромбоцитопенична пурпура, тромботична тромбоцитопенична пурпура
Нарушения на имунната система^s Много редки: С неизвестна честота:	Саркоидоза, екзацербация на саркоидоза Системен лупус еритематозес, васкулити, ревматоиден артрит (новопоявил се или влошаване на вече съществуващ), синдром на Vogt-Koyanagi-Harada, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария, бронхоспазм, анафилаксия ^s
Нарушения на ендокринната система Чести: Много редки:	Хипотиреоидизъм ^s , хипертиреоидизъм ^s Диабет, влошаване на съществуващ диабет
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести: Много редки:	Анорексия Хипокалциемия, дехидратация, хиперурикемия, жажда Хипергликемия, хипертриглицеридемия ^s , повишен апетит
Психични нарушения^s Много чести: Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Депресия, безсъние, безпокойство, емоционална лабилност*, тревога, нервност Объркване, нарушения на съня, понижено либидо Суицидни мисли Самоубийство, опити за самоубийство, агресивно поведение (понякога насочено към околните), психоза, включително халюцинации Промяна в психическото състояние ^s

Нарушения на нервната система[§] Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Виене на свят, главоболие, нарушения на концентрацията, сухота в устата Тремор, парестезии, хипоестезия, мигрена, флъш, сомнолентност, променен вкус Мозъчен кръвоизлив, мозъчно-съдова исхемия, гърчове, нарушено съзнание, енцефалопатия, невропатия, полиневропатия Мононевропатии, кома [§]
Нарушения на очите Много чести: Чести: Редки:	Замъглено виждане Конюнктивит, нарушения на зрението, нарушения на слъзните жлези, болка в очите Кръвоизливи в ретината [§] , ретинопатии (включително оток на макулата), ретинална артериална или венозна оклузия [§] , неврит на зрителен нерв, оток на папилата, намалена зрителна острота или намалено зрително поле, дегенерация на ретината [§]
Нарушения на ухото и лабиринта Чести: Много редки:	Вертиго, тинитус Загуба на слух, нарушение на слуха
Сърдечни нарушения Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Палпитации, тахикардия Кардиомиопатия Инфаркт на миокарда, миокардна исхемия Аритмия
Съдови нарушения Чести: Много редки:	Хипертония Периферни исхемии, хипотония [§]
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Много чести: Чести: Много редки:	Диспнея*, кашлица* Епистаксис, нарушения на дишането, назална конгестия, ринорея, суха кашлица Белодробни инфилтрати [§] , пневмонити [§]
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Гадене/повръщане, болка в корема, диария, стоматит, диспепсия Улцерозен стоматит, болка в дясно подребрие, глосит, гингивит, констипация, кашави изпражнения Панкреатит, исхемичен колит, улцерозен колит, кървене от венците Нарушения от страна на периодонциума БДУ, нарушения от страна на зъбите БДУ [§]
Хепато-билиарни нарушения Чести: Много редки:	Хепатомегалия Хепатотоксичност, (включително и с летален изход)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Алоpecia, пруритус*, суха кожа*, обриви*, повишено потене Псориазис (новопоявил се или влошаване на съществуващ) [§] , макуло-папулозен обрив, еритематозен обрив, екзема, еритем, нарушения на кожата Синдром на Stevens Johnson, токсична епидермална

	некролиза, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Миалгия, артралгия, мускулно-скелетни болки Артрити Рабдомиолиза, миозит, крампи на краката, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести: Много редки:	Повишена честота на уриниране Бъбречна недостатъчност, нефрозен синдром
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	Аменорея, болки в гърдите, дисменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести: Много редки:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране*, отпадналост, втрисане, фебрилитет [§] , грипозни симптоми [§] , астения, раздразнителност, болка в гръдния кош, неразположение Болка на мястото на инжектиране Некроза на мястото на инжектиране, отоци по лицето
Изследвания Много чести:	Понижение на теллото

* Тези реакции са били чести само при монотерапия с Viraferon

§ Вижте точка 4.4

За тези нежелани реакции също се съобщава и при монотерапия с Viraferon.

Сърдечносъдовите (СС) нежелани реакции, в частност аритмиите, изглежда са свързани най-вече с предшествващи сърдечносъдови заболявания и предшествваща терапия с кардиотоксични препарати (вж. точка 4.4). Има редки съобщения за кардиомиопатия без данни за предшествващо сърдечно заболяване, която може да е обратима след спиране на лечението с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

При лечение с интерферон алфа има съобщения за голям брой автоимунни и имунно-медирирани нарушения, включително нарушения на функцията на щитовидната жлеза, системен лупус еритематодес, ревматоиден артрит (нов или влошаване на съществуващ), идиопатична и тромботична тромбоцитопенична пурпура, васкулити, невропатии, включително мононевропатии (вж. точка 4.4).

Най-честите клинично значими отклонения на лабораторните изследвания, проявяващи се при дози над 10 милиона IU дневно, включват понижаване на гранулоцитния и левкоцитния брой; понижаване на хемоглобина и тромбоцитите; повишаване на алкалната фосфатаза, LDH, серумния креатинин и серумния уреа азот. При някои пациенти, които не са били болни от хепатит, е установено повишаване на стойностите на АЛАТ/АСАТ (СГПТ/СГОТ); такова е наблюдавано и при някои пациенти с хроничен хепатит В, като това повишаване е съвпадало с изчезването на вирусната ДНК.

Педиатрична популация

Деца и юноши – хроничен хепатит С

При клинично проучване за лечение на 118 деца и юноши на възраст от 3 до 16 години, при 6 % се е наложило прекратяване на терапията поради нежелани реакции. Най-общо, профилът на

нежеланите реакции в ограничената популация деца, която беше проучена, беше сходен с този при възрастни, макар да съществува и специфичен за деца проблем – по време на лечението е наблюдавано инхибиране на растежа, изразено в намаление на ръста (средно понижение на темпа на растеж с 9 %) и на теглото (средно понижение на темпа на наддаване на тегло с 13 %) (вж. точка 4.4). Освен това при деца има по-чести съобщения за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на 6-месечния период на проследяване, отколкото при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастните, при децата и юношите също са наблюдавани и други психични нарушения (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност) (вж. точка 4.4). В допълнение при деца и юноши по-често, отколкото при възрастни, са наблюдавани нарушения на мястото на инжектиране, фебрилитет, анорексия, повръщане и емоционална лабилност. Корекция на дозата е била необходима при 30 % от пациентите, най-често заради анемия и неутропения.

Нежеланите реакции, изброени в **Таблица 2**, са въз основа на опита от клинични проучвания при педиатрични популации.

В рамките на системо-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$) и чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2. Нежелани реакции, за които има много чести и чести съобщения при клинични проучвания при педиатрични пациенти Много чести ($\geq 1/10$) - Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести:	Вирусна инфекция, фарингит Гъбична инфекция, бактериална инфекция, белодробна инфекция, среден отит, зъбен абсцес, херпес симплекс, инфекция на пикочните пътища, вагинит, гастроентерит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи) Чести:	Неоплазми (неопределени)
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести:	Анемия, неутропения Тромбоцитопения, лимфаденопатия
Нарушения на ендокринната система Много чести: Чести:	Хипотиреоидизъм [§] Хипертиреоидизъм [§] , вирилизъм
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести:	Анорексия Хипертриглицеридемия [§] , хиперурикемия, повишен апетит
Психични нарушения[§] Много чести: Чести:	Депресия, емоционална лабилност, безсъние Суицидни мисли, агресивни реакции, объркване, поведенчески разстройства, възбуда, сомнамбулизъм, безпокойство, нервност, нарушения на съня, ярки сънища, апатия
Нарушения на нервната	

система[§] Много чести: Чести:	Главоболие, замайване Хиперкинезия, тремор, дисфония, парестези, хипоестезия, хиперестезия, нарушена концентрация, сомнолентност
Нарушения на очите Чести:	Конюнктивит, болка в очите, абнормно зрение, нарушение на слъзните жлези
Съдови нарушения Чести:	Болест на Raynaud, флъш, бледност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Чести:	Диспнея, тахипнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, назално дразнене, ринорея, кихане
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести:	Диария, повръщане, гадене, болка в корема Язви в устата, улцерозен стоматит, стоматит, болка в дясно подребрне, диспепсия, глосит, гастроезофагеален рефлукс, ректално нарушение, стомашно-чревно нарушение, констипация, кашави изпражнения, зъбобол, нарушение на зъбите
Хепато-билиарни нарушения Чести:	Нарушения на чернодробната функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести:	Алоpecia, обрив Реакции на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, екзема, акне, нарушения на кожата, нарушения на ноктите, обезцветяване на кожата, пруритус, суха кожа, еритем, хематоми, повишено потене
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан Много чести:	Артралгия, миалгия, мускулно-скелетни болки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести:	Енуреза, микционни нарушения, инконтиненция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	<u>Момичета</u> : аменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения <u>Момчета</u> : болка в тестисите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести:	 Възпаление на мястото на инжектиране, реакции на мястото на инжектиране, умора, тръпки, фебрилитет [§] , грипозни симптоми [§] , неразположение, раздразнителност Болка в гръдния кош, астения, едем, болка в мястото на инжектиране
Изследвания Много чести:	Забавяне на темпа на растеж (изоставане на ръст и/или тегло спрямо възрастта) [§]

Наранявания и отравяния	
Чести:	Кожни лацерации

§ Вижте точка 4.4

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране с остра клинична изява. Все пак, както и при предозиране на всяко друго фармакологично активно вещество, се препоръчва симптоматично лечение с чест контрол на жизнените показатели и наблюдение на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, цитокини и имуномодулатори, интерферони, интерферон алфа-2b, АТС код: L03A B05

Viraferon е стерил, стабилен препарат, съдържащ високо пречистен интерферон алфа-2b, произведен по рекомбинантна ДНК технология. Рекомбинантният интерферон алфа-2b е водоразтворим с молекулна маса приблизително 19 300 далтона. Получава се от щам *E. coli*, в който е интегриран генетично получен плазмиден хибрид, включващ гена за продуцирания от човешки левкоцити интерферон алфа-2b.

Активността на Viraferon се изразява в международни единици (IU), като 1 mg от рекомбинантния интерферон алфа-2b съответства на $2,6 \times 10^8$ IU. Международните единици се определят чрез сравнение на активността на рекомбинантния интерферон алфа-2b с активността на международния референтен препарат от интерферон от човешки левкоцити, утвърден от Световната Здравна Организация.

Интерфероните са група малки белтъчни молекули с молекулна маса приблизително между 15 000 и 21 000 далтона. Те се продуцират и секретират от клетките в отговор на вирусни инфекции или стимулация от различни синтетични и биологични агенти. Известни са три основни класа интерферони: алфа, бета и гама. Самите три основни класа не са хомогенни и се състоят от по няколко различни видове интерферони. Известни са над 14 генетично различни вида човешки алфа интерферони. Viraferon се класифицира като рекомбинантен интерферон алфа-2b.

На клетъчно ниво интерфероните осъществяват функциите си, като се свързват със специфичен рецептор на клетъчната повърхност. Човешкият рецептор за интерферон, изолиран от човешка лимфобластоидна клетъчна линия (Daudi), изглежда е силно асиметричен протеин. Той показва селективност по отношение на човешки интерферони, но не и по отношение на миши интерферони, което говори за видова специфичност. Проучвания с други видове интерферони също показват видова специфичност. Някои видове маймуни обаче – например макак резус, са податливи на фармакодинамична стимулация с човешки интерферон тип 1.

Резултатите от няколко проучвания говорят, че веднъж свързан към клетъчната мембрана, интерферонът отключва поредица от вътреклетъчни събития, които включват индукцията на определени ензими. Смята се, че този процес, поне донякъде, е отговорен за различните клетъчни ефекти на интерфероните, включително инхибирането на вирусната репликация в инфектираните клетки, подтискането на клетъчната пролиферация, имуномодулирането в насока повишаване на фагоцитарната активност на макрофагите и засилването на специфичната цитотоксичност на лимфоцитите спрямо таргетните клетки. Всеки един от тези ефекти може да допринася за терапевтичния ефект на интерфероните.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b проявява антипролиферативен ефект при проучвания както при животински и човешки клетъчни култури, така и при ксенотрансплантация на човешки тумори на животни. *Ин витро* е доказана значителна имуномодулаторна активност.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b инхибира вирусната репликация *ин витро* и *ин vivo*. Макар точният механизъм на противовирусното действие на интерферон алфа-2b да е неизвестен, изглежда, че той променя метаболизма на клетката-гостоприемник. Това води до инхибиране на вирусната репликация или, в случай на настъпване на репликация, води до неспособност на вирионите да напуснат клетката.

Хроничен хепатит В:

Клиничният опит към момента с пациенти, лекувани в продължение на 4 до 6 месеца с интерферон алфа-2b показва, че лечението може да доведе до изчезване на HBV ДНК от серума. Наблюдавано е и подобрене в чернодробната хистология. При възрастни пациенти, при които е постигнато негативиране на HBeAg и HBV ДНК, се наблюдава значително намаление на заболяемостта и смъртността.

Деца с хроничен активен хепатит В са лекувани с интерферон алфа-2b (6 MIU/m² 3 пъти седмично в продължение на 6 месеца). Поради методологичен недостатък, ефикасността на лечението не може да се оцени. Освен това при децата, лекувани с интерферон алфа-2b, се наблюдава забавяне на темпа на растеж, а в някои случаи се развива и депресия.

Хроничен хепатит С:

При възрастни пациенти, лекувани с интерферон в комбинация с рибавирин, траен отговор се постига в 47 %. По-висока ефикасност е отчетена от комбинираното лечение с ПЕГ-интерферон и рибавирин (траен отговор 61 %, постигнат в проучване при нелекувани пациенти, при доза на рибавирин > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Възрастни пациенти: Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин е бил обект на проучване в четири рандомизирани фаза III проучвания при 2 552 нелекувани преди това с интерферон пациенти с хроничен хепатит С. В проучванията е била сравнявана ефикасността на монотерапията с Viraferon с комбинираната терапия с рибавирин. Ефикасността е била преценявана по трайния вирусологичен отговор на шестия месец след края на лечението. Подходящи за включване в проучванията са били пациенти с хроничен хепатит С, потвърден чрез доказване на HCV РНК с полимеразна верижна реакция (PCR) (> 100 копия/ml), чернодробна биопсия, показваща хистологично хроничен хепатит без друга причина за такъв, и повишен серумен АЛАТ.

Viraferon е прилаган в доза 3 MIU 3 пъти седмично под формата на монотерапия или в комбинация с рибавирин. При по-голяма част от пациентите в тези клинични проучвания лечението е продължило една година. Всички пациенти са били проследявани в продължение на 6 месеца след края на лечението за определяне на трайния вирусологичен отговор. Процентите на траен вирусологичен отговор в групите, лекувани в продължение на една година с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин (в две проучвания), са показани в **Таблица 3**.

Комбинираното лечение с Viraferon и рибавирин при нелекувани преди това пациенти с хроничен хепатит С е повишило ефикасността на Viraferon поне два пъти. HCV генотипът и изходният вирусен товар са прогностични фактори, за които е известно, че имат отношение към отговора. Във всички подгрупи комбинираното лечение с Viraferon и рибавирин е с по-висока ефикасност в сравнение с монотерапията с Viraferon. Относителната полза от комбинираната терапия с Viraferon и рибавирин е особено голяма в най-трудно поддаващите се на лечение подгрупи пациенти (инфектираните с генотип 1 и тези с висок вирусен товар) (**Таблица 3**).

В тези проучвания добрият комплаанс е довел до по-добър отговор. Без значение с какъв генотип са били инфектирани, при пациентите на лечение с Viraferon в комбинация с

рибавирин, получили ≥ 80 % от лекарствата си, траен вирусологичен отговор на шестия месец след едногодишния курс на лечение е постигнат в по-висок процент в сравнение с пациентите, приели < 80 % от лекарствата си (56 % срещу 32 % в проучване C/I98-580).

Таблица 3. Траен вирусологичен отговор при пациенти, лекувани с Viraferon + рибавирин (едногодишен курс) според генотипа и вирусния товар			
HCV генотип	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Всички генотипове	16 %	41 %	47 %
Генотип 1	9 %	29 %	33 %
Генотип 1 ≤ 2 милиона копия/ml	25 %	33 %	45 %
Генотип 1 > 2 милиона копия/ml	3 %	27 %	29 %
Генотип 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU 3 пъти седмично)

I/R Viraferon (3 MIU 3 пъти седмично) + рибавирин (1 000/1 200 mg/дневно)

Пациенти с HCV/HIV коинфекция

При пациенти с HIV/HCV коинфекция са проведени две клинични изпитвания. Като цяло в двете изпитвания пациентите, получавали Viraferon плюс рибавирин, са показали по-незадоволителен отговор в сравнение с пациентите, получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b и рибавирин. Отговорът на лечението в двете клинични изпитвания е представен в **Таблица 4**. Изпитване 1 (RIBAVIC; P01017) е рандомизирано многоцентрово изпитване, в което са били включени 412 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 $\mu\text{g/kg}$ /седмично) плюс рибавирин (800 mg/дневно), или Viraferon (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800 mg/дневно) в продължение на 48 седмици, с период на проследяване 6 месеца. Изпитване 2 (P02080) е рандомизирано едноцентрово клинично изпитване, в което са били включени 95 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или ПЕГ-интерферон алфа-2b (100 или 150 μg /седмично – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло), или Viraferon (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло). Продължителността на терапевтичния курс е била 48 седмици с период на проследяване 6 месеца, с изключение на пациентите, инфектирани с генотипове 2 или 3 и вирусен товар $< 800\,000$ IU/ml (Amplicor), при които терапевтичният курс е бил 24 седмици с период на проследяване 6 месеца.

Таблица 4 Траен вирусологичен отговор според генотипа след лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV/HIV коинфекция		
	Изпитване 1¹	Изпитване 2²

	ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмично) + рибавирин (800 mg/дневно)	Viraferon (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800 mg/дневно)	р-стойност ^a	ПЕГ-интерферон алфа-2b (100 или 150 ^c µg/седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/дневно) ^d	Viraferon (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/дневно) ^d	р-стойност ^b
Всички	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Генотип 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Генотип 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = милиона международни единици;

a: р-стойност, изчислена с χ^2 -теста по Cochran-Mantel Haenszel

b: р-стойност, изчислена с χ^2 -теста

c: пациентите с телесно тегло < 75 kg са получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b 100 µg/седмично, а пациентите с телесно тегло ≥ 75 kg са получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b 150 µg/седмично.

d: дозировката на рибавирин е била 800 mg за пациенти с телесно тегло < 60 kg, 1 000 mg за пациенти с телесно тегло 60-75 kg и 1 200 mg за пациенти с телесно тегло > 75 kg.

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

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

Пациенти с рецидив: В две клинични проучвания с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин са били лекувани общо 345 пациенти с рецидив след лечение с интерферон алфа-2b. При тези пациенти добавянето на рибавирин към лечението с Viraferon е повишило до 10 пъти ефикасността на лечението на хроничния хепатит С в сравнение с монотерапията с Viraferon (48,6 % срещу 4,7 %). Това повишаване на ефикасността включва изчезването на HCV РНК от серума (< 100 копия/ml чрез PCR), подобрене на чернодробното възпаление и нормализиране на АЛТ, като изследванията на шестия месец след края на лечението са показали траен отговор.

Данни за дългосрочна ефикасност

1 071 пациенти след предшествашо лечение с не-пегилиран интерферон алфа-2b самостоятелно или в комбинация с рибавирин са били включени в голямо проучване, чиято цел е била да се оцени продължителността на трайния вирусологичен отговор и ефекта от продължителния вирусологичен отговор върху клиничния резултат. При 462 пациенти е било осъществено поне 5-годишно проследяване, като по време на проучването заболяването е рецидивирало само при 12 от общо 492 трайно отговорили пациенти.

Според анализа по Каплан-Майер очакваният траен отговор за период от 5 години за всички пациенти е 97 % с интервал на доверителност (CI) 95 % (95 %, 99 %).

Трайният вирусологичен отговор след лечение на хроничен хепатит С с не-пегилиран интерферон алфа-2b (със или без рибавирин) води до дълготрайно изчистване от вируса, което позволява възстановяване на черния дроб от инфекцията и клинично „оздравяване“ от хроничния вирусен хепатит С. Все пак, това не изключва развитието на чернодробни проблеми при пациенти с оформена чернодробна цироза (включително и развитието на хепатоцелуларен карцином).

Клинични проучвания при деца с хроничен хепатит С:

В две многоцентрови проучвания са били включени деца и юноши на възраст от 3 до 16 години с компенсирен хроничен хепатит С и HCV РНК, доказана чрез RT-PCR (изследвана в централна

лаборатория с PCR анализ в реално време, Real Time PCR за научни цели), като са лекувани с Viraferon 3 MIU/m² три пъти седмично и рибавирин 15 mg/kg дневно в продължение на 1 година, с период на проследяване 6 месеца след края на лечението. Общо 118 пациенти са били включени: 57 % момчета, 80 % от кавказката раса, 78 % инфектирани с генотип 1, 64 % ≤ 12-годишна възраст. Основната част от включените пациенти са били с лек до умерено тежък хепатит С. Трайният вирусологичен отговор при деца и юноши е сходен с този при възрастни. Поради липсата на данни при деца с напреднала болест, както и риска от нежелани лекарствени реакции, в тази група пациенти съотношението полза/риск от комбинираното лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b трябва да се оцени внимателно (вж. точки 4.1, 4.4 и 4.8).

Резултатите от проучването са обобщени в **Таблица 5**.

Таблица 5. Вирусологичен отговор при нелекувани преди това педиатрични пациенти	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 пъти седмично + рибавирин 15 mg/kg/дневно
Общ отговор ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Генотип 1 (n=92)	33 (36 %)*
Генотип 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Брой (%) пациенти

1. Дефиниран като HCV РНК под границата на откриване с RT-PCR за научни цели в края на лечението и по време на периода на проследяване

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на Viraferon беше проучена при здрави доброволци след приложение на еднократна доза от 5 милиона IU/m² или 10 милиона IU подкожно, 5 милиона IU/m² интрамускулно или като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Средните серумни концентрации на интерферон след подкожно и интрамускулно приложение бяха сравними. C_{max} се постигаше три до дванадесет часа след приложение на по-ниската доза и 6 до 8 часа след приложение на по-високата доза. Периодите на полуживот на интерферон бяха съответно два до три часа и шест до седем часа. Серумните му нива бяха под откриваемите стойности съответно 16 и 24 часа след инжектирането. Както при подкожното, така и при интрамускулното приложение, бионаличността беше над 100 %.

След интравенозно приложение пиковите серумни нива (135 до 273 IU/ml) се постигаха в края на инфузията, след което спадаха малко по-бързо, отколкото след подкожно или интрамускулно приложение на лекарствения препарат, като 4 часа след края на инфузията серумните нива спадаха под откриваемите стойности. Периодът на полуживот беше приблизително два часа.

Нивата на интерферон в урината бяха под откриваемите стойности и при трите начина на приложение.

Деца и юноши: Фармакокинетичните свойства при многократно приложение на Viraferon и рибавирин капсули при деца и юноши между 5 и 16-годишна възраст с хроничен хепатит С са обобщени в **Таблица 6**. Фармакокинетиката на Viraferon и рибавирин (отнесена към дозата) е сходна при възрастни и деца и юноши.

Таблица 6. Средни (%CV) фармакокинетични параметри при многократно приложение на Viraferon и рибавирин капсули при деца и юноши с хроничен хепатит С

Параметър	Рибавирин 15 mg/kg/дневно, разделен на 2 приема (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 пъти седмично (n = 54)
T _{max} (часове)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Тотален телесен клирънс l/h/kg	0,27 (27)	Не е изследван

*AUC₁₂ (ng.h/ml) за рибавирин; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) за Viraferon

Серумни проби от пациенти, лекувани с Viraferon в мониториран от Schering-Plough клинични проучвания, бяха обработени с интерферон-неутрализиращи фактори.

Интерферон-неутрализиращите фактори представлява антитела, които неутрализират противовирусната активност на интерферона. Клиничната честота на развитие на неутрализиращи фактори при раково болни пациенти на системно лечение е 2,9 %, а при пациенти с хроничен хепатит С е 6,2 %. В почти всички случаи титърът им нисък и обикновено не се свързва с липса на отговор или други автоимунни феномени. При пациенти с хепатит не беше отбелязана липса на отговор в резултат на наличието им – очевидно поради ниския титър.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Макар да се смята, че интерфероните са видово специфични, при животни са провеждани проучвания за токсичност. Инжектирането на човешки рекомбинантен интерферон алфа-2b в продължение на до 3 месеца не е показало токсичност при мишки, плъхове и зайци. Ежедневното инжектиране на 20 милиона IU/kg интерферон на макаци циномоглус не доведе до развитие на забележими прояви на токсичност. Прояви на токсичност бяха наблюдавани при маймуни, инжектирани със 100 милиона IU/kg/дневно в продължение на три месеца.

При проучвания на интерферон върху не-човекоподобни примати са наблюдавани нарушения на менструалния цикъл (вж. точка 4.4).

Изследванията за репродуктивна токсичност при животни показват, че рекомбинантният интерферон алфа-2b няма тератогенен ефект при плъхове и зайци, нито оказва влияние върху бременността, развитието на плода и репродуктивния капацитет на поколението на изследваните плъхове. Интерферон алфа-2b повишава честотата на абортите при *Macaca mulatta* (макак резус) при 90 и 180 пъти по-високи дози от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m². Аборти са наблюдавани във всички групи (7,5 милиона, 15 милиона и 30 милиона IU/kg), като са били статистически по-чести в сравнение с контролите в групите на средни и високи дози (съответстващи на дози 90 и 180 пъти по-високи от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m²). Известно е, че приложението на високи дози от други форми на интерферон алфа и интерферон бета при макак резус води ановулация и повишена честота на абортите.

При изследванията за мутагенен потенциал на интерферон алфа-2b не е установен такъв.

Не са правени изследвания при млади животни за определяне на въздействието на лечението с интерферон алфа-2b върху растежа, развитието, половото съзряване и поведенческите реакции (Вж. точка 4.4 и кратка характеристика на Rebetol, ако Viraferon следва да се прилага в комбинация с рибавирин).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат, безводен,
Натриев дихидроген фосфат монохидрат,
Динатриев едетат,
Натриев хлорид,
m-крезол,
Полисорбат 80,
Вода за инжекции q.s.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

15 месеца

Препаратът остава химически и физически стабилен в продължение на 27 дни, ако се съхранява при температура от 2 °C до 8°C.

От микробиологична гледна точка, след като се отвори, препаратът може да се съхранява максимум 27 дни при температура от 2°C до 8°C. Спазването на други срокове и условия на съхранение е на отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (от 2°C до 8°C).
Да не се замразява.

6.5 Данни за опаковката

1,2 ml разтвор (съответстващи на 18 MIU) в писалка, състояща се от патрон (тип 1, стъклен), запечатан в единия край с обкатка (алуминиева), съдържаща гумена втулка (бромбутилова), а от другата страна – с бромбутилово бутало с 12 инжекционни игли и 12 марли за почистване.

Опаковки от 1, 2 или 8 писалки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Писалката е предназначена за инжектиране на съдържащите се в нея 18 милиона IU на дози от 1,5 до 6 милиона IU.

С писалката могат да се инжектират най-много 12 дози, всяка от 1,5 милиона IU, в рамките на не повече от 4 седмици.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Не всички препарати Viraferon (поради различната доза интерферон алфа-2b и различната му концентрация) са подходящи за всички показания. Моля, уверете се, че сте избрали подходящия препарат.

Viraferon инжекционен разтвор се инжектира подкожно чрез многодозовата писалка след поставяне на инжекционна игла и нагласяне на предписаната доза.

Извадете писалката от хладилника приблизително 30 минути преди инжектирането, за да може инжекционният разтвор да се затопли до стайна температура (не повече от 25°C).

Подробни инструкции за подкожното инжектиране на продукта са дадени в листовката за пациента (вж. „Как да си инжектирате Viraferon”).

Всяка писалка е предназначена за употреба в продължение на максимум четири седмици, след което трябва да бъде изхвърлена. При всяко инжектиране трябва да се поставя нова инжекционна игла. След всяко инжектиране инжекционната игла трябва да бъде изхвърлена, а писалката трябва веднага да бъде върната в хладилника. В рамките на 4-седмичния период е допустим максимален престой от 48 часа (две денонощия) при температура 25°C с оглед случайно забавяне при връщането на писалката в хладилника.

С писалките Viraferon е предвиден достатъчен брой игли и марли за инжектиране на най-малките дози, които могат да се измерят с писалката. Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че ако след последната доза останат неизползвани игли и марли, те трябва да се изхвърлят така, че да не представляват опасност.

Както с всички лекарствени продукти за парентерално приложение, преди да инжектирате Viraferon, огледайте дали разтворът не съдържа частици или не е мътен. Разтворът трябва да е бистър и безцветен.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/128/029
EU/1/99/128/030
EU/1/99/128/031

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 9 март 2000 г.
Дата на последно подновяване: 23 май 2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viraferon 30 милиона IU инжекционен разтвор в многодозова писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един патрон от 1,2 ml съдържа 30 милиона IU рекомбинантен интерферон алфа-2b (*interferon alfa-2b*), получен от *E. coli* по рекомбинантна ДНК технология.

Един милилитър съдържа 25 милиона IU интерферон алфа-2b (*interferon alfa-2b*).

Писалката е предназначена за инжектиране на съдържащите се в нея 30 милиона IU Viraferon на отделни дози от 2,5 до 10 милиона IU.

Писалката е предназначена за инжектиране на максимум 12 дози от по 2,5 милиона IU в рамките на не повече от 4 седмици.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Разтворът е бистър и безцветен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хроничен хепатит В: Лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит В, свързан с данни за хепатит В вирусна репликация (наличие на HBV ДНК и HBeAg), повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ) и хистологично доказано чернодробно възпаление и/или фиброза.

Хроничен хепатит С:

Възрастни пациенти:

Viraferon е показан за лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит С с повишени трансаминази, без данни за чернодробна декомпенсация, в чийто серум се открива HCV РНК или анти-HCV (вж. точка 4.4).

Най-удачният начин за приложение на Viraferon при това показание е в комбинация с рибавирин.

Деца и юноши:

Viraferon е предназначен за приложение в комбинация с рибавирин за лечение на деца и юноши над 3-годишна възраст с хроничен хепатит С, нелекувани преди това, без чернодробна декомпенсация, в чийто серум се открива HCV РНК. Решението за започване на лечение трябва да се взема за всеки случай поотделно, като в съображение се взимат данните за прогресия на болестта като чернодробно възпаление и фиброза, както и прогностичните фактори за отговор на лечението, HCV генотип и вирусен товар. Очакваната полза от лечението трябва да се съпостави с данните за безопасността, получени при клинични проучвания при деца (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва от лекар с опит в лечението на съответното заболяване.

Многодозовата писалка е предназначена за ползване само от един пациент.

Не всички препарати Viraferon (поради различната доза интерферон алфа-2b и различната му концентрация) са подходящи за всички показания. Моля, уверете се, че сте избрали подходящия препарат.

Ако по време на лечението с Viraferon се развият нежелани лекарствени реакции, без значение от показанието за лечение, коригирайте дозата или временно спрете лечението до отзвучаване на нежеланите реакции. Ако след възстановяване на лечението в подходяща доза проявите на непоносимост започнат да персистират или рецидивират, или ако болестта показва белези на прогресия, лечението с Viraferon трябва да се прекрати. По преценка на лекаря, пациентът може сам да си инжектира лекарството при лечение в поддържащи дози прилагани подкожно.

Хроничен хепатит В: Препоръчителната доза е от 5 до 10 милиона IU, приложени подкожно три пъти седмично (през ден) в продължение на 4 до 6 месеца.

Прилаганата доза трябва да се намали наполовина, ако се развият хематологични отклонения (левкоцити $< 1\,500/\text{mm}^3$, гранулоцити $< 1\,000/\text{mm}^3$, тромбоцити $< 100\,000/\text{mm}^3$). В случай на развитие на тежка левкопения ($< 1\,200/\text{mm}^3$), тежка неутропения ($< 750/\text{mm}^3$) или тежка тромбоцитопения ($< 70\,000/\text{mm}^3$), лечението трябва да се спре.

При всички пациенти, при които след 3 до 4 месеца лечение (в максималната толерирана доза) не се установи понижение на серумните нива на HBV ДНК, лечението с Viraferon трябва да се спре.

Хроничен хепатит С: При възрастни пациенти Viraferon се прилага подкожно в доза 3 милиона IU три пъти седмично (през ден), без значение дали се прилага като монотерапия или в комбинация с рибавирин.

Деца над 3 години и юноши: Интерферон алфа-2b се прилага подкожно в доза $3\text{ MIU}/\text{m}^2$ три пъти седмично (през ден) в комбинация с рибавирин капсули или перорален разтвор, два пъти дневно (сутрин и вечер) с храна.

(За дозировката на рибавирин капсули и препоръките за корекция на дозата при комбинираната терапия виж КХП на рибавирин капсули. За деца, чието телесно тегло е $< 47\text{ kg}$ или които не могат да преглъщат капсулите, виж КХП на рибавирин перорален разтвор).

Пациенти с рецидив (възрастни):

Viraferon се прилага в комбинация с рибавирин.

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 6-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с Viraferon в комбинация с рибавирин да бъде 6 месеца.

Нелекувани пациенти:

Възрастни: Ефикасността на Viraferon се повишава, когато се прилага в комбинация с рибавирин. Viraferon трябва да се прилага като монотерапия основно в случаи на непоносимост или наличие на противопоказания за лечение с рибавирин.

Viraferon в комбинация с рибавирин:

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 12-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с Viraferon в комбинация с рибавирин да бъде поне 6 месеца.

При пациенти, негативни за HCV РНК на шестия месец, заразени с HCV генотип 1 (определен преди започване на лечението) и с висок вирусен товар преди започване на лечението, то трябва да продължи още 6 месеца (т.е. до обща продължителност 12 месеца).

В съображение при преценката за продължаване на терапията до общо 12 месеца трябва да се взимат и други неблагоприятни прогностични фактори (възраст > 40 години, мъжки пол, мостова фиброза).

По време на клиничните проучвания при пациентите, при които не е постигнат вирусологичен отговор след 6-месечно лечение (HCV РНК под долната граница на откриване), не се постига и траен вирусологичен отговор (HCV РНК под долната граница на откриване шест месеца след края на лечението).

Монотерапия с Viraferon:

Оптималната продължителност на монотерапията с Viraferon не е установена с точност, но се препоръчва лечението да продължава между 12 и 18 месеца.

Препоръчва се поне 3- до 4-месечна продължителност на монотерапията с Viraferon, след което да се изследва HCV РНК. При пациентите, в серума на които не се открива HCV РНК, лечението трябва да се продължи.

Деца и юноши: Ефикасността и безопасността на Viraferon в комбинация с рибавирин са проучени при деца и юноши, нелекувани преди това за хроничен хепатит С.

Генотип 1: Препоръчителната продължителност на лечението е една година. При пациенти, при които на дванадесетата седмица не е постигнат вирусологичен отговор, е малко вероятно да се постигне траен вирусологичен отговор (негативна прогностична стойност 96 %). Вирусологичният отговор се дефинира като неоткриваема HCV РНК на дванадесетата седмица. При тези пациенти лечението трябва да се прекрати.

Генотип 2/3: Препоръчителната продължителност на лечението е 24 седмици.

Вирусологичният отговор след едногодишно лечение и шестмесечно проследяване беше 36 % за генотип 1 и 81 % за генотип 2/3/4.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, напр. неовладяна застойна сърдечна недостатъчност, пресен инфаркт на миокарда, тежка аритмия.
- Тежко нарушение на бъбречната или чернодробната функция, включително и такова, предизвикано от метастази.
- Епилепсия и/или нарушени функции на централната нервна система (ЦНС) (вж. точка 4.4).
- Хроничен хепатит с декомпенсирала чернодробна цироза.
- Хроничен хепатит при пациенти, които са или са били на лечение с имunosупресори с изключение на пациентите, при които е спряно краткосрочно лечение с кортикостероиди.
- Автоимунен хепатит или анамнеза за автоимунно заболяване, имunosупресирани пациенти след трансплантация.
- Предшестващо заболяване на щитовидната жлеза, което не може да бъде овладяно със стандартно лечение.

Деца и юноши:

- Анамнеза за тежко психично заболяване, особено за тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство.

Комбинирано лечение с рибавирин: Ако ще се провежда комбинирано лечение с интерферон алфа-2b и рибавирин при пациент с хроничен хепатит С, направете справка и с КХП на рибавирин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За всички пациенти:

Психични нарушения и нарушения от страна на централната нервна система (ЦНС): Тежки нежелани реакции от страна на ЦНС, в частност депресия, суицидни мисли и опити за самоубийство, са наблюдавани при някои пациенти по време на лечение с Viraferon, както и по време на шестмесечния период на проследяване след края на лечението. Съобщенията за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на шестмесечния период на проследяване са по-чести при деца и юноши, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, в сравнение с тези при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастни, при деца и юноши се срещат и други психични нежелани реакции (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност). Другите наблюдавани нежелани реакции от страна на ЦНС като агресивно поведение (понякога насочено към други хора), объркване и нарушение на съзнанието, са били наблюдавани при лечение с алфа интерферони. Пациентите трябва да бъдат следени стриктно за признаци и симптоми на психични нарушения. Ако се развият подобни симптоми, лекуващият лекар трябва да има предвид, че те могат да станат сериозни и трябва да се обсъди необходимостта от подходящо лечение. Ако психичните нарушения персистират или се влошават, или ако пациентът развие суицидни мисли, се препоръчва лечението с Viraferon да се спре, а пациентът да остане под строг контрол, като при нужда се започне подходящо психиатрично лечение.

Пациенти със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова:

Ако при възрастен пациент със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова се прецени, че се налага лечение с интерферон алфа-2b, то трябва да се започне само след подходящо индивидуализирано уточняване и лечение на психичното заболяване. Употребата на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3).

При лечение с Viraferon рядко са наблюдавани остри реакции на свръхчувствителност към интерферон алфа-2b (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия). Ако се развие подобна реакция, приложението на Viraferon трябва да се спре и да се започне подходящо лечение. Преходните обриви не налагат спиране на лечението.

Умерено тежките и тежките нежелани реакции могат да налагат корекция на дозата при конкретния пациент, или, в някои случаи, прекратяване на лечението с Viraferon. Всички пациенти, които в хода на лечението с Viraferon развият нарушения на чернодробната функция, трябва да бъдат поставени под стриктен контрол и, ако признаците и симптомите прогресират, лечението трябва да се спре.

По време на лечението с Viraferon или до два дни след края му може да се развие хипотония, която да налага поддържащо лечение.

Пациентите на лечение с Viraferon трябва да приемат достатъчно течности, понеже са наблюдавани случаи на хипотония поради дехидратация. В някои случаи може да са необходими венозни вливания.

Повишената температура може да бъде свързана с грипозния синдром, за какъвто се съобщава често по време на лечението с интерферон, но трябва да се изключат и други причини за персистираща висока температура.

Viraferon трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с инвалидизиращи заболявания, например при болни с анамнеза за белодробни заболявания (като хронична обструктивна белодробна болест) или захарен диабет със склонност към кетоацидоза. С

повишено внимание трябва да се прилага и при пациенти с нарушения на коагулацията (напр. тромбофлебит, белодробна тромбоемболия) или тежка миелосупресия.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с Viraferon, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.5). При всеки пациент, при когото се развият повишена температура, кашлица, диспнея или други симптоми от страна на дихателната система, трябва да се направи рентгенография на гръден кош. Ако на рентгенографията се виждат белодробни инфилтрати или ако има данни за нарушения в белодробната функция, пациентът трябва да бъде проследяван стриктно и, ако е необходимо, лечението с интерферон алфа трябва да бъде спряно. Макар подобни съобщения да са по-чести при пациенти с хроничен хепатит С, такива има и при пациенти с онкологични заболявания, лекувани с интерферон алфа. Навременното спиране на лечението с интерферон алфа и лечението с кортикостероиди изглежда водят до бързо отзвучаване на нежеланите реакции от страна на дихателната система.

Има редки съобщения за нежелани реакции от страна на очите (вж. точка 4.8), включително кръвоизлив в ретината, оток на ретината и оклузия на централната ретинна артерия или венозна оклузия след лечение с интерферон алфа. При всички пациенти преди лечението трябва да се прави очен преглед. При всеки пациент, който в хода на лечението с Viraferon съобщи за промяна на зрителната острота или зрителното поле, както и за други симптоми от страна на очите, трябва да се направи обстоен очен преглед. Особено при пациентите със заболявания, които могат да доведат до развитие на ретинопатия, например захарен диабет или хипертония, се препоръчват редовни очни прегледи по време на лечението с Viraferon. При пациенти, при които се развият заболявания на очите, или се влошат съществуващи такива, трябва да се обсъди спиране на лечението с Viraferon.

При някои пациенти, обикновено в напреднала възраст и лекувани с високи дози, са наблюдавани сопор и кома, включително и с енцефалопатия. Тези нежелани реакции обикновено са обратими, но при някои пациенти възстановяването е продължило до три седмици. Макар и много рядко, при лечение с високи дози Viraferon са наблюдавани гърчове.

Възрастните пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или аритмии, при които е необходимо лечение с Viraferon, трябва да са под строг контрол. Препоръчва се при пациентите с предшестващо сърдечно заболяване и/или рак в напреднал стадий, преди започване на лечението и в хода на лечението да се прави ЕКГ. Аритмиите (главно суправентрикуларните) обикновено се повлияват от стандартна терапия, но може да налагат спиране на лечението с Viraferon. Няма данни за деца и юноши с анамнеза за сърдечни заболявания.

Наблюдавани са хипертриглицеридемия и влошаване на съществуваща хипертриглицеридемия. Поради тази причина се препоръчва контрол на нивата на липидите.

Поради съобщенията за обостряне на съпътстващи псориазис и саркоидоза в резултат на лечението с алфа интерферон, приложението на Viraferon при пациенти с псориазис или саркоидоза се препоръчва само тогава, когато потенциалната полза надвишава потенциалния риск

Предварителните данни показват, че лечението с интерферон алфа може да е свързано с повишена честота на отхвърляне на трансплантиран бъбрек. Има съобщения и за отхвърляне на трансплантиран черен дроб.

Има съобщения за поява на автоантитела и развитие на автоимунни заболявания по време на лечение с интерферон алфа. Пациентите, предразположени към развитие на автоимунни заболявания, може да са с повишен риск. Пациентите с признаци или симптоми, характерни за

автоимунни заболявания, трябва да бъдат внимателно преценени, а съотношението полза/риск от продължаване на лечението с интерферон – преразгледано (вж. също точка 4.4 Монотерапия при хроничен хепатит С (отклонения от страна на щитовидната жлеза) и точка 4.8). При пациенти с хроничен хепатит С, лекувани с интерферон, има съобщения за случаи на синдром на Vogt-Коуанаги-Harada (VKH). Синдромът представлява грануломатозно възпалително заболяване, което засяга очите, слуховия апарат, менингите и кожата. При съмнение за синдром на VKH, антивирусното лечение трябва да бъде преустановено и да се назначи кортикостероидна терапия (вж. точка 4.8).

При пациенти с хроничен хепатит С, при които се установи удължаване на показателите за кръвосъсирване, лечението с Viraferon трябва да се спре, защото това може да е белег на чернодробна декомпенсация.

Хроничен хепатит С:

Комбинирана терапия с рибавирин: Ако при пациенти с хроничен хепатит С предстои комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин, консултирайте се и с КХП на рибавирин.

Преди включването в проучванията за хроничен хепатит С на всички пациенти е правена чернодробна биопсия, но в определени случаи (напр. пациенти с генотип 2 и 3) е възможно започване на лечение и без хистологично потвърждение. Консултирайте се с утвърдените към момента препоръки дали преди започване на лечението е необходимо да се прави чернодробна биопсия.

Монотерапия: Макар и рядко, при възрастни пациенти, лекувани с Viraferon за хроничен хепатит С, се развиват нарушения на функцията на щитовидната жлеза – както хипотиреоидизъм, така и хипертиреоидизъм. В клиничните проучвания на лечение с Viraferon общо 2,8 % от пациентите са развили нарушения на функцията на щитовидната жлеза. Тези нарушения са се поддавали на контрол чрез стандартна терапия. Механизмът, по който Viraferon променя тиреоидния статус, все още не е известен. Преди започване на лечение на хроничен хепатит С с Viraferon трябва да се изследва нивото на тиреостимулиращия хормон (TSH). При установяването на каквото и да е нарушение на функцията на щитовидната жлеза, то трябва да се лекува чрез стандартна терапия. Лечението с Viraferon може да се започне, ако нивото на TSH може да поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Ако по време на лечението с Viraferon при някой пациент се развият симптоми, характерни за нарушена функция на щитовидната жлеза, изследвайте нивото на TSH. Ако се установи нарушена функция на щитовидната жлеза, лечението с Viraferon може да се продължи само ако TSH може да се поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Спирането на лечението с Viraferon не води до възстановяване на нормалното функциониране на щитовидната жлеза (вж. също Деца и юноши, контрол на функцията на щитовидната жлеза).

Допълнителен контрол при деца и юноши

Контрол на функцията на щитовидната жлеза: При приблизително 12 % от децата, лекувани с интерферон алфа-2b и рибавирин, е установено повишаване на TSH. При други 4 % е установено преходното му понижаване под долната граница на нормата. Преди започване на лечението с Viraferon трябва да се изследва TSH и, ако се установи отклонение, трябва да се започне стандартна терапия. Лечението с Viraferon може да се започне, ако с помощта на лекарства е възможно поддържането на TSH в границите на нормата. По време на лечението с интерферон алфа-2b и рибавирин са наблюдавани отклонения във функциите на щитовидната жлеза. Ако се установят такива, трябва да се направи пълно изследване на тиреоидния статус на пациента и да се започне съответното лечение. Децата и юношите трябва да се проследяват на всеки 3 месеца за белези на щитовидна патология (напр. чрез TSH).

Растеж и развитие: По време на едногодишния курс на лечение е наблюдавано изоставане в темпа на растеж (средно с 9 %) и изоставане в темпа на наддаване на тегло (средно с 13 %). По време на 6-месечния период на проследяване е наблюдавано възстановяване на темповете. Въпреки това, въз основа на данните от продължителен период на проследяване, при 12 от

84-те деца (14 %) е установено изоставане с > 15 % на темпа на растеж, като при 5 от децата (6 %) изоставането е било > 30 %, макар да са били без лечение повече от 1 година. Освен това, предклиничните данни за токсичност при юноши показват леко, дозо-зависимо забавяне на темпа на растеж при новородени плъхове, при които е прилаган рибавирин (вж. точка 5.3). Следователно съотношението риск/полза от съвместното приложение на интерферон алфа-2b и рибавирин при малки деца трябва да се прецени внимателно преди започване на лечение. Лекарите се съветват да следят растежа на деца, които са на лечение с рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b. Няма данни за дългосрочните ефекти по отношение на растежа, развитието и на половото съзряване.

НСV/HIV коинфекция: При пациенти, които са коинфектирани с HIV и са на високоактивна антиретровирусна терапия (HAART), може да е повишен рискът от развитие на лактацидоза. При добавяне на Viraferon и рибавирин към HAART трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. КХП на рибавирин). При пациентите, лекувани с Viraferon и рибавирин, които освен това приемат и зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия. При пациенти с коинфекция с цирроза в напреднал стадий, които са на HAART, може да е повишен рискът от чернодробна декомпенсация и смърт. Допълнителното лечение с алфа интерферони самостоятелно или в комбинация с рибавирин може да повиши риска при тази група пациенти.

Нарушения на зъбите и венците: При пациенти на комбинирана терапия с Viraferon и рибавирин има данни за нарушения от страна на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. Освен това сухотата в устата може да доведе до увреждане на зъбите и лигавицата на устната кухина в хода на продължителното комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин. Пациентите трябва да мият зъбите си два пъти дневно и редовно да ходят на стоматологичен преглед. В допълнение някои пациенти могат да имат повръщане. При проява на подобна реакция, трябва да бъдат посъветвани добре да изплакват устата си след повръщане.

Лабораторни изследвания:

Преди започване на лечението с Viraferon при всички пациенти трябва да се направят стандартните хематологични и биохимични изследвания (пълна кръвна картина с диференциално броене, тромбоцитен брой, електролити, чернодробни ензими, общ белтък, серумен билирубин и креатинин).

По време на лечението на хепатит В и С се препоръчва да се правят изследвания на 1, 2, 4, 8, 12 и 16 седмица, след което веднъж месечно до края на лечението.

При рязко повишаване на АЛАТ по време на лечението до стойности 2 или повече пъти над изходните, лечението с Viraferon може да се продължи, освен ако не се развият белези и симптоми на чернодробна недостатъчност. Докато АЛАТ остава повишен, на всеки две седмици трябва да се изследват АЛАТ, протромбиново време, алкална фосфатаза, албумин и билирубин.

Ефект върху фертилитета: Интерферонът може да наруши фертилитета (вж. точка 4.6 и точка 5.3).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

По време на лечение с Viraferon с повишено внимание трябва да се прилагат опиоидните, сънотворните и седативните препарати.

Няма подробни проучвания за взаимодействията между Viraferon и други лекарствени продукти. При едновременно приложение на Viraferon и миелосупресивни препарати трябва да се подхожда с повишено внимание.

Интерфероните могат да окажат влияние върху окислителните метаболитни процеси. Това трябва да се има предвид при съвместно приложение на лекарствени продукти, които се метаболизират по този път като например ксантиновите производни теофилин и аминофиллин.

При лечение с ксантинови производни трябва да се следят серумните нива на теофилина и при нужда дозата му да се коригира.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с Viraferon, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

(Ако Viraferon се прилага съвместно с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, консултирайте се с КХП на рибавирин).

4.6 Бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението. Viraferon трябва да бъде прилаган с повишено внимание при фертилни мъже. При жени, лекувани с човешки левкоцитен интерферон, има съобщения за понижени серумни нива на естрадиол и прогестерон.

Няма достатъчно данни за употребата на интерферон алфа-2b при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Viraferon може да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Не е известно дали компонентите на този лекарствен продукт се излъчват в майчиното мляко. Поради потенциалния риск от нежелани реакции при кърмачета, преди започване на лечението кърменето трябва да се спре.

Комбинирана терапия с рибавирин: Рибавирин причинява тежки малформации на новороденото, ако се приема по време на бременност. Рибавирин е противопоказан по време на бременност. Жени, които са на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, както и партньорките на мъже, които са на такова лечение, трябва да взимат всички възможни мерки за предотвратяване на забременяване. Жените с детероден потенциал и техните партньори трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 4 месеца след лечението. Пациентите мъже и техните партньорки трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 7 месеца след лечението (вж. КХП на рибавирин).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

На пациентите трябва да се съобщи, че по време на лечението с Viraferon може да се почувстват отпаднали, сънени или объркани, поради което се препоръчва да избягват шофирането и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При приложение на Viraferon в комбинация с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, се консултирайте с КХП на рибавирин за дължащите се на рибавирин нежелани лекарствени реакции.

В клиничните проучвания, проведени при широк спектър от показания и дози (от 6 MIU/m²/седмично за косматоклетъчна левкемия до 100 MIU/m²/седмично за меланом), нежеланите лекарствени реакции, за които има най-много съобщения, са били фебрилитет, отпадналост, главоболие и миалгии. Фебрилитет и отпадналост са наблюдавани често до 72 часа след прекъсване или спиране на лечението.

В клинични проучвания, проведени при популация с хепатит С, пациентите са били лекувани с монотерапия с Viraferon или с Viraferon в комбинация с рибавирин в продължение на една година. Всички пациенти в тези проучвания са получавали 3 MIU Viraferon три пъти седмично. В **Таблица 1** са представени по честота съобщенията за нежелани реакции (свързани с лечението), наблюдавани в клинични проучвания при нелекувани преди това пациенти, подложени на терапия за период от една година. В общия случай нежеланите реакции са били леки до умерено тежки. Нежеланите реакции, представени в **Таблица 1**, се базират на опита от клинични проучвания и пост-маркетинговите наблюдения. В рамките на системно-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); редки ($\geq 1/1000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/1000$); и с неизвестна честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания или при постмаркетингово наблюдение на пациенти, лекувани с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести: Редки:	Фарингити*, вирусни инфекции* Бронхити, синусити, херпес симплекс (резистентен), ринити Пневмония ^s
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Левкопения Тромбоцитопения, лимфаденопатия, лимфопения Апластична анемия Аплазия на червения кръвен ред, идиопатична тромбоцитопенична пурпура, тромботична тромбоцитопенична пурпура
Нарушения на имунната система^s Много редки: С неизвестна честота:	Саркоидоза, екзацербация на саркоидоза Системен лупус еритематозес, васкулити, ревматоиден артрит (новопоявил се или влошаване на вече съществуващ), синдром на Vogt-Koyanagi-Harada, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария, бронхоспазм, анафилаксия ^s
Нарушения на ендокринната система Чести: Много редки:	Хипотиреоидизъм ^s , хипертиреоидизъм ^s Диабет, влошаване на съществуващ диабет
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести: Много редки:	Анорексия Хипокалциемия, дехидратация, хиперурикемия, жажда Хипергликемия, хипертриглицеридемия ^s , повишен апетит
Психични нарушения^s Много чести: Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Депресия, безсъние, безпокойство, емоционална лабилност*, тревога, нервност Объркване, нарушения на съня, понижено либидо Суицидни мисли Самоубийство, опити за самоубийство, агресивно поведение (понякога насочено към околните), психоза, включително халюцинации Промяна в психическото състояние ^s

Нарушения на нервната система[§] Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Виене на свят, главоболие, нарушения на концентрацията, сухота в устата Тремор, парестезии, хипоестезия, мигрена, флъш, сомнолентност, променен вкус Мозъчен кръвоизлив, мозъчно-съдова исхемия, гърчове, нарушено съзнание, енцефалопатия, невропатия, полиневропатия Мононевропатии, кома [§]
Нарушения на очите Много чести: Чести: Редки:	Замъглено виждане Конюнктивит, нарушения на зрението, нарушения на слъзните жлези, болка в очите Кръвоизливи в ретината [§] , ретинопатии (включително оток на макулата), ретинална артериална или венозна оклузия [§] , неврит на зрителен нерв, оток на папилата, намалена зрителна острота или намалено зрително поле, дегенерация на ретината [§]
Нарушения на ухото и лабиринта Чести: Много редки:	Вертиго, тинитус Загуба на слух, нарушение на слуха
Сърдечни нарушения Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Палпитации, тахикардия Кардиомиопатия Инфаркт на миокарда, миокардна исхемия Аритмия
Съдови нарушения Чести: Много редки:	Хипертония Периферни исхемии, хипотония [§]
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Много чести: Чести: Много редки:	Диспнея*, кашлица* Епистаксис, нарушения на дишането, назална конгестия, ринорея, суха кашлица Белодробни инфилтрати [§] , пневмонити [§]
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Гадене/повръщане, болка в корема, диария, стоматит, диспепсия Улцерозен стоматит, болка в дясно подребрие, глосит, гингивит, констипация, кашави изпражнения Панкреатит, исхемичен колит, улцерозен колит, кървене от венците Нарушения от страна на периодонциума БДУ, нарушения от страна на зъбите БДУ [§]
Хепато-билиарни нарушения Чести: Много редки:	Хепатомегалия Хепатотоксичност, (включително и с летален изход)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Алоpecia, пруритус*, суха кожа*, обриви*, повишено потене Псориазис (новопоявил се или влошаване на съществуващ) [§] , макуло-папулозен обрив, еритематозен обрив, екзема, еритем, нарушения на кожата Синдром на Stevens Johnson, токсична епидермална

	некролиза, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Миалгия, артралгия, мускулно-скелетни болки Артрита Рабдомиолиза, миозит, крампи на краката, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести: Много редки:	Повишена честота на уриниране Бъбречна недостатъчност, нефрозен синдром
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	Аменорея, болки в гърдите, дисменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести: Много редки:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране*, отпадналост, втрисане, фебрилитет [§] , грипозни симптоми [§] , астения, раздразнителност, болка в гръдния кош, неразположение Болка на мястото на инжектиране Некроза на мястото на инжектиране, отоци по лицето
Изследвания Много чести:	Понижение на теллото

* Тези реакции са били чести само при монотерапия с Viraferon

§ Вижте точка 4.4

За тези нежелани реакции също се съобщава и при монотерапия с Viraferon.

Сърдечносъдовите (СС) нежелани реакции, в частност аритмиите, изглежда са свързани най-вече с предшестващи сърдечносъдови заболявания и предшестваща терапия с кардиотоксични препарати (вж. точка 4.4). Има редки съобщения за кардиомиопатия без данни за предшестващо сърдечно заболяване, която може да е обратима след спиране на лечението с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

При лечение с интерферон алфа има съобщения за голям брой автоимунни и имунно-медиирани нарушения, включително нарушения на функцията на щитовидната жлеза, системен лупус еритематозес, ревматоиден артрит (нов или влошаване на съществуващ), идиопатична и тромботична тромбоцитопенична пурпура, васкулити, невропатии, включително мононевропатии (вж. точка 4.4).

Най-честите клинично значими отклонения на лабораторните изследвания, проявяващи се при дози над 10 милиона IU дневно, включват понижаване на гранулоцитния и левкоцитния брой; понижаване на хемоглобина и тромбоцитите; повишаване на алкалната фосфатаза, LDH, серумния креатинин и серумния уреен азот. При някои пациенти, които не са били болни от хепатит, е установено повишаване на стойностите на АЛАТ/АСАТ (СГПТ/СГОТ); такова е наблюдавано и при някои пациенти с хроничен хепатит В, като това повишаване е съвпадало с изчезването на вирусната ДНК.

Педиатрична популация

Деца и юноши – хроничен хепатит С

При клинично проучване за лечение на 118 деца и юноши на възраст от 3 до 16 години, при 6 % се е наложило прекратяване на терапията поради нежелани реакции. Най-общо, профилът на

нежеланите реакции в ограничената популация деца, която беше проучена, беше сходен с този при възрастни, макар да съществува и специфичен за деца проблем – по време на лечението е наблюдавано инхибиране на растежа, изразено в намаление на ръста (средно понижение на темпа на растеж с 9 %) и на теглото (средно понижение на темпа на наддаване на тегло с 13 %) (вж. точка 4.4). Освен това при деца има по-чести съобщения за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на 6-месечния период на проследяване, отколкото при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастните, при децата и юношите също са наблюдавани и други психични нарушения (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност) (вж. точка 4.4). В допълнение при деца и юноши по-често, отколкото при възрастни, са наблюдавани нарушения на мястото на инжектиране, фебрилитет, анорексия, повръщане и емоционална лабилност. Корекция на дозата е била необходима при 30 % от пациентите, най-често заради анемия и неутропения.

Нежеланите реакции, изброени в **Таблица 2**, са въз основа на опита от клинични проучвания при педиатрични популации.

В рамките на системо-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$) и чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2. Нежелани реакции, за които има много чести и чести съобщения при клинични проучвания при педиатрични пациенти Много чести ($\geq 1/10$) - Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести:	Вирусна инфекция, фарингит Гъбична инфекция, бактериална инфекция, белодробна инфекция, среден отит, зъбен абсцес, херпес симплекс, инфекция на пикочните пътища, вагинит, гастроентерит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи) Чести:	Неоплазми (неопределени)
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести:	Анемия, неутропения Тромбоцитопения, лимфаденопатия
Нарушения на ендокринната система Много чести: Чести:	Хипотиреоидизъм [§] Хипертиреоидизъм [§] , вирилизъм
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести:	Анорексия Хипертриглицеридемия [§] , хиперурикемия, повишен апетит
Психични нарушения[§] Много чести: Чести:	Депресия, емоционална лабилност, безсъние Суицидни мисли, агресивни реакции, объркване, поведенчески разстройства, възбуда, сомнамбулизъм, безпокойство, нервност, нарушения на съня, ярки сънища, апатия
Нарушения на нервната	

система[§] Много чести: Чести:	Главоболие, замайване Хиперкинезия, тремор, дисфония, парестези, хипоестезия, хиперестезия, нарушена концентрация, сомнолентност
Нарушения на очите Чести:	Конюнктивит, болка в очите, абнормно зрение, нарушение на слъзните жлези
Съдови нарушения Чести:	Болест на Raynaud, флъш, бледност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Чести:	Диспнея, тахипнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, назално дразнене, ринорея, кихане
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести:	Диария, повръщане, гадене, болка в корема Язви в устата, улцерозен стоматит, стоматит, болка в дясно подребрне, диспепсия, глосит, гастроезофагеален рефлукс, ректално нарушение, стомашно-чревно нарушение, констипация, кашави изпражнения, зъбобол, нарушение на зъбите
Хепато-билиарни нарушения Чести:	Нарушения на чернодробната функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести:	Алоpecia, обрив Реакции на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, екзема, акне, нарушения на кожата, нарушения на ноктите, обезцветяване на кожата, пруритус, суха кожа, еритем, хематоми, повишено потене
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан Много чести:	Артралгия, миалгия, мускулно-скелетни болки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести:	Енуреза, микционни нарушения, инконтиненция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	<u>Момичета</u> : аменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения <u>Момчета</u> : болка в тестисите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести:	 Възпаление на мястото на инжектиране, реакции на мястото на инжектиране, умора, тръпки, фебрилитет [§] , грипозни симптоми [§] , неразположение, раздразнителност Болка в гръдния кош, астения, едем, болка в мястото на инжектиране
Изследвания Много чести:	Забавяне на темпа на растеж (изоставане на ръст и/или тегло спрямо възрастта) [§]

Наранявания и отравяния	
Чести:	Кожни лацерации

§ Вижте точка 4.4

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране с остра клинична изява. Все пак, както и при предозиране на всяко друго фармакологично активно вещество, се препоръчва симптоматично лечение с чест контрол на жизнените показатели и наблюдение на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, цитокини и имуномодулатори, интерферони, интерферон алфа-2b, АТС код: L03A B05

Viraferon е стерил, стабилен препарат, съдържащ високо пречистен интерферон алфа-2b, произведен по рекомбинантна ДНК технология. Рекомбинантният интерферон алфа-2b е водоразтворим с молекулна маса приблизително 19 300 далтона. Получава се от щам *E. coli*, в който е интегриран генетично получен плазмиден хибрид, включващ гена за продуцирания от човешки левкоцити интерферон алфа-2b.

Активността на Viraferon се изразява в международни единици (IU), като 1 mg от рекомбинантния интерферон алфа-2b съответства на $2,6 \times 10^8$ IU. Международните единици се определят чрез сравнение на активността на рекомбинантния интерферон алфа-2b с активността на международния референтен препарат от интерферон от човешки левкоцити, утвърден от Световната Здравна Организация.

Интерфероните са група малки белтъчни молекули с молекулна маса приблизително между 15 000 и 21 000 далтона. Те се продуцират и секретират от клетките в отговор на вирусни инфекции или стимулация от различни синтетични и биологични агенти. Известни са три основни класа интерферони: алфа, бета и гама. Самите три основни класа не са хомогенни и се състоят от по няколко различни видове интерферони. Известни са над 14 генетично различни вида човешки алфа интерферони. Viraferon се класифицира като рекомбинантен интерферон алфа-2b.

На клетъчно ниво интерфероните осъществяват функциите си, като се свързват със специфичен рецептор на клетъчната повърхност. Човешкият рецептор за интерферон, изолиран от човешка лимфобластоидна клетъчна линия (Daudi), изглежда е силно асиметричен протеин. Той показва селективност по отношение на човешки интерферони, но не и по отношение на миши интерферони, което говори за видова специфичност. Проучвания с други видове интерферони също показват видова специфичност. Някои видове маймуни обаче – например макак резус, са податливи на фармакодинамична стимулация с човешки интерферон тип 1.

Резултатите от няколко проучвания говорят, че веднъж свързан към клетъчната мембрана, интерферонът отключва поредица от вътреклетъчни събития, които включват индукцията на определени ензими. Смята се, че този процес, поне донякъде, е отговорен за различните клетъчни ефекти на интерфероните, включително инхибирането на вирусната репликация в инфектираните клетки, подтискането на клетъчната пролиферация, имуномодулирането в насока повишаване на фагоцитарната активност на макрофагите и засилването на специфичната цитотоксичност на лимфоцитите спрямо таргетните клетки. Всеки един от тези ефекти може да допринася за терапевтичния ефект на интерфероните.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b проявява антипролиферативен ефект при проучвания както при животински и човешки клетъчни култури, така и при ксенотрансплантация на човешки тумори на животни. *Ин витро* е доказана значителна имуномодулаторна активност.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b инхибира вирусната репликация *ин витро* и *ин vivo*. Макар точният механизъм на противовирусното действие на интерферон алфа-2b да е неизвестен, изглежда, че той променя метаболизма на клетката-гостоприемник. Това води до инхибиране на вирусната репликация или, в случай на настъпване на репликация, води до неспособност на вирионите да напуснат клетката.

Хроничен хепатит В:

Клиничният опит към момента с пациенти, лекувани в продължение на 4 до 6 месеца с интерферон алфа-2b показва, че лечението може да доведе до изчезване на HBV ДНК от серума. Наблюдавано е и подобрене в чернодробната хистология. При възрастни пациенти, при които е постигнато негативиране на HBeAg и HBV ДНК, се наблюдава значително намаление на заболяемостта и смъртността.

Деца с хроничен активен хепатит В бяха лекувани с интерферон алфа-2b (6 MIU/m² 3 пъти седмично в продължение на 6 месеца). Поради методологичен недостатък, ефикасността на лечението не може да се оцени. Освен това при децата, лекувани с интерферон алфа-2b, се наблюдава забавяне на темпа на растеж, а в някои случаи се развива и депресия.

Хроничен хепатит С:

При възрастни пациенти, лекувани с интерферон в комбинация с рибавирин, траен отговор се постига в 47 %. По-висока ефикасност е отчетена от комбинираното лечение с ПЕГ-интерферон и рибавирин (траен отговор 61 %, постигнат в проучване при нелекувани пациенти, при доза на рибавирин > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Възрастни пациенти: Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин е бил обект на проучване в четири рандомизирани фаза III проучвания при 2 552 нелекувани преди това с интерферон пациенти с хроничен хепатит С. В проучванията е била сравнявана ефикасността на монотерапията с Viraferon с комбинираната терапия с рибавирин. Ефикасността е била преценявана по трайния вирусологичен отговор на шестия месец след края на лечението. Подходящи за включване в проучванията са били пациенти с хроничен хепатит С, потвърден чрез доказване на HCV РНК с полимеразна верижна реакция (PCR) (> 100 копия/ml), чернодробна биопсия, показваща хистологично хроничен хепатит без друга причина за такъв, и повишен серумен АЛАТ.

Viraferon е прилаган в доза 3 MIU 3 пъти седмично под формата на монотерапия или в комбинация с рибавирин. При по-голяма част от пациентите в тези клинични проучвания лечението е продължило една година. Всички пациенти са били проследявани в продължение на 6 месеца след края на лечението за определяне на трайния вирусологичен отговор. Процентите на траен вирусологичен отговор в групите, лекувани в продължение на една година с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин (в две проучвания), са показани в **Таблица 3**.

Комбинираното лечение с Viraferon и рибавирин при нелекувани преди това пациенти с хроничен хепатит С е повишило ефикасността на Viraferon поне два пъти. HCV генотипът и изходният вирусен товар са прогностични фактори, за които е известно, че имат отношение към отговора. Във всички подгрупи комбинираното лечение с Viraferon и рибавирин е с по-висока ефикасност в сравнение с монотерапията с Viraferon. Относителната полза от комбинираната терапия с Viraferon и рибавирин е особено голяма в най-трудно поддаващите се на лечение подгрупи пациенти (инфектираните с генотип 1 и тези с висок вирусен товар) (**Таблица 3**).

В тези проучвания добрият комплайнс е довел до по-добър отговор. Без значение с какъв генотип са били инфектирани, при пациентите на лечение с Viraferon в комбинация с

рибавирин, получили $\geq 80\%$ от лекарствата си, траен вирусологичен отговор на шестия месец след едногодишния курс на лечение е постигнат в по-висок процент в сравнение с пациентите, приели $< 80\%$ от лекарствата си (56 % срещу 32 % в проучване C/I98-580).

Таблица 3. Траен вирусологичен отговор при пациенти, лекувани с Viraferon + рибавирин (едногодишен курс) според генотипа и вирусния товар			
HCV генотип	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Всички генотипове	16 %	41 %	47 %
Генотип 1	9 %	29 %	33 %
Генотип 1 ≤ 2 милиона копия/ml	25 %	33 %	45 %
Генотип 1 > 2 милиона копия/ml	3 %	27 %	29 %
Генотип 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU 3 пъти седмично)

I/R Viraferon (3 MIU 3 пъти седмично) + рибавирин (1 000/1 200 mg/дневно)

Пациенти с HCV/HIV коинфекция

При пациенти с HIV/HCV коинфекция са проведени две клинични изпитвания. Като цяло в двете изпитвания пациентите, получавали Viraferon плюс рибавирин, са показали по-незадоволителен отговор в сравнение с пациентите, получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b и рибавирин. Отговорът на лечението в двете клинични изпитвания е представен в **Таблица 4**. Изпитване 1 (RIBAVIC; P01017) е рандомизирано многоцентрово изпитване, в което са били включени 412 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 $\mu\text{g/kg}$ /седмично) плюс рибавирин (800 mg/дневно), или Viraferon (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800 mg/дневно) в продължение на 48 седмици, с период на проследяване 6 месеца. Изпитване 2 (P02080) е рандомизирано едноцентрово клинично изпитване, в което са били включени 95 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или ПЕГ-интерферон алфа-2b (100 или 150 μg /седмично – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло), или Viraferon (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло). Продължителността на терапевтичния курс е била 48 седмици с период на проследяване 6 месеца, с изключение на пациентите, инфектирани с генотипове 2 или 3 и вирусен товар $< 800\,000\text{ IU/ml}$ (Amplicor), при които терапевтичният курс е бил 24 седмици с период на проследяване 6 месеца.

Таблица 4 Траен вирусологичен отговор според генотипа след лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV/HIV коинфекция		
	Изпитване 1¹	Изпитване 2²

	ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмично) + рибавирин (800 mg/дневно)	Viraferon (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800 mg/дневно)	р-стойност ^a	ПЕГ-интерферон алфа-2b (100 или 150 ^c µg/седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/дневно) ^d	Viraferon (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/дневно) ^d	р-стойност ^b
Всички	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Генотип 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Генотип 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = милиона международни единици;

a: р-стойност, изчислена с χ^2 -теста по Cochran-Mantel Haenszel

b: р-стойност, изчислена с χ^2 -теста

c: пациентите с телесно тегло < 75 kg са получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b 100 µg/седмично, а пациентите с телесно тегло ≥ 75 kg са получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b 150 µg/седмично.

d: дозировката на рибавирин е била 800 mg за пациенти с телесно тегло < 60 kg, 1 000 mg за пациенти с телесно тегло 60-75 kg и 1 200 mg за пациенти с телесно тегло > 75 kg.

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

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

Пациенти с рецидив: В две клинични проучвания с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин са били лекувани общо 345 пациенти с рецидив след лечение с интерферон алфа-2b. При тези пациенти добавянето на рибавирин към лечението с Viraferon е повишило до 10 пъти ефикасността на лечението на хроничния хепатит С в сравнение с монотерапията с Viraferon (48,6 % срещу 4,7 %). Това повишаване на ефикасността включва изчезването на HCV РНК от серума (< 100 копия/ml чрез PCR), подобрене на чернодробното възпаление и нормализиране на АЛТ, като изследванията на шестия месец след края на лечението са показали траен отговор.

Данни за дългосрочна ефикасност

1 071 пациенти след предшествашо лечение с не-пегилиран интерферон алфа-2b самостоятелно или в комбинация с рибавирин са били включени в голямо проучване, чиято цел е била да се оцени продължителността на трайния вирусологичен отговор и ефекта от продължителния вирусологичен отговор върху клиничния резултат. При 462 пациенти е било осъществено поне 5-годишно проследяване, като по време на проучването заболяването е рецидивирало само при 12 от общо 492 трайно отговорили пациенти.

Според анализа по Каплан-Майер очакваният траен отговор за период от 5 години за всички пациенти е 97 % с интервал на доверителност (CI) 95 % (95 %, 99 %).

Трайният вирусологичен отговор след лечение на хроничен хепатит С с не-пегилиран интерферон алфа-2b (със или без рибавирин) води до дълготрайно изчистване от вируса, което позволява възстановяване на черния дроб от инфекцията и клинично „оздравяване“ от хроничния вирусен хепатит С. Все пак, това не изключва развитието на чернодробни проблеми при пациенти с оформена чернодробна цироза (включително и развитието на хепатоцелуларен карцином).

Клинични проучвания при деца с хроничен хепатит С:

В две многоцентрови проучвания са били включени деца и юноши на възраст от 3 до 16 години с компенсирани хроничен хепатит С и HCV РНК, доказана чрез RT-PCR (изследвана в централна

лаборатория с PCR анализ в реално време, Real Time PCR за научни цели), като са лекувани с Viraferon 3 MIU/m² три пъти седмично и рибавирин 15 mg/kg дневно в продължение на 1 година, с период на проследяване 6 месеца след края на лечението. Общо 118 пациенти са били включени: 57 % момчета, 80 % от кавказката раса, 78 % инфектирани с генотип 1, 64 % ≤ 12-годишна възраст. Основната част от включените пациенти са били с лек до умерено тежък хепатит С. Трайният вирусологичен отговор при деца и юноши е сходен с този при възрастни. Поради липсата на данни при деца с напреднала болест, както и риска от нежелани лекарствени реакции, в тази група пациенти съотношението полза/риск от комбинираното лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b трябва да се оцени внимателно (вж. точки 4.1, 4.4 и 4.8).

Резултатите от проучването са обобщени в **Таблица 5**.

Таблица 5. Вирусологичен отговор при нелекувани преди това педиатрични пациенти	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 пъти седмично + рибавирин 15 mg/kg/дневно
Общ отговор ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Генотип 1 (n=92)	33 (36 %)*
Генотип 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Брой (%) пациенти

1. Дефиниран като HCV РНК под границата на откриване с RT-PCR за научни цели в края на лечението и по време на периода на проследяване

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на Viraferon беше проучена при здрави доброволци след приложение на еднократна доза от 5 милиона IU/m² или 10 милиона IU подкожно, 5 милиона IU/m² интрамускулно или като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Средните серумни концентрации на интерферон след подкожно и интрамускулно приложение бяха сравними. C_{max} се постигаше три до дванадесет часа след приложение на по-ниската доза и 6 до 8 часа след приложение на по-високата доза. Периодите на полуживот на интерферон бяха съответно два до три часа и шест до седем часа. Серумните му нива бяха под откриваемите стойности съответно 16 и 24 часа след инжектирането. Както при подкожното, така и при интрамускулното приложение, бионаличността беше над 100 %.

След интравенозно приложение пиковите серумни нива (135 до 273 IU/ml) се постигаха в края на инфузията, след което спадаха малко по-бързо, отколкото след подкожно или интрамускулно приложение на лекарствения препарат, като 4 часа след края на инфузията серумните нива спадаха под откриваемите стойности. Периодът на полуживот беше приблизително два часа.

Нивата на интерферон в урината бяха под откриваемите стойности и при трите начина на приложение.

Деца и юноши: Фармакокинетичните свойства при многократно приложение на Viraferon и рибавирин капсули при деца и юноши между 5 и 16-годишна възраст с хроничен хепатит С са обобщени в **Таблица 6**. Фармакокинетиката на Viraferon и рибавирин (отнесена към дозата) е сходна при възрастни и деца и юноши.

Таблица 6. Средни (%CV) фармакокинетични параметри при многократно приложение на Viraferon и рибавирин капсули при деца и юноши с хроничен хепатит С

Параметър	Рибавирин 15 mg/kg/дневно, разделен на 2 приема (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 пъти седмично (n = 54)
T _{max} (часове)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Тотален телесен клирънс l/h/kg	0,27 (27)	Не е изследван

*AUC₁₂ (ng.h/ml) за рибавирин; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) за Viraferon

Серумни проби от пациенти, лекувани с Viraferon в мониториран от Schering-Plough клинични проучвания, бяха обработени с интерферон-неутрализиращи фактори.

Интерферон-неутрализиращите фактори представлява антитела, които неутрализират противовирусната активност на интерферона. Клиничната честота на развитие на неутрализиращи фактори при раково болни пациенти на системно лечение е 2,9 %, а при пациенти с хроничен хепатит С е 6,2 %. В почти всички случаи титърът им нисък и обикновено не се свързва с липса на отговор или други автоимунни феномени. При пациенти с хепатит не беше отбелязана липса на отговор в резултат на наличието им – очевидно поради ниския титър.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Макар да се смята, че интерфероните са видово специфични, при животни са провеждани проучвания за токсичност. Инжектирането на човешки рекомбинантен интерферон алфа-2b в продължение на до 3 месеца не е показало токсичност при мишки, плъхове и зайци.

Ежедневното инжектиране на 20 милиона IU/kg интерферон на макаци циномоглус не е довело до развитие на забележими прояви на токсичност. Прояви на токсичност са наблюдавани при маймуни, инжектирани със 100 милиона IU/kg/дневно в продължение на три месеца.

При проучвания на интерферон върху не-човекоподобни примати са наблюдавани нарушения на менструалния цикъл (вж. точка 4.4).

Изследванията за репродуктивна токсичност при животни показват, че рекомбинантният интерферон алфа-2b няма тератогенен ефект при плъхове и зайци, нито оказва влияние върху бременността, развитието на плода и репродуктивния капацитет на поколението на изследваните плъхове. Интерферон алфа-2b повишава честотата на абортите при *Macaca mulatta* (макак резус) при 90 и 180 пъти по-високи дози от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m². Аборти са наблюдавани във всички групи (7,5 милиона, 15 милиона и 30 милиона IU/kg), като са били статистически по-чести в сравнение с контролите в групите на средни и високи дози (съответстващи на дози 90 и 180 пъти по-високи от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m²). Известно е, че приложението на високи дози от други форми на интерферон алфа и интерферон бета при макак резус води ановулация и повишена честота на абортите.

При изследванията за мутагенен потенциал на интерферон алфа-2b не е установен такъв.

Не са правени изследвания при млади животни за определяне на въздействието на лечението с интерферон алфа-2b върху растежа, развитието, половото съзряване и поведенческите реакции (Вж. точка 4.4 и кратка характеристика на Rebetol, ако Viraferon следва да се прилага в комбинация с рибавирин).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат, безводен,
Натриев дихидроген фосфат монохидрат,
Динатриев едетат,
Натриев хлорид,
m-крезол,
Полисорбат 80,
Вода за инжекции q.s.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

15 месеца

Препаратът остава химически и физически стабилен в продължение на 27 дни, ако се съхранява при температура от 2 °C до 8°C.

От микробиологична гледна точка, след като се отвори, препаратът може да се съхранява максимум 27 дни при температура от 2°C до 8°C. Спазването на други срокове и условия на съхранение е на отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (от 2°C до 8°C).
Да не се замразява.

6.5 Данни за опаковката

1,2 ml разтвор (съответстващи на 30 MIU) в писалка, състояща се от патрон (тип 1, стъклен), запечатан в единия край с обкатка (алуминиева), съдържаща гумена втулка (бромбутилова), а от другата страна – с бромбутилово бутало с 12 инжекционни игли и 12 марли за почистване.

Опаковки от 1, 2 или 8 писалки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Писалката е предназначена за инжектиране на съдържащите се в нея 30 милиона IU на дози от 2,5 до 10 милиона IU.

С писалката могат да се инжектират най-много 12 дози, всяка от 2,5 милиона IU, в рамките на не повече от 4 седмици.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Не всички препарати Viraferon (поради различната доза интерферон алфа-2b и различната му концентрация) са подходящи за всички показания. Моля, уверете се, че сте избрали подходящия препарат.

Viraferon инжекционен разтвор се инжектира подкожно чрез многодозовата писалка след поставяне на инжекционна игла и нагласяне на предписаната доза.

Извадете писалката от хладилника приблизително 30 минути преди инжектирането, за да може инжекционният разтвор да се затопли до стайна температура (не повече от 25°C).

Подробни инструкции за подкожното инжектиране на продукта са дадени в листовката за пациента (вж. „Как да си инжектирате Virafeon”).

Всяка писалка е предназначена за употреба в продължение на максимум четири седмици, след което трябва да бъде изхвърлена. При всяко инжектиране трябва да се поставя нова инжекционна игла. След всяко инжектиране инжекционната игла трябва да бъде изхвърлена, а писалката трябва веднага да бъде върната в хладилника. В рамките на 4-седмичния период е допустим максимален престой от 48 часа (две денонощия) при температура 25°C с оглед случайно забавяне при връщането на писалката в хладилника.

С писалките Virafeon е предвиден достатъчен брой игли и марли за инжектиране на най-малките дози, които могат да се измерят с писалката. Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че ако след последната доза останат неизползвани игли и марли, те трябва да се изхвърлят така, че да не представляват опасност.

Както с всички лекарствени продукти за парентерално приложение, преди да инжектирате продукта, огледайте дали разтворът не съдържа частици или не е мътен. Готовият разтвор трябва да е бистър и безцветен.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/128/032
EU/1/99/128/033
EU/1/99/128/034

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 9 март 2000 г.
Дата на последно подновяване: 23 май 2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viraferon 60 милиона IU инжекционен разтвор в многодозова писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един патрон от 1,2 ml съдържа 60 милиона IU рекомбинантен интерферон алфа-2b (*interferon alfa-2b*), получен от *E. coli* по рекомбинантна ДНК технология.

Един милилитър съдържа 50 милиона IU интерферон алфа-2b (*interferon alfa-2b*).

Писалката е предназначена за инжектиране на съдържащите се в нея 60 милиона IU Viraferon на отделни дози от 5 до 20 милиона IU.

Писалката е предназначена за инжектиране на максимум 12 дози от по 5 милиона IU в рамките на не повече от 4 седмици.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Разтворът е бистър и безцветен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хроничен хепатит В: Лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит В, свързан с данни за хепатит В вирусна репликация (наличие на HBV ДНК и HBeAg), повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ) и хистологично доказано чернодробно възпаление и/или фиброза.

Хроничен хепатит С:

Възрастни пациенти:

Viraferon е показан за лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит С с повишени трансаминази, без данни за чернодробна декомпенсация, в чийто серум се открива HCV РНК или анти-HCV (вж. точка 4.4).

Най-удачният начин за приложение на Viraferon при това показание е в комбинация с рибавирин.

Деца и юноши:

Viraferon е предназначен за приложение в комбинация с рибавирин за лечение на деца и юноши над 3-годишна възраст с хроничен хепатит С, нелекувани преди това, без чернодробна декомпенсация, в чийто серум се открива HCV РНК. Решението за започване на лечение трябва да се взема за всеки случай поотделно, като в съображение се взимат данните за прогресия на болестта като чернодробно възпаление и фиброза, както и прогностичните фактори за отговор на лечението, HCV генотип и вирусен товар. Очакваната полза от лечението трябва да се съпостави с данните за безопасността, получени при клинични проучвания при деца (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва от лекар с опит в лечението на съответното заболяване.

Многодозовата писалка е предназначена за ползване само от един пациент.

Не всички препарати Viraferon (поради различната доза интерферон алфа-2b и различната му концентрация) са подходящи за всички показания. Моля, уверете се, че сте избрали подходящия препарат.

Ако по време на лечението с Viraferon се развият нежелани лекарствени реакции, без значение от показанието за лечение, коригирайте дозата или временно спрете лечението до отзвучаване на нежеланите реакции. Ако след възстановяване на лечението в подходяща доза проявите на непоносимост започнат да персистират или рецидивират, или ако болестта показва белези на прогресия, лечението с Viraferon трябва да се прекрати. По преценка на лекаря, пациентът може сам да си инжектира лекарството при лечение в поддържащи дози, прилагани подкожно.

Хроничен хепатит В: Препоръчителната доза е от 5 до 10 милиона IU, приложени подкожно три пъти седмично (през ден) в продължение на 4 до 6 месеца.

Прилаганата доза трябва да се намали наполовина, ако се развият хематологични отклонения (левкоцити $< 1\,500/\text{mm}^3$, гранулоцити $< 1\,000/\text{mm}^3$, тромбоцити $< 100\,000/\text{mm}^3$). В случай на развитие на тежка левкопения ($< 1\,200/\text{mm}^3$), тежка неутропения ($< 750/\text{mm}^3$) или тежка тромбоцитопения ($< 70\,000/\text{mm}^3$), лечението трябва да се спре.

При всички пациенти, при които след 3 до 4 месеца лечение (в максималната толерирана доза) не се установи понижение на серумните нива на HBV ДНК, лечението с Viraferon трябва да се спре.

Хроничен хепатит С: При възрастни пациенти Viraferon се прилага подкожно в доза 3 милиона IU три пъти седмично (през ден), без значение дали се прилага като монотерапия или в комбинация с рибавирин.

Деца над 3 години и юноши: Интерферон алфа-2b се прилага подкожно в доза $3\text{ MIU}/\text{m}^2$ три пъти седмично (през ден) в комбинация с рибавирин капсули или перорален разтвор, два пъти дневно (сутрин и вечер) с храна.

(За дозировката на рибавирин капсули и препоръките за корекция на комбинираната терапия виж КХП на рибавирин капсули. За деца, чието телесно тегло е $< 47\text{ kg}$ или които не могат да преглъщат капсулите, виж КХП на рибавирин перорален разтвор).

Пациенти с рецидив (възрастни):

Viraferon се прилага в комбинация с рибавирин.

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 6-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с Viraferon в комбинация с рибавирин да бъде 6 месеца.

Нелекувани пациенти:

Възрастни: Ефикасността на Viraferon се повишава, когато се прилага в комбинация с рибавирин. Viraferon трябва да се прилага като монотерапия основно в случаи на непоносимост или наличие на противопоказания за лечение с рибавирин.

Viraferon в комбинация с рибавирин:

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 12-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с Viraferon в комбинация с рибавирин да бъде поне 6 месеца.

При пациенти, негативни за HCV РНК на шестия месец, заразени с HCV генотип 1 (определен преди започване на лечението) и с висок вирусен товар преди започване на лечението, то трябва да продължи още 6 месеца (т.е. до обща продължителност 12 месеца).

В съображение при преценката за продължаване на терапията до общо 12 месеца трябва да се взимат и други неблагоприятни прогностични фактори (възраст > 40 години, мъжки пол, мостова фиброза).

По време на клиничните проучвания при пациентите, при които не е постигнат вирусологичен отговор след 6-месечно лечение (HCV РНК под долната граница на откриване), не се постига и траен вирусологичен отговор (HCV РНК под долната граница на откриване шест месеца след края на лечението).

Монотерапия с Viraferon:

Оптималната продължителност на монотерапията с Viraferon не е установена с точност, но се препоръчва лечението да продължава между 12 и 18 месеца.

Препоръчва се поне 3- до 4-месечна продължителност на монотерапията с Viraferon, след което да се изследва HCV РНК. При пациентите, в серума на които не се открива HCV РНК, лечението трябва да се продължи.

Деца и юноши: Ефикасността и безопасността на Viraferon в комбинация с рибавирин са проучени при деца и юноши, нелекувани преди това за хроничен хепатит С.

Генотип 1: Препоръчителната продължителност на лечението е една година. При пациенти, при които на дванадесетата седмица не е постигнат вирусологичен отговор, е малко вероятно да се постигне траен вирусологичен отговор (негативна прогностична стойност 96 %). Вирусологичният отговор се дефинира като неоткриваема HCV РНК на дванадесетата седмица. При тези пациенти лечението трябва да се прекрати.

Генотип 2/3: Препоръчителната продължителност на лечението е 24 седмици.

Вирусологичният отговор след едногодишно лечение и шестмесечно проследяване беше 36 % за генотип 1 и 81 % за генотип 2/3/4.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.
- Анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, напр. неовладяна застойна сърдечна недостатъчност, пресен инфаркт на миокарда, тежка аритмия.
- Тежко нарушение на бъбречната или чернодробната функция, включително и такова, предизвикано от метастази.
- Епилепсия и/или нарушени функции на централната нервна система (ЦНС) (вж. точка 4.4).
- Хроничен хепатит с декомпенсирала чернодробна цироза.
- Хроничен хепатит при пациенти, които са или са били на лечение с имunosупресори с изключение на пациентите, при които е спряно краткосрочно лечение с кортикостероиди.
- Автоимунен хепатит или анамнеза за автоимунно заболяване, имunosупресирани пациенти след трансплантация.
- Предшестващо заболяване на щитовидната жлеза, което не може да бъде овладяно със стандартно лечение.

Деца и юноши:

- Анамнеза за тежко психично заболяване, особено за тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство.

Комбинирано лечение с рибавирин: Ако ще се провежда комбинирано лечение с интерферон алфа-2b и рибавирин при пациент с хроничен хепатит С, направете справка и с КХП на рибавирин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За всички пациенти:

Психични нарушения и нарушения от страна на централната нервна система (ЦНС): Тежки нежелани реакции от страна на ЦНС, в частност депресия, суицидни мисли и опити за самоубийство, са наблюдавани при някои пациенти по време на лечение с Viraferon, както и по време на шестмесечния период на проследяване след края на лечението. Съобщенията за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на шестмесечния период на проследяване са по-чести при деца и юноши, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, в сравнение с тези при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастни, при деца и юноши се срещат и други психични нежелани реакции (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност). Другите наблюдавани нежелани реакции от страна на ЦНС като агресивно поведение (понякога насочено към други хора), объркване и нарушение на съзнанието, са били наблюдавани при лечение с алфа интерферони. Пациентите трябва да бъдат следени стриктно за признаци и симптоми на психични нарушения. Ако се развият подобни симптоми, лекуващият лекар трябва да има предвид, че те могат да станат сериозни и трябва да се обсъди необходимостта от подходящо лечение. Ако психичните нарушения персистират или се влошават, или ако пациентът развие суицидни мисли, се препоръчва лечението с Viraferon да се спре, а пациентът да остане под строг контрол, като при нужда се започне подходящо психиатрично лечение.

Пациенти със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова:

Ако при възрастен пациент със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова се прецени, че се налага лечение с интерферон алфа-2b, то трябва да се започне само след подходящо индивидуализирано уточняване и лечение на психичното заболяване. Употребата на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3).

При лечение с Viraferon рядко са наблюдавани остри реакции на свръхчувствителност към интерферон алфа-2b (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия). Ако се развие подобна реакция, приложението на Viraferon трябва да се спре и да се започне подходящо лечение. Преходните обриви не налагат спиране на лечението.

Умерено тежките и тежките нежелани реакции могат да налагат корекция на дозата при конкретния пациент, или, в някои случаи, прекратяване на лечението с Viraferon. Всички пациенти, които в хода на лечението с Viraferon развият нарушения на чернодробната функция, трябва да бъдат поставени под стриктен контрол и, ако признаците и симптомите прогресират, лечението трябва да се спре.

По време на лечението с Viraferon или до два дни след края му може да се развие хипотония, която да налага поддържащо лечение.

Пациентите на лечение с Viraferon трябва да приемат достатъчно течности, понеже са наблюдавани случаи на хипотония поради дехидратация. В някои случаи може да са необходими венозни вливания.

Повишената температура може да бъде свързана с грипоподобния синдром, за какъвто се съобщава често по време на лечението с интерферон, но трябва да се изключат и други причини за персистираща висока температура.

Viraferon трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с инвалидизиращи заболявания, например при болни с анамнеза за белодробни заболявания (като хронична обструктивна белодробна болест) или захарен диабет със склонност към кетоацидоза. С

повишено внимание трябва да се прилага и при пациенти с нарушения на коагулацията (напр. тромбоза, белодробна тромбоемболия) или тежка миелосупресия.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с Viraferon, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.5). При всеки пациент, при когото се развият повишена температура, кашлица, диспнея или други симптоми от страна на дихателната система, трябва да се направи рентгенография на гръден кош. Ако на рентгенографията се виждат белодробни инфилтрати или ако има данни за нарушения в белодробната функция, пациентът трябва да бъде проследяван стриктно и, ако е необходимо, лечението с интерферон алфа трябва да бъде спряно. Макар подобни съобщения да са по-чести при пациенти с хроничен хепатит С, такива има и при пациенти с онкологични заболявания, лекувани с интерферон алфа. Навременното спиране на лечението с интерферон алфа и лечението с кортикостероиди изглежда водят до бързо отзвучаване на нежеланите реакции от страна на дихателната система.

Има редки съобщения за нежелани реакции от страна на очите (вж. точка 4.8), включително кръвоизлив в ретината, оток на ретината и оклузия на централната ретинна артерия или венозна оклузия след лечение с интерферон алфа. При всички пациенти преди лечението трябва да се прави очен преглед. При всеки пациент, който в хода на лечението с Viraferon съобщи за промяна на зрителната острота или зрителното поле, както и за други симптоми от страна на очите, трябва да се направи обстоен очен преглед. Особено при пациентите със заболявания, които могат да доведат до развитие на ретинопатия, например захарен диабет или хипертония, се препоръчват редовни очни прегледи по време на лечението с Viraferon. При пациенти, при които се развият заболявания на очите, или се влошат съществуващи такива, трябва да се обсъди спиране на лечението с Viraferon.

При някои пациенти, обикновено в напреднала възраст и лекувани с високи дози, са наблюдавани сопор и кома, включително и с енцефалопатия. Тези нежелани реакции обикновено са обратими, но при някои пациенти възстановяването е продължило до три седмици. Макар и много рядко, при лечение с високи дози Viraferon са наблюдавани гърчове.

Възрастните пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или аритмии, при които е необходимо лечение с Viraferon, трябва да са под строг контрол. Препоръчва се при пациентите с предшестващо сърдечно заболяване и/или рак в напреднал стадий, преди започване на лечението и в хода на лечението да се прави ЕКГ. Аритмиите (главно суправентрикуларните) обикновено се повлияват от стандартна терапия, но може да налагат спиране на лечението с Viraferon. Няма данни за деца и юноши с анамнеза за сърдечни заболявания.

Наблюдавани са хипертриглицеридемия и влошаване на съществуваща хипертриглицеридемия. Поради тази причина се препоръчва контрол на нивата на липидите.

Поради съобщенията за обостряне на съпътстващи псориазис и саркоидоза в резултат на лечението с алфа интерферон, приложението на Viraferon при пациенти с псориазис или саркоидоза се препоръчва само тогава, когато потенциалната полза надвишава потенциалния риск.

Предварителните данни показват, че лечението с интерферон алфа може да е свързано с повишена честота на отхвърляне на трансплантиран бъбрек. Има съобщения и за отхвърляне на трансплантиран черен дроб.

Има съобщения за поява на автоантитела и развитие на автоимунни заболявания по време на лечение с интерферон алфа. Пациентите, предразположени към развитие на автоимунни заболявания, може да са с повишен риск. Пациентите с признаци или симптоми, характерни за

автоимунни заболявания, трябва да бъдат внимателно преценени, а съотношението полза/риск от продължаване на лечението с интерферон – преразгледано (вж. също точка 4.4 Монотерапия при хроничен хепатит С (отклонения от страна на щитовидната жлеза) и точка 4.8). При пациенти с хроничен хепатит С, лекувани с интерферон, има съобщения за случаи на синдром на Vogt-Коуанаги-Harada (VKH). Синдромът представлява грануломатозно възпалително заболяване, което засяга очите, слуховия апарат, менингите и кожата. При съмнение за синдром на VKH, антивирусното лечение трябва да бъде преустановено и да се назначи кортикостероидна терапия (вж. точка 4.8).

При пациенти с хроничен хепатит С, при които се установи удължаване на показателите за кръвосъсирване, лечението с Viraferon трябва да се спре, защото това може да е белег на чернодробна декомпенсация.

Хроничен хепатит С:

Комбинирана терапия с рибавирин: Ако при пациенти с хроничен хепатит С предстои комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин, консултирайте се и с КХП на рибавирин.

Преди включването в проучванията за хроничен хепатит С на всички пациенти е правена чернодробна биопсия, но в определени случаи (напр. пациенти с генотип 2 и 3) е възможно започване на лечение и без хистологично потвърждение. Консултирайте се с утвърдените към момента препоръки дали преди започване на лечението е необходимо да се прави чернодробна биопсия.

Монотерапия: Макар и рядко, при възрастни пациенти, лекувани с Viraferon за хроничен хепатит С, се развиват нарушения на функцията на щитовидната жлеза – както хипотиреоидизъм, така и хипертиреоидизъм. В клиничните проучвания на лечение с Viraferon общо 2,8 % от пациентите са развили нарушения на функцията на щитовидната жлеза. Тези нарушения са се поддавали на контрол чрез стандартна терапия. Механизмът, по който Viraferon променя тиреоидния статус, все още не е известен. Преди започване на лечение на хроничен хепатит С с Viraferon трябва да се изследва нивото на тиреостимулиращия хормон (TSH). При установяването на каквото и да е нарушение на функцията на щитовидната жлеза, то трябва да се лекува чрез стандартна терапия. Лечението с Viraferon може да се започне, ако нивото на TSH може да поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Ако по време на лечението с Viraferon при някой пациент се развият симптоми, характерни за нарушена функция на щитовидната жлеза, изследвайте нивото на TSH. Ако се установи нарушена функция на щитовидната жлеза, лечението с Viraferon може да се продължи само ако TSH може да се поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Спирането на лечението с Viraferon не води до възстановяване на нормалното функциониране на щитовидната жлеза (вж. също Деца и юноши, контрол на функцията на щитовидната жлеза).

Допълнителен контрол при деца и юноши

Контрол на функцията на щитовидната жлеза: При приблизително 12 % от децата, лекувани с интерферон алфа-2b и рибавирин, е установено повишаване на TSH. При други 4 % е установено преходното му понижаване под долната граница на нормата. Преди започване на лечението с Viraferon трябва да се изследва TSH и, ако се установи отклонение, трябва да се започне стандартна терапия. Лечението с Viraferon може да се започне, ако с помощта на лекарства е възможно поддържането на TSH в границите на нормата. По време на лечението с интерферон алфа-2b и рибавирин са наблюдавани отклонения във функциите на щитовидната жлеза. Ако се установят такива, трябва да се направи пълно изследване на тиреоидния статус на пациента и да се започне съответното лечение. Децата и юношите трябва да се проследяват на всеки 3 месеца за белези на щитовидна патология (напр. чрез TSH).

Растеж и развитие: По време на едногодишния курс на лечение е наблюдавано изоставане в темпа на растеж (средно с 9 %) и изоставане в темпа на наддаване на тегло (средно с 13 %). По време на 6-месечния период на проследяване е наблюдавано възстановяване на темповете. Въпреки това, въз основа на данните от продължителен период на проследяване, при 12 от

84-те деца (14 %) е установено изоставане с > 15 % на темпа на растеж, като при 5 от децата (6 %) изоставането е било > 30 %, макар да са били без лечение повече от 1 година. Освен това, предклиничните данни за токсичност при юноши показват леко, дозо-зависимо забавяне на темпа на растеж при новородени плъхове, при които е прилаган рибавирин (вж. точка 5.3). Следователно съотношението риск/полза от съвместното приложение на интерферон алфа-2b и рибавирин при малки деца трябва да се прецени внимателно преди започване на лечение. Лекарите се съветват да следят растежа на деца, които са на лечение с рибавирин в комбинация с интерферон алфа-2b. Няма данни за дългосрочните ефекти по отношение на растежа, развитието и на половото съзряване.

HCV/HIV коинфекция: При пациенти, които са коинфектирани с HIV и са на високоактивна антиретровирусна терапия (HAART), може да е повишен рискът от развитие на лактацидоза. При добавяне на Viraferon и рибавирин към HAART трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. КХП на рибавирин). При пациентите, лекувани с Viraferon и рибавирин, които освен това приемат и зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия. При пациенти с коинфекция с цирроза в напреднал стадий, които са на HAART, може да е повишен рискът от чернодробна декомпенсация и смърт. Допълнителното лечение с алфа интерферони самостоятелно или в комбинация с рибавирин може да повиши риска при тази група пациенти.

Нарушения на зъбите и венците: При пациенти на комбинирана терапия с Viraferon и рибавирин има данни за нарушения от страна на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. Освен това сухотата в устата може да доведе до увреждане на зъбите и лигавицата на устната кухина в хода на продължителното комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин. Пациентите трябва да мият зъбите си два пъти дневно и редовно да ходят на стоматологичен преглед. В допълнение някои пациенти могат да имат повръщане. При проява на подобна реакция, трябва да бъдат посъветвани добре да изплакват устата си след повръщане.

Лабораторни изследвания:

Преди започване на лечението с Viraferon при всички пациенти трябва да се направят стандартните хематологични и биохимични изследвания (пълна кръвна картина с диференциално броене, тромбоцитен брой, електролити, чернодробни ензими, общ белтък, серумен билирубин и креатинин).

По време на лечението на хепатит В и С се препоръчва да се правят изследвания на 1, 2, 4, 8, 12 и 16 седмица, след което веднъж месечно до края на лечението.

При рязко повишаване на АЛАТ по време на лечението до стойности 2 или повече пъти над изходните, лечението с Viraferon може да се продължи, освен ако не се развият белези и симптоми на чернодробна недостатъчност. Докато АЛАТ остава повишен, на всеки две седмици трябва да се изследват АЛАТ, протромбиново време, алкална фосфатаза, албумин и билирубин.

Ефект върху фертилитета: Интерферонът може да наруши фертилитета (вж. точка 4.6 и точка 5.3).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

По време на лечение с Viraferon с повишено внимание трябва да се прилагат опиоидните, сънотворните и седативните препарати.

Няма подробни проучвания за взаимодействията между Viraferon и други лекарствени продукти. При едновременно приложение на Viraferon и миелосупресивни препарати трябва да се подхожда с повишено внимание.

Интерфероните могат да окажат влияние върху окислителните метаболитни процеси. Това трябва да се има предвид при съвместно приложение на лекарствени продукти, които се метаболизират по този път като например ксантиновите производни теофилин и аминофилин.

При лечение с ксантинови производни трябва да се следят серумните нива на теофилина и при нужда дозата му да се коригира.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с Viraferon, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

(Ако Viraferon се прилага съвместно с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, консултирайте се с КХП на рибавирин).

4.6 Бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението. Viraferon трябва да бъде прилаган с повишено внимание при фертилни мъже. При жени, лекувани с човешки левкоцитен интерферон, има съобщения за понижени серумни нива на естрадиол и прогестерон.

Няма достатъчно данни за употребата на интерферон алфа-2b при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Viraferon може да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Не е известно дали компонентите на този лекарствен продукт се излъчват в майчиното мляко. Поради потенциалния риск от нежелани реакции при кърмачета, преди започване на лечението кърменето трябва да се спре.

Комбинирана терапия с рибавирин: Рибавирин причинява тежки малформации на новороденото, ако се приема по време на бременност. Рибавирин е противопоказан по време на бременност. Жени, които са на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, както и партньорките на мъже, които са на такова лечение, трябва да взимат всички възможни мерки за предотвратяване на забременяване. Жените с детероден потенциал и техните партньори трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 4 месеца след лечението. Пациентите мъже и техните партньорки трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 7 месеца след лечението (вж. КХП на рибавирин).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

На пациентите трябва да се съобщи, че по време на лечението с Viraferon може да се почувстват отпадналост, сънени или объркани, поради което се препоръчва да избягват шофирането и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При приложение на Viraferon в комбинация с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, се консултирайте с КХП на рибавирин за дължащите се на рибавирин нежелани лекарствени реакции.

В клиничните проучвания, проведени при широк спектър от показания и дози (от 6 MIU/m²/седмично за косматоклетъчна левкемия до 100 MIU/m²/седмично за меланом), нежеланите лекарствени реакции, за които има най-много съобщения, са били фебрилитет, отпадналост, главоболие и миалгии. Фебрилитет и отпадналост са наблюдавани често до 72 часа след прекъсване или спиране на лечението.

В клинични проучвания, проведени про популация с хепатит С, пациентите са били лекувани с монотерапия с Viraferon или с Viraferon в комбинация с рибавирин в продължение на една година. Всички пациенти в тези проучвания са получавали 3 MIU Viraferon три пъти седмично. В **Таблица 1** са представени по честота съобщенията за нежелани реакции (свързани с лечението), наблюдавани в клинични проучвания при нелекувани преди това пациенти, подложени на терапия за период от една година. В общия случай нежеланите реакции са били леки до умерено тежки. Нежеланите реакции, представени в **Таблица 1**, се базират на опита от клинични проучвания и пост-маркетинговите наблюдения. В рамките на системно-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); редки ($\geq 1/1000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/1000$); и с неизвестна честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания или при постмаркетингово наблюдение на пациенти, лекувани с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести: Редки:	Фарингити*, вирусни инфекции* Бронхити, синусити, херпес симплекс (резистентен), ринити Пневмония ^s
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Левкопения Тромбоцитопения, лимфаденопатия, лимфопения Апластична анемия Аплазия на червения кръвен ред, идиопатична тромбоцитопенична пурпура, тромботична тромбоцитопенична пурпура
Нарушения на имунната система^s Много редки: С неизвестна честота:	Саркоидоза, екзацербация на саркоидоза Системен лупус еритематозес, васкулити, ревматоиден артрит (новопоявил се или влошаване на вече съществуващ), синдром на Vogt-Koyanagi-Harada, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария, бронхоспазм, анафилаксия ^s
Нарушения на ендокринната система Чести: Много редки:	Хипотиреоидизъм ^s , хипертиреоидизъм ^s Диабет, влошаване на съществуващ диабет
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести: Много редки:	Анорексия Хипокалциемия, дехидратация, хиперурикемия, жажда Хипергликемия, хипертриглицеридемия ^s , повишен апетит
Психични нарушения^s Много чести: Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Депресия, безсъние, безпокойство, емоционална лабилност*, тревога, нервност Объркване, нарушения на съня, понижено либидо Суицидни мисли Самоубийство, опити за самоубийство, агресивно поведение (понякога насочено към околните), психоза, включително халюцинации Промяна в психическото състояние ^s

Нарушения на нервната система[§] Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Виене на свят, главоболие, нарушения на концентрацията, сухота в устата Тремор, парестезии, хипоестезия, мигрена, флъш, сомнолентност, променен вкус Мозъчен кръвоизлив, мозъчно-съдова исхемия, гърчове, нарушено съзнание, енцефалопатия, невропатия, полиневропатия Мононевропатии, кома [§]
Нарушения на очите Много чести: Чести: Редки:	Замъглено виждане Конюнктивит, нарушения на зрението, нарушения на слъзните жлези, болка в очите Кръвоизливи в ретината [§] , ретинопатии (включително оток на макулата), ретинална артериална или венозна оклузия [§] , неврит на зрителен нерв, оток на папилата, намалена зрителна острота или намалено зрително поле, дегенерация на ретината [§]
Нарушения на ухото и лабиринта Чести: Много редки:	Вертиго, тинитус Загуба на слух, нарушение на слуха
Сърдечни нарушения Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Палпитации, тахикардия Кардиомиопатия Инфаркт на миокарда, миокардна исхемия Аритмия
Съдови нарушения Чести: Много редки:	Хипертония Периферни исхемии, хипотония [§]
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Много чести: Чести: Много редки:	Диспнея*, кашлица* Епистаксис, нарушения на дишането, назална конгестия, ринорея, суха кашлица Белодробни инфилтрати [§] , пневмонити [§]
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Гадене/повръщане, болка в корема, диария, стоматит, диспепсия Улцерозен стоматит, болка в дясно подребрне, глосит, гингивит, констипация, кашави изпражнения Панкреатит, исхемичен колит, улцерозен колит, кървене от венците Нарушения от страна на периодонциума БДУ, нарушения от страна на зъбите БДУ [§]
Хепато-билиарни нарушения Чести: Много редки:	Хепатомегалия Хепатотоксичност, (включително и с летален изход)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Алоpecia, пруритус*, суха кожа*, обриви*, повишено потене Псориазис (новопоявил се или влошаване на съществуващ) [§] , макуло-папулозен обрив, еритематозен обрив, екзема, еритем, нарушения на кожата Синдром на Stevens Johnson, токсична епидермална

	некролиза, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Миалгия, артралгия, мускулно-скелетни болки Артрити Рабдомиолиза, миозит, крампи на краката, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести: Много редки:	Повишена честота на уриниране Бъбречна недостатъчност, нефрозен синдром
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	Аменорея, болки в гърдите, дисменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести: Много редки:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране*, отпадналост, втрисане, фебрилитет [§] , грипозни симптоми [§] , астения, раздразнителност, болка в гръдния кош, неразположение Болка на мястото на инжектиране Некроза на мястото на инжектиране, отоци по лицето
Изследвания Много чести:	Понижение на теллото

* Тези реакции са били чести само при монотерапия с Viraferon

§ Вижте точка 4.4

За тези нежелани реакции също се съобщава и при монотерапия с Viraferon.

Сърдечносъдовите (СС) нежелани реакции, в частност аритмиите, изглежда са свързани най-вече с предшествващи сърдечносъдови заболявания и предшествваща терапия с кардиотоксични препарати (вж. точка 4.4). Има редки съобщения за кардиомиопатия без данни за предшествващо сърдечно заболяване, която може да е обратима след спиране на лечението с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

При лечение с интерферон алфа има съобщения за голям брой автоимунни и имунно-медирирани нарушения, включително нарушения на функцията на щитовидната жлеза, системен лупус еритематодес, ревматоиден артрит (нов или влошаване на съществуващ), идиопатична и тромботична тромбоцитопенична пурпура, васкулити, невропатии, включително мононевропатии (вж. точка 4.4).

Най-честите клинично значими отклонения на лабораторните изследвания, проявяващи се при дози над 10 милиона IU дневно, включват понижаване на гранулоцитния и левкоцитния брой; понижаване на хемоглобина и тромбоцитите; повишаване на алкалната фосфатаза, LDH, серумния креатинин и серумния уреен азот. При някои пациенти, които не са били болни от хепатит, е установено повишаване на стойностите на АЛАТ/АСАТ (СГПТ/СГОТ); такова е наблюдавано и при някои пациенти с хроничен хепатит В, като това повишаване е съвпадало с изчезването на вирусната ДНК.

Педиатрична популация

Деца и юноши – хроничен хепатит С

При клинично проучване за лечение на 118 деца и юноши на възраст от 3 до 16 години, при 6 % се е наложило прекратяване на терапията поради нежелани реакции. Най-общо, профилът на

нежеланите реакции в ограничената популация деца, която беше проучена, беше сходен с този при възрастни, макар да съществува и специфичен за деца проблем – по време на лечението е наблюдавано инхибиране на растежа, изразено в намаление на ръста (средно понижение на темпа на растеж с 9 %) и на теглото (средно понижение на темпа на наддаване на тегло с 13 %) (вж. точка 4.4). Освен това при деца има по-чести съобщения за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на 6-месечния период на проследяване, отколкото при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастните, при децата и юношите също са наблюдавани и други психични нарушения (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност) (вж. точка 4.4). В допълнение при деца и юноши по-често отколкото при възрастни, са наблюдавани нарушения на мястото на инжектиране, фебрилитет, анорексия, повръщане и емоционална лабилност. Корекция на дозата е била необходима при 30 % от пациентите, най-често заради анемия и неутропения.

Нежеланите реакции, изброени в **Таблица 2**, са въз основа на опита от клинични проучвания при педиатрични популации.

В рамките на системо-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$) и чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2. Нежелани реакции, за които има много чести и чести съобщения при клинични проучвания при педиатрични пациенти Много чести ($\geq 1/10$) - Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести:	Вирусна инфекция, фарингит Гъбична инфекция, бактериална инфекция, белодробна инфекция, среден отит, зъбен абсцес, херпес симплекс, инфекция на пикочните пътища, вагинит, гастроентерит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи) Чести:	Неоплазми (неопределени)
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести:	Анемия, неутропения Тромбоцитопения, лимфаденопатия
Нарушения на ендокринната система Много чести: Чести:	Хипотиреоидизъм [§] Хипертиреоидизъм [§] , вирилизъм
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести:	Анорексия Хипертриглицеридемия [§] , хиперурикемия, повишен апетит
Психични нарушения[§] Много чести: Чести:	Депресия, емоционална лабилност, безсъние Суицидни мисли, агресивни реакции, объркване, поведенчески разстройства, възбуда, сомнамбулизъм, безпокойство, нервност, нарушения на съня, ярки сънища, апатия
Нарушения на нервната	

система[§] Много чести: Чести:	Главоболие, замайване Хиперкинезия, тремор, дисфония, парестези, хипоестезия, хиперестезия, нарушена концентрация, сомнолентност
Нарушения на очите Чести:	Конюнктивит, болка в очите, абнормно зрение, нарушение на слъзните жлези
Съдови нарушения Чести:	Болест на Raynaud, флъш, бледност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Чести:	Диспнея, тахипнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, назално дразнене, ринорея, кихане
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести:	Диария, повръщане, гадене, болка в корема Язви в устата, улцерозен стоматит, стоматит, болка в дясно подребрие, диспепсия, глосит, гастроезофагеален рефлукс, ректално нарушение, стомашно-чревно нарушение, констипация, кашави изпражнения, зъбобол, нарушение на зъбите
Хепато-билиарни нарушения Чести:	Нарушения на чернодробната функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести:	Алоpecia, обрив Реакции на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, екзема, акне, нарушения на кожата, нарушения на ноктите, обезцветяване на кожата, пруритус, суха кожа, еритем, хематоми, повишено потене
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан Много чести:	Артралгия, миалгия, мускулно-скелетни болки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести:	Енуреза, микционни нарушения, инконтиненция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	<u>Момичета</u> : аменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения <u>Момчета</u> : болка в тестисите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести:	 Възпаление на мястото на инжектиране, реакции на мястото на инжектиране, умора, тръпки, фебрилитет [§] , грипозни симптоми [§] , неразположение, раздразнителност Болка в гръдния кош, астения, едем, болка в мястото на инжектиране
Изследвания Много чести:	Забавяне на темпа на растеж (изоставане на ръст и/или тегло спрямо възрастта) [§]

Наранявания и отравяния

Чести:

Кожни лацерации

§ Вижте точка 4.4

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране с остра клинична изява. Все пак, както и при предозиране на всяко друго фармакологично активно вещество, се препоръчва симптоматично лечение с чест контрол на жизнените показатели и наблюдение на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, цитокини и имуномодулатори, интерферони, интерферон алфа-2b, АТС код: L03A B05

Viraferon е стерил, стабилен препарат, съдържащ високо пречистен интерферон алфа-2b, произведен по рекомбинантна ДНК технология. Рекомбинантният интерферон алфа-2b е водоразтворим с молекулна маса приблизително 19 300 далтона. Получава се от щам *E. coli*, в който е интегриран генетично получен плазмиден хибрид, включващ гена за продуцирания от човешки левкоцити интерферон алфа-2b.

Активността на Viraferon се изразява в международни единици (IU), като 1 mg от рекомбинантния интерферон алфа-2b съответства на $2,6 \times 10^8$ IU. Международните единици се определят чрез сравнение на активността на рекомбинантния интерферон алфа-2b с активността на международния референтен препарат от интерферон от човешки левкоцити, утвърден от Световната Здравна Организация.

Интерфероните са група малки белтъчни молекули с молекулна маса приблизително между 15 000 и 21 000 далтона. Те се продуцират и секретират от клетките в отговор на вирусни инфекции или стимулация от различни синтетични и биологични агенти. Известни са три основни класа интерферони: алфа, бета и гама. Самите три основни класа не са хомогенни и се състоят от по няколко различни видове интерферони. Известни са над 14 генетично различни вида човешки алфа интерферони. Viraferon се класифицира като рекомбинантен интерферон алфа-2b.

На клетъчно ниво интерфероните осъществяват функциите си, като се свързват със специфичен рецептор на клетъчната повърхност. Човешкият рецептор за интерферон, изолиран от човешка лимфобластоидна клетъчна линия (Daudi), изглежда е силно асиметричен протеин. Той показва селективност по отношение на човешки интерферони, но не и по отношение на миши интерферони, което говори за видова специфичност. Проучвания с други видове интерферони също показват видова специфичност. Някои видове маймуни обаче – например макак резус, са податливи на фармакодинамична стимулация с човешки интерферон тип 1.

Резултатите от няколко проучвания говорят, че веднъж свързан към клетъчната мембрана, интерферонът отключва поредица от вътреклетъчни събития, които включват индукцията на определени ензими. Смята се, че този процес, поне донякъде, е отговорен за различните клетъчни ефекти на интерфероните, включително инхибирането на вирусната репликация в инфектираните клетки, подтискането на клетъчната пролиферация, имуномодулирането в насока повишаване на фагоцитарната активност на макрофагите и засилването на специфичната цитотоксичност на лимфоцитите спрямо таргетните клетки. Всеки един от тези ефекти може да допринася за терапевтичния ефект на интерфероните.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b проявява антипролиферативен ефект при проучвания както при животински и човешки клетъчни култури, така и при ксенотрансплантация на човешки тумори на животни. *Ин витро* е доказана значителна имуномодулаторна активност.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b инхибира вирусната репликация *ин витро* и *ин vivo*. Макар точният механизъм на противовирусното действие на интерферон алфа-2b да е неизвестен, изглежда, че той променя метаболизма на клетката-гостоприемник. Това води до инхибиране на вирусната репликация или, в случай на настъпване на репликация, води до неспособност на вирионите да напуснат клетката.

Хроничен хепатит В:

Клиничният опит към момента с пациенти, лекувани в продължение на 4 до 6 месеца с интерферон алфа-2b показва, че лечението може да доведе до изчезване на HBV ДНК от серума. Наблюдавано е и подобрене в чернодробната хистология. При възрастни пациенти, при които е постигнато негативиране на HBeAg и HBV ДНК, се наблюдава значително намаление на заболяемостта и смъртността.

Деца с хроничен активен хепатит В бяха лекувани с интерферон алфа-2b (6 MIU/m² 3 пъти седмично в продължение на 6 месеца). Поради методологичен недостатък, ефикасността на лечението не може да се оцени. Освен това при децата, лекувани с интерферон алфа-2b, се наблюдава забавяне на темпа на растеж, а в някои случаи се развива и депресия.

Хроничен хепатит С:

При възрастни пациенти, лекувани с интерферон в комбинация с рибавирин, траен отговор се постига в 47 %. По-висока ефикасност е отчетена от комбинираното лечение с ПЕГ-интерферон и рибавирин (траен отговор 61 %, постигнат в проучване при нелекувани пациенти, при доза на рибавирин > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Възрастни пациенти: Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин е бил обект на проучване в четири рандомизирани фаза III проучвания при 2 552 нелекувани преди това с интерферон пациенти с хроничен хепатит С. В проучванията е била сравнявана ефикасността на монотерапията с Viraferon с комбинираната терапия с рибавирин. Ефикасността е била преценявана по трайния вирусологичен отговор на шестия месец след края на лечението. Подходящи за включване в проучванията са били пациенти с хроничен хепатит С, потвърден чрез доказване на HCV РНК с полимеразна верижна реакция (PCR) (> 100 копия/ml), чернодробна биопсия, показваща хистологично хроничен хепатит без друга причина за такъв, и повишен серумен АЛАТ.

Viraferon е прилаган в доза 3 MIU 3 пъти седмично под формата на монотерапия или в комбинация с рибавирин. При по-голяма част от пациентите в тези клинични проучвания лечението е продължило една година. Всички пациенти са били проследявани в продължение на 6 месеца след края на лечението за определяне на трайния вирусологичен отговор. Процентите на траен вирусологичен отговор в групите, лекувани в продължение на една година с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин (в две проучвания), са показани в **Таблица 3**.

Комбинираното лечение с Viraferon и рибавирин при нелекувани преди това пациенти с хроничен хепатит С е повишило ефикасността на Viraferon поне два пъти. HCV генотипът и изходният вирусен товар са прогностични фактори, за които е известно, че имат отношение към отговора. Във всички подгрупи комбинираното лечение с Viraferon и рибавирин е с по-висока ефикасност в сравнение с монотерапията с Viraferon. Относителната полза от комбинираната терапия с Viraferon и рибавирин е особено голяма в най-трудно поддаващите се на лечение подгрупи пациенти (инфектираните с генотип 1 и тези с висок вирусен товар) (**Таблица 3**).

В тези проучвания добрият комплаенс е довел до по-добър отговор. Без значение с какъв генотип са били инфектирани, при пациентите на лечение с Viraferon в комбинация с

рибавирин, получили ≥ 80 % от лекарствата си, траен вирусологичен отговор на шестия месец след едногодишния курс на лечение е постигнат в по-висок процент в сравнение с пациентите, приели < 80 % от лекарствата си (56 % срещу 32 % в проучване C/I98-580).

Таблица 3. Траен вирусологичен отговор при пациенти, лекувани с Viraferon + рибавирин (едногодишен курс) според генотипа и вирусния товар			
HCV генотип	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Всички генотипове	16 %	41 %	47 %
Генотип 1	9 %	29 %	33 %
Генотип 1 ≤ 2 милиона копия/ml	25 %	33 %	45 %
Генотип 1 > 2 милиона копия/ml	3 %	27 %	29 %
Генотип 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU 3 пъти седмично)

I/R Viraferon (3 MIU 3 пъти седмично) + рибавирин (1 000/1 200 mg/дневно)

Пациенти с HCV/HIV коинфекция

При пациенти с HIV/HCV коинфекция са проведени две клинични изпитвания. Като цяло в двете изпитвания пациентите, получавали Viraferon плюс рибавирин, са показали по-незадоволителен отговор в сравнение с пациентите, получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b и рибавирин. Отговорът на лечението в двете клинични изпитвания е представен в **Таблица 4**. Изпитване 1 (RIBAVIC; P01017) е рандомизирано многоцентрово изпитване, в което са били включени 412 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 $\mu\text{g/kg}$ /седмично) плюс рибавирин (800 mg/дневно), или Viraferon (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800 mg/дневно) в продължение на 48 седмици, с период на проследяване 6 месеца. Изпитване 2 (P02080) е рандомизирано едноцентрово клинично изпитване, в което са били включени 95 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или ПЕГ-интерферон алфа-2b (100 или 150 μg /седмично – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло), или Viraferon (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800-1 200 mg/дневно – в зависимост от телесното тегло). Продължителността на терапевтичния курс е била 48 седмици с период на проследяване 6 месеца, с изключение на пациентите, инфектирани с генотипове 2 или 3 и вирусен товар $< 800\,000$ IU/ml (Amplicor), при които терапевтичният курс е бил 24 седмици с период на проследяване 6 месеца.

Таблица 4 Траен вирусологичен отговор според генотипа след лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV/HIV коинфекция		
	Изпитване 1¹	Изпитване 2²

	ПЕГ-интерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмично) + рибавирин (800 mg/дневно)	Viraferon (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800 mg/дневно)	р-стойност ^a	ПЕГ-интерферон алфа-2b (100 или 150 ^c µg/седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/дневно) ^d	Viraferon (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/дневно) ^d	р-стойност ^b
Всички	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Генотип 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Генотип 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = милиона международни единици;

a: р-стойност, изчислена с χ^2 -теста по Cochran-Mantel Haenszel

b: р-стойност, изчислена с χ^2 -теста

c: пациентите с телесно тегло < 75 kg са получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b 100 µg/седмично, а пациентите с телесно тегло ≥ 75 kg са получавали ПЕГ-интерферон алфа-2b 150 µg/седмично.

d: дозировката на рибавирин е била 800 mg за пациенти с телесно тегло < 60 kg, 1 000 mg за пациенти с телесно тегло 60-75 kg и 1 200 mg за пациенти с телесно тегло > 75 kg.

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

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

Пациенти с рецидив: В две клинични проучвания с Viraferon като монотерапия или в комбинация с рибавирин са били лекувани общо 345 пациенти с рецидив след лечение с интерферон алфа-2b. При тези пациенти добавянето на рибавирин към лечението с Viraferon е повишило до 10 пъти ефикасността на лечението на хроничния хепатит С в сравнение с монотерапията с Viraferon (48,6 % срещу 4,7 %). Това повишаване на ефикасността включва изчезването на HCV РНК от серума (< 100 копия/ml чрез PCR), подобрене на чернодробното възпаление и нормализиране на АЛТ, като изследванията на шестия месец след края на лечението са показали траен отговор.

Данни за дългосрочна ефикасност

1 071 пациенти след предшествашо лечение с не-пегилиран интерферон алфа-2b самостоятелно или в комбинация с рибавирин са били включени в голямо проучване, чиято цел е била да се оцени продължителността на трайния вирусологичен отговор и ефекта от продължителния вирусологичен отговор върху клиничния резултат. При 462 пациенти е било осъществено поне 5-годишно проследяване, като по време на проучването заболяването е рецидивирало само при 12 от общо 492 трайно отговорили пациенти.

Според анализа по Каплан-Майер очакваният траен отговор за период от 5 години за всички пациенти е 97 % с интервал на доверителност (CI) 95 % (95 %, 99 %).

Трайният вирусологичен отговор след лечение на хроничен хепатит С с не-пегилиран интерферон алфа-2b (със или без рибавирин) води до дълготрайно изчистване от вируса, което позволява възстановяване на черния дроб от инфекцията и клинично „оздравяване“ от хроничния вирусен хепатит С. Все пак, това не изключва развитието на чернодробни проблеми при пациенти с оформена чернодробна цироза (включително и развитието на хепатоцелуларен карцином).

Клинични проучвания при деца с хроничен хепатит С:

В две многоцентрови проучвания са били включени деца и юноши на възраст от 3 до 16 години с компенсирани хроничен хепатит С и HCV РНК, доказана чрез RT-PCR (изследвана в централна

лаборатория с PCR анализ в реално време, Real Time PCR за научни цели), като са лекувани с Viraferon 3 MIU/m² три пъти седмично и рибавирин 15 mg/kg дневно в продължение на 1 година с период на проследяване 6 месеца след края на лечението. Общо 118 пациенти са били включени: 57 % момчета, 80 % от кавказката раса, 78 % инфектирани с генотип 1, 64 % ≤ 12-годишна възраст. Основната част от включените пациенти са били с лек до умерено тежък хепатит С. Трайният вирусологичен отговор при деца и юноши е сходен с този при възрастни. Поради липсата на данни при деца с напреднала болест, както и риска от нежелани лекарствени реакции, в тази група пациенти съотношението полза/риск от комбинираното лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b трябва да се оцени внимателно (вж. точки 4.1, 4.4 и 4.8).

Резултатите от проучването са обобщени в **Таблица 5**.

Таблица 5. Вирусологичен отговор при нелекувани преди това педиатрични пациенти	
	Viraferon 3 MIU/m² 3 пъти седмично + рибавирин 15 mg/kg/дневно
Общ отговор ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Генотип 1 (n=92)	33 (36 %)*
Генотип 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Брой (%) пациенти

1. Дефиниран като HCV РНК под границата на откриване с RT-PCR за научни цели в края на лечението и по време на периода на проследяване

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на Viraferon беше проучена при здрави доброволци след приложение на еднократна доза от 5 милиона IU/m² или 10 милиона IU подкожно, 5 милиона IU/m² интрамускулно или като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Средните серумни концентрации на интерферон след подкожно и интрамускулно приложение бяха сравними. C_{max} се постигаше три до дванадесет часа след приложение на по-ниската доза и 6 до 8 часа след приложение на по-високата доза. Периодите на полуживот на интерферон бяха съответно два до три часа и шест до седем часа. Серумните му нива бяха под откриваемите стойности съответно 16 и 24 часа след инжектирането. Както при подкожното, така и при интрамускулното приложение, бионаличността беше над 100 %.

След интравенозно приложение пиковите серумни нива (135 до 273 IU/ml) се постигаха в края на инфузията, след което спадаха малко по-бързо, отколкото след подкожно или интрамускулно приложение на лекарствения препарат, като 4 часа след края на инфузията серумните нива спадаха под откриваемите стойности. Периодът на полуживот беше приблизително два часа.

Нивата на интерферон в урината бяха под откриваемите стойности и при трите начина на приложение.

Деца и юноши: Фармакокинетичните свойства при многократно приложение на Viraferon и рибавирин капсули при деца и юноши между 5 и 16-годишна възраст с хроничен хепатит С са обобщени в **Таблица 6**. Фармакокинетиката на Viraferon и рибавирин (отнесена към дозата) е сходна при възрастни и деца и юноши.

Таблица 6. Средни (%CV) фармакокинетични параметри при многократно приложение на Viraferon и рибавирин капсули при деца и юноши с хроничен хепатит С

Параметър	Рибавирин 15 mg/kg/дневно, разделен на 2 приема (n = 17)	Viraferon 3 MIU/m ² 3 пъти седмично (n = 54)
T _{max} (часове)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Тотален телесен клирънс l/h/kg	0,27 (27)	Не е изследван

*AUC₁₂ (ng.h/ml) за рибавирин; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) за Viraferon

Серумни проби от пациенти, лекувани с Viraferon в мониториран от Schering-Plough клинични проучвания, бяха обработени с интерферон-неутрализиращи фактори.

Интерферон-неутрализиращите фактори представлява антитела, които неутрализират противовирусната активност на интерферона. Клиничната честота на развитие на неутрализиращи фактори при раково болни пациенти на системно лечение е 2,9 %, а при пациенти с хроничен хепатит С е 6,2 %. В почти всички случаи титърът им нисък и обикновено не се свързва с липса на отговор или други автоимунни феномени. При пациенти с хепатит не беше отбелязана липса на отговор в резултат на наличието им – очевидно поради ниския титър.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Макар да се смята, че интерфероните са видово специфични, при животни са провеждани проучвания за токсичност. Инжектирането на човешки рекомбинантен интерферон алфа-2b в продължение на до 3 месеца не е показало токсичност при мишки, плъхове и зайци.

Ежедневното инжектиране на 20 милиона IU/kg интерферон на макаци циномоглус не е довело до развитие на забележими прояви на токсичност. Прояви на токсичност са наблюдавани при маймуни, инжектирани със 100 милиона IU/kg/дневно в продължение на три месеца.

При проучвания на интерферон върху не-човекоподобни примати са наблюдавани нарушения на менструалния цикъл (вж. точка 4.4).

Изследванията за репродуктивна токсичност при животни показват, че рекомбинантният интерферон алфа-2b няма тератогенен ефект при плъхове и зайци, нито оказва влияние върху бременността, развитието на плода и репродуктивния капацитет на поколението на изследваните плъхове. Интерферон алфа-2b повишава честотата на абортите при *Macaca mulatta* (макак резус) при 90 и 180 пъти по-високи дози от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m². Аборти са наблюдавани във всички групи (7,5 милиона, 15 милиона и 30 милиона IU/kg), като са били статистически по-чести в сравнение с контролите в групите на средни и високи дози (съответстващи на дози 90 и 180 пъти по-високи от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m²). Известно е, че приложението на високи дози от други форми на интерферон алфа и интерферон бета при макак резус води ановулация и повишена честота на абортите.

При изследванията за мутагенен потенциал на интерферон алфа-2b не е установен такъв.

Не са правени изследвания при млади животни за определяне на въздействието на лечението с интерферон алфа-2b върху растежа, развитието, половото съзряване и поведенческите реакции (Вж. точка 4.4 и кратка характеристика на Rebetol, ако Viraferon следва да се прилага в комбинация с рибавирин).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат, безводен,
Натриев дихидроген фосфат монохидрат,
Динатриев едетат,
Натриев хлорид,
m-крезол,
Полисорбат 80,
Вода за инжекции q.s.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

15 месеца

Препаратът остава химически и физически стабилен в продължение на 27 дни, ако се съхранява при температура от 2 °C до 8°C.

От микробиологична гледна точка, след като се отвори, препаратът може да се съхранява максимум 27 дни при температура от 2°C до 8°C. Спазването на други срокове и условия на съхранение е на отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (от 2°C до 8°C).
Да не се замразява.

6.5 Данни за опаковката

1,2 ml разтвор (съответстващи на 60 MIU) в писалка, състояща се от патрон (тип 1, стъклен), запечатан в единия край с обкатка (алуминиева), съдържаща гумена втулка (бромбутилова), а от другата страна – с бромбутилово бутало с 12 инжекционни игли и 12 марли за почистване.

Опаковки от 1, 2 или 8 писалки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Писалката е предназначена за инжектиране на съдържащите се в нея 60 милиона IU на дози от 5 до 20 милиона IU.

С писалката могат да се инжектират най-много 12 дози, всяка от 5 милиона IU, в рамките на не повече от 4 седмици.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Не всички препарати Viraferon (поради различната доза интерферон алфа-2b и различната му концентрация) са подходящи за всички показания. Моля, уверете се, че сте избрали подходящия препарат.

Viraferon инжекционен разтвор се инжектира подкожно чрез многодозовата писалка след поставяне на инжекционна игла и нагласяне на предписаната доза.

Извадете писалката от хладилника приблизително 30 минути преди инжектирането, за да може инжекционният разтвор да се затопли до стайна температура (не повече от 25°C).

Подробни инструкции за подкожното инжектиране на продукта са дадени в листовката за пациента (вж. „Как да си инжектирате Virafeon”).

Всяка писалка е предназначена за употреба в продължение на максимум четири седмици, след което трябва да бъде изхвърлена. При всяко инжектиране трябва да се поставя нова инжекционна игла. След всяко инжектиране инжекционната игла трябва да бъде изхвърлена, а писалката трябва веднага да бъде върната в хладилника. В рамките на 4-седмичния период е допустим максимален престой от 48 часа (две денонощия) при температура 25°C с оглед случайно забавяне при връщането на писалката в хладилника.

С писалките Virafeon е предвиден достатъчен брой игли и марли за инжектиране на най-малките дози, които могат да се измерят с писалката. Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че ако след последната доза останат неизползвани игли и марли, те трябва да се изхвърлят така, че да не представляват опасност.

Както с всички лекарствени продукти за парентерално приложение, преди да инжектирате продукта, огледайте дали разтворът не съдържа частици или не е мътен. Готовият разтвор трябва да е бистър и безцветен.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/128/035
EU/1/99/128/036
EU/1/99/128/037

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 9 март 2000 г.
Дата на последно подновяване: 23 май 2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНОТО
ЛЕКАРСТВЕНО ВЕЩЕСТВО И ПРИТЕЖАТЕЛ НА
РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНОТО ЛЕКАРСТВЕНО
ВЕЩЕСТВО И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА
ПРОИЗВОДСТВО ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА
ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологичното лекарство вещество

SP (Brinny) Company
Innishannon - County Cork
Ирландия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Белгия

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И
УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viraferon 1 милион IU/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор
Interferon alfa-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един флакон от праха съдържа 1 милион IU интерферон алфа-2b, като след разтварянето му според дадените указания в 1 ml от получения разтвор се съдържат 1 милион IU интерферон алфа-2b.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: глицин, динатриев фосфат, безводен, натриев дихидроген фосфат монохидрат, разтвор на човешки албумин.
В една ампула от разтворителя се съдържа 1 ml вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 милион IU/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор
1 флакон прах, 1 ампула разтворител, 1 спринцовка, 2 инжекционни игли и 1 марля за почистване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:
След разтваряне, разтворът трябва да се използва веднага или в рамките на 24 часа, ако е съхраняван в хладилник (от 2°C до 8°C).

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

След изтегляне на необходимата доза, неизползваният продукт трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SP Europe, 73, rue de Stalle, B-1180 Bruxelles, Белгия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/128/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Viraferon 1 MIU прах за инжекционен разтвор

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН (Етикет на флакона)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Viraferon 1 милион IU/ml прах за инжекционен разтвор
interferon alfa-2b
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 милион IU/ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viraferon 3 милиона IU/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор
Interferon alfa-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един флакон от праха съдържа 3 милиона IU интерферон алфа-2b, като след разтварянето му според дадените указания в 1 ml от получения разтвор се съдържат 3 милиона IU интерферон алфа-2b.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: глицин, динатриев фосфат, безводен, натриев дихидроген фосфат монохидрат, разтвор на човешки албумин.
В една ампула от разтворителя се съдържа 1 ml вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

3 милиона IU/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор
1 флакон прах, 1 ампула разтворител, 1 спринцовка, 2 инжекционни игли и 1 марля за почистване
6 флакона прах и 6 ампули разтворител

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:
След разтваряне, разтворът трябва да се използва веднага или в рамките на 24 часа, ако е съхраняван в хладилник (от 2°C до 8°C).

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

След изтегляне на необходимата доза, неизползваният продукт трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SP Europe, 73, rue de Stalle, B-1180 Bruxelles, Белгия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/128/002 1 флакон прах

EU/1/99/128/003 6 флакона прах

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Viraferon 3 MIU прах

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Viraferon 3 милиона IU/ml прах за инжекционен разтвор
interferon alfa-2b
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3 милиона IU/ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viraferon 5 милиона IU/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор
Interferon alfa-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един флакон от праха съдържа 5 милиона IU интерферон алфа-2b, като след разтварянето му според дадените указания в 1 ml от получения разтвор се съдържат 5 милиона IU интерферон алфа-2b.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: глицин, динатриев фосфат, безводен, натриев дихидроген фосфат монохидрат, разтвор на човешки албумин.
В една ампула от разтворителя се съдържа 1 ml вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

5 милиона IU/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор
1 флакон прах, 1 ампула разтворител, 1 спринцовка, 2 инжекционни игли и 1 марля за почистване
6 флакона прах и 6 ампули разтворител

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И НЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:
След разтваряне, разтворът трябва да се използва веднага или в рамките на 24 часа, ако е съхраняван в хладилник (от 2°C до 8°C).

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

След изтегляне на необходимата доза, неизползваният продукт трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SP Europe, 73, rue de Stalle, B-1180 Bruxelles, Белгия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/128/004 1 флакон прах

EU/1/99/128/005 6 флакона прах

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Viraferon 5 MIU прах

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Viraferon 5 милиона IU/ml прах за инжекционен разтвор
interferon alfa-2b
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 милиона IU/ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viraferon 10 милиона IU/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор
Interferon alfa-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един флакон от праха съдържа 10 милиона IU интерферон алфа-2b, като след разтварянето му според дадените указания в 1 ml от получения разтвор се съдържат 10 милиона IU интерферон алфа-2b.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: глицин, динатриев фосфат, безводен, натриев дихидроген фосфат монохидрат, разтвор на човешки албумин.
В една ампула от разтворителя се съдържа 1 ml вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 милиона IU/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор
1 флакон прах, 1 ампула разтворител, 1 спринцовка, 2 инжекционни игли и 1 марля за почистване
6 флакона прах и 6 ампули разтворител
10 флакона прах, 10 ампули разтворител, 10 спринцовки, 20 инжекционни игли и 10 марли за почистване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След разтваряне, разтворът трябва да се използва веднага или в рамките на 24 часа, ако е съхраняван в хладилник (от 2°C до 8°C).

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

След изтегляне на необходимата доза, неизползваният продукт трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SP Europe, 73, rue de Stalle, B-1180 Bruxelles, Белгия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/128/006 1 флакон прах
EU/1/99/128/007 6 флакона прах
EU/1/99/128/008 10 флакона прах

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Viraferon 10 MPU прах

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет на флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Viraferon 10 милиона IU/ml прах за инжекционен разтвор
interferon alfa-2b
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 милиона IU/ml

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Ампула разтворител (Етикет на ампулата)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за Viraferon
Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viraferon 3 милиона IU/0,5 ml инжекционен разтвор
Interferon alfa-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един флакон съдържа 3 милиона IU интерферон алфа-2b в 0,5 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат, безводен, натриев дихидроген фосфат монохидрат, динатриев едетат, натриев хлорид, m-крезол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

3 милиона IU/0,5 ml инжекционен разтвор

1 еднородов флакон

1 еднородов флакон, 1 спринцовка, 1 инжекционна игла и 1 марля за почистване

6 еднородови флакона, 6 спринцовки, 6 инжекционни игли и 6 марли за почистване

12 еднородови флакона, 12 спринцовки, 12 инжекционни игли и 12 марли за почистване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

След изтегляне на необходимата доза, неизползваният продукт трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SP Europe, 73, rue de Stalle, B-1180 Bruxelles, Белгия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/128/009 1 еднодозов флакон

EU/1/99/128/010 1 еднодозов флакон, 1 спринцовка, 1 инжекционна игла и 1 марля за почистване

EU/1/99/128/011 6 еднодозови флакона

EU/1/99/128/012 12 еднодозови флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Viraferon 3 MIU разтвор

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет на флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Viraferon 3 милиона IU/0,5 ml инжекционен разтвор
interferon alfa-2b
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3 милиона IU/0,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viraferon 5 милиона IU/0,5 ml инжекционен разтвор
Interferon alfa-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един флакон съдържа 5 милиона IU интерферон алфа-2b в 0,5 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат, безводен, натриев дихидроген фосфат монохидрат, динатриев едетат, натриев хлорид, m-крезол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

5 милиона IU/0,5 ml инжекционен разтвор

1 еднодозов флакон

1 еднодозов флакон, 1 спринцовка, 1 инжекционна игла и 1 марля за почистване

6 еднодозови флакона, 6 спринцовки, 6 инжекционни игли и 6 марли за почистване

12 еднодозови флакона, 12 спринцовки, 12 инжекционни игли и 12 марли за почистване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

След изтегляне на необходимата доза, неизползваният продукт трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SP Europe, 73, rue de Stalle, B-1180 Bruxelles, Белгия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/128/013 1 еднодозов флакон

EU/1/99/128/014 1 еднодозов флакон, 1 спринцовка, 1 инжекционна игла и 1 марля за почистване

EU/1/99/128/015 6 еднодозови флакона

EU/1/99/128/016 12 еднодозови флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Viraferon 5 MIU разтвор

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет на флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Viraferon 5 милиона IU/0,5 ml инжекционен разтвор
interferon alfa-2b
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 милиона IU/0,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viraferon 10 милиона IU/инжекционен разтвор
Interferon alfa-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един флакон съдържа 10 милиона IU интерферон алфа-2b в 1 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат, безводен, натриев дихидроген фосфат монохидрат, динатриев едетат, натриев хлорид, m-крезол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 милиона IU/ml инжекционен разтвор

1 еднородов флакон

1 еднородов флакон, 1 спринцовка, 1 инжекционна игла и 1 марля за почистване

6 еднородови флакона, 6 спринцовки, 6 инжекционни игли и 6 марли за почистване

12 еднородови флакона, 12 спринцовки, 12 инжекционни игли и 12 марли за почистване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

След изтегляне на необходимата доза, неизползваният продукт трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SP Europe, 73, rue de Stalle, B-1180 Bruxelles, Белгия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/128/017 1 еднодозов флакон

EU/1/99/128/018 1 еднодозов флакон, 1 спринцовка, 1 инжекционна игла и 1 марля за почистване

EU/1/99/128/019 6 еднодозови флакона

EU/1/99/128/020 12 еднодозови флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Viraferon 10 MIU разтвор

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет на флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Viraferon 10 милиона IU/ml инжекционен разтвор
interferon alfa-2b
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 милиона IU/1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viraferon 18 милиона IU/3 ml инжекционен разтвор
Interferon alfa-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един флакон съдържа 18 милиона IU интерферон алфа-2b в 3 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат, безводен, натриев дихидроген фосфат монохидрат, динатриев едетат, натриев хлорид, m-крезол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

18 милиона IU/3 ml инжекционен разтвор
1 многодозов флакон
1 многодозов флакон, 6 спринцовки, 6 инжекционни игли и 12 марли за почистване
2 многодозови флакона
12 многодозови флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SP Europe, 73, rue de Stalle, B-1180 Bruxelles, Белгия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/128/021 1 многодозов флакон

EU/1/99/128/022 1 многодозов флакон, 6 спринцовки, 6 инжекционни игли и 12 марли за почистване

EU/1/99/128/023 2 многодозови флакона

EU/1/99/128/024 12 многодозови флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Viraferon 18 MIU разтвор

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Viraferon 18 милиона IU/3 ml инжекционен разтвор
interferon alfa-2b
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

18 милиона IU/3 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viraferon 25 милиона IU/2,5 ml инжекционен разтвор
Interferon alfa-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един флакон съдържа 25 милиона IU интерферон алфа-2b в 2,5 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат, безводен, натриев дихидроген фосфат монохидрат, динатриев едетат, натриев хлорид, m-крезол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

25 милиона IU/2,5 ml инжекционен разтвор

1 многодозов флакон

1 многодозов флакон, 6 спринцовки, 6 инжекционни игли и 12 марли за почистване

2 многодозови флакона

12 многодозови флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SP Europe, 73, rue de Stalle, B-1180 Bruxelles, Белгия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/128/025 1 многодозо флакон

EU/1/99/128/026 1 многодозов флакон, 6 спринцовки, 6 инжекционни игли и 12 марли за почистване

EU/1/99/128/027 2 многодозови флакона

EU/1/99/128/028 12 многодозови флакона

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Viraferon 25 MIU разтвор

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет на флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Viraferon 25 милиона IU/2,5 ml инжекционен разтвор
interferon alfa-2b
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

25 милиона IU/2,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viraferon 18 милиона IU инжекционен разтвор в многодозова писалка
Interferon alfa-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една писалка съдържа 18 милиона IU интерферон алфа-2b в 1,2 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат, безводен, натриев дихидроген фосфат монохидрат, динатриев едетат, натриев хлорид, m-крезол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

18 милиона IU инжекционен разтвор в многодозова писалка
1 писалка, 12 инжекционни игли и 12 марли за почистване
2 писалки, 24 инжекционни игли и 24 марли за почистване
8 писалки, 96 инжекционни игли и 96 марли за почистване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SP Europe, 73, rue de Stalle, B-1180 Bruxelles, Белгия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/128/029 1 писалка

EU/1/99/128/030 2 писалки

EU/1/99/128/031 8 писалки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Viraferon 18 MIU писалка

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет на писалката

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Viraferon 18 милиона IU инжекционен разтвор в многодозова писалка
interferon alfa-2b
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

18 милиона IU/писалка

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viraferon 30 милиона IU инжекционен разтвор в многодозова писалка
Interferon alfa-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една писалка съдържа 30 милиона IU интерферон алфа-2b в 1,2 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат, безводен, натриев дихидроген фосфат монохидрат, динатриев едетат, натриев хлорид, m-крезол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 милиона IU инжекционен разтвор в многодозова писалка
1 писалка, 12 инжекционни игли и 12 марли за почистване
2 писалки, 24 инжекционни игли и 24 марли за почистване
8 писалки, 96 инжекционни игли и 96 марли за почистване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SP Europe, 73, rue de Stalle, B-1180 Bruxelles, Белгия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/128/032 1 писалка

EU/1/99/128/033 2 писалки

EU/1/99/128/034 8 писалки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Viraferon 30 MIU писалка

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет на писалката

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Viraferon 30 милиона IU инжекционен разтвор в многодозова писалка
interferon alfa-2b
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

30 милиона IU/писалка

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viraferon 60 милиона IU инжекционен разтвор в многодозова писалка
Interferon alfa-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една писалка съдържа 60 милиона IU интерферон алфа-2b в 1,2 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат, безводен, натриев дихидроген фосфат монохидрат, динатриев едетат, натриев хлорид, m-крезол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 милиона IU инжекционен разтвор в многодозова писалка
1 писалка, 12 инжекционни игли и 12 марли за почистване
2 писалки, 24 инжекционни игли и 24 марли за почистване
8 писалки, 96 инжекционни игли и 96 марли за почистване

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

SP Europe, 73, rue de Stalle, B-1180 Bruxelles, Белгия

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/128/035 1 писалка

EU/1/99/128/036 2 писалки

EU/1/99/128/037 8 писалки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Viraferon 60 MIU писалка

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на писалката

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Viraferon 60 милиона IU инжекционен разтвор в многодозова писалка
interferon alfa-2b
Подкожно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

60 милиона IU/писалка

6. ДРУГО

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Viraferon 1 милион IU/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор Interferon alfa-2b (интерферон алфа-2b)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Viraferon и за какво се използва
2. Преди да използвате Viraferon
3. Как да използвате Viraferon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Viraferon
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА VIRAFERON И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Viraferon (интерферон алфа-2b) променя имунния отговор така, че организъмът да може да се бори по-ефикасно с инфекциозните и някои тежки заболявания. При възрастни пациенти Viraferon се използва за лечение на хроничен хепатит В и хроничен хепатит С, които представляват вирусни инфекции, засягащи черния дроб.

При деца и юноши на възраст над 3 години с хроничен хепатит С, които преди това не са били лекувани, Viraferon се прилага в комбинация с рибавирин.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ VIRAFERON

Не използвайте Viraferon

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към интерферон или към някоя от останалите съставки на Viraferon.
- ако имате тежко сърдечно заболяване.
- ако чернодробната или бъбречната Ви функция е нарушена.
- ако имате напреднало или декомпенсирано (неовладяно) чернодробно заболяване.
- ако имате хепатит и наскоро сте лекувани с лекарства, които подтискат имунната система (с изключение на краткотрайно лечение с медикаменти от групата на кортикостероидите).
- ако някога сте получавали гърчове (конвулсии).
- ако имате аутоимунно заболяване или Ви е трансплантиран орган и приемате лекарства, които подтискат имунната система (имунната система помага за защитата на организма от причинители на инфекции).
- ако имате заболяване на щитовидната жлеза, което не е добре овладяно.

Деца и юноши:

- ако сте имали сериозно нервно или психично заболяване като например депресия, или
- ако сте мислили за самоубийство.

Обърнете специално внимание при употребата на Viraferon

- ако сте бременна или възнамерявате да забременеете (вж. Бременност).

- ако имате сериозно нервно или психично заболяване. Приложението на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказано (вж. „Не използвайте Viraferon“)
- ако някога сте страдали от депресия или развиете симптоми на депресия (напр. чувство на тъга, обезвереност и т.н.) по време на лечението с Viraferon (вж. раздел 4).
- ако имате псориазис, по време на лечението с Viraferon той може да се влоши.
- по време на лечението с Viraferon рискът от инфекциозни заболявания може да е повишен. Ако смятате, че се разболявате, свържете се с лекаря си.
- ако при Вас се развият симптоми като при настинка или друга инфекция на дихателните пътища като например повишена температура, кашлица или задух, кажете това на лекаря си.
- ако забележите необичайна склонност към кървене или образуване на синини, веднага съобщете това на лекаря си.
- ако при Вас се развият симптоми на тежка алергична реакция (като задух, хриптене, обриви) докато се лекувате с този медикамент, незабавно потърсете медицинска помощ.
- ако Ви лекуват за HIV-инфекция, моля прочетете **Употреба на други лекарства.**
- ако Ви е присаден орган – бъбрек или черен дроб, интерферонът може да повиши риска от отхвърляне. Трябва да обсъдите това с лекаря си.

При пациенти, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, има съобщения за проблеми от страна на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. В допълнение пресъхването на устата може да допринесе за увреждането на зъбите и лигавицата на устата по време на продължителното лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин. Трябва да миете зъбите си два пъти дневно и редовно да си правите стоматологичен преглед. Освен това някои пациенти може да имат повръщане. При подобна реакция е необходимо да изплакнете добре устата си след повръщане.

По време на едногодишния курс на лечение много от децата не нарастват или не наддават на тегло с очакваните темпове. През първите 6 месеца след лечението обаче тази тенденция постепенно изчезва, макар че през първата година след края на лечението някои деца не възстановяват предишния си темп на растеж.

Ако сте преживяли инфаркт или имате друго сърдечно заболяване, съобщете това на лекаря си; също и ако някога сте имали проблеми с дишането или пневмония, проблеми с кръвосъсирването, чернодробно заболяване, заболяване на щитовидната жлеза, диабет, високо или ниско кръвно налягане.

Съобщете на лекаря си, ако някога са Ви лекували за депресия или друго психично заболяване; ако сте страдал от объркване или загуба на съзнание, ако сте мислили за самоубийство или сте правили опит за самоубийство.

Ако приемате китайското билково лекарство Шосайкото, непременно кажете това на лекаря си.

Употреба на други лекарства

Действието на Viraferon се подсилва взаимно с действието на лекарства, които подтискат функциите на нервната Ви система и могат да причинят сънливост. Обсъдете с лекаря или фармацевта си дали можете да приемате алкохол, сънотворни, успокоителни или силни обезболяващи лекарства.

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате теофилин или аминофилин за лечение на астма, както и за всички други лекарства, които приемате или наскоро сте приемали, включително и такива, отпускани без рецепта, понеже може да се налага дозировката на някои от тях да бъде коригирана по време на лечението с Viraferon.

Пациенти, инфектирани и с HIV: Високоактивната антиретровирусна терапия (HAART), която представлява лечение за инфекцията с HIV, може да причини развитие на лактацидоза и влошаване на чернодробната функция. Ако Вие сте на HAART, добавянето на Viraferon и

рибавирин може да повиши риска от развитие на лактацидоза или чернодробна недостатъчност. Вашият лекар ще Ви следи за белези и симптоми на тези състояния (моля, също така прочетете Листовката за пациента на рибавирин). В допълнение при пациентите, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, както и със зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия (понижен брой на червените кръвни клетки).

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Употреба на Viraferon с храни и напитки

По време на лечението с Viraferon Вашият лекар може да ви каже да пиете повече течности, за да се намали опасността от понижаване на кръвното Ви налягане.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. При проучвания при бременни животни са наблюдавани случаи на аборти, предизвикани от приложението на интерферон. Въздействието му върху бременността при хора обаче не е известно.

Ако Ви е предписано лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, рибавиринът може да увреди плода и затова както мъжете, така и жените, които приемат рибавирин, трябва да взимат предпазни мерки.

- ако Вие сте **момиче** или **жена** в детеродна възраст, лечението може да започне само след получаване на отрицателен резултат от тест за бременност, като по време на лечението и в продължение на четири месеца след края на лечението всеки месец трябва да си правите тест за бременност, който да е отрицателен. Вие и Вашият партньор трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и четири месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

- ако Вие сте **мъж** и приемате рибавирин, при сексуален контакт с бременна жена задължително трябва да използвате презерватив. По този начин ще се намали опасността от контакт на женския организъм с рибавирин. Ако партньорката Ви не е бременна, но е в детеродна възраст, по време на лечението Ви и в продължение на седем месеца след края му тя трябва всеки месец да си прави тест за бременност. Можете да обсъдите това с лекаря си. Ако сте мъж, както Вие, така и партньорката Ви, трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и в продължение на седем месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

Не е известно дали този препарат преминава в майчиното мляко. Поради това, ако сте на лечение с Viraferon, не трябва да кърмите. Ако сте на комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин, прочетете съответния раздел в листовката на рибавирин.

Шофиране и работа с машини

Ако се почувствате сънени, отпаднали или объркани в резултат на приложението на това лекарство, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

Важна информация относно някои от съставките на Viraferon

Вашият лекар може да ви препоръча да се ваксинирате срещу хепатит А или хепатит В, ако редовно или често ви се вливат продукти, съдържащи човешки албумин.

В състава на това лекарство като помощно вещество влиза човешки албумин. При производството на лекарствени продукти от човешка кръв или плазма се взимат определени мерки, за да се предотврати разпространяването на инфекции от човек на човек. Тези мерки включват внимателен подбор на донорите на кръв и изключване на тези, при които има риск да са заразени, както и изследване на всяка дарена кръв и получената от нея плазма за наличие на причинители на инфекции. Също така производството на такива продукти минава през етапи, в които кръвта или плазмата се преработват, за да се инактивират или отстранят евентуално

попаднали в тях вируси. Въпреки взиманите предпазни мерки, когато се прилагат продукти, получени от човешка кръв или плазма, не може напълно да се изключи опасността от предаване на инфекция. Това важи и за неизвестни или нови вирусни и други инфекции.

Няма данни за пренасяне на вируси с албумин, произведен по утвърдени процеси според спецификациите на Европейската Фармакопея.

Препоръчва се при всяко приложение на Viraferon да си записвате името на продукта и партидния му номер, за да е известно продукти от кои партии са прилагани.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ VIRAFERON

Вашият лекар Ви е предписал Viraferon за лечение на Вашето заболяване; не пренебрегвайте това лекарство на никой друг.

Вашият лекар е определил точната доза Viraferon, която трябва да Ви се прилага, в зависимост от индивидуалните Ви нужди. Дозировката е различна за различните заболявания.

Ако сам/сама си инжектирате Viraferon, трябва да се уверите, че опаковките, които сте получили, съдържат предписаната Ви доза. Ако трябва да си инжектирате Viraferon три пъти седмично, най-добре е да го правите през ден.

По-долу са дадени обичайните начални дози при всяко заболяване; все пак, индивидуализираните дози могат да са различни и лекарят Ви може да реши да промени дозировката Ви според Вашите специфични нужди:

Хроничен хепатит В: 5 до 10 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Хроничен хепатит С: *Възрастни* - 3 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) самостоятелно или в комбинация с рибавирин. *Деца над 3 години и юноши* - 3 милиона IU/m² 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) в комбинация с рибавирин (моля, прочетете листовката за пациента на рибавирин).

Вашият лекар може да ви предпише различна доза Viraferon самостоятелно или в комбинация с други лекарства (напр. рибавирин). Ако Ви предпишат Viraferon в комбинация с друго лекарство, моля, прочетете и неговата Листовка за пациента. Вашият лекар ще определи точната дозировка и схема в зависимост от Вашите нужди. Ако имате впечатлението, че ефектът на Viraferon е твърде силен или твърде слаб, обсъдете това с лекаря си или фармацевта си.

Подкожно приложение:

Viraferon обикновено се прилага подкожно. Това означава, че с помощта на къса игла Viraferon се инжектира в мастната тъкан под кожата. Ако си инжектирате лекарството сами, Вие ще бъдете инструктирани как да си пригответе разтвора и как да си го инжектирате. В тази листовка са дадени подробни указания за подкожното инжектиране (вж. КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ VIRAFERON в края на листовката).

Във всеки ден от определената схема се инжектира една доза Viraferon. Viraferon се инжектира три пъти седмично, през ден, например в понеделник, сряда и петък. Интерферонът може да причини необичайна отпадналост; ако си инжектирате лекарството сами или го инжектирате на дете, инжектирайте го преди лягане.

Прилагайте Viraferon точно така, както Ви е предписан от Вашия лекар. Не превишавайте препоръчаната доза и прилагайте Viraferon точно толкова време, за колкото Ви е предписан.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Viraferon

Незабавно се свържете с лекаря си.

Ако сте пропуснали да използвате Viraferon

Ако сам си инжектирате Viraferon или го инжектирате на дете, което е на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, инжектирайте препоръчаната Ви доза възможно най-рано след установяване на пропуска, след което продължете лечението както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако трябва да си прилагате това лекарство ежедневно и случайно сте пропуснали цял ден, на следващия ден продължете лечението както обикновено. Ако е необходимо, свържете се с лекаря или фармацевта си.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Viraferon може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Макар че не всички тези нежелани реакции ще се развият, ако някоя от тях се прояви, тя може да налага медицинска помощ.

По време на самостоятелно лечение с Viraferon или в комбинация с рибавирин при някои хора се развива депресия, като дори могат да станат склонни към самоубийство или да станат агресивни (понякога към други хора). Някои пациенти дори извършват самоубийство. Ако забележите, че развивате депресия, мислите си за самоубийство или пък поведението Ви се е променило, спешно потърсете медицинска помощ. Може да помолите член на семейството Ви или Ваш близък приятел да следи за промяна в поведението Ви или развитие на депресия.

Приложение при деца: Децата са особено склонни към развитие на депресия по време на лечението с Viraferon и рибавирин. Ако забележите, че детето Ви има необичайно поведение, че се чувства потиснато или се опитва да нарани себе си или други хора, незабавно се свържете с Вашия лекар или потърсете спешна медицинска помощ.

Ако се развие някоя от следните нежелани реакции, прекратете приложението на Viraferon и незабавно се свържете с лекаря си или отидете в спешното отделение на най-близката болница:

- Оток на дланите, ходилата, глезените, лицето, устните, устата или гърлото, предизвикващ затруднено прегъване или дишане; поява на обриви; загуба на съзнание.

Това са сериозни нежелани реакции. Ако се развият, това може да се дължи на тежка алергична реакция към Viraferon. Може да налагат спешна медицинска помощ или постъпване в болница. Тези сериозни нежелани реакции са много редки.

Незабавно се свържете с лекаря си, ако се прояви някоя от следните нежелани реакции:

- Болка в гърдите или упорита и силна кашлица; неравномерна или ускорена сърдечна дейност; задух, объркване, отслабено внимание, изтръпване или „мравучкане“ или болка в ръцете или стъпалата; гърчове (конвулсии); безсъние, затруднен мисловен процес или концентрация; нарушено съзнание; самоубийствени мисли, опит за самоубийство, промяна на поведението или агресивно поведение (понякога спрямо други хора), халюцинации; силна болка в корема, черни или подобни на катран изпражнения; кръв в изпражненията или урината; силно кръвотечение от носа; „восьчна“ бледост, повишаване на кръвната захар, повишаване на температурата или втрисане, появило се няколко седмици след началото на лечението, болка в гърба или хълбоците, затруднено уриниране, поява на проблеми с очите, зрението или слуха, загуба на слуха, силно или болезнено зачервяване или разраняване на кожата или на лигавиците.

Това може да са белези на сериозни нежелани реакции, налагащи спешна медицинска помощ. Вашият лекар ще изследва кръвта Ви, за да провери дали белите Ви кръвни клетки (клетки, които се борят срещу причинителите на инфекции), червените Ви кръвни клетки (съдържащи

желязо клетки, които пренасят кислород) и тромбоцитите Ви (клетки, участващи в процеса на кръвосъсирване), както и други лабораторни показатели, са в приемливи граници.

В началото на лечението с Viraferon може да имате грипоподобни симптоми, отпадналост, главоболие, болки в мускулите, болки в ставите, тръпки, втрисане. Ако тези симптоми се проявят, лекарят Ви може да Ви препоръча да пиете парацетамол.

Другите нежелани реакции включват:

Нежелани реакции, за които има много чести съобщения (при поне 1 от всеки 10 пациенти): болка, подуване, зачервяване или увреждане на кожата на мястото на инжектиране, опадане на косата, замайване, промяна на апетита, болка в корема, диария, гадене (повдигане), вирусни инфекции, чувство на потиснатост, емоционална лабилност, безсъние, тревожност, възпаление на гърлото и болка при гълтане, умора, тръпки/втрисане, повишена температура, грипоподобни симптоми, общо чувство за дискомфорт, главоболие, отслабване на тегло, повръщане, раздразнителност, слабост, лесна промяна на настроението, кашлица (понякога упорита), задух, сърбеж, суха кожа, обриви, внезапна и силна болка в мускулите, болки в ставите, мускулно-скелетни болки, промяна в стойностите на лабораторните показатели, включително и намален брой на белите кръвни клетки. При някои деца се наблюдава забавяне на темпа на растеж (на ръст и на тегло).

Нежелани реакции, за които има чести съобщения (при поне 1 от всеки 100 пациенти, но по-малко от 1 на всеки 10): жажда, обезводняване, повишено кръвно налягане, мигрена, подуване на лимфните възли („жлези“), внезапно зачервяване на лицето, нарушена менструация, понижено либидо, проблеми от страна на влагалището, болки в млечните жлези, болки в тестисите, проблеми с щитовидната жлеза, зачервяване на венците, сухота в устата, зачервяване и болки в устата и езика, болки в зъбите, проблеми със зъбите, херпес симплекс, промяна на вкуса, „разстроен“ стомах, диспепсия (парене зад гръдната кост), запек, увеличаване на черния дроб (проблеми с черния дроб, понякога сериозни), кашави изпражнения, нощно напикаване при деца, възпаление на синусите, бронхит, болка в очите, проблеми със слъзните канали, конюнктивит (зачервяване на очите), тревожност, съненост, ходене на сън, проблеми с поведението, нервност, запушен нос или хрема, кихане, учестено дишане, побледняване на кожата, синини, особено чувствителни на студ пръсти на ръцете и краката, проблеми с кожата или ноктите, псориазис (новопоявил се или влошаване на съществуващ), засилено потене, учестено уриниране, треперене, понижена чувствителност на допир, артрити.

Нежелани реакции, за които има редки съобщения (при поне 1 от всеки 10 000 пациенти, но по-малко от 1 на всеки 1 000): пневмонии

Нежелани реакции, за които има много редки съобщения (при по-малко от 1 на всеки 10 000): понижаване на кръвното налягане, отичане на лицето, диабет, крампи на мускулите на краката, болка в гърба, проблеми с бъбреците, увреждане на нерви, кървене от венците, апластична анемия. Има съобщения и за аплазия на еритроцитния ред – състояние, при което спира или намалява образуването на червени кръвни клетки. Това води до развитие на тежка анемия, като симптомите са необичайна отпадналост и липса на енергия.

Има много редки съобщения за развитие на саркоидоза (болест, характеризираща се с повишена температура, загуба на тегло, болки и подуване на ставите, проблеми с кожата и подуване на лимфни възли). Много рядко е наблюдавана загуба на съзнание, предимно при пациенти в напреднала възраст, лекувани с високи дози. Има съобщения и за инсулти (мозъчен удар). Ако при вас се проявят някои от тези симптоми, веднага се свържете с лекаря си. Има съобщения за нарушения на зъбите и периодонциума (засягане на венците), промяна в психическото състояние, загуба на съзнание, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария (копривна треска), ангиоедем (подуване на дланите, стъпалата,

глезените, лицето, устните или гърлото, което може да причини затруднения при преглъщане или дишане), бронхоспазм и анафилаксия (тежка алергична реакция, която засяга цялото тяло), но честотата на тези нежелани реакции не е известна.

Освен това при употреба на Viraferon има съобщения за развитие на синдрома на Фокт-Коянаги-Харада (автоимунно възпалително заболяване, което засяга очите, кожата, тъпанчевата мембрана, мозъчните обвивки и обвивките на гръбначния мозък).

При някои пациенти могат да се развият и други, неописани в тази листовка нежелани реакции. Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ VIRAFERON

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

При кратко пътуване неразтвореният продукт може да бъде съхраняван извън хладилник при температура под 25°C в продължение на до четири седмици, преди да се използва. Ако не бъде използван през този период от четири седмици, продуктът трябва да бъде изхвърлен.

След разтваряне разтворът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, трябва да бъде съхраняван в хладилник при температура от 2°C до 8°C и да бъде използван в рамките на 24 часа.

Не използвайте Viraferon след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.

Не използвайте Viraferon, ако забележите промяна във външния му вид.

След изтегляне на необходимата доза, неизползваният продукт трябва да се изхвърли. Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Viraferon

- Активното вещество е рекомбинантен интерферон алфа-2b, 1 милион IU/ml.
- Другите съставки са глицин, динатриев фосфат, безводен, натриев дихидроген фосфат монохидрат и разтвор на човешки албумин.
- Разтворител: вода за инжекции 1 ml/ампула

Как изглежда Viraferon и какво съдържа опаковката

Viraferon се доставя като прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Белият до кремаво оцветен прах се намира в стъклен флакон от 2 ml, а бистрият и безцветен разтворител – в ампула от 2 ml, заедно с 1 спринцовка, 2 инжекционни игли и 1 марля за почистване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба: SP Europe
Производител: SP Labo N.V.

73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Белгия

Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Белгия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Тел.: +36 1 457-8500

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

România
Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Ireland
Shire Park

Slovenija
Dunajska 22

Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата EMEA <http://www.emea.europa.eu/>

КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ VIRAFERON

В дадените по-долу указания е обяснено как сами да си инжектирате Viraferon. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или неговият/неговата медицинска сестра ще ви обясни как сами да си инжектирате Viraferon. Не се опитвайте да си инжектирате лекарството сами, ако не сте сигурни, че разбирате напълно процедурата и какво е необходимо за нея.

Подготовка

Преди да започнете, подгответе всичко необходимо:

- един флакон Viraferon прах за инжекционен разтвор;
- една ампула разтворител за Viraferon (вода за инжекции 1 ml);
- спринцовка от 2 ml;
- дълга игла (например 0,8 x 40 mm [21G]), която ще използвате за вкарване на вода за инжекции във флакона с Viraferon прах за инжекционен разтвор;
- къса игла (например 0,3 x 13 mm [30G]) за подкожното инжектиране;
- марля за почистване.

Измийте добре ръцете си.

Разтваряне на Viraferon прах за инжекционен разтвор

Махнете предпазната капачка на флакона Viraferon. Почистете гумената запушалка на флакона с марля за почистване. Може да запазите марлята за почистване на кожата на мястото, където ще си инжектирате лекарството. Разопакувайте спринцовката. Не докосвайте върха ѝ. Вземете дългата игла и я поставете стабилно на върха на спринцовката. Махнете предпазителя на иглата, като внимавате да не докоснете иглата, и задръжте спринцовката с поставената на нея игла в ръката си. Леко чукнете с пръст по върха на ампулата с разтворител, за да се уверите, че всичката течност е в долната ѝ част. Отчупете върха на ампулата с разтворител. Потопете иглата в ампулата с разтворител и изтеглете цялото количество разтворител.

За да пригответе инжекционния разтвор на Viraferon, с иглата пробийте гумената запушалка на флакона с Viraferon и внимателно допрете върха на иглата до стъклената стена на флакона, без да докосвате почистената запушалка с ръка.

Бавно инжектирайте разтворителя, като го насочвате към стъклената стена на флакона, за да не се образуват въздушни мехурчета. Не насочвайте струята към белия прах на дъното на флакона. За да се разтвори напълно, с плавно движение завъртайте флакона с Viraferon, с иглата е все още във флакона, докато цялото съдържимо се разтвори. Не го разклащайте. Ако се образуват въздушни мехурчета, изчакайте докато изпулват на повърхността и изчезнат, преди да изтеглите разтвора от флакона. Разтворът трябва да се инжектира веднага след разтварянето му. Ако не се инжектира веднага, трябва да бъде съхраняван в хладилник при температура 2°C - 8°C и да бъде използван в рамките на следващите 24 часа.

Измерване на необходимата доза Viraferon от готовия инжекционен разтвор

С едната ръка обърнете флакона и спринцовката надолу. Уверете се, че върхът на иглата е в разтвора на Viraferon. Така другата Ви ръка ще остане свободна, за да изтеглите буталото.

Издърпайте буталото, докато изтеглите в спринцовката предписаната от лекаря Ви доза.

Хванете спринцовката с насочената нагоре игла във флакона, махнете спринцовката от дългата игла, като тя остане във флакона, без да докосвате върха на спринцовката. Вземете късата игла и я поставете стабилно на върха на спринцовката. Свалете предпазителя на иглата и проверете дали в спринцовката има въздушни мехурчета. Ако видите такива, изтеглете буталото малко назад и леко почукайте спринцовката, като я задръжате с насочен нагоре връх, докато мехурчетата изчезнат. Бавно върнете буталото. Върнете предпазителя на иглата и поставете спринцовката на равна повърхност.

Уверете се, че разтворът се е затоплил до стайна температура (до 25°C). Ако разтворът е студен, задръжте спринцовката в ръка, докато се затопли. Внимателно огледайте готовия разтвор, преди да си го инжектирате: трябва да е бистър и безцветен. Не го използвайте, ако

забележите промяна в цвета или наличие на неразтворени частици. Вече сте готови за инжектиране на лекарството си.

Инжектиране на разтвора

Изберете мястото за инжектиране. Най-добре е да се инжектира на места, където между кожата и подлежащите мускули има слой мастна тъкан: бедрото, външната част на мишницата (ако си инжектирате лекарството на това място, може да имате нужда от помощ), корема (с изключение на пъпа и талията). Ако сте изключително слаб/слаба, правете си инжекциите само на бедрото или външната повърхност на мишницата.

Всеки път сменяйте мястото на инжектиране.

Почистете и дезинфекцирайте кожата около мястото, на което ще правите инжекцията.

Изчакайте да изсъхне. Махнете предпазителя на иглата. С едната ръка захванете кожна гънка. С другата ръка хванете спринцовката все едно е молив. С иглата пробийте захванатата кожна гънка под ъгъл между 45° и 90°. Чрез плавно натискане на буталото докрай инжектирайте разтвора.

Извадете рязко иглата от кожата. Ако е необходимо, притиснете за няколко секунди мястото на инжекцията с марля. Не масажирайте мястото на инжекцията. Ако има кървене, покрийте го с лепенка.

Флаконът, ампулата и използваните за инжектирането еднократни консумативи трябва да се изхвърлят. Изхвърлете ги в затворен контейнер, така че да не представляват опасност.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Viraferon 3 милиона IU/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор Interferon alfa-2b (интерферон алфа-2b)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Viraferon и за какво се използва
2. Преди да използвате Viraferon
3. Как да използвате Viraferon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Viraferon
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА VIRAFERON И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Viraferon (интерферон алфа-2b) променя имунния отговор така, че организъмът да може да се бори по-ефикасно с инфекциозните и някои тежки заболявания. При възрастни пациенти Viraferon се използва за лечение на хроничен хепатит В и хроничен хепатит С, които представляват вирусни инфекции, засягащи черния дроб.

При деца и юноши на възраст над 3 години с хроничен хепатит С, които преди това не са били лекувани, Viraferon се прилага в комбинация с рибавирин.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ VIRAFERON

Не използвайте Viraferon

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към интерферон или към някоя от останалите съставки на Viraferon.
- ако имате тежко сърдечно заболяване.
- ако чернодробната или бъбречната Ви функция е нарушена.
- ако имате напреднало или декомпенсирано (неовладяно) чернодробно заболяване.
- ако имате хепатит и наскоро сте лекувани с лекарства, които подтискат имунната система (с изключение на краткотрайно лечение с медикаменти от групата на кортикостероидите).
- ако някога сте получавали гърчове (конвулсии).
- ако имате автоимунно заболяване или Ви е трансплантиран орган и приемате лекарства, които подтискат имунната система (имунната система помага за защитата на организма от причинители на инфекции).
- ако имате заболяване на щитовидната жлеза, което не е добре овладяно.

Деца и юноши:

- ако сте имали сериозно нервно или психично заболяване като например депресия, или
- ако сте мислили за самоубийство.

Обърнете специално внимание при употребата на Viraferon

- ако сте бременна или възнамерявате да забременеете (вж. Бременност).

- ако имате сериозно нервно или психично заболяване. Приложението на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказано (вж. „Не използвайте Viraferon”)
- ако някога сте страдали от депресия или развиете симптоми на депресия (напр. чувство на тъга, обезвереност и т.н.) по време на лечението с Viraferon (вж. раздел 4).
- ако имате псориазис, по време на лечението с Viraferon той може да се влоши.
- по време на лечението с Viraferon рискът от инфекциозни заболявания може да е повишен. Ако смятате, че се разболявате, свържете се с лекаря си.
- ако при Вас се развият симптоми като при настинка или друга инфекция на дихателните пътища като например повишена температура, кашлица или задух, кажете това на лекаря си.
- ако забележите необичайна склонност към кървене или образуване на синини, веднага съобщете това на лекаря си.
- ако при Вас се развият симптоми на тежка алергична реакция (като задух, хриптене, обриви) докато се лекувате с този медикамент, незабавно потърсете медицинска помощ.
- ако Ви лекуват за HIV-инфекция, моля прочетете **Употреба на други лекарства.**
- ако Ви е присаден орган – бъбрек или черен дроб, интерферонът може да повиши риска от отхвърляне. Трябва да обсъдите това с лекаря си.

При пациенти, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, има съобщения за проблеми от страна на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. В допълнение пресъхването на устата може да допринесе за увреждането на зъбите и лигавицата на устата по време на продължителното лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин. Трябва да миете зъбите си два пъти дневно и редовно да си правите стоматологичен преглед. Освен това някои пациенти може да имат повръщане. При подобна реакция е необходимо да изплакнете добре устата си след повръщане.

По време на едногодишния курс на лечение много от децата не нарастват или не наддават на тегло с очакваните темпове. През първите 6 месеца след лечението обаче тази тенденция постепенно изчезва, макар че през първата година след края на лечението някои деца не възстановяват предишния си темп на растеж.

Ако сте преживяли инфаркт или имате друго сърдечно заболяване, съобщете това на лекаря си; също и ако някога сте имали проблеми с дишането или пневмония, проблеми с кръвосъсирването, чернодробно заболяване, заболяване на щитовидната жлеза, диабет, високо или ниско кръвно налягане.

Съобщете на лекаря си, ако някога са Ви лекували за депресия или друго психично заболяване; ако сте страдал от объркване или загуба на съзнание, ако сте мислили за самоубийство или сте правили опит за самоубийство.

Ако приемате китайското билково лекарство Шосайкото, непременно кажете това на лекаря си.

Употреба на други лекарства

Действието на Viraferon се подсилва взаимно с действието на лекарства, които подтискат функциите на нервната Ви система и могат да причинят сънливост. Обсъдете с лекаря или фармацевта си дали можете да приемате алкохол, сънотворни, успокоителни или силни обезболяващи лекарства.

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате теофилин или аминофилин за лечение на астма, както и за всички други лекарства, които приемате или наскоро сте приемали, включително и такива, отпускани без рецепта, понеже може да се налага дозировката на някои от тях да бъде коригирана по време на лечението с Viraferon.

Пациенти, инфектирани с HIV: Високоактивната антиретровирусна терапия (HAART), която представлява лечение за инфекцията с HIV, може да причини развитие на лактацидоза и влошаване на чернодробната функция. Ако Вие сте на HAART, добавянето на Viraferon и

рибавирин може да повиши риска от развитие на лактацидоза или чернодробна недостатъчност. Вашият лекар ще Ви следи за белези и симптоми на тези състояния (моля, също така прочетете Листовката за пациента на рибавирин). В допълнение при пациентите, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, както и със зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия (понижен брой на червените кръвни клетки).

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Употреба на Viraferon с храни и напитки

По време на лечението с Viraferon Вашият лекар може да ви каже да пиете повече течности, за да се намали опасността от понижаване на кръвното Ви налягане.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. При проучвания при бременни животни са наблюдавани случаи на аборти, предизвикани от приложението на интерферон. Въздействието му върху бременността при хора обаче не е известно.

Ако Ви е предписано лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, рибавиринът може да увреди плода и затова както мъжете, така и жените, които приемат рибавирин, трябва да взимат предпазни мерки.

- ако Вие сте **момиче** или **жена** в детеродна възраст, лечението може да започне само след получаване на отрицателен резултат от тест за бременност, като по време на лечението и в продължение на четири месеца след края на лечението всеки месец трябва да си правите тест за бременност, които да е отрицателен. Вие и Вашият партньор трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и четири месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

- ако Вие сте **мъж** и приемате рибавирин, при сексуален контакт с бременна жена задължително трябва да използвате презерватив. По този начин ще се намали опасността от контакт на женския организъм с рибавирин. Ако партньорката Ви не е бременна, но е в детеродна възраст, по време на лечението Ви и в продължение на седем месеца след края му тя трябва всеки месец да си прави тест за бременност. Можете да обсъдите това с лекаря си. Ако сте мъж, както Вие, така и партньорката Ви, трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и в продължение на седем месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

Не е известно дали този препарат преминава в майчиното мляко. Поради това, ако сте на лечение с Viraferon, не трябва да кърмите. Ако сте на комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин, прочетете съответния раздел в листовката на рибавирин.

Шофиране и работа с машини

Ако се почувствате сънени, отпаднали или объркани в резултат на приложението на това лекарство, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или с машини.

Важна информация относно някои от съставките на Viraferon

Вашият лекар може да ви препоръча да се ваксинирате срещу хепатит А или хепатит В, ако редовно или често ви се вливат продукти, съдържащи човешки албумин.

В състава на това лекарство като помощно вещество влиза човешки албумин. При производството на лекарствени продукти от човешка кръв или плазма се взимат определени мерки, за да се предотврати разпространяването на инфекции от човек на човек. Тези мерки включват внимателен подбор на донорите на кръв и изключване на тези, при които има риск да са заразени, както и изследване на всяка дарена кръв и получената от нея плазма за наличие на причинители на инфекции. Също така производството на такива продукти минава през етапи, в които кръвта или плазмата се преработват, за да се инактивират или отстранят евентуално

попадали в тях вируси. Въпреки взиманите предпазни мерки, когато се прилагат продукти, получени от човешка кръв или плазма, не може напълно да се изключи опасността от предаване на инфекция. Това важи и за неизвестни или нови вирусни и други инфекции.

Няма данни за пренасяне на вируси с албумин, произведен по утвърдени процеси според спецификациите на Европейската Фармакопея.

Препоръчва се при всяко приложение на Viraferon да си записвате името на продукта и партидния му номер, за да е известно продукти от кои партии са прилагани.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ VIRAFERON

Вашият лекар Ви е предписал Viraferon за лечение на Вашето заболяване; не пренебрегвайте това лекарство на никой друг.

Вашият лекар е определил точната доза Viraferon, която трябва да Ви се прилага, в зависимост от индивидуалните Ви нужди. Дозировката е различна за различните заболявания.

Ако сам/сама си инжектирате Viraferon, трябва да се уверите, че опаковките, които сте получили, съдържат предписаната Ви доза. Ако трябва да си инжектирате Viraferon три пъти седмично, най-добре е да го правите през ден.

По-долу са дадени обичайните начални дози при всяко заболяване; все пак, индивидуализираните дози могат да са различни и лекарят Ви може да реши да промени дозировката Ви според Вашите специфични нужди:

Хроничен хепатит В: 5 до 10 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Хроничен хепатит С: *Възрастни* - 3 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) самостоятелно или в комбинация с рибавирин. *Деца над 3 години и юноши* - 3 милиона IU/m² 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) в комбинация с рибавирин (моля, прочетете листовката за пациента на рибавирин).

Вашият лекар може да ви предпише различна доза Viraferon самостоятелно или в комбинация с други лекарства (напр. рибавирин). Ако Ви предпишат Viraferon в комбинация с друго лекарство, моля, прочетете и неговата Листовка за пациента. Вашият лекар ще определи точната дозировка и схема в зависимост от Вашите нужди. Ако имате впечатлението, че ефектът на Viraferon е твърде силен или твърде слаб, обсъдете това с лекаря си или фармацевта си.

Подкожно приложение:

Viraferon обикновено се прилага подкожно. Това означава, че с помощта на къса игла Viraferon се инжектира в мастната тъкан под кожата. Ако си инжектирате лекарството сами, Вие ще бъдете инструктирани как да си пригответе разтвора и как да си го инжектирате. В тази листовка са дадени подробни указания за подкожното инжектиране (вж. КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ VIRAFERON в края на листовката).

Във всеки ден от определената схема се инжектира една доза Viraferon. Viraferon се инжектира три пъти седмично, през ден, например в понеделник, сряда и петък. Интерферонът може да причини необичайна отпадналост; ако си инжектирате лекарството сами или го инжектирате на дете, инжектирайте го преди лягане.

Прилагайте Viraferon точно така, както Ви е предписан от Вашия лекар. Не превишавайте препоръчаната доза и прилагайте Viraferon точно толкова време, за колкото Ви е предписан.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Viraferon

Незабавно се свържете с лекаря си.

Ако сте пропуснали да използвате Viraferon

Ако сам си инжектирате Viraferon или го инжектирате на дете, което е на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, инжектирайте препоръчаната Ви доза възможно най-рано след установяване на пропуска, след което продължете лечението както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако трябва да си прилагате това лекарство ежедневно и случайно сте пропуснали цял ден, на следващия ден продължете лечението както обикновено. Ако е необходимо, свържете се с лекаря или фармацевта си.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Viraferon може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Макар че не всички тези нежелани реакции ще се развият, ако някоя от тях се прояви, тя може да налага медицинска помощ.

По време на самостоятелно лечение с Viraferon или в комбинация с рибавирин при някои хора се развива депресия, като дори могат да станат склонни към самоубийство или да станат агресивни (понякога към други хора). Някои пациенти дори извършват самоубийство. Ако забележите, че развивате депресия, мислите си за самоубийство или пък поведението Ви се е променило, спешно потърсете медицинска помощ. Може да помолите член на семейството Ви или Ваш близък приятел да следи за промяна в поведението Ви или развитие на депресия.

Приложение при деца: Децата са особено склонни към развитие на депресия по време на лечението с Viraferon и рибавирин. Ако забележите, че детето Ви има необичайно поведение, че се чувства потиснато или се опитва да нарани себе си или други хора, незабавно се свържете с Вашия лекар или потърсете спешна медицинска помощ.

Ако се развие някоя от следните нежелани реакции, прекратете приложението на Viraferon и незабавно се свържете с лекаря си или отидете в спешното отделение на най-близката болница:

- Оток на дланите, ходилата, глезените, лицето, устните, устата или гърлото, предизвикващ затруднено прегъване или дишане; поява на обриви; загуба на съзнание.

Това са сериозни нежелани реакции. Ако се развият, това може да се дължи на тежка алергична реакция към Viraferon. Може да налагат спешна медицинска помощ или постъпване в болница. Тези сериозни нежелани реакции са много редки.

Незабавно се свържете с лекаря си, ако се прояви някоя от следните нежелани реакции:

- Болка в гърдите или упорита и силна кашлица; неравномерна или ускорена сърдечна дейност; задух, объркване, отслабено внимание, изтръпване или „мравучкане” или болка в ръцете или стъпалата; гърчове (конвулсии); безсъние, затруднен мисловен процес или концентрация; нарушено съзнание; самоубийствени мисли, опит за самоубийство, промяна на поведението или агресивно поведение (понякога спрямо други хора), халюцинации; силна болка в корема, черни или подобни на катран изпражнения; кръв в изпражненията или урината; силно кръвотечение от носа; „восьчна” бледост, повишаване на кръвната захар, повишаване на температурата или втрисане, появило се няколко седмици след началото на лечението, болка в гърба или хълбоците, затруднено уриниране, поява на проблеми с очите, зрението или слуха, загуба на слуха, силно или болезнено зачервяване или разраняване на кожата или на лигавиците.

Това може да са белези на сериозни нежелани реакции, налагащи спешна медицинска помощ. Вашият лекар ще изследва кръвта Ви, за да провери дали белите Ви кръвни клетки (клетки, които се борят срещу причинителите на инфекции), червените Ви кръвни клетки (съдържащи

желязо клетки, които пренасят кислород) и тромбоцитите Ви (клетки, участващи в процеса на кръвосъсирване), както и други лабораторни показатели, са в приемливи граници.

В началото на лечението с Viraferon може да имате грипоподобни симптоми, отпадналост, главоболие, болки в мускулите, болки в ставите, тръпки, втрисане. Ако тези симптоми се проявят, лекарят Ви може да Ви препоръча да пиете парацетамол.

Другите нежелани реакции включват:

Нежелани реакции, за които има много чести съобщения (при поне 1 от всеки 10 пациенти): болка, подуване, зачервяване или увреждане на кожата на мястото на инжектиране, опадане на косата, замайване, промяна на апетита, болка в корема, диария, гадене (повдигане), вирусни инфекции, чувство на потиснатост, емоционална лабилност, безсъние, тревожност, възпаление на гърлото и болка при гълтане, умора, тръпки/втрисане, повишена температура, грипоподобни симптоми, общо чувство за дискомфорт, главоболие, отслабване на тегло, повръщане, раздразнителност, слабост, лесна промяна на настроението, кашлица (понякога упорита), задух, сърбеж, суха кожа, обриви, внезапна и силна болка в мускулите, болки в ставите, мускулно-скелетни болки, промяна в стойностите на лабораторните показатели, включително и намален брой на белите кръвни клетки. При някои деца се наблюдава забавяне на темпа на растеж (на ръст и на тегло).

Нежелани реакции, за които има чести съобщения (при поне 1 от всеки 100 пациенти, но по-малко от 1 на всеки 10): жажда, обезводняване, повишено кръвно налягане, мигрена, подуване на лимфните възли („жлези“), внезапно зачервяване на лицето, нарушена менструация, понижено либидо, проблеми от страна на влагалището, болки в млечните жлези, болки в тестисите, проблеми с щитовидната жлеза, зачервяване на венците, сухота в устата, зачервяване и болки в устата и езика, болки в зъбите, проблеми със зъбите, херпес симплекс, промяна на вкуса, „разстроен“ стомах, диспепсия (парене зад гръдната кост), запек, увеличаване на черния дроб (проблеми с черния дроб, понякога сериозни), кашави изпражнения, нощно напикаване при деца, възпаление на синусите, бронхит, болка в очите, проблеми със слъзните канали, конюнктивит (зачервяване на очите), тревожност, съненост, ходене на сън, проблеми с поведението, нервност, запушен нос или хрема, кихане, учестено дишане, побледняване на кожата, синини, особено чувствителни на студ пръсти на ръцете и краката, проблеми с кожата или ноктите, псориазис (ново появил се или влошаване на съществуващ), засилено потене, учестено уриниране, треперене, понижена чувствителност на допир, артрити.

Нежелани реакции, за които има редки съобщения (при поне 1 от всеки 10 000 пациенти, но по-малко от 1 на всеки 1 000): пневмонии

Нежелани реакции, за които има много редки съобщения (при по-малко от 1 на всеки 10 000): понижаване на кръвното налягане, отичане на лицето, диабет, крампи на мускулите на краката, болка в гърба, проблеми с бъбреците, увреждане на нерви, кървене от венците, апластична анемия. Има съобщения и за аплазия на еритроцитния ред – състояние, при което спира или намалява образуването на червени кръвни клетки. Това води до развитие на тежка анемия, като симптомите са необичайна отпадналост и липса на енергия.

Има много редки съобщения за развитие на саркоидоза (болест, характеризираща се с повишена температура, загуба на тегло, болки и подуване на ставите, проблеми с кожата и подуване на лимфни възли). Много рядко е наблюдавана загуба на съзнание, предимно при пациенти в напреднала възраст, лекувани с високи дози. Има съобщения и за инсулти (мозъчен удар). Ако при вас се проявят някои от тези симптоми, веднага се свържете с лекаря си. Има съобщения за нарушения на зъбите и периодонциума (засягане на венците), промяна в психическото състояние, загуба на съзнание, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария (копривна треска), ангиоедем (подуване на дланите, стъпалата,

глезените, лицето, устните или гърлото, което може да причини затруднения при преглъщане или дишане), бронхоспазм и анафилаксия (тежка алергична реакция, която засяга цялото тяло), но честотата на тези нежелани реакции не е известна.

Освен това при употреба на Viraferon има съобщения за развитие на синдрома на Фокт-Коянаги-Харада (автоимунно възпалително заболяване, което засяга очите, кожата, тъпанчевата мембрана, мозъчните обвивки и обвивките на гръбначния мозък).

При някои пациенти могат да се развият и други, неописани в тази листовка нежелани реакции. Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ VIRAFERON

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

При кратко пътуване неразтвореният продукт може да бъде съхраняван извън хладилник при температура под 25°C в продължение на до четири седмици, преди да се използва. Ако не бъде използван през този период от четири седмици, продуктът трябва да бъде изхвърлен.

След разтваряне разтворът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, трябва да бъде съхраняван в хладилник при температура от 2°C до 8°C и да бъде използван в рамките на 24 часа.

Не използвайте Viraferon след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.

Не използвайте Viraferon, ако забележите промяна във външния му вид.

След изтегляне на необходимата доза, неизползваният продукт трябва да се изхвърли. Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Viraferon

- Активното вещество е рекомбинантен интерферон алфа-2b, 3 милиона IU/ml.
- Другите съставки са глицин, динатриев фосфат, безводен, натриев дихидроген фосфат монохидрат и разтвор на човешки албумин.
- Разтворител: вода за инжекции 1ml/ампула

Как изглежда Viraferon и какво съдържа опаковката

Viraferon се доставя като прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Белият до кремаво оцветен прах се намира в стъклен флакон от 2 ml, а бистрият и безцветен разтворител – в ампула от 2 ml.

Viraferon се произвежда в два вида опаковки:

- Опаковка от 1 флакон прах за инжекционен разтвор, 1 ампула вода за инжекции, 1 спринцовка, 2 инжекционни игли и 1 марля за почистване.
- Опаковка от 6 флакона прах за инжекционен разтвор и 6 ампули вода за инжекции.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Белгия

Производител:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Белгия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: +356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București

Tel: + 40 21 233 35 30

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата EMEA <http://www.emea.europa.eu/>

КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ VIRAFERON

В дадените по-долу указания е обяснено как сами да си инжектирате Viraferon. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или неговият/неговата медицинска сестра ще ви обясни как сами да си инжектирате Viraferon. Не се опитвайте да си инжектирате лекарството сами, ако не сте сигурни, че разбирате напълно процедурата и какво е необходимо за нея.

Подготовка

Преди да започнете, подгответе всичко необходимо:

- един флакон Viraferon прах за инжекционен разтвор;
- една ампула разтворител за Viraferon (вода за инжекции 1 ml);
- спринцовка от 2 ml;
- дълга игла (например 0,8 x 40 mm [21G]), която ще използвате за вкарване на вода за инжекции във флакона с Viraferon прах за инжекционен разтвор;
- къса игла (например 0,3 x 13 mm [30G]) за подкожното инжектиране;
- марля за почистване.

Измийте добре ръцете си.

Разтваряне на Viraferon прах за инжекционен разтвор

Махнете предпазната капачка на флакона Viraferon. Почистете гумената запушалка на флакона с марля за почистване. Може да запазите марлята за почистване на кожата на мястото, където ще си инжектирате лекарството. Разопакувайте спринцовката. Не докосвайте върха ѝ. Вземете дългата игла и я поставете стабилно на върха на спринцовката. Махнете предпазителя на иглата, като внимавате да не докоснете иглата, и задръжте спринцовката с поставената на нея игла в ръката си. Леко чукнете с пръст по върха на ампулата с разтворител, за да се уверите, че всичката течност е в долната ѝ част. Отчупете върха на ампулата с разтворител. Потопете иглата в ампулата с разтворител и изтеглете цялото количество разтворител.

За да пригответе инжекционния разтвор на Viraferon, с иглата пробийте гумената запушалка на флакона с Viraferon и внимателно допрете върха на иглата до стъклената стена на флакона, без да докосвате почистената запушалка с ръка.

Бавно инжектирайте разтворителя, като го насочвате към стъклената стена на флакона, за да не се образуват въздушни мехурчета. Не насочвайте струята към белия прах на дъното на флакона. За да се разтвори напълно, с плавно движение, завъртайте флакона с Viraferon, с иглата е все още във флакона, докато цялото съдържимо се разтвори. Не го разклащайте. Ако се образуват въздушни мехурчета, изчакайте докато изпулват на повърхността и изчезнат, преди да изтеглите разтвора от флакона. Разтворът трябва да се инжектира веднага след разтварянето му. Ако не се инжектира веднага, трябва да бъде съхраняван в хладилник при температура 2°C - 8°C и да бъде използван в рамките на следващите 24 часа.

Измерване на необходимата доза Viraferon от готовия инжекционен разтвор

С едната ръка обърнете флакона и спринцовката надолу. Уверете се, че върхът на иглата е в разтвора на Viraferon. Така другата Ви ръка ще остане свободна, за да изтеглите буталото.

Издърпайте буталото, докато изтеглите в спринцовката предписаната от лекаря Ви доза.

Хванете спринцовката с насочената нагоре игла във флакона, махнете спринцовката от дългата игла, като тя остане във флакона, без да докосвате върха на спринцовката. Вземете късата игла и я поставете стабилно на върха на спринцовката. Свалете предпазителя на иглата и проверете дали в спринцовката има въздушни мехурчета. Ако видите такива, изтеглете буталото малко назад и леко почукайте спринцовката, като я задръжате с насочен нагоре връх, докато мехурчетата изчезнат. Бавно върнете буталото. Върнете предпазителя на иглата и поставете спринцовката на равна повърхност.

Уверете се, че разтворът се е затоплил до стайна температура (до 25°C). Ако разтворът е студен, задръжте спринцовката в ръка, докато се затопли. Внимателно огледайте готовия разтвор, преди да си го инжектирате: трябва да е бистър и безцветен. Не го използвайте, ако

забележите промяна в цвета или наличие на неразтворени частици. Вече сте готови за инжектиране на лекарството си.

Инжектиране на разтвора

Изберете мястото за инжектиране. Най-добре е да се инжектира на места, където между кожата и подлежащите мускули има слой мастна тъкан: бедрото, външната част на мишницата (ако си инжектирате лекарството на това място, може да имате нужда от помощ), корема (с изключение на пъпа и талията). Ако сте изключително слаб/слаба, правете си инжекциите само на бедрото или външната повърхност на мишницата.

Всеки път сменяйте мястото на инжектиране.

Почистете и дезинфекцирайте кожата около мястото, на което ще правите инжекцията.

Изчакайте да изсъхне. Махнете предпазителя на иглата. С едната ръка захванете кожна гънка. С другата ръка хванете спринцовката все едно е молив. С иглата пробийте захванатата кожна гънка под ъгъл между 45° и 90°. Чрез плавно натискане на буталото докрай инжектирайте разтвора.

Извадете рязко иглата от кожата. Ако е необходимо, притиснете за няколко секунди мястото на инжекцията с марля. Не масажирайте мястото на инжекцията. Ако има кървене, покрийте го с лепенка.

Флаконът, ампулата и използваните за инжектирането еднократни консумативи трябва да се изхвърлят. Изхвърлете ги в затворен контейнер, така че да не представляват опасност.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Viraferon 5 милиона IU/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор Interferon alfa-2b (интерферон алфа-2b)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Viraferon и за какво се използва
2. Преди да използвате Viraferon
3. Как да използвате Viraferon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Viraferon
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА VIRAFERON И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Viraferon (интерферон алфа-2b) променя имунния отговор така, че организъмът да може да се бори по-ефикасно с инфекциозните и някои тежки заболявания. При възрастни пациенти Viraferon се използва за лечение на хроничен хепатит В и хроничен хепатит С, които представляват вирусни инфекции, засягащи черния дроб.

При деца и юноши на възраст над 3 години с хроничен хепатит С, които преди това не са били лекувани, Viraferon се прилага в комбинация с рибавирин.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ VIRAFERON

Не използвайте Viraferon

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към интерферон или към някоя от останалите съставки на Viraferon.
- ако имате тежко сърдечно заболяване.
- ако чернодробната или бъбречната Ви функция е нарушена.
- ако имате напреднало или декомпенсирано (неовладяно) чернодробно заболяване.
- ако имате хепатит и наскоро сте лекувани с лекарства, които подтискат имунната система (с изключение на краткотрайно лечение с медикаменти от групата на кортикостероидите).
- ако някога сте получавали гърчове (конвулсии).
- ако имате автоимунно заболяване или Ви е трансплантиран орган и приемате лекарства, които подтискат имунната система (имунната система помага за защитата на организма от причинители на инфекции).
- ако имате заболяване на щитовидната жлеза, което не е добре овладяно.

Деца и юноши:

- ако сте имали сериозно нервно или психично заболяване като например депресия, или
- ако сте мислили за самоубийство.

Обърнете специално внимание при употребата на Viraferon

- ако сте бременна или възнамерявате да забременеете (вж. Бременност).

- ако имате сериозно нервно или психично заболяване. Приложението на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказано (вж. „Не използвайте Viraferon“)
- ако някога сте страдали от депресия или развиете симптоми на депресия (напр. чувство на тъга, обезвереност и т.н.) по време на лечението с Viraferon (вж. раздел 4).
- ако имате псориазис, по време на лечението с Viraferon той може да се влоши
- по време на лечението с Viraferon рискът от инфекциозни заболявания може да е повишен. Ако смятате, че се разболявате, свържете се с лекаря си.
- ако при Вас се развият симптоми като при настинка или друга инфекция на дихателните пътища като например повишена температура, кашлица или задух, кажете това на лекаря си.
- ако забележите необичайна склонност към кървене или образуване на синини, веднага съобщете това на лекаря си.
- ако при Вас се развият симптоми на тежка алергична реакция (като задух, хриптене, обриви) докато се лекувате с този медикамент, незабавно потърсете медицинска помощ.
- ако Ви лекуват за HIV-инфекция, моля прочетете **Употреба на други лекарства.**
- ако Ви е присаден орган – бъбрек или черен дроб, интерферонът може да повиши риска от отхвърляне. Трябва да обсъдите това с лекаря си.

При пациенти, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, има съобщения за проблеми от страна на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. В допълнение пресъхването на устата може да допринесе за увреждането на зъбите и лигавицата на устата по време на продължителното лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин. Трябва да миете зъбите си два пъти дневно и редовно да си правите стоматологичен преглед. Освен това някои пациенти може да имат повръщане. При подобна реакция е необходимо да изплакнете добре устата си след повръщане.

По време на едногодишния курс на лечение много от децата не нарастват или не наддават на тегло с очакваните темпове. През първите 6 месеца след лечението обаче тази тенденция постепенно изчезва, макар че през първата година след края на лечението някои деца не възстановяват предишния си темп на растеж.

Ако сте преживяли инфаркт или имате друго сърдечно заболяване, съобщете това на лекаря си; също и ако някога сте имали проблеми с дишането или пневмония, проблеми с кръвосъсирването, чернодробно заболяване, заболяване на щитовидната жлеза, диабет, високо или ниско кръвно налягане.

Съобщете на лекаря си, ако някога са Ви лекували за депресия или друго психично заболяване; ако сте страдал от объркване или загуба на съзнание, ако сте мислили за самоубийство или сте правили опит за самоубийство.

Ако приемате китайското билково лекарство Шосайкото, непременно кажете това на лекаря си.

Употреба на други лекарства

Действието на Viraferon се подсилва взаимно с действието на лекарства, които подтискат функциите на нервната Ви система и могат да причинят сънливост. Обсъдете с лекаря или фармацевта си дали можете да приемате алкохол, сънотворни, успокоителни или силни обезболяващи лекарства.

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате теофилин или аминофилин за лечение на астма, както и за всички други лекарства, които приемате или наскоро сте приемали, включително и такива, отпускани без рецепта, понеже може да се налага дозировката на някои от тях да бъде коригирана по време на лечението с Viraferon.

Пациенти, инфектирани и с HIV: Високоактивната антиретровирусна терапия (HAART), която представлява лечение за инфекцията с HIV, може да причини развитие на лактацидоза и влошаване на чернодробната функция. Ако Вие сте на HAART, добавянето на Viraferon и

рибавирин може да повиши риска от развитие на лактацидоза или чернодробна недостатъчност. Вашият лекар ще Ви следи за белези и симптоми на тези състояния (моля, също така прочетете Листовката за пациента на рибавирин). В допълнение при пациентите, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, както и със зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия (понижен брой на червените кръвни клетки).

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Употреба на Viraferon с храни и напитки

По време на лечението с Viraferon Вашият лекар може да ви каже да пиете повече течности, за да се намали опасността от понижаване на кръвното Ви налягане.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. При проучвания при бременни животни са наблюдавани случаи на аборти, предизвикани от приложението на интерферон. Въздействието му върху бременността при хора обаче не е известно.

Ако Ви е предписано лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, рибавиринът може да увреди плода и затова както мъжете, така и жените, които приемат рибавирин, трябва да взимат предпазни мерки.

- ако Вие сте **момиче** или **жена** в детеродна възраст, лечението може да започне само след получаване на отрицателен резултат от тест за бременност, като по време на лечението и в продължение на четири месеца след края на лечението всеки месец трябва да си правите тест за бременност, който да е отрицателен. Вие и Вашият партньор трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и четири месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

- ако Вие сте **мъж** и приемате рибавирин, при сексуален контакт с бременна жена задължително трябва да използвате презерватив. По този начин ще се намали опасността от контакт на женския организъм с рибавирин. Ако партньорката Ви не е бременна, но е в детеродна възраст, по време на лечението Ви и в продължение на седем месеца след края му тя трябва всеки месец да си прави тест за бременност. Можете да обсъдите това с лекаря си. Ако сте мъж, както Вие, така и партньорката Ви, трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и в продължение на седем месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

Не е известно дали този препарат преминава в майчиното мляко. Поради това, ако сте на лечение с Viraferon, не трябва да кърмите. Ако сте на комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин, прочетете съответния раздел в листовката на рибавирин.

Шофиране и работа с машини

Ако се почувствате сънени, отпаднали или объркани в резултат на приложението на това лекарство, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

Важна информация относно някои от съставките на Viraferon

Вашият лекар може да ви препоръча да се ваксинирате срещу хепатит А или хепатит В, ако редовно или често ви се вливат продукти, съдържащи човешки албумин.

В състава на това лекарство като помощно вещество влиза човешки албумин. При производството на лекарствени продукти от човешка кръв или плазма се взимат определени мерки, за да се предотврати разпространяването на инфекции от човек на човек. Тези мерки включват внимателен подбор на донорите на кръв и изключване на тези, при които има риск да са заразени, както и изследване на всяка дарена кръв и получената от нея плазма за наличие на причинители на инфекции. Също така производството на такива продукти минава през етапи, в които кръвта или плазмата се преработват, за да се инактивират или отстранят евентуално

попаднали в тях вируси. Въпреки взиманите предпазни мерки, когато се прилагат продукти, получени от човешка кръв или плазма, не може напълно да се изключи опасността от предаване на инфекция. Това важи и за неизвестни или нови вирусни и други инфекции.

Няма данни за пренасяне на вируси с албумин, произведен по утвърдени процеси според спецификациите на Европейската Фармакопея.

Препоръчва се при всяко приложение на Viraferon да си записвате името на продукта и партидния му номер, за да е известно продукти от кои партии са прилагани.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ VIRAFERON

Вашият лекар Ви е предписал Viraferon за лечение на Вашето заболяване; не пренебрегвайте това лекарство на никой друг.

Вашият лекар е определил точната доза Viraferon, която трябва да Ви се прилага, в зависимост от индивидуалните Ви нужди. Дозировката е различна за различните заболявания.

Ако сам/сама си инжектирате Viraferon, трябва да се уверите, че опаковките, които сте получили, съдържат предписаната Ви доза. Ако трябва да си инжектирате Viraferon три пъти седмично, най-добре е да го правите през ден.

По-долу са дадени обичайните начални дози при всяко заболяване; все пак, индивидуализираните дози могат да са различни и лекарят Ви може да реши да промени дозировката Ви според Вашите специфични нужди:

Хроничен хепатит В: 5 до 10 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Хроничен хепатит С: *Възрастни* - 3 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) самостоятелно или в комбинация с рибавирин. *Деца над 3 години и юноши* - 3 милиона IU/m² 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) в комбинация с рибавирин (моля, прочетете листовката за пациента на рибавирин).

Вашият лекар може да ви предпише различна доза Viraferon самостоятелно или в комбинация с други лекарства (напр. рибавирин). Ако Ви предпишат Viraferon в комбинация с друго лекарство, моля, прочетете и неговата Листовка за пациента. Вашият лекар ще определи точната дозировка и схема в зависимост от Вашите нужди. Ако имате впечатлението, че ефектът на Viraferon е твърде силен или твърде слаб, обсъдете това с лекаря си или фармацевта си.

Подкожно приложение:

Viraferon обикновено се прилага подкожно. Това означава, че с помощта на къса игла Viraferon се инжектира в мастната тъкан под кожата. Ако си инжектирате лекарството сами, Вие ще бъдете инструктирани как да си пригответе разтвора и как да си го инжектирате. В тази листовка са дадени подробни указания за подкожното инжектиране (вж. КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ VIRAFERON в края на листовката).

Във всеки ден от определената схема се инжектира една доза Viraferon. Viraferon се инжектира три пъти седмично, през ден, например в понеделник, сряда и петък. Интерферонът може да причини необичайна отпадналост; ако си инжектирате лекарството сами или го инжектирате на дете, инжектирайте го преди лягане.

Прилагайте Viraferon точно така, както Ви е предписан от Вашия лекар. Не превишавайте препоръчаната доза и прилагайте Viraferon точно толкова време, за колкото Ви е предписан.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Viraferon

Незабавно се свържете с лекаря си.

Ако сте пропуснали да използвате Viraferon

Ако сам си инжектирате Viraferon или го инжектирате на дете, което е на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, инжектирайте препоръчаната Ви доза възможно най-рано след което продължете лечението както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако трябва да си прилагате това лекарство ежедневно и случайно сте пропуснали цял ден, на следващия ден продължете лечението както обикновено. Ако е необходимо, свържете се с лекаря или фармацевта си.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Viraferon може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Макар че не всички тези нежелани реакции ще се развият, ако някоя от тях се прояви, тя може да налага медицинска помощ.

По време на самостоятелно лечение с Viraferon или в комбинация с рибавирин при някои хора се развива депресия, като дори могат да станат склонни към самоубийство или да станат агресивни (понякога към други хора). Някои пациенти дори извършват самоубийство. Ако забележите, че развивате депресия, мислите си за самоубийство или пък поведението Ви се е променило, спешно потърсете медицинска помощ. Може да помолите член на семейството Ви или Ваш близък приятел да следи за промяна в поведението Ви или развитие на депресия.

Приложение при деца: Децата са особено склонни към развитие на депресия по време на лечението с Viraferon и рибавирин. Ако забележите, че детето Ви има необичайно поведение, че се чувства потиснато или се опитва да нарани себе си или други хора, незабавно се свържете с Вашия лекар или потърсете спешна медицинска помощ.

Ако се развие някоя от следните нежелани реакции, прекратете приложението на Viraferon и незабавно се свържете с лекаря си или отидете в спешното отделение на най-близката болница:

- Оток на дланите, ходилата, глезените, лицето, устните, устата или гърлото, предизвикващ затруднено прегъване или дишане; поява на обриви; загуба на съзнание.

Това са сериозни нежелани реакции. Ако се развият, това може да се дължи на тежка алергична реакция към Viraferon. Може да налагат спешна медицинска помощ или постъпване в болница. Тези сериозни нежелани реакции са много редки.

Незабавно се свържете с лекаря си, ако се прояви някоя от следните нежелани реакции:

- Болка в гърдите или упорита и силна кашлица; неравномерна или ускорена сърдечна дейност; задух, объркване, отслабено внимание, изтръпване или „мравучкане“ или болка в ръцете или стъпалата; гърчове (конвулсии); безсъние, затруднен мисловен процес или концентрация; нарушено съзнание; самоубийствени мисли, опит за самоубийство, промяна на поведението или агресивно поведение (понякога спрямо други хора), халюцинации; силна болка в корема, черни или подобни на катран изпражнения; кръв в изпражненията или урината; силно кръвотечение от носа; „восьчна“ бледост, повишаване на кръвната захар, повишаване на температурата или втрисане, появило се няколко седмици след началото на лечението, болка в гърба или хълбоците, затруднено уриниране, поява на проблеми с очите, зрението или слуха, загуба на слуха, силно или болезнено зачервяване или разраняване на кожата или на лигавиците.

Това може да са белези на сериозни нежелани реакции, налагащи спешна медицинска помощ. Вашият лекар ще изследва кръвта Ви, за да провери дали белите Ви кръвни клетки (клетки, които се борят срещу причинителите на инфекции), червените Ви кръвни клетки (съдържащи

желязо клетки, които пренасят кислород) и тромбоцитите Ви (клетки, участващи в процеса на кръвосъсирване), както и други лабораторни показатели, са в приемливи граници.

В началото на лечението с Viraferon може да имате грипоподобни симптоми, отпадналост, главоболие, болки в мускулите, болки в ставите, тръпки, втрисане. Ако тези симптоми се проявят, лекарят Ви може да Ви препоръча да пиете парацетамол.

Другите нежелани реакции включват:

Нежелани реакции, за които има много чести съобщения (при поне 1 от всеки 10 пациенти): болка, подуване, зачервяване или увреждане на кожата на мястото на инжектиране, опадане на косата, замайване, промяна на апетита, болка в корема, диария, гадене (повдигане), вирусни инфекции, чувство на потиснатост, емоционална лабилност, безсъние, тревожност, възпаление на гърлото и болка при гълтане, умора, тръпки/втрисане, повишена температура, грипоподобни симптоми, общо чувство за дискомфорт, главоболие, отслабване на тегло, повръщане, раздразнителност, слабост, лесна промяна на настроението, кашлица (понякога упорита), задух, сърбеж, суха кожа, обриви, внезапна и силна болка в мускулите, болки в ставите, мускулно-скелетни болки, промяна в стойностите на лабораторните показатели, включително и намален брой на белите кръвни клетки. При някои деца се наблюдава забавяне на темпа на растеж (на ръст и на тегло).

Нежелани реакции, за които има чести съобщения (при поне 1 от всеки 100 пациенти, но по-малко от 1 на всеки 10):

жажда, обезводняване, повишено кръвно налягане, мигрена, подуване на лимфните възли („жлези“), внезапно зачервяване на лицето, нарушена менструация, понижено либидо, проблеми от страна на влагалището, болки в млечните жлези, болки в тестисите, проблеми с щитовидната жлеза, зачервяване на венците, сухота в устата, зачервяване и болки в устата и езика, болки в зъбите, проблеми със зъбите, херпес симплекс, промяна на вкуса, „разстроен“ стомах, диспепсия (парене зад гръдната кост), запек, увеличаване на черния дроб (проблеми с черния дроб, понякога сериозни), кашави изпражнения, нощно напикаване при деца, възпаление на синусите, бронхит, болка в очите, проблеми със слъзните канали, конюнктивит (зачервяване на очите), тревожност, съненост, ходене на сън, проблеми с поведението, нервност, запушен нос или хрема, кихане, учестено дишане, побледняване на кожата, синини, особено чувствителни на студ пръсти на ръцете и краката, проблеми с кожата или ноктите, псориазис (ново появил се или влошаване на съществуващ), засилено потене, учестено уриниране, треперене, понижена чувствителност на допир, артрити.

Нежелани реакции, за които има редки съобщения (при поне 1 от всеки 10 000 пациенти, но по-малко от 1 на всеки 1 000):
пневмонии

Нежелани реакции, за които има много редки съобщения (при по-малко от 1 на всеки 10 000): понижаване на кръвното налягане, отичане на лицето, диабет, крампи на мускулите на краката, болка в гърба, проблеми с бъбреците, увреждане на нерви, кървене от венците, апластична анемия. Има съобщения и за аплазия на еритроцитния ред – състояние, при което спира или намалява образуването на червени кръвни клетки. Това води до развитие на тежка анемия, като симптомите са необичайна отпадналост и липса на енергия.

Има много редки съобщения за развитие на саркоидоза (болест, характеризираща се с повишена температура, загуба на тегло, болки и подуване на ставите, проблеми с кожата и подуване на лимфни възли). Много рядко е наблюдавана загуба на съзнание, предимно при пациенти в напреднала възраст, лекувани с високи дози. Има съобщения и за инсулти (мозъчен удар). Ако при вас се проявят някои от тези симптоми, веднага се свържете с лекаря си.

Има съобщения за нарушения на зъбите и периодонциума (засягане на венците), промяна в психическото състояние, загуба на съзнание, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария (копривна треска), ангиоедем (подуване на дланите, стъпалата,

глезените, лицето, устните или гърлото, което може да причини затруднения при преглъщане или дишане), бронхоспазм и анафилаксия (тежка алергична реакция, която засяга цялото тяло), но честотата на тези нежелани реакции не е известна.

Освен това при употреба на Viraferon има съобщения за развитие на синдрома на Фокт-Коянаги-Харада (автоимунно възпалително заболяване, което засяга очите, кожата, тъпанчевата мембрана, мозъчните обвивки и обвивките на гръбначния мозък).

При някои пациенти могат да се развият и други, неописани в тази листовка нежелани реакции. Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ VIRAFERON

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

При кратко пътуване неразтвореният продукт може да бъде съхраняван извън хладилник при температура под 25°C в продължение на до четири седмици, преди да се използва. Ако не бъде използван през този период от четири седмици, продуктът трябва да бъде изхвърлен.

След разтваряне разтворът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, трябва да бъде съхраняван в хладилник при температура от 2°C до 8°C и да бъде използван в рамките на 24 часа.

Не използвайте Viraferon след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.

Не използвайте Viraferon, ако забележите промяна във външния му вид.

След изтегляне на необходимата доза, неизползваният продукт трябва да се изхвърли. Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Viraferon

- Активното вещество е рекомбинантен интерферон алфа-2b, 5 милиона IU/ml.
- Другите съставки са глицин, динатриев фосфат, безводен, натриев дихидроген фосфат монохидрат и разтвор на човешки албумин.
- Разтворител: вода за инжекции 1ml/ампула

Как изглежда Viraferon и какво съдържа опаковката

Viraferon се доставя като прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Белият до кремаво оцветен прах се намира в стъклен флакон от 2 ml, а бистрият и безцветен разтворител – в ампула от 2 ml.

Viraferon се произвежда в два вида опаковки:

- Опаковка от 1 флакон прах за инжекционен разтвор, 1 ампула вода за инжекции, 1 спринцовка, 2 инжекционни игли и 1 марля за почистване.
- Опаковка от 6 флакона прах за инжекционен разтвор и 6 ампули вода за инжекции.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Белгия

Производител:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Белгия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: +356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București

Tel: + 40 21 233 35 30

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата EMEA <http://www.emea.europa.eu/>

КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ VIRAFERON

В дадените по-долу указания е обяснено как сами да си инжектирате Viraferon. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или неговият/неговата медицинска сестра ще ви обясни как сами да си инжектирате Viraferon. Не се опитвайте да си инжектирате лекарството сами, ако не сте сигурни, че разбирате напълно процедурата и какво е необходимо за нея.

Подготовка

Преди да започнете, подгответе всичко необходимо:

- един флакон Viraferon прах за инжекционен разтвор;
- една ампула разтворител за Viraferon (вода за инжекции 1 ml);
- спринцовка от 2 ml;
- дълга игла (например 0,8 x 40 mm [21G]), която ще използвате за вкарване на вода за инжекции във флакона с Viraferon прах за инжекционен разтвор;
- къса игла (например 0,3 x 13 mm [30G]) за подкожното инжектиране;
- марля за почистване.

Измийте добре ръцете си.

Разтваряне на Viraferon прах за инжекционен разтвор

Махнете предпазната капачка на флакона Viraferon. Почистете гумената запушалка на флакона с марля за почистване. Може да запазите марлята за почистване на кожата на мястото, където ще си инжектирате лекарството. Разопакувайте спринцовката. Не докосвайте върха ѝ. Вземете дългата игла и я поставете стабилно на върха на спринцовката. Махнете предпазителя на иглата, като внимавате да не докоснете иглата, и задръжте спринцовката с поставената на нея игла в ръката си. Леко чукнете с пръст по върха на ампулата с разтворител, за да се уверите, че всичката течност е в долната ѝ част. Отчупете върха на ампулата с разтворител. Потопете иглата в ампулата с разтворител и изтеглете цялото количество разтворител.

За да пригответе инжекционния разтвор на Viraferon, с иглата пробийте гумената запушалка на флакона с Viraferon и внимателно допрете върха на иглата до стъклената стена на флакона, без да докосвате почистената запушалка с ръка.

Бавно инжектирайте разтворителя, като го насочвате към стъклената стена на флакона, за да не се образуват въздушни мехурчета. Не насочвайте струята към белия прах на дъното на флакона. За да се разтвори напълно, с плавно движение завъртайте флакона с Viraferon, с иглата е все още във флакона, докато цялото съдържимо се разтвори. Не го разклащайте. Ако се образуват въздушни мехурчета, изчакайте докато изпулват на повърхността и изчезнат, преди да изтеглите разтвора от флакона. Разтворът трябва да се инжектира веднага след разтварянето му. Ако не се инжектира веднага, трябва да бъде съхраняван в хладилник при температура 2°C - 8°C и да бъде използван в рамките на следващите 24 часа.

Измерване на необходимата доза Viraferon от готовия инжекционен разтвор

С едната ръка обърнете флакона и спринцовката надолу. Уверете се, че върхът на иглата е в разтвора на Viraferon. Така другата Ви ръка ще остане свободна, за да изтеглите буталото.

Издърпайте буталото, докато изтеглите в спринцовката предписаната от лекаря Ви доза.

Хванете спринцовката с насочената нагоре игла във флакона, махнете спринцовката от дългата игла, като тя остане във флакона, без да докосвате върха на спринцовката. Вземете късата игла и я поставете стабилно на върха на спринцовката. Свалете предпазителя на иглата и проверете дали в спринцовката има въздушни мехурчета. Ако видите такива, изтеглете буталото малко назад и леко почукайте спринцовката, като я задръжате с насочен нагоре връх, докато мехурчетата изчезнат. Бавно върнете буталото. Върнете предпазителя на иглата и поставете спринцовката на равна повърхност.

Уверете се, че разтворът се е затоплил до стайна температура (до 25°C). Ако разтворът е студен, задръжте спринцовката в ръка, докато се затопли. Внимателно огледайте готовия разтвор, преди да си го инжектирате: трябва да е бистър и безцветен. Не го използвайте, ако

забележите промяна в цвета или наличие на неразтворени частици. Вече сте готови за инжектиране на лекарството си.

Инжектиране на разтвора

Изберете мястото за инжектиране. Най-добре е да се инжектира на места, където между кожата и подлежащите мускули има слой мастна тъкан: бедрото, външната част на мишницата (ако си инжектирате лекарството на това място, може да имате нужда от помощ), корема (с изключение на пъпа и талията). Ако сте изключително слаб/слаба, правете си инжекциите само на бедрото или външната повърхност на мишницата.

Всеки път сменяйте мястото на инжектиране.

Почистете и дезинфекцирайте кожата около мястото, на което ще правите инжекцията.

Изчакайте да изсъхне. Махнете предпазителя на иглата. С едната ръка захванете кожна гънка. С другата ръка хванете спринцовката все едно е молив. С иглата пробийте захванатата кожна гънка под ъгъл между 45° и 90°. Чрез плавно натискане на буталото докрай инжектирайте разтвора.

Извадете рязко иглата от кожата. Ако е необходимо, притиснете за няколко секунди мястото на инжекцията с марля. Не масажирайте мястото на инжекцията. Ако има кървене, покрийте го с лепенка.

Флаконът, ампулата и използваните за инжектирането еднократни консумативи трябва да се изхвърлят. Изхвърлете ги в затворен контейнер, така че да не представляват опасност.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Viraferon 10 милиона IU/ml прах и разтворител за инжекционен разтвор Interferon alfa-2b (интерферон алфа-2b)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Viraferon и за какво се използва
2. Преди да използвате Viraferon
3. Как да използвате Viraferon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Viraferon
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА VIRAFERON И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Viraferon (интерферон алфа-2b) променя имунния отговор така, че организъмът да може да се бори по-ефикасно с инфекциозните и някои тежки заболявания. При възрастни пациенти Viraferon се използва за лечение на хроничен хепатит В и хроничен хепатит С, които представляват вирусни инфекции, засягащи черния дроб.

При деца и юноши на възраст над 3 години с хроничен хепатит С, които преди това не са били лекувани, Viraferon се прилага в комбинация с рибавирин.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ VIRAFERON

Не използвайте Viraferon

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към интерферон или към някоя от останалите съставки на Viraferon.
- ако имате тежко сърдечно заболяване.
- ако чернодробната или бъбречната Ви функция е нарушена.
- ако имате напреднало или декомпенсирано (неовладяно) чернодробно заболяване.
- ако имате хепатит и наскоро сте лекувани с лекарства, които подтискат имунната система (с изключение на краткотрайно лечение с медикаменти от групата на кортикостероидите).
- ако някога сте получавали гърчове (конвулсии).
- ако имате автоимунно заболяване или Ви е трансплантиран орган и приемате лекарства, които подтискат имунната система (имунната система помага за защитата на организма от причинители на инфекции).
- ако имате заболяване на щитовидната жлеза, което не е добре овладяно.

Деца и юноши:

- ако сте имали сериозно нервно или психично заболяване като например депресия, или
- ако сте мислили за самоубийство.

Обърнете специално внимание при употребата на Viraferon

- ако сте бременна или възнамерявате да забременеете (вж. Бременност).

- ако имате сериозно нервно или психично заболяване. Приложението на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказано (вж. „Не използвайте Viraferon”)
- ако някога сте страдали от депресия или развиете симптоми на депресия (напр. чувство на тъга, обезвереност и т.н.) по време на лечението с Viraferon (вж. раздел 4).
- ако имате псориазис, по време на лечението с Viraferon той може да се влоши.
- по време на лечението с Viraferon рискът от инфекциозни заболявания може да е повишен. Ако смятате, че се разболявате, свържете се с лекаря си.
- ако при Вас се развият симптоми като при настинка или друга инфекция на дихателните пътища като например повишена температура, кашлица или задух, кажете това на лекаря си.
- ако забележите необичайна склонност към кървене или образуване на синини, веднага съобщете това на лекаря си.
- ако при Вас се развият симптоми на тежка алергична реакция (като задух, хриптене, обриви) докато се лекувате с този медикамент, незабавно потърсете медицинска помощ.
- ако Ви лекуват за HIV-инфекция, моля прочетете **Употреба на други лекарства.**
- ако Ви е присаден орган – бъбрек или черен дроб, интерферонът може да повиши риска от отхвърляне. Трябва да обсъдите това с лекаря си.

При пациенти, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, има съобщения за проблеми от страна на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. В допълнение пресъхването на устата може да допринесе за увреждането на зъбите и лигавицата на устата по време на продължителното лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин. Трябва да миете зъбите си два пъти дневно и редовно да си правите стоматологичен преглед. Освен това някои пациенти може да имат повръщане. При подобна реакция е необходимо да изплакнете добре устата си след повръщане.

По време на едногодишния курс на лечение много от децата не нарастват или не наддават на тегло с очакваните темпове. През първите 6 месеца след лечението обаче тази тенденция постепенно изчезва, макар че през първата година след края на лечението някои деца не възстановяват предишния си темп на растеж.

Ако сте преживяли инфаркт или имате друго сърдечно заболяване, съобщете това на лекаря си; също и ако някога сте имали проблеми с дишането или пневмония, проблеми с кръвосъсирването, чернодробно заболяване, заболяване на щитовидната жлеза, диабет, високо или ниско кръвно налягане.

Съобщете на лекаря си, ако някога са Ви лекували за депресия или друго психично заболяване; ако сте страдал от объркване или загуба на съзнание, ако сте мислили за самоубийство или сте правили опит за самоубийство.

Ако приемате китайското билково лекарство Шосайкото, непременно кажете това на лекаря си.

Употреба на други лекарства

Действието на Viraferon се подсилва взаимно с действието на лекарства, които подтискат функциите на нервната Ви система и могат да причинят сънливост. Обсъдете с лекаря или фармацевта си дали можете да приемате алкохол, сънотворни, успокоителни или силни обезболяващи лекарства.

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате теофилин или аминофилин за лечение на астма, както и за всички други лекарства, които приемате или наскоро сте приемали, включително и такива, отпускани без рецепта, понеже може да се налага дозировката на някои от тях да бъде коригирана по време на лечението с Viraferon.

Пациенти, инфектирани и с HIV: Високоактивната антиретровирусна терапия (HAART), която представлява лечение за инфекцията с HIV, може да причини развитие на лактацидоза и влошаване на чернодробната функция. Ако Вие сте на HAART, добавянето на Viraferon и

рибавирин може да повиши риска от развитие на лактацидоза или чернодробна недостатъчност. Вашият лекар ще Ви следи за белези и симптоми на тези състояния (моля, също така прочетете Листовката за пациента на рибавирин). В допълнение при пациентите, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, както и със зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия (понижен брой на червените кръвни клетки).

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Употреба на Viraferon с храни и напитки

По време на лечението с Viraferon Вашият лекар може да ви каже да пиете повече течности, за да се намали опасността от понижаване на кръвното Ви налягане.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. При проучвания при бременни животни са наблюдавани случаи на аборти, предизвикани от приложението на интерферон. Въздействието му върху бременността при хора обаче не е известно.

Ако Ви е предписано лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, рибавиринът може да увреди плода и затова както мъжете, така и жените, които приемат рибавирин, трябва да взимат предпазни мерки.

- ако Вие сте **момиче** или **жена** в детеродна възраст, лечението може да започне само след получаване на отрицателен резултат от тест за бременност, като по време на лечението и в продължение на четири месеца след края на лечението всеки месец трябва да си правите тест за бременност, който да е отрицателен. Вие и Вашият партньор трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и четири месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

- ако Вие сте **мъж** и приемате рибавирин, при сексуален контакт с бременна жена задължително трябва да използвате презерватив. По този начин ще се намали опасността от контакт на женския организъм с рибавирин. Ако партньорката Ви не е бременна, но е в детеродна възраст, по време на лечението Ви и в продължение на седем месеца след края му тя трябва всеки месец да си прави тест за бременност. Можете да обсъдите това с лекаря си. Ако сте мъж, както Вие, така и партньорката Ви, трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и в продължение на седем месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

Не е известно дали този препарат преминава в майчиното мляко. Поради това, ако сте на лечение с Viraferon, не трябва да кърмите. Ако сте на комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин, прочетете съответния раздел в листовката на рибавирин.

Шофиране и работа с машини

Ако се почувствате сънени, отпаднали или объркани в резултат на приложението на това лекарство, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

Важна информация относно някои от съставките на Viraferon

Вашият лекар може да ви препоръча да се ваксинирате срещу хепатит А или хепатит В, ако редовно или често ви се вливат продукти, съдържащи човешки албумин.

В състава на това лекарство като помощно вещество влиза човешки албумин. При производството на лекарствени продукти от човешка кръв или плазма се взимат определени мерки, за да се предотврати разпространяването на инфекции от човек на човек. Тези мерки включват внимателен подбор на донорите на кръв и изключване на тези, при които има риск да са заразени, както и изследване на всяка дарена кръв и получената от нея плазма за наличие на причинители на инфекции. Също така производството на такива продукти минава през етапи, в които кръвта или плазмата се преработват, за да се инактивират или отстранят евентуално

попаднали в тях вируси. Въпреки взиманите предпазни мерки, когато се прилагат продукти, получени от човешка кръв или плазма, не може напълно да се изключи опасността от предаване на инфекция. Това важи и за неизвестни или нови вирусни и други инфекции.

Няма данни за пренасяне на вируси с албумин, произведен по утвърдени процеси според спецификациите на Европейската Фармакопея.

Препоръчва се при всяко приложение на Viraferon да си записвате името на продукта и партидния му номер, за да е известно продукти от кои партии са прилагани.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ VIRAFERON

Вашият лекар Ви е предписал Viraferon за лечение на Вашето заболяване; не пренебрегвайте това лекарство на никой друг.

Вашият лекар е определил точната доза Viraferon, която трябва да Ви се прилага, в зависимост от индивидуалните Ви нужди. Дозировката е различна за различните заболявания.

Ако сам/сама си инжектирате Viraferon, трябва да се уверите, че опаковките, които сте получили, съдържат предписаната Ви доза. Ако трябва да си инжектирате Viraferon три пъти седмично, най-добре е да го правите през ден.

По-долу са дадени обичайните начални дози при всяко заболяване; все пак, индивидуализираните дози могат да са различни и лекарят Ви може да реши да промени дозировката Ви според Вашите специфични нужди:

Хроничен хепатит В: 5 до 10 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Хроничен хепатит С: *Възрастни* - 3 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) самостоятелно или в комбинация с рибавирин. *Деца над 3 години и юноши* - 3 милиона IU/m² 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) в комбинация с рибавирин (моля, прочетете листовката за пациента на рибавирин).

Вашият лекар може да ви предпише различна доза Viraferon самостоятелно или в комбинация с други лекарства (напр. рибавирин). Ако Ви предпишат Viraferon в комбинация с друго лекарство, моля, прочетете и неговата Листовка за пациента. Вашият лекар ще определи точната дозировка и схема в зависимост от Вашите нужди. Ако имате впечатлението, че ефектът на Viraferon е твърде силен или твърде слаб, обсъдете това с лекаря си или фармацевта си.

Подкожно приложение:

Viraferon обикновено се прилага подкожно. Това означава, че с помощта на къса игла Viraferon се инжектира в мастната тъкан под кожата. Ако си инжектирате лекарството сами, Вие ще бъдете инструктирани как да си пригответе разтвора и как да си го инжектирате. В тази листовка са дадени подробни указания за подкожното инжектиране (вж. КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ VIRAFERON в края на листовката).

Във всеки ден от определената схема се инжектира една доза Viraferon. Viraferon се инжектира три пъти седмично, през ден, например в понеделник, сряда и петък. Интерферонът може да причини необичайна отпадналост; ако си инжектирате лекарството сами или го инжектирате на дете, инжектирайте го преди лягане.

Прилагайте Viraferon точно така, както Ви е предписан от Вашия лекар. Не превишавайте препоръчаната доза и прилагайте Viraferon точно толкова време, за колкото Ви е предписан.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Viraferon

Незабавно се свържете с лекаря си.

Ако сте пропуснали да използвате Viraferon

Ако сам си инжектирате Viraferon или го инжектирате на дете, което е на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, инжектирайте препоръчаната Ви доза възможно най-рано след установяване на пропуска, след което продължете лечението както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако трябва да си прилагате това лекарство ежедневно и случайно сте пропуснали цял ден, на следващия ден продължете лечението както обикновено. Ако е необходимо, свържете се с лекаря или фармацевта си.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Viraferon може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Макар че не всички тези нежелани реакции ще се развият, ако някоя от тях се прояви, тя може да наложи медицинска помощ.

По време на самостоятелно лечение с Viraferon или в комбинация с рибавирин при някои хора се развива депресия, като дори могат да станат склонни към самоубийство или да станат агресивни (понякога към други хора). Някои пациенти дори извършват самоубийство. Ако забележите, че развивате депресия, мислите си за самоубийство или пък поведението Ви се е променило, спешно потърсете медицинска помощ. Може да помолите член на семейството Ви или Ваш близък приятел да следи за промяна в поведението Ви или развитие на депресия.

Приложение при деца: Децата са особено склонни към развитие на депресия по време на лечението с Viraferon и рибавирин. Ако забележите, че детето Ви има необичайно поведение, че се чувства потиснато или се опитва да нарани себе си или други хора, незабавно се свържете с Вашия лекар или потърсете спешна медицинска помощ.

Ако се развие някоя от следните нежелани реакции, прекратете приложението на Viraferon и незабавно се свържете с лекаря си или отидете в спешното отделение на най-близката болница:

- Оток на дланите, ходилата, глезените, лицето, устните, устата или гърлото, предизвикващ затруднено прегъване или дишане; поява на обриви; загуба на съзнание.

Това са сериозни нежелани реакции. Ако се развият, това може да се дължи на тежка алергична реакция към Viraferon. Може да налагат спешна медицинска помощ или постъпване в болница. Тези сериозни нежелани реакции са много редки.

Незабавно се свържете с лекаря си, ако се прояви някоя от следните нежелани реакции:

- Болка в гърдите или упорита и силна кашлица; неравномерна или ускорена сърдечна дейност; задух, объркване, отслабено внимание, изтръпване или „мравучкане“ или болка в ръцете или стъпалата; гърчове (конвулсии); безсъние, затруднен мисловен процес или концентрация; нарушено съзнание; самоубийствени мисли, опит за самоубийство, промяна на поведението или агресивно поведение (понякога спрямо други хора), халюцинации; силна болка в корема, черни или подобни на катран изпражнения; кръв в изпражненията или урината; силно кръвотечение от носа; „восьчна“ бледост, повишаване на кръвната захар, повишаване на температурата или втрисане, появило се няколко седмици след началото на лечението, болка в гърба или хълбоците, затруднено уриниране, поява на проблеми с очите, зрението или слуха, загуба на слуха, силно или болезнено зачервяване или разраняване на кожата или на лигавиците.

Това може да са белези на сериозни нежелани реакции, налагащи спешна медицинска помощ. Вашият лекар ще изследва кръвта Ви, за да провери дали белите Ви кръвни клетки (клетки, които се борят срещу причинителите на инфекции), червените Ви кръвни клетки (съдържащи

желязо клетки, които пренасят кислород) и тромбоцитите Ви (клетки, участващи в процеса на кръвосъсирване), както и други лабораторни показатели, са в приемливи граници.

В началото на лечението с Viraferon може да имате грипоподобни симптоми, отпадналост, главоболие, болки в мускулите, болки в ставите, тръпки, втрисане. Ако тези симптоми се проявят, лекарят Ви може да Ви препоръча да пиете парацетамол.

Другите нежелани реакции включват:

Нежелани реакции, за които има много чести съобщения (при поне 1 от всеки 10 пациенти): болка, подуване, зачервяване или увреждане на кожата на мястото на инжектиране, опадане на косата, замайване, промяна на апетита, болка в корема, диария, гадене (повдигане), вирусни инфекции, чувство на потиснатост, емоционална лабилност, безсъние, тревожност, възпаление на гърлото и болка при гълтане, умора, тръпки/втрисане, повишена температура, грипоподобни симптоми, общо чувство за дискомфорт, главоболие, отслабване на тегло, повръщане, раздразнителност, слабост, лесна промяна на настроението, кашлица (понякога упорита), задух, сърбеж, суха кожа, обриви, внезапна и силна болка в мускулите, болки в ставите, мускулно-скелетни болки, промяна в стойностите на лабораторните показатели, включително и намален брой на белите кръвни клетки. При някои деца се наблюдава забавяне на темпа на растеж (на ръст и на тегло).

Нежелани реакции, за които има чести съобщения (при поне 1 от всеки 100 пациенти, но по-малко от 1 на всеки 10):

жажда, обезводняване, повишено кръвно налягане, мигрена, подуване на лимфните възли („жлези“), внезапно зачервяване на лицето, нарушена менструация, понижено либидо, проблеми от страна на влагалището, болки в млечните жлези, болки в тестисите, проблеми с щитовидната жлеза, зачервяване на венците, сухота в устата, зачервяване и болки в устата и езика, болки в зъбите, проблеми със зъбите, херпес симплекс, промяна на вкуса, „разстроен“ стомах, диспепсия (парене зад гръдната кост), запек, увеличаване на черния дроб (проблеми с черния дроб, понякога сериозни), кашави изпражнения, нощно напикаване при деца, възпаление на синусите, бронхит, болка в очите, проблеми със слъзните канали, конюнктивит (зачервяване на очите), тревожност, съненост, ходене на сън, проблеми с поведението, нервност, запушен нос или хрема, кихане, учестено дишане, побледняване на кожата, синини, особено чувствителни на студ пръсти на ръцете и краката, проблеми с кожата или ноктите, псориазис (ново появил се или влошаване на съществуващ), засилено потене, учестено уриниране, треперене, понижена чувствителност на допир, артрити.

Нежелани реакции, за които има редки съобщения (при поне 1 от всеки 10 000 пациенти, но по-малко от 1 на всеки 1 000): пневмонии

Нежелани реакции, за които има много редки съобщения (при по-малко от 1 на всеки 10 000): понижаване на кръвното налягане, отичане на лицето, диабет, крампи на мускулите на краката, болка в гърба, проблеми с бъбреците, увреждане на нерви, кървене от венците, апластична анемия. Има съобщения и за аплазия на еритроцитния ред – състояние, при което спира или намалява образуването на червени кръвни клетки. Това води до развитие на тежка анемия, като симптомите са необичайна отпадналост и липса на енергия.

Има много редки съобщения за развитие на саркоидоза (болест, характеризираща се с повишена температура, загуба на тегло, болки и подуване на ставите, проблеми с кожата и подуване на лимфни възли). Много рядко е наблюдавана загуба на съзнание, предимно при пациенти в напреднала възраст, лекувани с високи дози. Има съобщения и за инсулти (мозъчен удар). Ако при вас се проявят някои от тези симптоми, веднага се свържете с лекаря си.

Има съобщения за нарушения на зъбите и периодонциума (засягане на венците), промяна в психическото състояние, загуба на съзнание, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария (копривна треска), ангиоедем (подуване на дланите, стъпалата,

глезените, лицето, устните или гърлото, което може да причини затруднения при преглъщане или дишане), бронхоспазъм и анафилаксия (тежка алергична реакция, която засяга цялото тяло), но честотата на тези нежелани реакции не е известна.

Освен това при употреба на Viraferon има съобщения за развитие на синдрома на Фокт-Коянаги-Харада (автоимунно възпалително заболяване, което засяга очите, кожата, тъпанчевата мембрана, мозъчните обвивки и обвивките на гръбначния мозък).

При някои пациенти могат да се развият и други, неописани в тази листовка нежелани реакции. Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ VIRAFERON

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

При кратко пътуване неразтвореният продукт може да бъде съхраняван извън хладилник при температура под 25°C в продължение на до четири седмици, преди да се използва. Ако не бъде използван през този период от четири седмици, продуктът трябва да бъде изхвърлен.

След разтваряне разтворът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, трябва да бъде съхраняван в хладилник при температура от 2°C до 8°C и да бъде използван в рамките на 24 часа.

Не използвайте Viraferon след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.

Не използвайте Viraferon, ако забележите промяна във външния му вид.

След изтегляне на необходимата доза, неизползваният продукт трябва да се изхвърли. Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Viraferon

- Активното вещество е рекомбинантен интерферон алфа-2b, 10 милиона IU/ml.
- Другите съставки са глицин, динатриев фосфат, безводен, натриев дихидроген фосфат монохидрат и разтвор на човешки албумин.
- Разтворител: вода за инжекции 1ml/ампула

Как изглежда Viraferon и какво съдържа опаковката

Viraferon се доставя като прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Белият до кремаво оцветен прах се намира в стъклен флакон от 2 ml, а бистрият и безцветен разтворител – в ампула от 2 ml.

Viraferon се произвежда в три вида опаковки:

- Опаковка от 1 флакон прах за инжекционен разтвор, 1 ампула вода за инжекции, 1 спринцовка, 2 инжекционни игли и 1 марля за почистване.
- Опаковка от 6 флакона прах за инжекционен разтвор и 6 ампули вода за инжекции.

- Опаковка от 10 флакона прах за инжекционен разтвор, 10 ампули вода за инжекции, 10 спринцовки, 20 инжекционни игли и 10 марли за почистване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Белгия

Производител:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Белгия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Тел.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustin de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,

F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата EMEA <http://www.emea.europa.eu/>

КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ VIRAFERON

В дадените по-долу указания е обяснено как сами да си инжектирате Viraferon. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или неговият/неговата медицинска сестра ще ви обясни как сами да си инжектирате Viraferon. Не се опитвайте да си инжектирате лекарството сами, ако не сте сигурни, че разбирате напълно процедурата и какво е необходимо за нея.

Подготовка

Преди да започнете, подгответе всичко необходимо:

- един флакон Viraferon прах за инжекционен разтвор;
- една ампула разтворител за Viraferon (вода за инжекции 1 ml);
- спринцовка от 2 ml;
- дълга игла (например 0,8 x 40 mm [21G]), която ще използвате за вкарване на вода за инжекции във флакона с Viraferon прах за инжекционен разтвор;
- къса игла (например 0,3 x 13 mm [30G]) за подкожното инжектиране;
- марля за почистване.

Измийте добре ръцете си.

Разтваряне на Viraferon прах за инжекционен разтвор

Махнете предпазната капачка на флакона Viraferon. Почистете гумената запушалка на флакона с марля за почистване. Може да запазите марлята за почистване на кожата на мястото, където ще си инжектирате лекарството. Разопакувайте спринцовката. Не докосвайте върха ѝ. Вземете дългата игла и я поставете стабилно на върха на спринцовката. Махнете предпазителя на иглата, като внимавате да не докоснете иглата, и задръжте спринцовката с поставената на нея игла в ръката си. Леко чукнете с пръст по върха на ампулата с разтворител, за да се уверите, че всичката течност е в долната ѝ част. Отчупете върха на ампулата с разтворител. Потопете иглата в ампулата с разтворител и изтеглете цялото количество разтворител.

За да пригответе инжекционния разтвор на Viraferon, с иглата пробийте гумената запушалка на флакона с Viraferon и внимателно допрете върха на иглата до стъклената стена на флакона, без да докосвате почистената запушалка с ръка.

Бавно инжектирайте разтворителя, като го насочвате към стъклената стена на флакона, за да не се образуват въздушни мехурчета. Не насочвайте струята към белия прах на дъното на флакона. За да се разтвори напълно, с плавно движение завъртайте флакона с Viraferon, с иглата е все още във флакона, докато цялото съдържимо се разтвори. Не го разклащайте. Ако се образуват въздушни мехурчета, изчакайте докато изпулват на повърхността и изчезнат, преди да изтеглите разтвора от флакона. Разтворът трябва да се инжектира веднага след разтварянето му. Ако не се инжектира веднага, трябва да бъде съхраняван в хладилник при температура 2°C - 8°C и да бъде използван в рамките на следващите 24 часа.

Измерване на необходимата доза Viraferon от готовия инжекционен разтвор

С едната ръка обърнете флакона и спринцовката надолу. Уверете се, че върхът на иглата е в разтвора на Viraferon. Така другата Ви ръка ще остане свободна, за да изтеглите буталото.

Издърпайте буталото, докато изтеглите в спринцовката предписаната от лекаря Ви доза.

Хванете спринцовката с насочената нагоре игла във флакона, махнете спринцовката от дългата игла, като тя остане във флакона, без да докосвате върха на спринцовката. Вземете късата игла и я поставете стабилно на върха на спринцовката. Свалете предпазителя на иглата и проверете дали в спринцовката има въздушни мехурчета. Ако видите такива, изтеглете буталото малко назад и леко почукайте спринцовката, като я задръжате с насочен нагоре връх, докато мехурчетата изчезнат. Бавно върнете буталото. Върнете предпазителя на иглата и поставете спринцовката на равна повърхност.

Уверете се, че разтворът се е затоплил до стайна температура (до 25°C). Ако разтворът е студен, задръжте спринцовката в ръка, докато се затопли. Внимателно огледайте готовия разтвор, преди да си го инжектирате: трябва да е бистър и безцветен. Не го използвайте, ако

забележите промяна в цвета или наличие на неразтворени частици. Вече сте готови за инжектиране на лекарството си.

Инжектиране на разтвора

Изберете мястото за инжектиране. Най-добре е да се инжектира на места, където между кожата и подлежащите мускули има слой мастна тъкан: бедрото, външната част на мишницата (ако си инжектирате лекарството на това място, може да имате нужда от помощ), корема (с изключение на пъпа и талията). Ако сте изключително слаб/слаба, правете си инжекциите само на бедрото или външната повърхност на мишницата.

Всеки път сменяйте мястото на инжектиране.

Почистете и дезинфекцирайте кожата около мястото, на което ще правите инжекцията.

Изчакайте да изсъхне. Махнете предпазителя на иглата. С едната ръка захванете кожна гънка. С другата ръка хванете спринцовката все едно е молив. С иглата пробийте захванатата кожна гънка под ъгъл между 45° и 90°. Чрез плавно натискане на буталото докрай инжектирайте разтвора.

Извадете рязко иглата от кожата. Ако е необходимо, притиснете за няколко секунди мястото на инжекцията с марля. Не масажирайте мястото на инжекцията. Ако има кървене, покрийте го с лепенка.

Флаконът, ампулата и използваните за инжектирането еднократни консумативи трябва да се изхвърлят. Изхвърлете ги в затворен контейнер, така че да не представляват опасност.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Viraferon 3 милиона IU/0,5 ml инжекционен разтвор Interferon alfa-2b (интерферон алфа-2b)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Viraferon и за какво се използва
2. Преди да използвате Viraferon
3. Как да използвате Viraferon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Viraferon
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА VIRAFERON И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Viraferon (интерферон алфа-2b) променя имунния отговор така, че организъмът да може да се бори по-ефикасно с инфекциозните и някои тежки заболявания. При възрастни пациенти Viraferon се използва за лечение на хроничен хепатит В и хроничен хепатит С, които представляват вирусни инфекции, засягащи черния дроб.

При деца и юноши на възраст над 3 години с хроничен хепатит С, които преди това не са били лекувани, Viraferon се прилага в комбинация с рибавирин.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ VIRAFERON

Не използвайте Viraferon

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към интерферон или към някоя от останалите съставки на Viraferon.
- ако имате тежко сърдечно заболяване.
- ако чернодробната или бъбречната Ви функция е нарушена.
- ако имате напреднало или декомпенсирано (неовладяно) чернодробно заболяване.
- ако имате хепатит и наскоро сте лекувани с лекарства, които подтискат имунната система (с изключение на краткотрайно лечение с медикаменти от групата на кортикостероидите).
- ако някога сте получавали гърчове (конвулсии).
- ако имате автоимунно заболяване или Ви е трансплантиран орган и приемате лекарства, които подтискат имунната система (имунната система помага за защитата на организма от причинители на инфекции).
- ако имате заболяване на щитовидната жлеза, което не е добре овладяно.

Деца и юноши:

- ако сте имали сериозно нервно или психично заболяване като например депресия, или
- ако сте мислили за самоубийство.

Обърнете специално внимание при употребата на Viraferon

- ако сте бременна или възнамерявате да забременеете (вж. Бременност).

- ако имате сериозно нервно или психично заболяване. Приложението на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказано (вж. „Не използвайте Viraferon“)
- ако някога сте страдали от депресия или развиете симптоми на депресия (напр. чувство на тъга, обезвереност и т.н.) по време на лечението с Viraferon (вж. раздел 4).
- ако имате псориазис, по време на лечението с Viraferon той може да се влоши.
- по време на лечението с Viraferon рискът от инфекциозни заболявания може да е повишен. Ако смятате, че се разболявате, свържете се с лекаря си.
- ако при Вас се развият симптоми като при настинка или друга инфекция на дихателните пътища като например повишена температура, кашлица или задух, кажете това на лекаря си.
- ако забележите необичайна склонност към кървене или образуване на синини, веднага съобщете това на лекаря си.
- ако при Вас се развият симптоми на тежка алергична реакция (като задух, хриптене, обриви) докато се лекувате с този медикамент, незабавно потърсете медицинска помощ.
- ако Ви лекуват за HIV-инфекция, моля прочетете **Употреба на други лекарства.**
- ако Ви е присаден орган – бъбрек или черен дроб, интерферонът може да повиши риска от отхвърляне. Трябва да обсъдите това с лекаря си.

При пациенти, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, има съобщения за проблеми от страна на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. В допълнение пресъхването на устата може да допринесе за увреждането на зъбите и лигавицата на устата по време на продължителното лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин. Трябва да миете зъбите си два пъти дневно и редовно да си правите стоматологичен преглед. Освен това някои пациенти може да имат повръщане. При подобна реакция е необходимо да изплакнете добре устата си след повръщане.

По време на едногодишния курс на лечение много от децата не нарастват или не наддават на тегло с очакваните темпове. През първите 6 месеца след лечението обаче тази тенденция постепенно изчезва, макар че през първата година след края на лечението някои деца не възстановяват предишния си темп на растеж.

Ако сте преживяли инфаркт или имате друго сърдечно заболяване, съобщете това на лекаря си; също и ако някога сте имали проблеми с дишането или пневмония, проблеми с кръвосъсирването, чернодробно заболяване, заболяване на щитовидната жлеза, диабет, високо или ниско кръвно налягане.

Съобщете на лекаря си, ако някога са Ви лекували за депресия или друго психично заболяване; ако сте страдал от объркване или загуба на съзнание, ако сте мислили за самоубийство или сте правили опит за самоубийство.

Ако приемате китайското билково лекарство Шосайкото, непременно кажете това на лекаря си.

Употреба на други лекарства

Действието на Viraferon се подсилва взаимно с действието на лекарства, които подтискат функциите на нервната Ви система и могат да причинят сънливост. Обсъдете с лекаря или фармацевта си дали можете да приемате алкохол, сънотворни, успокоителни или силни обезболяващи лекарства.

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате теофилин или аминофилин за лечение на астма, както и за всички други лекарства, които приемате или наскоро сте приемали, включително и такива, отпускани без рецепта, понеже може да се налага дозировката на някои от тях да бъде коригирана по време на лечението с Viraferon.

Пациенти, инфектирани и с HIV: Високоактивната антиретровирусна терапия (HAART), която представлява лечение за инфекцията с HIV, може да причини развитие на лактацидоза и влошаване на чернодробната функция. Ако Вие сте на HAART, добавянето на Viraferon и

рибавирин може да повиши риска от развитие на лактацидоза или чернодробна недостатъчност. Вашият лекар ще Ви следи за белези и симптоми на тези състояния (моля, също така прочетете Листовката за пациента на рибавирин). В допълнение при пациентите, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, както и със зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия (понижен брой на червените кръвни клетки).

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Употреба на Viraferon с храни и напитки

По време на лечението с Viraferon Вашият лекар може да ви каже да пиете повече течности, за да се намали опасността от понижаване на кръвното Ви налягане.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. При проучвания при бременни животни са наблюдавани случаи на аборти, предизвикани от приложението на интерферон. Въздействието му върху бременността при хора обаче не е известно.

Ако Ви е предписано лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, рибавиринът може да увреди плода и затова както мъжете, така и жените, които приемат рибавирин, трябва да взимат предпазни мерки.

- ако Вие сте **момиче** или **жена** в детеродна възраст, лечението може да започне само след получаване на отрицателен резултат от тест за бременност, като по време на лечението и в продължение на четири месеца след края на лечението всеки месец трябва да си правите тест за бременност, който да е отрицателен. Вие и Вашият партньор трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и четири месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

- ако Вие сте **мъж** и приемате рибавирин, при сексуален контакт с бременна жена задължително трябва да използвате презерватив. По този начин ще се намали опасността от контакт на женския организъм с рибавирин. Ако партньорката Ви не е бременна, но е в детеродна възраст, по време на лечението Ви и в продължение на седем месеца след края му тя трябва всеки месец да си прави тест за бременност. Можете да обсъдите това с лекаря си. Ако сте мъж, както Вие, така и партньорката Ви, трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и в продължение на седем месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

Не е известно дали този препарат преминава в майчиното мляко. Поради това, ако сте на лечение с Viraferon, не трябва да кърмите. Ако сте на комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин, прочетете съответния раздел в листовката на рибавирин.

Шофиране и работа с машини

Ако се почувствате сънени, отпаднали или объркани в резултат на приложението на това лекарство, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ VIRAFERON

Вашият лекар Ви е предписал Viraferon за лечение на Вашето заболяване; не преотстъпвайте това лекарство на никой друг.

Вашият лекар е определил точната доза Viraferon, която трябва да Ви се прилага, в зависимост от индивидуалните Ви нужди. Дозировката е различна за различните заболявания.

Ако сам/сама си инжектирате Viraferon, трябва да се уверите, че опаковките, които сте получили, съдържат предписаната Ви доза. Ако трябва да си инжектирате Viraferon три пъти седмично, най-добре е да го правите през ден.

По-долу са дадени обичайните начални дози при всяко заболяване; все пак, индивидуализираните дози могат да са различни и лекарят Ви може да реши да промени дозировката Ви според Вашите специфични нужди:

Хроничен хепатит В: 5 до 10 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Хроничен хепатит С: *Възрастни* - 3 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) самостоятелно или в комбинация с рибавирин. *Деца над 3 години и юноши* - 3 милиона IU/m² 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) в комбинация с рибавирин (моля, прочетете листовката за пациента на рибавирин).

Вашият лекар може да ви предпише различна доза Viraferon самостоятелно или в комбинация с други лекарства (напр. рибавирин). Ако Ви предпишат Viraferon в комбинация с друго лекарство, моля, прочетете и неговата Листовка за пациента. Вашият лекар ще определи точната дозировка и схема в зависимост от Вашите нужди. Ако имате впечатлението, че ефектът на Viraferon е твърде силен или твърде слаб, обсъдете това с лекаря си или фармацевта си.

Подкожно приложение:

Viraferon обикновено се прилага подкожно. Това означава, че с помощта на къса игла Viraferon се инжектира в мастната тъкан под кожата. Ако си инжектирате лекарството сами, Вие ще бъдете инструктирани как да си пригответе разтвора и как да си го инжектирате. В тази листовка са дадени подробни указания за подкожното инжектиране (вж. КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ VIRAFERON в края на листовката).

Във всеки ден от определената схема се инжектира една доза Viraferon. Viraferon се инжектира три пъти седмично, през ден, например в понеделник, сряда и петък. Интерферонът може да причини необичайна отпадналост; ако си инжектирате лекарството сами или го инжектирате на дете, инжектирайте го преди лягане.

Прилагайте Viraferon точно така, както Ви е предписан от Вашия лекар. Не превишавайте препоръчаната доза и прилагайте Viraferon точно толкова време, за колкото Ви е предписан.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Viraferon

Незабавно се свържете с лекаря си.

Ако сте пропуснали да използвате Viraferon

Ако сам си инжектирате Viraferon или го инжектирате на дете, което е на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, инжектирайте препоръчаната Ви доза възможно най-рано след установяване на пропуска, след което продължете лечението както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако трябва да си прилагате това лекарство ежедневно и случайно сте пропуснали цял ден, на следващия ден продължете лечението както обикновено. Ако е необходимо, свържете се с лекаря или фармацевта си.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Viraferon може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Макар че не всички тези нежелани реакции ще се развият, ако някоя от тях се прояви, тя може да налага медицинска помощ.

По време на самостоятелно лечение с Viraferon или в комбинация с рибавирин при някои хора се развива депресия, като дори могат да станат склонни към самоубийство или да станат агресивни (понякога към други хора). Някои пациенти дори извършват самоубийство. Ако забележите, че развивате депресия, мислите си за самоубийство или пък поведението Ви се е променило, спешно потърсете медицинска помощ. Може да помолите член на семейството Ви или Ваш близък приятел да следи за промяна в поведението Ви или развитие на депресия.

Приложение при деца: Децата са особено склонни към развитие на депресия по време на лечението с Viraferon и рибавирин. Ако забележите, че детето Ви има необичайно поведение, че се чувства потиснато или се опитва да нарани себе си или други хора, незабавно се свържете с Вашия лекар или потърсете спешна медицинска помощ.

Ако се развие някоя от следните нежелани реакции, прекратете приложението на Viraferon и незабавно се свържете с лекаря си или отидете в спешното отделение на най-близката болница:

- Оток на дланите, ходилата, глезените, лицето, устните, устата или гърлото, предизвикващ затруднено преглъщане или дишане; поява на обриви; загуба на съзнание.

Това са сериозни нежелани реакции. Ако се развият, това може да се дължи на тежка алергична реакция към Viraferon. Може да налагат спешна медицинска помощ или постъпване в болница. Тези сериозни нежелани реакции са много редки.

Незабавно се свържете с лекаря си, ако се прояви някоя от следните нежелани реакции:

- Болка в гърдите или упорита и силна кашлица; неравномерна или ускорена сърдечна дейност; задух, объркване, отслабено внимание, изтръпване или „мравучкане” или болка в ръцете или стъпалата; гърчове (конвулсии); безсъние, затруднен мисловен процес или концентрация; нарушено съзнание; самоубийствени мисли, опит за самоубийство, промяна на поведението или агресивно поведение (понякога спрямо други хора), халюцинации; силна болка в корема, черни или подобни на катран изпражнения; кръв в изпражненията или урината; силно кръвотечение от носа; „восъчна” бледост, повишаване на кръвната захар, повишаване на температурата или втрисане, появило се няколко седмици след началото на лечението, болка в гърба или хълбоците, затруднено уриниране, поява на проблеми с очите, зрението или слуха, загуба на слуха, силно или болезнено зачервяване или разраняване на кожата или на лигавиците.

Това може да са белези на сериозни нежелани реакции, налагащи спешна медицинска помощ. Вашият лекар ще изследва кръвта Ви, за да провери дали белите Ви кръвни клетки (клетки, които се борят срещу причинителите на инфекции), червените Ви кръвни клетки (съдържащи желязо клетки, които пренасят кислород) и тромбоцитите Ви (клетки, участващи в процеса на кръвосъсирване), както и други лабораторни показатели, са в приемливи граници.

В началото на лечението с Viraferon може да имате грипоподобни симптоми, отпадналост, главоболие, болки в мускулите, болки в ставите, тръпки, втрисане. Ако тези симптоми се проявят, лекарят Ви може да Ви препоръча да пиете парацетамол.

Другите нежелани реакции включват:

Нежелани реакции, за които има много чести съобщения (при поне 1 от всеки 10 пациенти): болка, подуване, зачервяване или увреждане на кожата на мястото на инжектиране, опадане на косата, замаяване, промяна на апетита, болка в корема, диария, гадене (повдигане), вирусни инфекции, чувство на потиснатост, емоционална лабилност, безсъние, тревожност, възпаление на гърлото и болка при гълтане, умора, тръпки/втрисане, повишена температура, грипоподобни симптоми, общо чувство за дискомфорт, главоболие, отслабване на тегло, повръщане, раздразнителност, слабост, лесна промяна на настроението, кашлица (понякога упорита), задух, сърбеж, суха кожа, обриви, внезапна и силна болка в мускулите, болки в ставите, мускулно-скелетни болки, промяна в стойностите на лабораторните показатели, включително и

намален брой на белите кръвни клетки. При някои деца се наблюдава забавяне на темпа на растеж (на ръст и на тегло).

Нежелани реакции, за които има чести съобщения (при поне 1 от всеки 100 пациенти, но по-малко от 1 на всеки 10):

жажда, обезводняване, повишено кръвно налягане, мигрена, подуване на лимфните възли („жлези“), внезапно зачервяване на лицето, нарушена менструация, понижено либидо, проблеми от страна на влагалището, болки в млечните жлези, болки в тестисите, проблеми с щитовидната жлеза, зачервяване на венците, сухота в устата, зачервяване и болки в устата и езика, болки в зъбите, проблеми със зъбите, херпес симплекс, промяна на вкуса, „разстроен“ стомах, диспепсия (парене зад гръдната кост), запек, увеличаване на черния дроб (проблеми с черния дроб, понякога сериозни), кашави изпражнения, нощно напикаване при деца, възпаление на синусите, бронхит, болка в очите, проблеми със слъзните канали, конюнктивит (зачервяване на очите), тревожност, съненост, ходене на сън, проблеми с поведението, нервност, запушен нос или хрема, кихане, учестено дишане, побледняване на кожата, синини, особено чувствителни на студ пръсти на ръцете и краката, проблеми с кожата или ноктите, псориазис (ново появил се или влошаване на съществуващ), засилено потене, учестено уриниране, треперене, понижена чувствителност на допир, артрити.

Нежелани реакции, за които има редки съобщения (при поне 1 от всеки 10 000 пациенти, но по-малко от 1 на всеки 1 000):

пневмонии

Нежелани реакции, за които има много редки съобщения (при по-малко от 1 на всеки 10 000):

понижаване на кръвното налягане, отичане на лицето, диабет, крампи на мускулите на краката, болка в гърба, проблеми с бъбреците, увреждане на нерви, кървене от венците, апластична анемия. Има съобщения и за аплазия на еритроцитния ред – състояние, при което спира или намалява образуването на червени кръвни клетки. Това води до развитие на тежка анемия, като симптомите са необичайна отпадналост и липса на енергия.

Има много редки съобщения за развитие на саркоидоза (болест, характеризираща се с повишена температура, загуба на тегло, болки и подуване на ставите, проблеми с кожата и подуване на лимфни възли). Много рядко е наблюдавана загуба на съзнание, предимно при пациенти в напреднала възраст, лекувани с високи дози. Има съобщения и за инсулти (мозъчен удар). Ако при вас се проявят някои от тези симптоми, веднага се свържете с лекаря си.

Има съобщения за нарушения на зъбите и периодонциума (засягане на венците), промяна в психическото състояние, загуба на съзнание, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария (копривна треска), ангиоедем (подуване на дланите, стъпалата, глезените, лицето, устните или гърлото, което може да причини затруднения при преглъщане или дишане), бронхоспазм и анафилаксия (тежка алергична реакция, която засяга цялото тяло), но честотата на тези нежелани реакции не е известна.

Освен това при употреба на Viraferon има съобщения за развитие на синдрома на Фокт-Коянаги-Харада (автоимунно възпалително заболяване, което засяга очите, кожата, тъпанчевата мембрана, мозъчните обвивки и обвивките на гръбначния мозък).

При някои пациенти могат да се развият и други, неописани в тази листовка нежелани реакции. Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ VIRAFERON

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

При кратко пътуване разтворът може да бъде съхраняван извън хладилник при температура под 25°C в продължение на до седем дни, преди да се използва. Във всеки един момент в рамките на този 7-дневен период разтворът на Viraferon може да бъде върнат в хладилника. Ако не бъде използван през тези 7 дни, продуктът трябва да бъде изхвърлен.

Не използвайте Viraferon след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.

Не използвайте Viraferon, ако забележите промяна във външния му вид.

След изтегляне на необходимата доза, неизползваният продукт трябва да се изхвърли. Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Viraferon

- Активното вещество е рекомбинантен интерферон алфа-2b, 3 милиона IU в еднодозов флакон.
- Другите съставки са динатриев фосфат, безводен натриев дихидроген фосфат монохидрат, натриев едетат, натриев хлорид, m-крезол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда Viraferon и какво съдържа опаковката

Viraferon се доставя като инжекционен разтвор.

Бистрият и безцветен разтвор се намира в стъклен флакон в комплект с 1 спринцовка, 1 инжекционна игла и 1 марля за почистване. Опаковките са от 1, 6 или 12 флакона. Предлага се и опаковка, съдържаща само флакон 1 брой.

Viraferon се доставя в 4 различни вида опаковки:

- Опаковки от 1 флакон
- Опаковки от 1 флакон, 1 спринцовка, 1 инжекционна игла и 1 марля за почистване
- Опаковки от 6 флакона, 6 спринцовки, 6 инжекционни игли и 6 марли за почистване
- Опаковки от 12 флакона, 12 спринцовки, 12 инжекционни игли и 12 марли за почистване

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Белгия

Производител:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Белгия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

Magyarország

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата EMEA <http://www.emea.europa.eu/>

КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ VIRAFERON

В дадените по-долу указания е обяснено как сами да си инжектирате Viraferon. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или неговият/неговата медицинска сестра ще ви обясни как сами да си инжектирате Viraferon. Не се опитвайте да си инжектирате лекарството сами, ако не сте сигурни, че разбирате напълно процедурата и какво е необходимо за нея.

Подготовка

Преди да започнете, подгответе всичко необходимо:

- един флакон Viraferon инжекционен разтвор;
- спринцовка от 1 ml;
- игла за подкожни инжекции (например 0,4 x 13 mm [27G]) за подкожното инжектиране;
- марля за почистване.

Измийте добре ръцете си.

Измерване на необходимата доза Viraferon инжекционен разтвор

Махнете предпазната капачка на флакона. Ако това е многодозов флакон, трябва да махнете предпазната капачка само преди първото инжектиране. С марлята почистете гумената запушалка на флакона Viraferon инжекционен разтвор.

Разпакувайте спринцовката. Не докосвайте върха ѝ. Вземете иглата и я поставете стабилно на върха на спринцовката.

Свалете предпазителя на иглата, без да я докосвате, и напълнете спринцовката с въздух, като изтеглите буталото до маркировката, отразяваща предписаната Ви от Вашия лекар доза.

Дръжте флакона Viraferon изправен, без да докосвате с ръка почистената с марлята гумена запушалка. Вкарайте иглата във флакона с Viraferon и инжектирайте въздуха в него. Обърнете флакона заедно със спринцовката надолу. Уверете се, че върхът на иглата е потопен в разтвора. Другата ви ръка трябва да е свободна, за да изтеглите буталото. Издърпайте буталото, докато изтеглите в спринцовката предписаната от лекаря Ви доза.

Извадете иглата от флакона и проверете дали в спринцовката има въздушни мехурчета. Ако видите такива, изтеглете буталото малко назад и леко почукайте спринцовката, като я задържате с насочен нагоре връх, докато мехурчетата изчезнат. Бавно върнете буталото. Върнете предпазителя на иглата и поставете спринцовката на равна повърхност.

Уверете се, че разтворът се е затоплил до стайна температура (до 25°C). Ако разтворът е студен, задържете спринцовката в ръка, докато се затопли. Внимателно огледайте разтвора, преди да си го инжектирате: трябва да е бистър и безцветен. Не го използвайте, ако забележите промяна в цвета или наличие на неразтворени частици. Вече сте готови за инжектиране на лекарството си.

Инжектиране на разтвора

Изберете мястото за инжектиране. Най-добре е да се инжектира на места, където между кожата и подлежащите мускули има слой мастна тъкан: бедрото, външната част на мишницата (ако си инжектирате лекарството на това място, може да имате нужда от помощ), корема (с изключение на пъпа и талията). Ако сте изключително слаб/слаба, правете си инжекциите само на бедрото или външната повърхност на мишницата.

Всеки път сменяйте мястото на инжектиране.

Почистете и дезинфекцирайте кожата около мястото, на което ще правите инжекцията. Изчакайте да изсъхне. Махнете предпазителя на иглата. С едната ръка захванете кожна гънка. С другата ръка хванете спринцовката все едно е молив. С иглата пробийте захванатата кожна гънка под ъгъл между 45° и 90°. Чрез плавно натискане на буталото докрай инжектирайте разтвора. Извадете рязко иглата от кожата. Ако е необходимо, притиснете за няколко секунди мястото на инжекцията с марля. Не масажирате мястото на инжекцията. Ако има кръвене, покрийте го с лепенка.

Флаконът и използваните за инжектирането еднократни консумативи трябва да се изхвърлят. Изхвърлете ги в затворен контейнер, така че да не представляват опасност. Ако използвате многодозов флакон, върнете го в хладилника.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Viraferon 5 милиона IU/0,5 ml инжекционен разтвор Interferon alfa-2b (интерферон алфа-2b)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Viraferon и за какво се използва
2. Преди да използвате Viraferon
3. Как да използвате Viraferon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Viraferon
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА VIRAFERON И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Viraferon (интерферон алфа-2b) променя имунния отговор така, че организъмът да може да се бори по-ефикасно с инфекциозните и някои тежки заболявания. При възрастни пациенти Viraferon се използва за лечение на хроничен хепатит В и хроничен хепатит С, които представляват вирусни инфекции, засягащи черния дроб.

При деца и юноши на възраст над 3 години с хроничен хепатит С, които преди това не са били лекувани, Viraferon се прилага в комбинация с рибавирин.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ VIRAFERON

Не използвайте Viraferon

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към интерферон или към някоя от останалите съставки на Viraferon.
- ако имате тежко сърдечно заболяване.
- ако чернодробната или бъбречната Ви функция е нарушена.
- ако имате напреднало или декомпенсирано (неовладяно) чернодробно заболяване.
- ако имате хепатит и наскоро сте лекувани с лекарства, които подтискат имунната система (с изключение на краткотрайно лечение с медикаменти от групата на кортикостероидите).
- ако някога сте получавали гърчове (конвулсии).
- ако имате автоимунно заболяване или Ви е трансплантиран орган и приемате лекарства, които подтискат имунната система (имунната система помага за защитата на организма от причинители на инфекции).
- ако имате заболяване на щитовидната жлеза, което не е добре овладяно.

Деца и юноши:

- ако сте имали сериозно нервно или психично заболяване като например депресия, или
- ако сте мислили за самоубийство.

Обърнете специално внимание при употребата на Viraferon

- ако сте бременна или възнамерявате да забременеете (вж. Бременност).

- ако имате сериозно нервно или психично заболяване. Приложението на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказано (вж. „Не използвайте Viraferon“)
- ако някога сте страдали от депресия или развиете симптоми на депресия (напр. чувство на тъга, обезвереност и т.н.) по време на лечението с Viraferon (вж. раздел 4).
- ако имате псориазис, по време на лечението с Viraferon той може да се влоши.
- по време на лечението с Viraferon рискът от инфекциозни заболявания може да е повишен. Ако смятате, че се разболявате, свържете се с лекаря си.
- ако при Вас се развият симптоми като при настинка или друга инфекция на дихателните пътища като например повишена температура, кашлица или задух, кажете това на лекаря си.
- ако забележите необичайна склонност към кървене или образуване на синини, веднага съобщете това на лекаря си.
- ако при Вас се развият симптоми на тежка алергична реакция (като задух, хриптене, обриви) докато се лекувате с този медикамент, незабавно потърсете медицинска помощ.
- ако Ви лекуват за HIV-инфекция, моля прочетете **Употреба на други лекарства.**
- ако Ви е присаден орган – бъбрек или черен дроб, интерферонът може да повиши риска от отхвърляне. Трябва да обсъдите това с лекаря си.

При пациенти, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, има съобщения за проблеми от страна на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. В допълнение пресъхването на устата може да допринесе за увреждането на зъбите и лигавицата на устата по време на продължителното лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин. Трябва да миете зъбите си два пъти дневно и редовно да си правите стоматологичен преглед. Освен това някои пациенти може да имат повръщане. При подобна реакция е необходимо да изплакнете добре устата си след повръщане.

По време на едногодишния курс на лечение много от децата не нарастват или не наддават на тегло с очакваните темпове. През първите 6 месеца след лечението обаче тази тенденция постепенно изчезва, макар че през първата година след края на лечението някои деца не възстановяват предишния си темп на растеж.

Ако сте преживяли инфаркт или имате друго сърдечно заболяване, съобщете това на лекаря си; също и ако някога сте имали проблеми с дишането или пневмония, проблеми с кръвосъсирването, чернодробно заболяване, заболяване на щитовидната жлеза, диабет, високо или ниско кръвно налягане.

Съобщете на лекаря си, ако някога са Ви лекували за депресия или друго психично заболяване; ако сте страдал от объркване или загуба на съзнание, ако сте мислили за самоубийство или сте правили опит за самоубийство.

Ако приемате китайското билково лекарство Шосайкото, непременно кажете това на лекаря си.

Употреба на други лекарства

Действието на Viraferon се подсилва взаимно с действието на лекарства, които подтискат функциите на нервната Ви система и могат да причинят сънливост. Обсъдете с лекаря или фармацевта си дали можете да приемате алкохол, сънотворни, успокоителни или силни обезболяващи лекарства.

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате теофилин или аминофилин за лечение на астма, както и за всички други лекарства, които приемате или наскоро сте приемали, включително и такива, отпускани без рецепта, понеже може да се налага дозировката на някои от тях да бъде коригирана по време на лечението с Viraferon.

Пациенти, инфектирани и с HIV: Високоактивната антиретровирусна терапия (HAART), която представлява лечение за инфекцията с HIV, може да причини развитие на лактацидоза и влошаване на чернодробната функция. Ако Вие сте на HAART, добавянето на Viraferon и

рибавирин може да повиши риска от развитие на лактацидоза или чернодробна недостатъчност. Вашият лекар ще Ви следи за белези и симптоми на тези състояния (моля, също така прочетете Листовката за пациента на рибавирин). В допълнение при пациентите, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, както и със зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия (понижен брой на червените кръвни клетки).

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Употреба на Viraferon с храни и напитки

По време на лечението с Viraferon Вашият лекар може да ви каже да пиете повече течности, за да се намали опасността от понижаване на кръвното Ви налягане.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. При проучвания при бременни животни са наблюдавани случаи на аборт, предизвикани от приложението на интерферон. Въздействието му върху бременността при хора обаче не е известно.

Ако Ви е предписано лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, рибавиринът може да увреди плода и затова както мъжете, така и жените, които приемат рибавирин, трябва да взимат предпазни мерки.

- ако Вие сте **момиче** или **жена** в детеродна възраст, лечението може да започне само след получаване на отрицателен резултат от тест за бременност, като по време на лечението и в продължение на четири месеца след края на лечението всеки месец трябва да си правите тест за бременност, който да е отрицателен. Вие и Вашият партньор трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и четири месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

- ако Вие сте **мъж** и приемате рибавирин, при сексуален контакт с бременна жена задължително трябва да използвате презерватив. По този начин ще се намали опасността от контакт на женския организъм с рибавирин. Ако партньорката Ви не е бременна, но е в детеродна възраст, по време на лечението Ви и в продължение на седем месеца след края му тя трябва всеки месец да си прави тест за бременност. Можете да обсъдите това с лекаря си. Ако сте мъж, както Вие, така и партньорката Ви, трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и в продължение на седем месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

Не е известно дали този препарат преминава в майчиното мляко. Поради това, ако сте на лечение с Viraferon, не трябва да кърмите. Ако сте на комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин, прочетете съответния раздел в листовката на рибавирин.

Шофиране и работа с машини

Ако се почувствате сънени, отпаднали или объркани в резултат на приложението на това лекарство, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ VIRAFERON

Вашият лекар Ви е предписал Viraferon за лечение на Вашето заболяване; не преотстъпвайте това лекарство на никой друг.

Вашият лекар е определил точната доза Viraferon, която трябва да Ви се прилага, в зависимост от индивидуалните Ви нужди. Дозировката е различна за различните заболявания.

Ако сам/сама си инжектирате Viraferon, трябва да се уверите, че опаковките, които сте получили, съдържат предписаната Ви доза. Ако трябва да си инжектирате Viraferon три пъти седмично, най-добре е да го правите през ден.

По-долу са дадени обичайните начални дози при всяко заболяване; все пак, индивидуализираните дози могат да са различни и лекарят Ви може да реши да промени дозировката Ви според Вашите специфични нужди:

Хроничен хепатит В: 5 до 10 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Хроничен хепатит С: *Възрастни* - 3 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) самостоятелно или в комбинация с рибавирин. *Деца над 3 години и юноши* - 3 милиона IU/m² 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) в комбинация с рибавирин (моля, прочетете листовката за пациента на рибавирин).

Вашият лекар може да ви предпише различна доза Viraferon самостоятелно или в комбинация с други лекарства (напр. рибавирин). Ако Ви предпишат Viraferon в комбинация с друго лекарство, моля, прочетете и неговата Листовка за пациента. Вашият лекар ще определи точната дозировка и схема в зависимост от Вашите нужди. Ако имате впечатлението, че ефектът на Viraferon е твърде силен или твърде слаб, обсъдете това с лекаря си или фармацевта си.

Подкожно приложение:

Viraferon обикновено се прилага подкожно. Това означава, че с помощта на къса игла Viraferon се инжектира в мастната тъкан под кожата. Ако си инжектирате лекарството сами, Вие ще бъдете инструктирани как да си приготвите разтвора и как да си го инжектирате. В тази листовка са дадени подробни указания за подкожното инжектиране (вж. КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ VIRAFERON в края на листовката).

Във всеки ден от определената схема се инжектира една доза Viraferon. Viraferon се инжектира три пъти седмично, през ден, например в понеделник, сряда и петък. Интерферонът може да причини необичайна отпадналост; ако си инжектирате лекарството сами или го инжектирате на дете, инжектирайте го преди лягане.

Прилагайте Viraferon точно така, както Ви е предписан от Вашия лекар. Не превишавайте препоръчаната доза и прилагайте Viraferon точно толкова време, за колкото Ви е предписан.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Viraferon

Незабавно се свържете с лекаря си.

Ако сте пропуснали да използвате Viraferon

Ако сам си инжектирате Viraferon или го инжектирате на дете, което е на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, инжектирайте препоръчаната Ви доза възможно най-рано след установяване на пропуска, след което продължете лечението както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако трябва да си прилагате това лекарство ежедневно и случайно сте пропуснали цял ден, на следващия ден продължете лечението както обикновено. Ако е необходимо, свържете се с лекаря или фармацевта си.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Viraferon може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Макар че не всички тези нежелани реакции ще се развият, ако някоя от тях се прояви, тя може да налага медицинска помощ.

По време на самостоятелно лечение с Viraferon или в комбинация с рибавирин при някои хора се развива депресия, като дори могат да станат склонни към самоубийство или да станат агресивни (понякога към други хора). Някои пациенти дори извършват самоубийство. Ако забележите, че развивате депресия, мислите си за самоубийство или пък поведението Ви се е променило, спешно потърсете медицинска помощ. Може да помолите член на семейството Ви или Ваш близък приятел да следи за промяна в поведението Ви или развитие на депресия.

Приложение при деца: Децата са особено склонни към развитие на депресия по време на лечението с Viraferon и рибавирин. Ако забележите, че детето Ви има необичайно поведение, че се чувства потиснато или се опитва да нарани себе си или други хора, незабавно се свържете с Вашия лекар или потърсете спешна медицинска помощ.

Ако се развие някоя от следните нежелани реакции, прекратете приложението на Viraferon и незабавно се свържете с лекаря си или отидете в спешното отделение на най-близката болница:

- Оток на дланите, ходилата, глезените, лицето, устните, устата или гърлото, предизвикващ затруднено преглъщане или дишане; поява на обриви; загуба на съзнание.

Това са сериозни нежелани реакции. Ако се развият, това може да се дължи на тежка алергична реакция към Viraferon. Може да налагат спешна медицинска помощ или постъпване в болница. Тези сериозни нежелани реакции са много редки.

Незабавно се свържете с лекаря си, ако се прояви някоя от следните нежелани реакции:

- Болка в гърдите или упорита и силна кашлица; неравномерна или ускорена сърдечна дейност; задух, объркване, отслабено внимание, изтръпване или „мравучкане” или болка в ръцете или стъпалата; гърчове (конвулсии); безсъние, затруднен мисловен процес или концентрация; нарушено съзнание; самоубийствени мисли, опит за самоубийство, промяна на поведението или агресивно поведение (понякога спрямо други хора), халюцинации; силна болка в корема, черни или подобни на катран изпражнения; кръв в изпражненията или урината; силно кръвотечение от носа; „восъчна” бледост, повишаване на кръвната захар, повишаване на температурата или втрисане, появило се няколко седмици след началото на лечението, болка в гърба или хълбоците, затруднено уриниране, поява на проблеми с очите, зрението или слуха, загуба на слуха, силно или болезнено зачервяване или разраняване на кожата или на лигавиците.

Това може да са белези на сериозни нежелани реакции, налагащи спешна медицинска помощ. Вашият лекар ще изследва кръвта Ви, за да провери дали белите Ви кръвни клетки (клетки, които се борят срещу причинителите на инфекции), червените Ви кръвни клетки (съдържащи желязо клетки, които пренасят кислород) и тромбоцитите Ви (клетки, участващи в процеса на кръвосъсирване), както и други лабораторни показатели, са в приемливи граници.

В началото на лечението с Viraferon може да имате грипоподобни симптоми, отпадналост, главоболие, болки в мускулите, болки в ставите, тръпки, втрисане. Ако тези симптоми се проявят, лекарят Ви може да Ви препоръча да пиете парацетамол.

Другите нежелани реакции включват:

Нежелани реакции, за които има много чести съобщения (при поне 1 от всеки 10 пациенти): болка, подуване, зачервяване или увреждане на кожата на мястото на инжектиране, опадане на косата, замаяване, промяна на апетита, болка в корема, диария, гадене (повдигане), вирусни инфекции, чувство на потиснатост, емоционална лабилност, безсъние, тревожност, възпаление на гърлото и болка при гълтане, умора, тръпки/втрисане, повишена температура, грипоподобни симптоми, общо чувство за дискомфорт, главоболие, отслабване на тегло, повръщане, раздразнителност, слабост, лесна промяна на настроението, кашлица (понякога упорита), задух, сърбеж, суха кожа, обриви, внезапна и силна болка в мускулите, болки в ставите, мускулно-скелетни болки, промяна в стойностите на лабораторните показатели, включително и

намален брой на белите кръвни клетки. При някои деца се наблюдава забавяне на темпа на растеж (на ръст и на тегло).

Нежелани реакции, за които има чести съобщения (при поне 1 от всеки 100 пациенти, но по-малко от 1 на всеки 10):

жажда, обезводняване, повишено кръвно налягане, мигрена, подуване на лимфните възли („жлези“), внезапно зачервяване на лицето, нарушена менструация, понижено либидо, проблеми от страна на влагалището, болки в млечните жлези, болки в тестисите, проблеми с щитовидната жлеза, зачервяване на венците, сухота в устата, зачервяване и болки в устата и езика, болки в зъбите, проблеми със зъбите, херпес симплекс, промяна на вкуса, „разстроен“ стомах, диспепсия (парене зад гръдната кост), запек, увеличаване на черния дроб (проблеми с черния дроб, понякога сериозни), кашави изпражнения, нощно напикаване при деца, възпаление на синусите, бронхит, болка в очите, проблеми със слъзните канали, конюнктивит (зачервяване на очите), тревожност, съненост, ходене на сън, проблеми с поведението, нервност, запушен нос или хрема, кихане, учестено дишане, побледняване на кожата, синини, особено чувствителни на студ пръсти на ръцете и краката, проблеми с кожата или ноктите, псориазис (ново появил се или влошаване на съществуващ), засилено потене, учестено уриниране, треперене, понижена чувствителност на допир, артрити.

Нежелани реакции, за които има редки съобщения (при поне 1 от всеки 10 000 пациенти, но по-малко от 1 на всеки 1 000):

пневмонии

Нежелани реакции, за които има много редки съобщения (при по-малко от 1 на всеки 10 000):

понижаване на кръвното налягане, отичане на лицето, диабет, крампи на мускулите на краката, болка в гърба, проблеми с бъбреците, увреждане на нерви, кървене от венците, апластична анемия. Има съобщения и за аплазия на еритроцитния ред – състояние, при което спира или намалява образуването на червени кръвни клетки. Това води до развитие на тежка анемия, като симптомите са необичайна отпадналост и липса на енергия.

Има много редки съобщения за развитие на саркоидоза (болест, характеризираща се с повишена температура, загуба на тегло, болки и подуване на ставите, проблеми с кожата и подуване на лимфни възли). Много рядко е наблюдавана загуба на съзнание, предимно при пациенти в напреднала възраст, лекувани с високи дози. Има съобщения и за инсулти (мозъчен удар). Ако при вас се проявят някои от тези симптоми, веднага се свържете с лекаря си.

Има съобщения за нарушения на зъбите и периодонциума (засягане на венците), промяна в психическото състояние, загуба на съзнание, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария (копривна треска), ангиоедем (подуване на дланите, стъпалата, глезените, лицето, устните или гърлото, което може да причини затруднения при преглъщане или дишане), бронхоспазм и анафилаксия (тежка алергична реакция, която засяга цялото тяло), но честотата на тези нежелани реакции не е известна.

Освен това при употреба на Viraferon има съобщения за развитие на синдрома на Фокт-Коянаги-Харада (автоимунно възпалително заболяване, което засяга очите, кожата, тъпанчевата мембрана, мозъчните обвивки и обвивките на гръбначния мозък).

При някои пациенти могат да се развият и други, неописани в тази листовка нежелани реакции. Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ VIRAFERON

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

При кратко пътуване разтворът може да бъде съхраняван извън хладилник при температура под 25°C в продължение на до седем дни, преди да се използва. Във всеки един момент в рамките на този 7-дневен период разтворът на Viraferon може да бъде върнат в хладилника. Ако не бъде използван през тези 7 дни, препаратът трябва да бъде изхвърлен.

Не използвайте Viraferon след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка.

Не използвайте Viraferon, ако забележите промяна във външния му вид.

След изтегляне на необходимата доза, неизползваният продукт трябва да се изхвърли. Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Viraferon

- Активното вещество е рекомбинантен интерферон алфа-2b, 5 милиона IU в еднодозов флакон.
- Другите съставки са динатриев фосфат, безводен, натриев дихидроген фосфат монохидрат, натриев едетат, натриев хлорид, m-крезол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда Viraferon и какво съдържа опаковката

Viraferon се доставя като инжекционен разтвор.

Бистрият и безцветен разтвор се намира в стъклен флакон в комплект с 1 спринцовка, 1 инжекционна игла и 1 марля за почистване. Опаковките са от 1, 6 или 12 флакона. Предлага се и опаковка, съдържаща само флакон 1 брой.

Viraferon се доставя в 4 различни вида опаковки:

- Опаковки от 1 флакон
- Опаковки от 1 флакон, 1 спринцовка, 1 инжекционна игла и 1 марля за почистване
- Опаковки от 6 флакона, 6 спринцовки, 6 инжекционни игли и 6 марли за почистване
- Опаковки от 12 флакона, 12 спринцовки, 12 инжекционни игли и 12 марли за почистване

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Белгия

Производител:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Белгия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

Magyarország

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Дата на последно одобрение на листовката

Ποдробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата EMEA <http://www.emea.europa.eu/>

КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ VIRAFERON

В дадените по-долу указания е обяснено как сами да си инжектирате Viraferon. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или неговият/неговата медицинска сестра ще ви обясни как сами да си инжектирате Viraferon. Не се опитвайте да си инжектирате лекарството сами, ако не сте сигурни, че разбирате напълно процедурата и какво е необходимо за нея.

Подготовка

Преди да започнете, подгответе всичко необходимо:

- един флакон Viraferon инжекционен разтвор;
- спринцовка от 1 ml;
- игла за подкожни инжекции (например 0,4 x 13 mm [27G]) за подкожното инжектиране;
- марля за почистване.

Измийте добре ръцете си.

Измерване на необходимата доза Viraferon инжекционен разтвор

Махнете предпазната капачка на флакона. Ако това е многодозов флакон, трябва да махнете предпазната капачка само преди първото инжектиране. С марлята почистете гумената запушалка на флакона Viraferon инжекционен разтвор.

Разпакувайте спринцовката. Не докосвайте върха ѝ. Вземете иглата и я поставете стабилно на върха на спринцовката.

Свалете предпазителя на иглата, без да я докосвате, и напълнете спринцовката с въздух, като изтеглите буталото до маркировката, отразяваща предписаната Ви от Вашия лекар доза.

Дръжте флакона Viraferon изправен, без да докосвате с ръка почистената с марлята гумена запушалка. Вкарайте иглата във флакона с Viraferon и инжектирайте въздуха в него. Обърнете флакона заедно със спринцовката надолу. Уверете се, че върхът на иглата е потопен в разтвора. Другата ви ръка трябва да е свободна, за да изтеглите буталото. Издърпайте буталото, докато изтеглите в спринцовката предписаната от лекаря Ви доза.

Извадете иглата от флакона и проверете дали в спринцовката има въздушни мехурчета. Ако видите такива, изтеглете буталото малко назад и леко почукайте спринцовката, като я задържате с насочен нагоре връх, докато мехурчетата изчезнат. Бавно върнете буталото.

Върнете предпазителя на иглата и поставете спринцовката на равна повърхност.

Уверете се, че разтворът се е затоплил до стайна температура (до 25°C). Ако разтворът е студен, задържете спринцовката в ръка, докато се затопли. Внимателно огледайте разтвора, преди да си го инжектирате: трябва да е бистър и безцветен. Не го използвайте, ако забележите промяна в цвета или наличие на неразтворени частици. Вече сте готови за инжектиране на лекарството си.

Инжектиране на разтвора

Изберете мястото за инжектиране. Най-добре е да се инжектира на места, където между кожата и подлежащите мускули има слой мастна тъкан: бедрото, външната част на мишницата (ако си инжектирате лекарството на това място, може да имате нужда от помощ), корема (с изключение на пъпа и талията). Ако сте изключително слаб/слаба, правете си инжекциите само на бедрото или външната повърхност на мишницата.

Всеки път сменяйте мястото на инжектиране.

Почистете и дезинфекцирайте кожата около мястото, на което ще правите инжекцията.

Изчакайте да изсъхне. Махнете предпазителя на иглата. С едната ръка захванете кожна гънка. С другата ръка хванете спринцовката все едно е молив. С иглата пробийте захванатата кожна гънка под ъгъл между 45° и 90°. Чрез плавно натискане на буталото докрай инжектирайте разтвора. Извадете рязко иглата от кожата. Ако е необходимо, притиснете за няколко секунди мястото на инжекцията с марля. Не масажирате мястото на инжекцията. Ако има кръвене, покрийте го с лепенка.

Флаконът и използваните за инжектирането еднократни консумативи трябва да се изхвърлят. Изхвърлете ги в затворен контейнер, така че да не представляват опасност. Ако използвате многодозов флакон, върнете го в хладилника.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Viraferon 10 милиона IU/ml инжекционен разтвор Interferon alfa-2b (интерферон алфа-2b)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Viraferon и за какво се използва
2. Преди да използвате Viraferon
3. Как да използвате Viraferon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Viraferon
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА VIRAFERON И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Viraferon (интерферон алфа-2b) променя имунния отговор така, че организъмът да може да се бори по-ефикасно с инфекциозните и някои тежки заболявания. При възрастни пациенти Viraferon се използва за лечение на хроничен хепатит В и хроничен хепатит С, които представляват вирусни инфекции, засягащи черния дроб.

При деца и юноши на възраст над 3 години с хроничен хепатит С, които преди това не са били лекувани, Viraferon се прилага в комбинация с рибавирин.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ VIRAFERON

Не използвайте Viraferon

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към интерферон или към някоя от останалите съставки на Viraferon.
- ако имате тежко сърдечно заболяване.
- ако чернодробната или бъбречната Ви функция е нарушена.
- ако имате напреднало или декомпенсирано (неовладяно) чернодробно заболяване.
- ако имате хепатит и наскоро сте лекувани с лекарства, които подтискат имунната система (с изключение на краткотрайно лечение с медикаменти от групата на кортикостероидите).
- ако някога сте получавали гърчове (конвулсии).
- ако имате автоимунно заболяване или Ви е трансплантиран орган и приемате лекарства, които подтискат имунната система (имунната система помага за защитата на организма от причинители на инфекции).
- ако имате заболяване на щитовидната жлеза, което не е добре овладяно.

Деца и юноши:

- ако сте имали сериозно нервно или психично заболяване като например депресия, или
- ако сте мислили за самоубийство.

Обърнете специално внимание при употребата на Viraferon

- ако сте бременна или възнамерявате да забременеете (вж. Бременност).

- ако имате сериозно нервно или психично заболяване. Приложението на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказано (вж. „Не използвайте Viraferon”)
- ако някога сте страдали от депресия или развиете симптоми на депресия (напр. чувство на тъга, обезвереност и т.н.) по време на лечението с Viraferon (вж. раздел 4).
- ако имате псориазис, по време на лечението с Viraferon той може да се влоши.
- по време на лечението с Viraferon рискът от инфекциозни заболявания може да е повишен. Ако смятате, че се разболявате, свържете се с лекаря си.
- ако при Вас се развият симптоми като при настинка или друга инфекция на дихателните пътища като например повишена температура, кашлица или задух, кажете това на лекаря си.
- ако забележите необичайна склонност към кървене или образуване на синини, веднага съобщете това на лекаря си.
- ако при Вас се развият симптоми на тежка алергична реакция (като задух, хриптене, обриви) докато се лекувате с този медикамент, незабавно потърсете медицинска помощ.
- ако Ви лекуват за HIV-инфекция, моля прочетете **Употреба на други лекарства.**
- ако Ви е присаден орган – бъбрек или черен дроб, интерферонът може да повиши риска от отхвърляне. Трябва да обсъдите това с лекаря си.

При пациенти, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, има съобщения за проблеми от страна на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. В допълнение пресъхването на устата може да допринесе за увреждането на зъбите и лигавицата на устата по време на продължителното лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин. Трябва да миете зъбите си два пъти дневно и редовно да си правите стоматологичен преглед. Освен това някои пациенти може да имат повръщане. При подобна реакция е необходимо да изплакнете добре устата си след повръщане.

По време на едногодишния курс на лечение много от децата не нарастват или не наддават на тегло с очакваните темпове. През първите 6 месеца след лечението обаче тази тенденция постепенно изчезва, макар че през първата година след края на лечението някои деца не възстановяват предишния си темп на растеж.

Ако сте преживяли инфаркт или имате друго сърдечно заболяване, съобщете това на лекаря си; също и ако някога сте имали проблеми с дишането или пневмония, проблеми с кръвосъсирването, чернодробно заболяване, заболяване на щитовидната жлеза, диабет, високо или ниско кръвно налягане.

Съобщете на лекаря си, ако някога са Ви лекували за депресия или друго психично заболяване; ако сте страдал от объркване или загуба на съзнание, ако сте мислили за самоубийство или сте правили опит за самоубийство.

Ако приемате китайското билково лекарство Шосайкото, непременно кажете това на лекаря си.

Употреба на други лекарства

Действието на Viraferon се подсилва взаимно с действието на лекарства, които подтискат функциите на нервната Ви система и могат да причинят сънливост. Обсъдете с лекаря или фармацевта си дали можете да приемате алкохол, сънотворни, успокоителни или силни обезболяващи лекарства.

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате теофилин или аминофилин за лечение на астма, както и за всички други лекарства, които приемате или наскоро сте приемали, включително и такива, отпускани без рецепта, понеже може да се налага дозировката на някои от тях да бъде коригирана по време на лечението с Viraferon.

Пациенти, инфектирани и с HIV: Високоактивната антиретровирусна терапия (HAART), която представлява лечение за инфекцията с HIV, може да причини развитие на лактацидоза и влошаване на чернодробната функция. Ако Вие сте на HAART, добавянето на Viraferon и

рибавирин може да повиши риска от развитие на лактацидоза или чернодробна недостатъчност. Вашият лекар ще Ви следи за белези и симптоми на тези състояния (моля, също така прочетете Листовката за пациента на рибавирин). В допълнение при пациентите, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, както и със зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия (понижен брой на червените кръвни клетки).

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Употреба на Viraferon с храни и напитки

По време на лечението с Viraferon Вашият лекар може да ви каже да пиете повече течности, за да се намали опасността от понижаване на кръвното Ви налягане.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. При проучвания при бременни животни са наблюдавани случаи на аборти, предизвикани от приложението на интерферон. Въздействието му върху бременността при хора обаче не е известно.

Ако Ви е предписано лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, рибавиринът може да увреди плода и затова както мъжете, така и жените, които приемат рибавирин, трябва да взимат предпазни мерки.

- ако Вие сте **момиче** или **жена** в детеродна възраст, лечението може да започне само след получаване на отрицателен резултат от тест за бременност, като по време на лечението и в продължение на четири месеца след края на лечението всеки месец трябва да си правите тест за бременност, който да е отрицателен. Вие и Вашият партньор трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и четири месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

- ако Вие сте **мъж** и приемате рибавирин, при сексуален контакт с бременна жена задължително трябва да използвате презерватив. По този начин ще се намали опасността от контакт на женския организъм с рибавирин. Ако партньорката Ви не е бременна, но е в детеродна възраст, по време на лечението Ви и в продължение на седем месеца след края му тя трябва всеки месец да си прави тест за бременност. Можете да обсъдите това с лекаря си. Ако сте мъж, както Вие, така и партньорката Ви, трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и в продължение на седем месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

Не е известно дали този препарат преминава в майчиното мляко. Поради това, ако сте на лечение с Viraferon, не трябва да кърмите. Ако сте на комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин, прочетете съответния раздел в листовката на рибавирин.

Шофиране и работа с машини

Ако се почувствате сънени, отпаднали или объркани в резултат на приложението на това лекарство, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ VIRAFERON

Вашият лекар Ви е предписал Viraferon за лечение на Вашето заболяване; не преотстъпвайте това лекарство на никой друг.

Вашият лекар е определил точната доза Viraferon, която трябва да Ви се прилага, в зависимост от индивидуалните Ви нужди. Дозировката е различна за различните заболявания.

Ако сам/сама си инжектирате Viraferon, трябва да се уверите, че опаковките, които сте получили, съдържат предписаната Ви доза. Ако трябва да си инжектирате Viraferon три пъти седмично, най-добре е да го правите през ден.

По-долу са дадени обичайните начални дози при всяко заболяване; все пак, индивидуализираните дози могат да са различни и лекарят Ви може да реши да промени дозировката Ви според Вашите специфични нужди:

Хроничен хепатит В: 5 до 10 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Хроничен хепатит С: *Възрастни* - 3 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) самостоятелно или в комбинация с рибавирин. *Деца над 3 години и юноши* - 3 милиона IU/m² 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) в комбинация с рибавирин (моля, прочетете листовката за пациента на рибавирин).

Вашият лекар може да ви предпише различна доза Viraferon самостоятелно или в комбинация с други лекарства (напр. рибавирин). Ако Ви предпишат Viraferon в комбинация с друго лекарство, моля, прочетете и неговата Листовка за пациента. Вашият лекар ще определи точната дозировка и схема в зависимост от Вашите нужди. Ако имате впечатлението, че ефектът на Viraferon е твърде силен или твърде слаб, обсъдете това с лекаря си или фармацевта си.

Подкожно приложение:

Viraferon обикновено се прилага подкожно. Това означава, че с помощта на къса игла Viraferon се инжектира в мастната тъкан под кожата. Ако си инжектирате лекарството сами, Вие ще бъдете инструктирани как да си приготвите разтвора и как да си го инжектирате. В тази листовка са дадени подробни указания за подкожното инжектиране (вж. КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ VIRAFERON в края на листовката).

Във всеки ден от определената схема се инжектира една доза Viraferon. Viraferon се инжектира три пъти седмично, през ден, например в понеделник, сряда и петък. Интерферонът може да причини необичайна отпадналост; ако си инжектирате лекарството сами или го инжектирате на дете, инжектирайте го преди лягане.

Прилагайте Viraferon точно така, както Ви е предписан от Вашия лекар. Не превишавайте препоръчаната доза и прилагайте Viraferon точно толкова време, за колкото Ви е предписан.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Viraferon

Незабавно се свържете с лекаря си.

Ако сте пропуснали да използвате Viraferon

Ако сам си инжектирате Viraferon или го инжектирате на дете, което е на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, инжектирайте препоръчаната Ви доза възможно най-рано след установяване на пропуска, след което продължете лечението както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако трябва да си прилагате това лекарство ежедневно и случайно сте пропуснали цял ден, на следващия ден продължете лечението както обикновено. Ако е необходимо, свържете се с лекаря или фармацевта си.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Viraferon може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Макар че не всички тези нежелани реакции ще се развият, ако някоя от тях се прояви, тя може да налага медицинска помощ.

По време на самостоятелно лечение с Viraferon или в комбинация с рибавирин при някои хора се развива депресия, като дори могат да станат склонни към самоубийство или да станат агресивни (понякога към други хора). Някои пациенти дори извършват самоубийство. Ако забележите, че развивате депресия, мислите си за самоубийство или пък поведението Ви се е променило, спешно потърсете медицинска помощ. Може да помолите член на семейството Ви или Ваш близък приятел да следи за промяна в поведението Ви или развитие на депресия.

Приложение при деца: Децата са особено склонни към развитие на депресия по време на лечението с Viraferon и рибавирин. Ако забележите, че детето Ви има необичайно поведение, че се чувства потиснато или се опитва да нарани себе си или други хора, незабавно се свържете с Вашия лекар или потърсете спешна медицинска помощ.

Ако се развие някоя от следните нежелани реакции, прекратете приложението на Viraferon и незабавно се свържете с лекаря си или отидете в спешното отделение на най-близката болница:

- Оток на дланите, ходилата, глезените, лицето, устните, устата или гърлото, предизвикващ затруднено преглъщане или дишане; поява на обриви; загуба на съзнание.

Това са сериозни нежелани реакции. Ако се развият, това може да се дължи на тежка алергична реакция към Viraferon. Може да налагат спешна медицинска помощ или постъпване в болница. Тези сериозни нежелани реакции са много редки.

Незабавно се свържете с лекаря си, ако се прояви някоя от следните нежелани реакции:

- Болка в гърдите или упорита и силна кашлица; неравномерна или ускорена сърдечна дейност; задух, объркване, отслабено внимание, изтръпване или „мравучкане” или болка в ръцете или стъпалата; гърчове (конвулсии); безсъние, затруднен мисловен процес или концентрация; нарушено съзнание; самоубийствени мисли, опит за самоубийство, промяна на поведението или агресивно поведение (понякога спрямо други хора), халюцинации; силна болка в корема, черни или подобни на катран изпражнения; кръв в изпражненията или урината; силно кръвотечение от носа; „восъчна” бледост, повишаване на кръвната захар, повишаване на температурата или втрисане, появило се няколко седмици след началото на лечението, болка в гърба или хълбоците, затруднено уриниране, поява на проблеми с очите, зрението или слуха, загуба на слуха, силно или болезнено зачервяване или разраняване на кожата или на лигавиците.

Това може да са белези на сериозни нежелани реакции, налагащи спешна медицинска помощ. Вашият лекар ще изследва кръвта Ви, за да провери дали белите Ви кръвни клетки (клетки, които се борят срещу причинителите на инфекции), червените Ви кръвни клетки (съдържащи желязо клетки, които пренасят кислород) и тромбоцитите Ви (клетки, участващи в процеса на кръвосъсирване), както и други лабораторни показатели, са в приемливи граници.

В началото на лечението с Viraferon може да имате грипоподобни симптоми, отпадналост, главоболие, болки в мускулите, болки в ставите, тръпки, втрисане. Ако тези симптоми се проявят, лекарят Ви може да Ви препоръча да пиете парацетамол.

Другите нежелани реакции включват:

Нежелани реакции, за които има много чести съобщения (при поне 1 от всеки 10 пациенти): болка, подуване, зачервяване или увреждане на кожата на мястото на инжектиране, опадане на косата, замаяване, промяна на апетита, болка в корема, диария, гадене (повдигане), вирусни инфекции, чувство на потиснатост, емоционална лабилност, безсъние, тревожност, възпаление на гърлото и болка при гълтане, умора, тръпки/втрисане, повишена температура, грипоподобни симптоми, общо чувство за дискомфорт, главоболие, отслабване на тегло, повръщане, раздразнителност, слабост, лесна промяна на настроението, кашлица (понякога упорита), задух, сърбеж, суха кожа, обриви, внезапна и силна болка в мускулите, болки в ставите, мускулно-скелетни болки, промяна в стойностите на лабораторните показатели, включително и

намален брой на белите кръвни клетки. При някои деца се наблюдава забавяне на темпа на растеж (на ръст и на тегло).

Нежелани реакции, за които има чести съобщения (при поне 1 от всеки 100 пациенти, но по-малко от 1 на всеки 10):

жажда, обезводняване, повишено кръвно налягане, мигрена, подуване на лимфните възли („жлези“), внезапно зачервяване на лицето, нарушена менструация, понижено либидо, проблеми от страна на влагалището, болки в млечните жлези, болки в тестисите, проблеми с щитовидната жлеза, зачервяване на венците, сухота в устата, зачервяване и болки в устата и езика, болки в зъбите, проблеми със зъбите, херпес симплекс, промяна на вкуса, „разстроен“ стомах, диспепсия (парене зад гръдната кост), запек, увеличаване на черния дроб (проблеми с черния дроб, понякога сериозни), кашави изпражнения, нощно напикаване при деца, възпаление на синусите, бронхит, болка в очите, проблеми със слъзните канали, конюнктивит (зачервяване на очите), тревожност, съненост, ходене на сън, проблеми с поведението, нервност, запушен нос или хрема, кихане, учестено дишане, побледняване на кожата, синини, особено чувствителни на студ пръсти на ръцете и краката, проблеми с кожата или ноктите, псориазис (ново появил се или влошаване на съществуващ), засилено потене, учестено уриниране, треперене, понижена чувствителност на допир, артрити.

Нежелани реакции, за които има редки съобщения (при поне 1 от всеки 10 000 пациенти, но по-малко от 1 на всеки 1 000):

пневмонии

Нежелани реакции, за които има много редки съобщения (при по-малко от 1 на всеки 10 000):

понижаване на кръвното налягане, отичане на лицето, диабет, крампи на мускулите на краката, болка в гърба, проблеми с бъбреците, увреждане на нерви, кървене от венците, апластична анемия. Има съобщения и за аплазия на еритроцитния ред – състояние, при което спира или намалява образуването на червени кръвни клетки. Това води до развитие на тежка анемия, като симптомите са необичайна отпадналост и липса на енергия.

Има много редки съобщения за развитие на саркоидоза (болест, характеризираща се с повишена температура, загуба на тегло, болки и подуване на ставите, проблеми с кожата и подуване на лимфни възли). Много рядко е наблюдавана загуба на съзнание, предимно при пациенти в напреднала възраст, лекувани с високи дози. Има съобщения и за инсулти (мозъчен удар). Ако при вас се проявят някои от тези симптоми, веднага се свържете с лекаря си.

Има съобщения за нарушения на зъбите и периодонциума (засягане на венците), промяна в психическото състояние, загуба на съзнание, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария (копривна треска), ангиоедем (подуване на дланите, стъпалата, глезените, лицето, устните или гърлото, което може да причини затруднения при преглъщане или дишане), бронхоспазм и анафилаксия (тежка алергична реакция, която засяга цялото тяло), но честотата на тези нежелани реакции не е известна.

Освен това при употреба на Viraferon има съобщения за развитие на синдрома на Фокт-Коянаги-Харада (автоимунно възпалително заболяване, което засяга очите, кожата, тъпанчевата мембрана, мозъчните обвивки и обвивките на гръбначния мозък).

При някои пациенти могат да се развият и други, неописани в тази листовка нежелани реакции. Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ VIRAFERON

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

При кратко пътуване разтворът може да бъде съхраняван извън хладилник при температура под 25°C в продължение на до седем дни, преди да се използва. Във всеки един момент в рамките на този 7-дневен период разтворът на Viraferon може да бъде върнат в хладилника. Ако не бъде използван през тези 7 дни, продуктът трябва да бъде изхвърлен.

Не използвайте Viraferon след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка.

Не използвайте Viraferon, ако забележите промяна във външния му вид.

След изтегляне на необходимата доза, неизползваният продукт трябва да се изхвърли. Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Viraferon

- Активното вещество е рекомбинантен интерферон алфа-2b, 10 милиона IU в еднодозов флакон.
- Другите съставки са динатриев фосфат, безводен, натриев дихидроген фосфат монхидрат, натриев едетат, натриев хлорид, m-крезол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда Viraferon и какво съдържа опаковката

Viraferon се доставя като инжекционен разтвор.

Бистрият и безцветен разтвор се намира в стъклен флакон в комплект с 1 спринцовка, 1 инжекционна игла и 1 марля за почистване. Опаковките са от 1, 6 или 12 флакона. Предлага се и опаковка, съдържаща само флакон 1 брой.

Viraferon се доставя в 4 различни вида опаковки:

- Опаковки от 1 флакон
- Опаковки от 1 флакон, 1 спринцовка, 1 инжекционна игла и 1 марля за почистване
- Опаковки от 6 флакона, 6 спринцовки, 6 инжекционни игли и 6 марли за почистване
- Опаковки от 12 флакона, 12 спринцовки, 12 инжекционни игли и 12 марли за почистване

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Белгия

Производител:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Белгия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3

Magyarország

Alkotás u. 53.

BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal
Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România
Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland
PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Дата на последно одобрение на листовката

Ποдробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата EMEA <http://www.emea.europa.eu/>

КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ VIRAFERON

В дадените по-долу указания е обяснено как сами да си инжектирате Viraferon. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или неговият/неговата медицинска сестра ще ви обясни как сами да си инжектирате Viraferon. Не се опитвайте да си инжектирате лекарството сами, ако не сте сигурни, че разбирате напълно процедурата и какво е необходимо за нея.

Подготовка

Преди да започнете, подгответе всичко необходимо:

- един флакон Viraferon инжекционен разтвор;
- спринцовка от 2 ml;
- игла за подкожни инжекции (например 0,4 x 13 mm [27G]) за подкожното инжектиране;
- марля за почистване.

Измийте добре ръцете си.

Измерване на необходимата доза Viraferon инжекционен разтвор

Махнете предпазната капачка на флакона. Ако това е многодозов флакон, трябва да махнете предпазната капачка само преди първото инжектиране. С марлята почистете гумената запушалка на флакона Viraferon инжекционен разтвор.

Разпакувайте спринцовката. Не докосвайте върха ѝ. Вземете иглата и я поставете стабилно на върха на спринцовката.

Свалете предпазителя на иглата, без да я докосвате, и напълнете спринцовката с въздух, като изтеглите буталото до маркировката, отразяваща предписаната Ви от Вашия лекар доза.

Дръжте флакона Viraferon изправен, без да докосвате с ръка почистената с марлята гумена запушалка. Вкарайте иглата във флакона с Viraferon и инжектирайте въздуха в него. Обърнете флакона заедно със спринцовката надолу. Уверете се, че върхът на иглата е потопен в разтвора. Другата ви ръка трябва да е свободна, за да изтеглите буталото. Издърпайте буталото, докато изтеглите в спринцовката предписаната от лекаря Ви доза.

Извадете иглата от флакона и проверете дали в спринцовката има въздушни мехурчета. Ако видите такива, изтеглете буталото малко назад и леко почукайте спринцовката, като я задържате с насочен нагоре връх, докато мехурчетата изчезнат. Бавно върнете буталото. Върнете предпазителя на иглата и поставете спринцовката на равна повърхност.

Уверете се, че разтворът се е затоплил до стайна температура (до 25°C). Ако разтворът е студен, задържете спринцовката в ръка, докато се затопли. Внимателно огледайте разтвора, преди да си го инжектирате: трябва да е бистър и безцветен. Не го използвайте, ако забележите промяна в цвета или наличие на неразтворени частици. Вече сте готови за инжектиране на лекарството си.

Инжектиране на разтвора

Изберете мястото за инжектиране. Най-добре е да се инжектира на места, където между кожата и подлежащите мускули има слой мастна тъкан: бедрото, външната част на мишницата (ако си инжектирате лекарството на това място, може да имате нужда от помощ), корема (с изключение на пъпа и талията). Ако сте изключително слаб/слаба, правете си инжекциите само на бедрото или външната повърхност на мишницата.

Всеки път сменяйте мястото на инжектиране.

Почистете и дезинфекцирайте кожата около мястото, на което ще правите инжекцията. Изчакайте да изсъхне. Махнете предпазителя на иглата. С едната ръка захванете кожна гънка. С другата ръка хванете спринцовката все едно е молив. С иглата пробийте захванатата кожна гънка под ъгъл между 45° и 90°. Чрез плавно натискане на буталото докрай инжектирайте разтвора. Извадете рязко иглата от кожата. Ако е необходимо, притиснете за няколко секунди мястото на инжекцията с марля. Не масажирате мястото на инжекцията. Ако има кръвене, покрийте го с лепенка.

Флаконът и използваните за инжектирането еднократни консумативи трябва да се изхвърлят. Изхвърлете ги в затворен контейнер, така че да не представляват опасност. Ако използвате многодозов флакон, върнете го в хладилника.

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Viraferon 18 милиона IU/3 ml инжекционен разтвор Interferon alfa-2b (интерферон алфа-2b)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Viraferon и за какво се използва
2. Преди да използвате Viraferon
3. Как да използвате Viraferon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Viraferon
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА VIRAFERON И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Viraferon (интерферон алфа-2b) променя имунния отговор така, че организъмът да може да се бори по-ефикасно с инфекциозните и някои тежки заболявания. При възрастни пациенти Viraferon се използва за лечение на хроничен хепатит В и хроничен хепатит С, които представляват вирусни инфекции, засягащи черния дроб.

При деца и юноши на възраст над 3 години с хроничен хепатит С, които преди това не са били лекувани, Viraferon се прилага в комбинация с рибавирин.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ VIRAFERON

Не използвайте Viraferon

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към интерферон или към някоя от останалите съставки на Viraferon.
- ако имате тежко сърдечно заболяване.
- ако чернодробната или бъбречната Ви функция е нарушена.
- ако имате напреднало или декомпенсирано (неовладяно) чернодробно заболяване.
- ако имате хепатит и наскоро сте лекувани с лекарства, които подтискат имунната система (с изключение на краткотрайно лечение с медикаменти от групата на кортикостероидите).
- ако някога сте получавали гърчове (конвулсии).
- ако имате автоимунно заболяване или Ви е трансплантиран орган и приемате лекарства, които подтискат имунната система (имунната система помага за защитата на организма от причинители на инфекции).
- ако имате заболяване на щитовидната жлеза, което не е добре овладяно.

Деца и юноши:

- ако сте имали сериозно нервно или психично заболяване като например депресия, или
- ако сте мислили за самоубийство.

Обърнете специално внимание при употребата на Viraferon

- ако сте бременна или възнамерявате да забременеете (вж. Бременност).

- ако имате сериозно нервно или психично заболяване. Приложението на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказано (вж. „Не използвайте Viraferon”)
- ако някога сте страдали от депресия или развиете симптоми на депресия (напр. чувство на тъга, обезвереност и т.н.) по време на лечението с Viraferon (вж. раздел 4).
- ако имате псориазис, по време на лечението с Viraferon той може да се влоши.
- по време на лечението с Viraferon рискът от инфекциозни заболявания може да е повишен. Ако смятате, че се разболявате, свържете се с лекаря си.
- ако при Вас се развият симптоми като при настинка или друга инфекция на дихателните пътища като например повишена температура, кашлица или задух, кажете това на лекаря си.
- ако забележите необичайна склонност към кървене или образуване на синини, веднага съобщете това на лекаря си.
- ако при Вас се развият симптоми на тежка алергична реакция (като задух, хриптене, обриви) докато се лекувате с този медикамент, незабавно потърсете медицинска помощ.
- ако Ви лекуват за HIV-инфекция, моля прочетете **Употреба на други лекарства.**
- ако Ви е присаден орган – бъбрек или черен дроб, интерферонът може да повиши риска от отхвърляне. Трябва да обсъдите това с лекаря си.

При пациенти, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, има съобщения за проблеми от страна на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. В допълнение пресъхването на устата може да допринесе за увреждането на зъбите и лигавицата на устата по време на продължителното лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин. Трябва да миете зъбите си два пъти дневно и редовно да си правите стоматологичен преглед. Освен това някои пациенти може да имат повръщане. При подобна реакция е необходимо да изплакнете добре устата си след повръщане.

По време на едногодишния курс на лечение много от децата не нарастват или не наддават на тегло с очакваните темпове. През първите 6 месеца след лечението обаче тази тенденция постепенно изчезва, макар че през първата година след края на лечението някои деца не възстановяват предишния си темп на растеж.

Ако сте преживяли инфаркт или имате друго сърдечно заболяване, съобщете това на лекаря си; също и ако някога сте имали проблеми с дишането или пневмония, проблеми с кръвосъсирването, чернодробно заболяване, заболяване на щитовидната жлеза, диабет, високо или ниско кръвно налягане.

Съобщете на лекаря си, ако някога са Ви лекували за депресия или друго психично заболяване; ако сте страдал от объркване или загуба на съзнание, ако сте мислили за самоубийство или сте правили опит за самоубийство.

Ако приемате китайското билково лекарство Шосайкото, непременно кажете това на лекаря си.

Употреба на други лекарства

Действието на Viraferon се подсилва взаимно с действието на лекарства, които подтискат функциите на нервната Ви система и могат да причинят сънливост. Обсъдете с лекаря или фармацевта си дали можете да приемате алкохол, сънотворни, успокоителни или силни обезболяващи лекарства.

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате теофилин или аминофилин за лечение на астма, както и за всички други лекарства, които приемате или наскоро сте приемали, включително и такива, отпускани без рецепта, понеже може да се налага дозировката на някои от тях да бъде коригирана по време на лечението с Viraferon.

Пациенти, инфектирани и с HIV: Високоактивната антиретровирусна терапия (HAART), която представлява лечение за инфекцията с HIV, може да причини развитие на лактацидоза и влошаване на чернодробната функция. Ако Вие сте на HAART, добавянето на Viraferon и

рибавирин може да повиши риска от развитие на лактацидоза или чернодробна недостатъчност. Вашият лекар ще Ви следи за белези и симптоми на тези състояния (моля, също така прочетете Листовката за пациента на рибавирин). В допълнение при пациентите, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, както и със зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия (понижен брой на червените кръвни клетки).

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Употреба на Viraferon с храни и напитки

По време на лечението с Viraferon Вашият лекар може да ви каже да пиете повече течности, за да се намали опасността от понижаване на кръвното Ви налягане.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. При проучвания при бременни животни са наблюдавани случаи на аборт, предизвикани от приложението на интерферон. Въздействието му върху бременността при хора обаче не е известно.

Ако Ви е предписано лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, рибавиринът може да увреди плода и затова както мъжете, така и жените, които приемат рибавирин, трябва да взимат предпазни мерки.

- ако Вие сте **момиче** или **жена** в детеродна възраст, лечението може да започне само след получаване на отрицателен резултат от тест за бременност, като по време на лечението и в продължение на четири месеца след края на лечението всеки месец трябва да си правите тест за бременност, който да е отрицателен. Вие и Вашият партньор трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и четири месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

- ако Вие сте **мъж** и приемате рибавирин, при сексуален контакт с бременна жена задължително трябва да използвате презерватив. По този начин ще се намали опасността от контакт на женския организъм с рибавирин. Ако партньорката Ви не е бременна, но е в детеродна възраст, по време на лечението Ви и в продължение на седем месеца след края му тя трябва всеки месец да си прави тест за бременност. Можете да обсъдите това с лекаря си. Ако сте мъж, както Вие, така и партньорката Ви, трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и в продължение на седем месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

Не е известно дали този препарат преминава в майчиното мляко. Поради това, ако сте на лечение с Viraferon, не трябва да кърмите. Ако сте на комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин, прочетете съответния раздел в листовката на рибавирин.

Шофиране и работа с машини

Ако се почувствате сънени, отпаднали или объркани в резултат на приложението на това лекарство, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ VIRAFERON

Вашият лекар Ви е предписал Viraferon за лечение на Вашето заболяване; не преотстъпвайте това лекарство на никой друг.

Вашият лекар е определил точната доза Viraferon, която трябва да Ви се прилага, в зависимост от индивидуалните Ви нужди. Дозировката е различна за различните заболявания.

Ако сам/сама си инжектирате Viraferon, трябва да се уверите, че опаковките, които сте получили, съдържат предписаната Ви доза. Ако трябва да си инжектирате Viraferon три пъти седмично, най-добре е да го правите през ден.

По-долу са дадени обичайните начални дози при всяко заболяване; все пак, индивидуализираните дози могат да са различни и лекарят Ви може да реши да промени дозировката Ви според Вашите специфични нужди:

Хроничен хепатит В: 5 до 10 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Хроничен хепатит С: *Възрастни* - 3 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) самостоятелно или в комбинация с рибавирин. *Деца над 3 години и юноши* - 3 милиона IU/m² 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) в комбинация с рибавирин (моля, прочетете листовката за пациента на рибавирин).

Вашият лекар може да ви предпише различна доза Viraferon самостоятелно или в комбинация с други лекарства (напр. рибавирин). Ако Ви предпишат Viraferon в комбинация с друго лекарство, моля, прочетете и неговата Листовка за пациента. Вашият лекар ще определи точната дозировка и схема в зависимост от Вашите нужди. Ако имате впечатлението, че ефектът на Viraferon е твърде силен или твърде слаб, обсъдете това с лекаря си или фармацевта си.

Подкожно приложение:

Viraferon обикновено се прилага подкожно. Това означава, че с помощта на къса игла Viraferon се инжектира в мастната тъкан под кожата. Ако си инжектирате лекарството сами, Вие ще бъдете инструктирани как да си пригответе разтвора и как да си го инжектирате. В тази листовка са дадени подробни указания за подкожното инжектиране (вж. КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ VIRAFERON в края на листовката).

Във всеки ден от определената схема се инжектира една доза Viraferon. Viraferon се инжектира три пъти седмично, през ден, например в понеделник, сряда и петък. Интерферонът може да причини необичайна отпадналост; ако си инжектирате лекарството сами или го инжектирате на дете, инжектирайте го преди лягане.

Прилагайте Viraferon точно така, както Ви е предписан от Вашия лекар. Не превишавайте препоръчаната доза и прилагайте Viraferon точно толкова време, за колкото Ви е предписан.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Viraferon

Незабавно се свържете с лекаря си.

Ако сте пропуснали да използвате Viraferon

Ако сам си инжектирате Viraferon или го инжектирате на дете, което е на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, инжектирайте препоръчаната Ви доза възможно най-рано след установяване на пропуска, след което продължете лечението както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако трябва да си прилагате това лекарство ежедневно и случайно сте пропуснали цял ден, на следващия ден продължете лечението както обикновено. Ако е необходимо, свържете се с лекаря или фармацевта си.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Viraferon може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Макар че не всички тези нежелани реакции ще се развият, ако някоя от тях се прояви, тя може да налага медицинска помощ.

По време на самостоятелно лечение с Viraferon или в комбинация с рибавирин при някои хора се развива депресия, като дори могат да станат склонни към самоубийство или да станат агресивни (понякога към други хора). Някои пациенти дори извършват самоубийство. Ако забележите, че развивате депресия, мислите си за самоубийство или пък поведението Ви се е променило, спешно потърсете медицинска помощ. Може да помолите член на семейството Ви или Ваш близък приятел да следи за промяна в поведението Ви или развитие на депресия.

Приложение при деца: Децата са особено склонни към развитие на депресия по време на лечението с Viraferon и рибавирин. Ако забележите, че детето Ви има необичайно поведение, че се чувства потиснато или се опитва да нарани себе си или други хора, незабавно се свържете с Вашия лекар или потърсете спешна медицинска помощ.

Ако се развие някоя от следните нежелани реакции, прекратете приложението на Viraferon и незабавно се свържете с лекаря си или отидете в спешното отделение на най-близката болница:

- Оток на дланите, ходилата, глезените, лицето, устните, устата или гърлото, предизвикващ затруднено преглъщане или дишане; поява на обриви; загуба на съзнание.

Това са сериозни нежелани реакции. Ако се развият, това може да се дължи на тежка алергична реакция към Viraferon. Може да налагат спешна медицинска помощ или постъпване в болница. Тези сериозни нежелани реакции са много редки.

Незабавно се свържете с лекаря си, ако се прояви някоя от следните нежелани реакции:

- Болка в гърдите или упорита и силна кашлица; неравномерна или ускорена сърдечна дейност; задух, объркване, отслабено внимание, изтръпване или „мравучкане” или болка в ръцете или стъпалата; гърчове (конвулсии); безсъние, затруднен мисловен процес или концентрация; нарушено съзнание; самоубийствени мисли, опит за самоубийство, промяна на поведението или агресивно поведение (понякога спрямо други хора), халюцинации; силна болка в корема, черни или подобни на катран изпражнения; кръв в изпражненията или урината; силно кръвотечение от носа; „восъчна” бледост, повишаване на кръвната захар, повишаване на температурата или втрисане, появило се няколко седмици след началото на лечението, болка в гърба или хълбоците, затруднено уриниране, поява на проблеми с очите, зрението или слуха, загуба на слуха, силно или болезнено зачервяване или разраняване на кожата или на лигавиците.

Това може да са белези на сериозни нежелани реакции, налагащи спешна медицинска помощ. Вашият лекар ще изследва кръвта Ви, за да провери дали белите Ви кръвни клетки (клетки, които се борят срещу причинителите на инфекции), червените Ви кръвни клетки (съдържащи желязо клетки, които пренасят кислород) и тромбоцитите Ви (клетки, участващи в процеса на кръвосъсирване), както и други лабораторни показатели, са в приемливи граници.

В началото на лечението с Viraferon може да имате грипоподобни симптоми, отпадналост, главоболие, болки в мускулите, болки в ставите, тръпки, втрисане. Ако тези симптоми се проявят, лекарят Ви може да Ви препоръча да пиете парацетамол.

Другите нежелани реакции включват:

Нежелани реакции, за които има много чести съобщения (при поне 1 от всеки 10 пациенти): болка, подуване, зачервяване или увреждане на кожата на мястото на инжектиране, опадане на косата, замаяване, промяна на апетита, болка в корема, диария, гадене (повдигане), вирусни инфекции, чувство на потиснатост, емоционална лабилност, безсъние, тревожност, възпаление на гърлото и болка при гълтане, умора, тръпки/втрисане, повишена температура, грипоподобни симптоми, общо чувство за дискомфорт, главоболие, отслабване на тегло, повръщане, раздразнителност, слабост, лесна промяна на настроението, кашлица (понякога упорита), задух, сърбеж, суха кожа, обриви, внезапна и силна болка в мускулите, болки в ставите, мускулно-скелетни болки, промяна в стойностите на лабораторните показатели, включително и

намален брой на белите кръвни клетки. При някои деца се наблюдава забавяне на темпа на растеж (на ръст и на тегло).

Нежелани реакции, за които има чести съобщения (при поне 1 от всеки 100 пациенти, но по-малко от 1 на всеки 10):

жажда, обезводняване, повишено кръвно налягане, мигрена, подуване на лимфните възли („жлези“), внезапно зачервяване на лицето, нарушена менструация, понижено либидо, проблеми от страна на влагалището, болки в млечните жлези, болки в тестисите, проблеми с щитовидната жлеза, зачервяване на венците, сухота в устата, зачервяване и болки в устата и езика, болки в зъбите, проблеми със зъбите, херпес симплекс, промяна на вкуса, „разстроен“ стомах, диспепсия (парене зад гръдната кост), запек, увеличаване на черния дроб (проблеми с черния дроб, понякога сериозни), кашави изпражнения, нощно напикаване при деца, възпаление на синусите, бронхит, болка в очите, проблеми със слъзните канали, конюнктивит (зачервяване на очите), тревожност, съненост, ходене на сън, проблеми с поведението, нервност, запушен нос или хрема, кихане, учестено дишане, побледняване на кожата, синини, особено чувствителни на студ пръсти на ръцете и краката, проблеми с кожата или ноктите, псориазис (ново появил се или влошаване на съществуващ), засилено потене, учестено уриниране, треперене, понижена чувствителност на допир, артрити.

Нежелани реакции, за които има редки съобщения (при поне 1 от всеки 10 000 пациенти, но по-малко от 1 на всеки 1 000):

пневмонии

Нежелани реакции, за които има много редки съобщения (при по-малко от 1 на всеки 10 000):

понижаване на кръвното налягане, отичане на лицето, диабет, крампи на мускулите на краката, болка в гърба, проблеми с бъбреците, увреждане на нерви, кървене от венците, апластична анемия. Има съобщения и за аплазия на еритроцитния ред – състояние, при което спира или намалява образуването на червени кръвни клетки. Това води до развитие на тежка анемия, като симптомите са необичайна отпадналост и липса на енергия.

Има много редки съобщения за развитие на саркоидоза (болест, характеризираща се с повишена температура, загуба на тегло, болки и подуване на ставите, проблеми с кожата и подуване на лимфни възли). Много рядко е наблюдавана загуба на съзнание, предимно при пациенти в напреднала възраст, лекувани с високи дози. Има съобщения и за инсулти (мозъчен удар). Ако при вас се проявят някои от тези симптоми, веднага се свържете с лекаря си.

Има съобщения за нарушения на зъбите и периодонциума (засягане на венците), промяна в психическото състояние, загуба на съзнание, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария (копривна треска), ангиоедем (подуване на дланите, стъпалата, глезените, лицето, устните или гърлото, което може да причини затруднения при преглъщане или дишане), бронхоспазм и анафилаксия (тежка алергична реакция, която засяга цялото тяло), но честотата на тези нежелани реакции не е известна.

Освен това при употреба на Viraferon има съобщения за развитие на синдрома на Фокт-Коянаги-Харада (автоимунно възпалително заболяване, което засяга очите, кожата, тъпанчевата мембрана, мозъчните обвивки и обвивките на гръбначния мозък).

При някои пациенти могат да се развият и други, неописани в тази листовка нежелани реакции. Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ VIRAFERON

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

При кратко пътуване разтворът може да бъде съхраняван извън хладилник при температура под 25°C в продължение на до седем дни, преди да се използва. Във всеки един момент в рамките на този 7-дневен период разтворът на Viraferon може да бъде върнат в хладилника. Ако не бъде използван през тези 7 дни, продуктът трябва да бъде изхвърлен.

Веднъж отворен, продуктът може да бъде съхраняван най-много 28 дни при температура от 2°C до 8°C.

Не използвайте Viraferon след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.

Не използвайте Viraferon, ако забележите промяна във външния му вид.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Viraferon

- Активното вещество е рекомбинантен интерферон алфа-2b, 18 милиона IU в многодозов флакон.
- Другите съставки са динатриев фосфат, безводен, натриев дихидроген фосфат монохидрат, натриев едетат, натриев хлорид, m-крезол, полисорбат 80 и вода за инжекции.
- В 1 ml от разтвора се съдържат 6 милиона IU интерферон алфа-2b.

Как изглежда Viraferon и какво съдържа опаковката

Viraferon се доставя като инжекционен разтвор.

Бистрият и безцветен разтвор се намира в стъклен флакон.

Viraferon се доставя в 4 различни вида опаковки:

- Опаковки от 1 флакон
- Опаковки от 1 флакон, 6 спринцовки, 6 инжекционни игли и 12 марли за почистване
- Опаковки от 2 флакона
- Опаковки от 12 флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Белгия

Производител:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Белгия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Тел.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Дата на последно одобрение на листовката

Ποдробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата EMEA <http://www.emea.europa.eu/>

КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ VIRAFERON

В дадените по-долу указания е обяснено как сами да си инжектирате Viraferon. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или неговият/неговата медицинска сестра ще ви обясни как сами да си инжектирате Viraferon. Не се опитвайте да си инжектирате лекарството сами, ако не сте сигурни, че разбирате напълно процедурата и какво е необходимо за нея.

Подготовка

Преди да започнете, подгответе всичко необходимо:

- един флакон Viraferon инжекционен разтвор;
- спринцовка от 1 ml;
- игла за подкожни инжекции (например 0,4 x 13 mm [27G]) за подкожното инжектиране;
- марля за почистване.

Измийте добре ръцете си.

Измерване на необходимата доза Viraferon инжекционен разтвор

Махнете предпазната капачка на флакона. Ако това е многодозов флакон, трябва да махнете предпазната капачка само преди първото инжектиране. С марлята почистете гумената запушалка на флакона Viraferon инжекционен разтвор.

Разпакувайте спринцовката. Не докосвайте върха ѝ. Вземете иглата и я поставете стабилно на върха на спринцовката.

Свалете предпазителя на иглата, без да я докосвате, и напълнете спринцовката с въздух, като изтеглите буталото до маркировката, отразяваща предписаната Ви от Вашия лекар доза.

Дръжте флакона Viraferon изправен, без да докосвате с ръка почистената с марлята гумена запушалка. Вкарайте иглата във флакона с Viraferon и инжектирайте въздуха в него. Обърнете флакона заедно със спринцовката надолу. Уверете се, че върхът на иглата е потопен в разтвора. Другата ви ръка трябва да е свободна, за да изтеглите буталото. Издърпайте буталото, докато изтеглите в спринцовката предписаната от лекаря Ви доза.

Извадете иглата от флакона и проверете дали в спринцовката има въздушни мехурчета. Ако видите такива, изтеглете буталото малко назад и леко почукайте спринцовката, като я задържате с насочен нагоре връх, докато мехурчетата изчезнат. Бавно върнете буталото.

Обем, който трябва да изтеглите в зависимост от дозата:

Обем (ml)	Съответсваща доза (милиона IU) при използване на инжекционен разтвор Viraferon 18 милиона IU/3 ml
0,25	1,5
0,1	0,6
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Върнете предпазителя на иглата и поставете спринцовката на равна повърхност.

Уверете се, че разтворът се е затоплил до стайна температура (до 25°C). Ако разтворът е студен, задръжте спринцовката в ръка, докато се затопли. Внимателно огледайте разтвора, преди да си го инжектирате: трябва да е бистър и безцветен. Не го използвайте, ако забележите промяна в цвета или наличие на неразтворени частици. Вече сте готови за инжектиране на лекарството си.

Инжектиране на разтвора

Изберете мястото за инжектиране. Най-добре е да се инжектира на места, където между кожата и подлежащите мускули има слой мастна тъкан: бедрото, външната част на мишницата (ако си инжектирате лекарството на това място, може да имате нужда от помощ), корема (с изключение на пъпа и талията). Ако сте изключително слаб/слаба, правете си инжекциите само на бедрото или външната повърхност на мишницата.

Всеки път сменяйте мястото на инжектиране.

Почистете и дезинфекцирайте кожата около мястото, на което ще правите инжекцията.

Изчакайте да изсъхне. Махнете предпазителя на иглата. С едната ръка захванете кожна гънка. С другата ръка хванете спринцовката все едно е молив. С иглата пробийте захванатата кожна гънка под ъгъл между 45° и 90°. Чрез плавно натискане на буталото докрай инжектирайте разтвора. Извадете рязко иглата от кожата. Ако е необходимо, притиснете за няколко секунди мястото на инжекцията с марля. Не масажирайте мястото на инжекцията. Ако има кръвене, покрийте го с лепенка.

Флаконът и използваните за инжектирането еднократни консумативи трябва да се изхвърлят.

Изхвърлете ги в затворен контейнер, така че да не представляват опасност. Ако използвате многодозов флакон, върнете го в хладилника.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Viraferon 25 милиона IU/2,5 ml инжекционен разтвор Interferon alfa-2b (интерферон алфа-2b)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Viraferon и за какво се използва
2. Преди да използвате Viraferon
3. Как да използвате Viraferon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Viraferon
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА VIRAFERON И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Viraferon (интерферон алфа-2b) променя имунния отговор така, че организъмът да може да се бори по-ефикасно с инфекциозните и някои тежки заболявания. При възрастни пациенти Viraferon се използва за лечение на хроничен хепатит В и хроничен хепатит С, които представляват вирусни инфекции, засягащи черния дроб.

При деца и юноши на възраст над 3 години с хроничен хепатит С, които преди това не са били лекувани, Viraferon се прилага в комбинация с рибавирин.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ VIRAFERON

Не използвайте Viraferon

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към интерферон или към някоя от останалите съставки на Viraferon.
- ако имате тежко сърдечно заболяване.
- ако чернодробната или бъбречната Ви функция е нарушена.
- ако имате напреднало или декомпенсирано (неовладяно) чернодробно заболяване.
- ако имате хепатит и наскоро сте лекувани с лекарства, които подтискат имунната система (с изключение на краткотрайно лечение с медикаменти от групата на кортикостероидите).
- ако някога сте получавали гърчове (конвулсии).
- ако имате автоимунно заболяване или Ви е трансплантиран орган и приемате лекарства, които подтискат имунната система (имунната система помага за защитата на организма от причинители на инфекции).
- ако имате заболяване на щитовидната жлеза, което не е добре овладяно.

Деца и юноши:

- ако сте имали сериозно нервно или психично заболяване като например депресия, или
- ако сте мислили за самоубийство.

Обърнете специално внимание при употребата на Viraferon

- ако сте бременна или възнамерявате да забременеете (вж. Бременност).

- ако имате сериозно нервно или психично заболяване. Приложението на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказано (вж. „Не използвайте Viraferon”)
- ако някога сте страдали от депресия или развиете симптоми на депресия (напр. чувство на тъга, обезвереност и т.н.) по време на лечението с Viraferon (вж. раздел 4).
- ако имате псориазис, по време на лечението с Viraferon той може да се влоши.
- по време на лечението с Viraferon рискът от инфекциозни заболявания може да е повишен. Ако смятате, че се разболявате, свържете се с лекаря си.
- ако при Вас се развият симптоми като при настинка или друга инфекция на дихателните пътища като например повишена температура, кашлица или задух, кажете това на лекаря си.
- ако забележите необичайна склонност към кървене или образуване на синини, веднага съобщете това на лекаря си.
- ако при Вас се развият симптоми на тежка алергична реакция (като задух, хриптене, обриви) докато се лекувате с този медикамент, незабавно потърсете медицинска помощ.
- ако Ви лекуват за HIV-инфекция, моля прочетете **Употреба на други лекарства.**
- ако Ви е присаден орган – бъбрек или черен дроб, интерферонът може да повиши риска от отхвърляне. Трябва да обсъдите това с лекаря си.

При пациенти, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, има съобщения за проблеми от страна на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. В допълнение пресъхването на устата може да допринесе за увреждането на зъбите и лигавицата на устата по време на продължителното лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин. Трябва да миете зъбите си два пъти дневно и редовно да си правите стоматологичен преглед. Освен това някои пациенти може да имат повръщане. При подобна реакция е необходимо да изплакнете добре устата си след повръщане.

По време на едногодишния курс на лечение много от децата не нарастват или не наддават на тегло с очакваните темпове. През първите 6 месеца след лечението обаче тази тенденция постепенно изчезва, макар че през първата година след края на лечението някои деца не възстановяват предишния си темп на растеж.

Ако сте преживяли инфаркт или имате друго сърдечно заболяване, съобщете това на лекаря си; също и ако някога сте имали проблеми с дишането или пневмония, проблеми с кръвосъсирването, чернодробно заболяване, заболяване на щитовидната жлеза, диабет, високо или ниско кръвно налягане.

Съобщете на лекаря си, ако някога са Ви лекували за депресия или друго психично заболяване; ако сте страдал от объркване или загуба на съзнание, ако сте мислили за самоубийство или сте правили опит за самоубийство.

Ако приемате китайското билково лекарство Шосайкото, непременно кажете това на лекаря си.

Употреба на други лекарства

Действието на Viraferon се подсилва взаимно с действието на лекарства, които подтискат функциите на нервната Ви система и могат да причинят сънливост. Обсъдете с лекаря или фармацевта си дали можете да приемате алкохол, сънотворни, успокоителни или силни обезболяващи лекарства.

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате теофилин или аминофилин за лечение на астма, както и за всички други лекарства, които приемате или наскоро сте приемали, включително и такива, отпускани без рецепта, понеже може да се налага дозировката на някои от тях да бъде коригирана по време на лечението с Viraferon.

Пациенти, инфектирани и с HIV: Високоактивната антиретровирусна терапия (HAART), която представлява лечение за инфекцията с HIV, може да причини развитие на лактацидоза и влошаване на чернодробната функция. Ако Вие сте на HAART, добавянето на Viraferon и

рибавирин може да повиши риска от развитие на лактацидоза или чернодробна недостатъчност. Вашият лекар ще Ви следи за белези и симптоми на тези състояния (моля, също така прочетете Листовката за пациента на рибавирин). В допълнение при пациентите, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, както и със зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия (понижен брой на червените кръвни клетки).

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Употреба на Viraferon с храни и напитки

По време на лечението с Viraferon Вашият лекар може да ви каже да пиете повече течности, за да се намали опасността от понижаване на кръвното Ви налягане.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. При проучвания при бременни животни са наблюдавани случаи на аборти, предизвикани от приложението на интерферон. Въздействието му върху бременността при хора обаче не е известно.

Ако Ви е предписано лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, рибавиринът може да увреди плода и затова както мъжете, така и жените, които приемат рибавирин, трябва да взимат предпазни мерки.

- ако Вие сте **момиче** или **жена** в детеродна възраст, лечението може да започне само след получаване на отрицателен резултат от тест за бременност, като по време на лечението и в продължение на четири месеца след края на лечението всеки месец трябва да си правите тест за бременност, който да е отрицателен. Вие и Вашият партньор трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и четири месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

- ако Вие сте **мъж** и приемате рибавирин, при сексуален контакт с бременна жена задължително трябва да използвате презерватив. По този начин ще се намали опасността от контакт на женския организъм с рибавирин. Ако партньорката Ви не е бременна, но е в детеродна възраст, по време на лечението Ви и в продължение на седем месеца след края му тя трябва всеки месец да си прави тест за бременност. Можете да обсъдите това с лекаря си. Ако сте мъж, както Вие, така и партньорката Ви, трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и в продължение на седем месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

Не е известно дали този препарат преминава в майчиното мляко. Поради това, ако сте на лечение с Viraferon, не трябва да кърмите. Ако сте на комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин, прочетете съответния раздел в листовката на рибавирин.

Шофиране и работа с машини

Ако се почувствате сънени, отпаднали или объркани в резултат на приложението на това лекарство, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ VIRAFERON

Вашият лекар Ви е предписал Viraferon за лечение на Вашето заболяване; не преотстъпвайте това лекарство на никой друг.

Вашият лекар е определил точната доза Viraferon, която трябва да Ви се прилага, в зависимост от индивидуалните Ви нужди. Дозировката е различна за различните заболявания.

Ако сам/сама си инжектирате Viraferon, трябва да се уверите, че опаковките, които сте получили, съдържат предписаната Ви доза. Ако трябва да си инжектирате Viraferon три пъти седмично, най-добре е да го правите през ден.

По-долу са дадени обичайните начални дози при всяко заболяване; все пак, индивидуализираните дози могат да са различни и лекарят Ви може да реши да промени дозировката Ви според Вашите специфични нужди:

Хроничен хепатит В: 5 до 10 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Хроничен хепатит С: *Възрастни* - 3 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) самостоятелно или в комбинация с рибавирин. *Деца над 3 години и юноши* - 3 милиона IU/m² 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) в комбинация с рибавирин (моля, прочетете листовката за пациента на рибавирин).

Вашият лекар може да ви предпише различна доза Viraferon самостоятелно или в комбинация с други лекарства (напр. рибавирин). Ако Ви предпишат Viraferon в комбинация с друго лекарство, моля, прочетете и неговата Листовка за пациента. Вашият лекар ще определи точната дозировка и схема в зависимост от Вашите нужди. Ако имате впечатлението, че ефектът на Viraferon е твърде силен или твърде слаб, обсъдете това с лекаря си или фармацевта си.

Подкожно приложение:

Viraferon обикновено се прилага подкожно. Това означава, че с помощта на къса игла Viraferon се инжектира в мастната тъкан под кожата. Ако си инжектирате лекарството сами, Вие ще бъдете инструктирани как да си пригответе разтвора и как да си го инжектирате. В тази листовка са дадени подробни указания за подкожното инжектиране (вж. КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ VIRAFERON в края на листовката).

Във всеки ден от определената схема се инжектира една доза Viraferon. Viraferon се инжектира три пъти седмично, през ден, например в понеделник, сряда и петък. Интерферонът може да причини необичайна отпадналост; ако си инжектирате лекарството сами или го инжектирате на дете, инжектирайте го преди лягане.

Прилагайте Viraferon точно така, както Ви е предписан от Вашия лекар. Не превишавайте препоръчаната доза и прилагайте Viraferon точно толкова време, за колкото Ви е предписан.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Viraferon

Незабавно се свържете с лекаря си.

Ако сте пропуснали да използвате Viraferon

Ако сам си инжектирате Viraferon или го инжектирате на дете, което е на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, инжектирайте препоръчаната Ви доза възможно най-рано след установяване на пропуска, след което продължете лечението както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако трябва да си прилагате това лекарство ежедневно и случайно сте пропуснали цял ден, на следващия ден продължете лечението както обикновено. Ако е необходимо, свържете се с лекаря или фармацевта си.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Viraferon може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Макар че не всички тези нежелани реакции ще се развият, ако някоя от тях се прояви, тя може да налага медицинска помощ.

По време на самостоятелно лечение с Viraferon или в комбинация с рибавирин при някои хора се развива депресия, като дори могат да станат склонни към самоубийство или да станат агресивни (понякога към други хора). Някои пациенти дори извършват самоубийство. Ако забележите, че развивате депресия, мислите си за самоубийство или пък поведението Ви се е променило, спешно потърсете медицинска помощ. Може да помолите член на семейството Ви или Ваш близък приятел да следи за промяна в поведението Ви или развитие на депресия.

Приложение при деца: Децата са особено склонни към развитие на депресия по време на лечението с Viraferon и рибавирин. Ако забележите, че детето Ви има необичайно поведение, че се чувства потиснато или се опитва да нарани себе си или други хора, незабавно се свържете с Вашия лекар или потърсете спешна медицинска помощ.

Ако се развие някоя от следните нежелани реакции, прекратете приложението на Viraferon и незабавно се свържете с лекаря си или отидете в спешното отделение на най-близката болница:

- Оток на дланите, ходилата, глезените, лицето, устните, устата или гърлото, предизвикващ затруднено преглъщане или дишане; поява на обриви; загуба на съзнание.

Това са сериозни нежелани реакции. Ако се развият, това може да се дължи на тежка алергична реакция към Viraferon. Може да налагат спешна медицинска помощ или постъпване в болница. Тези сериозни нежелани реакции са много редки.

Незабавно се свържете с лекаря си, ако се прояви някоя от следните нежелани реакции:

- Болка в гърдите или упорита и силна кашлица; неравномерна или ускорена сърдечна дейност; задух, объркване, отслабено внимание, изтръпване или „мравучкане” или болка в ръцете или стъпалата; гърчове (конвулсии); безсъние, затруднен мисловен процес или концентрация; нарушено съзнание; самоубийствени мисли, опит за самоубийство, промяна на поведението или агресивно поведение (понякога спрямо други хора), халюцинации; силна болка в корема, черни или подобни на катран изпражнения; кръв в изпражненията или урината; силно кръвотечение от носа; „восъчна” бледост, повишаване на кръвната захар, повишаване на температурата или втрисане, появило се няколко седмици след началото на лечението, болка в гърба или хълбоците, затруднено уриниране, поява на проблеми с очите, зрението или слуха, загуба на слуха, силно или болезнено зачервяване или разраняване на кожата или на лигавиците.

Това може да са белези на сериозни нежелани реакции, налагащи спешна медицинска помощ. Вашият лекар ще изследва кръвта Ви, за да провери дали белите Ви кръвни клетки (клетки, които се борят срещу причинителите на инфекции), червените Ви кръвни клетки (съдържащи желязо клетки, които пренасят кислород) и тромбоцитите Ви (клетки, участващи в процеса на кръвосъсирване), както и други лабораторни показатели, са в приемливи граници.

В началото на лечението с Viraferon може да имате грипоподобни симптоми, отпадналост, главоболие, болки в мускулите, болки в ставите, тръпки, втрисане. Ако тези симптоми се проявят, лекарят Ви може да Ви препоръча да пиете парацетамол.

Другите нежелани реакции включват:

Нежелани реакции, за които има много чести съобщения (при поне 1 от всеки 10 пациенти): болка, подуване, зачервяване или увреждане на кожата на мястото на инжектиране, опадане на косата, замаяване, промяна на апетита, болка в корема, диария, гадене (повдигане), вирусни инфекции, чувство на потиснатост, емоционална лабилност, безсъние, тревожност, възпаление на гърлото и болка при гълтане, умора, тръпки/втрисане, повишена температура, грипоподобни симптоми, общо чувство за дискомфорт, главоболие, отслабване на тегло, повръщане, раздразнителност, слабост, лесна промяна на настроението, кашлица (понякога упорита), задух, сърбеж, суха кожа, обриви, внезапна и силна болка в мускулите, болки в ставите, мускулно-скелетни болки, промяна в стойностите на лабораторните показатели, включително и

намален брой на белите кръвни клетки. При някои деца се наблюдава забавяне на темпа на растеж (на ръст и на тегло).

Нежелани реакции, за които има чести съобщения (при поне 1 от всеки 100 пациенти, но по-малко от 1 на всеки 10):

жажда, обезводняване, повишено кръвно налягане, мигрена, подуване на лимфните възли („жлези“), внезапно зачервяване на лицето, нарушена менструация, понижено либидо, проблеми от страна на влагалището, болки в млечните жлези, болки в тестисите, проблеми с щитовидната жлеза, зачервяване на венците, сухота в устата, зачервяване и болки в устата и езика, болки в зъбите, проблеми със зъбите, херпес симплекс, промяна на вкуса, „разстроен“ стомах, диспепсия (парене зад гръдната кост), запек, увеличаване на черния дроб (проблеми с черния дроб, понякога сериозни), кашави изпражнения, нощно напикаване при деца, възпаление на синусите, бронхит, болка в очите, проблеми със слъзните канали, конюнктивит (зачервяване на очите), тревожност, съненост, ходене на сън, проблеми с поведението, нервност, запушен нос или хрема, кихане, учестено дишане, побледняване на кожата, синини, особено чувствителни на студ пръсти на ръцете и краката, проблеми с кожата или ноктите, псориазис (ново появил се или влошаване на съществуващ), засилено потене, учестено уриниране, треперене, понижена чувствителност на допир, артрити.

Нежелани реакции, за които има редки съобщения (при поне 1 от всеки 10 000 пациенти, но по-малко от 1 на всеки 1 000):

пневмонии

Нежелани реакции, за които има много редки съобщения (при по-малко от 1 на всеки 10 000):

понижаване на кръвното налягане, отичане на лицето, диабет, крампи на мускулите на краката, болка в гърба, проблеми с бъбреците, увреждане на нерви, кървене от венците, апластична анемия. Има съобщения и за аплазия на еритроцитния ред – състояние, при което спира или намалява образуването на червени кръвни клетки. Това води до развитие на тежка анемия, като симптомите са необичайна отпадналост и липса на енергия.

Има много редки съобщения за развитие на саркоидоза (болест, характеризираща се с повишена температура, загуба на тегло, болки и подуване на ставите, проблеми с кожата и подуване на лимфни възли). Много рядко е наблюдавана загуба на съзнание, предимно при пациенти в напреднала възраст, лекувани с високи дози. Има съобщения и за инсулти (мозъчен удар). Ако при вас се проявят някои от тези симптоми, веднага се свържете с лекаря си.

Има съобщения за нарушения на зъбите и периодонциума (засягане на венците), промяна в психическото състояние, загуба на съзнание, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария (копривна треска), ангиоедем (подуване на дланите, стъпалата, глезените, лицето, устните или гърлото, което може да причини затруднения при преглъщане или дишане), бронхоспазъм и анафилаксия (тежка алергична реакция, която засяга цялото тяло), но честотата на тези нежелани реакции не е известна.

Освен това при употреба на Viraferon има съобщения за развитие на синдрома на Фокт-Коянаги-Харада (автоимунно възпалително заболяване, което засяга очите, кожата, тъпанчевата мембрана, мозъчните обвивки и обвивките на гръбначния мозък).

При някои пациенти могат да се развият и други, неописани в тази листовка нежелани реакции. Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ VIRAFERON

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

При кратко пътуване разтворът може да бъде съхраняван извън хладилник при температура под 25°C в продължение на до седем дни, преди да се използва. Във всеки един момент в рамките на този 7-дневен период разтворът на Viraferon може да бъде върнат в хладилника. Ако не бъде използван през тези 7 дни, продуктът трябва да бъде изхвърлен.

Веднъж отворен, продуктът може да бъде съхраняван най-много 28 дни при температура от 2°C до 8°C.

Не използвайте Viraferon след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка.

Не използвайте Viraferon, ако забележите промяна във външния му вид.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Viraferon

- Активното вещество е рекомбинантен интерферон алфа-2b, 25 милиона IU в многодозов флакон.
- Другите съставки са анхидрид на динатриевия фосфат, едноосновен натриев фосфат, натриев едетат, натриев хлорид, m-крезол, полисорбат 80 и вода за инжекции.
- В 1 ml от разтвора се съдържат 10 милиона IU интерферон алфа-2b.

Как изглежда Viraferon и какво съдържа опаковката

Viraferon се доставя като инжекционен разтвор.

Бистрият и безцветен разтвор се намира в стъклен флакон.

Viraferon се доставя в 4 различни вида опаковки:

- Опаковки от 1 флакон
- Опаковки от 1 флакон, 6 спринцовки, 6 инжекционни игли и 12 марли за почистване
- Опаковки от 2 флакона
- Опаковки от 12 флакона

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Белгия

Производител:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Белгия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Тел.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Дата на последно одобрение на листовката

Ποдробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата EMEA <http://www.emea.europa.eu/>

КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ VIRAFERON

В дадените по-долу указания е обяснено как сами да си инжектирате Viraferon. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или неговият/неговата медицинска сестра ще ви обясни как сами да си инжектирате Viraferon. Не се опитвайте да си инжектирате лекарството сами, ако не сте сигурни, че разбирате напълно процедурата и какво е необходимо за нея.

Подготовка

Преди да започнете, подгответе всичко необходимо:

- един флакон Viraferon инжекционен разтвор;
- спринцовка от 1 ml;
- игла за подкожни инжекции (например 0,4 x 13 mm [27G]) за подкожното инжектиране;
- марля за почистване.

Измийте добре ръцете си.

Измерване на необходимата доза Viraferon инжекционен разтвор

Махнете предпазната капачка на флакона. Ако това е многодозов флакон, трябва да махнете предпазната капачка само преди първото инжектиране. С марлята почистете гумената запушалка на флакона Viraferon инжекционен разтвор.

Разпакувайте спринцовката. Не докосвайте върха ѝ. Вземете иглата и я поставете стабилно на върха на спринцовката.

Свалете предпазителя на иглата, без да я докосвате, и напълнете спринцовката с въздух, като изтеглите буталото до маркировката, отразяваща предписаната Ви от Вашия лекар доза.

Дръжте флакона Viraferon изправен, без да докосвате с ръка почистената с марлята гумена запушалка. Вкарайте иглата във флакона с Viraferon и инжектирайте въздуха в него. Обърнете флакона заедно със спринцовката надолу. Уверете се, че върхът на иглата е потопен в разтвора. Другата ви ръка трябва да е свободна, за да изтеглите буталото. Издърпайте буталото, докато изтеглите в спринцовката предписаната от лекаря Ви доза.

Извадете иглата от флакона и проверете дали в спринцовката има въздушни мехурчета. Ако видите такива, изтеглете буталото малко назад и леко почукайте спринцовката, като я задържате с насочен нагоре връх, докато мехурчетата изчезнат. Бавно върнете буталото.

Обем, който трябва да изтеглите в зависимост от дозата:

Обем (ml)	Съответсваща доза (милиона IU) при използване на инжекционен разтвор Viraferon 25 милиона IU/2,5 ml
0,25	2,5
0,1	1
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Върнете предпазителя на иглата и поставете спринцовката на равна повърхност.

Уверете се, че разтворът се е затоплил до стайна температура (до 25°C). Ако разтворът е студен, задръжте спринцовката в ръка, докато се затопли. Внимателно огледайте разтвора, преди да си го инжектирате: трябва да е бистър и безцветен. Не го използвайте, ако забележите промяна в цвета или наличие на неразтворени частици. Вече сте готови за инжектиране на лекарството си.

Инжектиране на разтвора

Изберете мястото за инжектиране. Най-добре е да се инжектира на места, където между кожата и подлежащите мускули има слой мастна тъкан: бедрото, външната част на мишницата (ако си инжектирате лекарството на това място, може да имате нужда от помощ), корема (с изключение на пъпа и талията). Ако сте изключително слаб/слаба, правете си инжекциите само на бедрото или външната повърхност на мишницата.

Всеки път сменяйте мястото на инжектиране.

Почистете и дезинфекцирайте кожата около мястото, на което ще правите инжекцията.

Изчакайте да изсъхне. Махнете предпазителя на иглата. С едната ръка захванете кожна гънка. С другата ръка хванете спринцовката все едно е молив. С иглата пробийте захванатата кожна гънка под ъгъл между 45° и 90°. Чрез плавно натискане на буталото докрай инжектирайте разтвора. Извадете рязко иглата от кожата. Ако е необходимо, притиснете за няколко секунди мястото на инжекцията с марля. Не масажирате мястото на инжекцията. Ако има кръвене, покрийте го с лепенка.

Флаконът и използваните за инжектирането еднократни консумативи трябва да се изхвърлят.

Изхвърлете ги в затворен контейнер, така че да не представляват опасност. Ако използвате многодозов флакон, върнете го в хладилника.

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Viraferon 18 милиона IU инжекционен разтвор в многодозова писалка Interferon alfa-2b (интерферон алфа-2b)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Viraferon и за какво се използва
2. Преди да използвате Viraferon
3. Как да използвате Viraferon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Viraferon
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА VIRAFERON И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Viraferon (интерферон алфа-2b) променя имунния отговор така, че организъмът да може да се бори по-ефикасно с инфекциозните и някои тежки заболявания. При възрастни пациенти Viraferon се използва за лечение на хроничен хепатит В и хроничен хепатит С, които представляват вирусни инфекции, засягащи черния дроб.

При деца и юноши на възраст над 3 години с хроничен хепатит С, които преди това не са били лекувани, Viraferon се прилага в комбинация с рибавирин.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ VIRAFERON

Не използвайте Viraferon

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към интерферон или към някоя от останалите съставки на Viraferon.
- ако имате тежко сърдечно заболяване.
- ако чернодробната или бъбречната Ви функция е нарушена.
- ако имате напреднало или декомпенсирано (неовладяно) чернодробно заболяване.
- ако имате хепатит и наскоро сте лекувани с лекарства, които подтискат имунната система (с изключение на краткотрайно лечение с медикаменти от групата на кортикостероидите).
- ако някога сте получавали гърчове (конвулсии).
- ако имате аутоимунно заболяване или Ви е трансплантиран орган и приемате лекарства, които подтискат имунната система (имунната система помага за защитата на организма от причинители на инфекции).
- ако имате заболяване на щитовидната жлеза, което не е добре овладяно.

Деца и юноши:

- ако сте имали сериозно нервно или психично заболяване като например депресия, или
- ако сте мислили за самоубийство.

Обърнете специално внимание при употребата на Viraferon

- ако сте бременна или възнамерявате да забременеете (вж. Бременност).

- ако имате сериозно нервно или психично заболяване. Приложението на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказано (вж. „Не използвайте Viraferon“)
- ако някога сте страдали от депресия или развиете симптоми на депресия (напр. чувство на тъга, обезвереност и т.н.) по време на лечението с Viraferon (вж. раздел 4).
- ако имате псориазис, по време на лечението с Viraferon той може да се влоши.
- по време на лечението с Viraferon рискът от инфекциозни заболявания може да е повишен. Ако смятате, че се разболявате, свържете се с лекаря си.
- ако при Вас се развият симптоми като при настинка или друга инфекция на дихателните пътища като например повишена температура, кашлица или задух, кажете това на лекаря си.
- ако забележите необичайна склонност към кървене или образуване на синини, веднага съобщете това на лекаря си.
- ако при Вас се развият симптоми на тежка алергична реакция (като задух, хриптене, обриви) докато се лекувате с този медикамент, незабавно потърсете медицинска помощ.
- ако Ви лекуват за HIV-инфекция, моля прочетете **Употреба на други лекарства.**
- ако Ви е присаден орган – бъбрек или черен дроб, интерферонът може да повиши риска от отхвърляне. Трябва да обсъдите това с лекаря си.

При пациенти, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, има съобщения за проблеми от страна на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. В допълнение пресъхването на устата може да допринесе за увреждането на зъбите и лигавицата на устата по време на продължителното лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин. Трябва да миете зъбите си два пъти дневно и редовно да си правите стоматологичен преглед. Освен това някои пациенти може да имат повръщане. При подобна реакция е необходимо да изплакнете добре устата си след повръщане.

По време на едногодишния курс на лечение много от децата не нарастват или не наддават на тегло с очакваните темпове. През първите 6 месеца след лечението обаче тази тенденция постепенно изчезва, макар че през първата година след края на лечението някои деца не възстановяват предишния си темп на растеж.

Ако сте преживяли инфаркт или имате друго сърдечно заболяване, съобщете това на лекаря си; също и ако някога сте имали проблеми с дишането или пневмония, проблеми с кръвосъсирването, чернодробно заболяване, заболяване на щитовидната жлеза, диабет, високо или ниско кръвно налягане.

Съобщете на лекаря си, ако някога са Ви лекували за депресия или друго психично заболяване; ако сте страдал от объркване или загуба на съзнание, ако сте мислили за самоубийство или сте правили опит за самоубийство.

Ако приемате китайското билково лекарство Шосайкото, непременно кажете това на лекаря си.

Употреба на други лекарства

Действието на Viraferon се подсилва взаимно с действието на лекарства, които подтискат функциите на нервната Ви система и могат да причинят сънливост. Обсъдете с лекаря или фармацевта си дали можете да приемате алкохол, сънотворни, успокоителни или силни обезболяващи лекарства.

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате теофилин или аминофилин за лечение на астма, както и за всички други лекарства, които приемате или наскоро сте приемали, включително и такива, отпускани без рецепта, понеже може да се налага дозировката на някои от тях да бъде коригирана по време на лечението с Viraferon.

Пациенти, инфектирани и с HIV: Високоактивната антиретровирусна терапия (HAART), която представлява лечение за инфекцията с HIV, може да причини развитие на лактацидоза и влошаване на чернодробната функция. Ако Вие сте на HAART, добавянето на Viraferon и

рибавирин може да повиши риска от развитие на лактацидоза или чернодробна недостатъчност. Вашият лекар ще Ви следи за белези и симптоми на тези състояния (моля, също така прочетете Листовката за пациента на рибавирин). В допълнение при пациентите, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, както и със зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия (понижен брой на червените кръвни клетки).

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Употреба на Viraferon с храни и напитки

По време на лечението с Viraferon Вашият лекар може да ви каже да пиете повече течности, за да се намали опасността от понижаване на кръвното Ви налягане.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. При проучвания при бременни животни са наблюдавани случаи на аборти, предизвикани от приложението на интерферон. Въздействието му върху бременността при хора обаче не е известно.

Ако Ви е предписано лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, рибавиринът може да увреди плода и затова както мъжете, така и жените, които приемат рибавирин, трябва да взимат предпазни мерки.

- ако Вие сте **момиче** или **жена** в детеродна възраст, лечението може да започне само след получаване на отрицателен резултат от тест за бременност, като по време на лечението и в продължение на четири месеца след края на лечението всеки месец трябва да си правите тест за бременност, който да е отрицателен. Вие и Вашият партньор трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и четири месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

- ако Вие сте **мъж** и приемате рибавирин, при сексуален контакт с бременна жена задължително трябва да използвате презерватив. По този начин ще се намали опасността от контакт на женския организъм с рибавирин. Ако партньорката Ви не е бременна, но е в детеродна възраст, по време на лечението Ви и в продължение на седем месеца след края му тя трябва всеки месец да си прави тест за бременност. Можете да обсъдите това с лекаря си. Ако сте мъж, както Вие, така и партньорката Ви, трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и в продължение на седем месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

Не е известно дали този препарат преминава в майчиното мляко. Поради това, ако сте на лечение с Viraferon, не трябва да кърмите. Ако сте на комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин, прочетете съответния раздел в листовката на рибавирин.

Шофиране и работа с машини

Ако се почувствате сънени, отпаднали или объркани в резултат на приложението на това лекарство, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ VIRAFERON

Вашият лекар Ви е предписал Viraferon за лечение на Вашето заболяване; не преотстъпвайте това лекарство на никой друг.

Вашият лекар е определил точната доза Viraferon, която трябва да Ви се прилага, в зависимост от индивидуалните Ви нужди. Дозировката е различна за различните заболявания.

Ако сам/сама си инжектирате Viraferon, трябва да се уверите, че опаковките, които сте получили, съдържат предписаната Ви доза. Ако трябва да си инжектирате Viraferon три пъти седмично, най-добре е да го правите през ден.

По-долу са дадени обичайните начални дози при всяко заболяване; все пак, индивидуализираните дози могат да са различни и лекарят Ви може да реши да промени дозировката Ви според Вашите специфични нужди:

Хроничен хепатит В: 5 до 10 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Хроничен хепатит С: *Възрастни* - 3 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) самостоятелно или в комбинация с рибавирин. *Деца над 3 години и юноши* - 3 милиона IU/m² 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) в комбинация с рибавирин (моля, прочетете листовката за пациента на рибавирин).

Вашият лекар може да ви предпише различна доза Viraferon самостоятелно или в комбинация с други лекарства (напр. рибавирин). Ако Ви предпишат Viraferon в комбинация с друго лекарство, моля, прочетете и неговата Листовка за пациента. Вашият лекар ще определи точната дозировка и схема в зависимост от Вашите нужди. Ако имате впечатлението, че ефектът на Viraferon е твърде силен или твърде слаб, обсъдете това с лекаря си или фармацевта си.

Подкожно приложение:

Viraferon обикновено се прилага подкожно. Това означава, че с помощта на къса игла Viraferon се инжектира в мастната тъкан под кожата. Ако си инжектирате лекарството сами, Вие ще бъдете инструктирани как да си пригответе разтвора и как да си го инжектирате. В тази листовка са дадени подробни указания за подкожното инжектиране (вж. КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ VIRAFERON в края на листовката).

Във всеки ден от определената схема се инжектира една доза Viraferon. Viraferon се инжектира три пъти седмично, през ден, например в понеделник, сряда и петък. Интерферонът може да причини необичайна отпадналост; ако си инжектирате лекарството сами или го инжектирате на дете, инжектирайте го преди лягане.

Прилагайте Viraferon точно така, както Ви е предписан от Вашия лекар. Не превишавайте препоръчаната доза и прилагайте Viraferon точно толкова време, за колкото Ви е предписан.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Viraferon

Незабавно се свържете с лекаря си.

Ако сте пропуснали да използвате Viraferon

Ако сам си инжектирате Viraferon или го инжектирате на дете, което е на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, инжектирайте препоръчаната Ви доза възможно най-рано след установяване на пропуска, след което продължете лечението както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако трябва да си прилагате това лекарство ежедневно и случайно сте пропуснали цял ден, на следващия ден продължете лечението както обикновено. Ако е необходимо, свържете се с лекаря или фармацевта си.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Viraferon може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Макар че не всички тези нежелани реакции ще се развият, ако някоя от тях се прояви, тя може да налага медицинска помощ.

По време на самостоятелно лечение с Viraferon или в комбинация с рибавирин при някои хора се развива депресия, като дори могат да станат склонни към самоубийство или да станат агресивни (понякога към други хора). Някои пациенти дори извършват самоубийство. Ако забележите, че развивате депресия, мислите си за самоубийство или пък поведението Ви се е променило, спешно потърсете медицинска помощ. Може да помолите член на семейството Ви или Ваш близък приятел да следи за промяна в поведението Ви или развитие на депресия.

Приложение при деца: Децата са особено склонни към развитие на депресия по време на лечението с Viraferon и рибавирин. Ако забележите, че детето Ви има необичайно поведение, че се чувства потиснато или се опитва да нарани себе си или други хора, незабавно се свържете с Вашия лекар или потърсете спешна медицинска помощ.

Ако се развие някоя от следните нежелани реакции, прекратете приложението на Viraferon и незабавно се свържете с лекаря си или отидете в спешното отделение на най-близката болница:

- Оток на дланите, ходилата, глезените, лицето, устните, устата или гърлото, предизвикващ затруднено преглъщане или дишане; поява на обриви; загуба на съзнание.

Това са сериозни нежелани реакции. Ако се развият, това може да се дължи на тежка алергична реакция към Viraferon. Може да налагат спешна медицинска помощ или постъпване в болница. Тези сериозни нежелани реакции са много редки.

Незабавно се свържете с лекаря си, ако се прояви някоя от следните нежелани реакции:

- Болка в гърдите или упорита и силна кашлица; неравномерна или ускорена сърдечна дейност; задух, объркване, отслабено внимание, изтръпване или „мравучкане” или болка в ръцете или стъпалата; гърчове (конвулсии); безсъние, затруднен мисловен процес или концентрация; нарушено съзнание; самоубийствени мисли, опит за самоубийство, промяна на поведението или агресивно поведение (понякога спрямо други хора), халюцинации; силна болка в корема, черни или подобни на катран изпражнения; кръв в изпражненията или урината; силно кръвотечение от носа; „восъчна” бледост, повишаване на кръвната захар, повишаване на температурата или втрисане, появило се няколко седмици след началото на лечението, болка в гърба или хълбоците, затруднено уриниране, поява на проблеми с очите, зрението или слуха, загуба на слуха, силно или болезнено зачервяване или разраняване на кожата или на лигавиците.

Това може да са белези на сериозни нежелани реакции, налагащи спешна медицинска помощ. Вашият лекар ще изследва кръвта Ви, за да провери дали белите Ви кръвни клетки (клетки, които се борят срещу причинителите на инфекции), червените Ви кръвни клетки (съдържащи желязо клетки, които пренасят кислород) и тромбоцитите Ви (клетки, участващи в процеса на кръвосъсирване), както и други лабораторни показатели, са в приемливи граници.

В началото на лечението с Viraferon може да имате грипоподобни симптоми, отпадналост, главоболие, болки в мускулите, болки в ставите, тръпки, втрисане. Ако тези симптоми се проявят, лекарят Ви може да Ви препоръча да пиете парацетамол.

Другите нежелани реакции включват:

Нежелани реакции, за които има много чести съобщения (при поне 1 от всеки 10 пациенти): болка, подуване, зачервяване или увреждане на кожата на мястото на инжектиране, опадане на косата, замаяване, промяна на апетита, болка в корема, диария, гадене (повдигане), вирусни инфекции, чувство на потиснатост, емоционална лабилност, безсъние, тревожност, възпаление на гърлото и болка при гълтане, умора, тръпки/втрисане, повишена температура, грипоподобни симптоми, общо чувство за дискомфорт, главоболие, отслабване на тегло, повръщане, раздразнителност, слабост, лесна промяна на настроението, кашлица (понякога упорита), задух, сърбеж, суха кожа, обриви, внезапна и силна болка в мускулите, болки в ставите, мускулно-скелетни болки, промяна в стойностите на лабораторните показатели, включително и

намален брой на белите кръвни клетки. При някои деца се наблюдава забавяне на темпа на растеж (на ръст и на тегло).

Нежелани реакции, за които има чести съобщения (при поне 1 от всеки 100 пациенти, но по-малко от 1 на всеки 10):

жажда, обезводняване, повишено кръвно налягане, мигрена, подуване на лимфните възли („жлези“), внезапно зачервяване на лицето, нарушена менструация, понижено либидо, проблеми от страна на влагалището, болки в млечните жлези, болки в тестисите, проблеми с щитовидната жлеза, зачервяване на венците, сухота в устата, зачервяване и болки в устата и езика, болки в зъбите, проблеми със зъбите, херпес симплекс, промяна на вкуса, „разстроен“ стомах, диспепсия (парене зад гръдната кост), запек, увеличаване на черния дроб (проблеми с черния дроб, понякога сериозни), кашави изпражнения, нощно напикаване при деца, възпаление на синусите, бронхит, болка в очите, проблеми със слъзните канали, конюнктивит (зачервяване на очите), тревожност, съненост, ходене на сън, проблеми с поведението, нервност, запушен нос или хрема, кихане, учестено дишане, побледняване на кожата, синини, особено чувствителни на студ пръсти на ръцете и краката, проблеми с кожата или ноктите, псориазис (ново появил се или влошаване на съществуващ), засилено потене, учестено уриниране, треперене, понижена чувствителност на допир, артрити.

Нежелани реакции, за които има редки съобщения (при поне 1 от всеки 10 000 пациенти, но по-малко от 1 на всеки 1 000):

пневмонии

Нежелани реакции, за които има много редки съобщения (при по-малко от 1 на всеки 10 000):

понижаване на кръвното налягане, отичане на лицето, диабет, крампи на мускулите на краката, болка в гърба, проблеми с бъбреците, увреждане на нерви, кървене от венците, апластична анемия. Има съобщения и за аплазия на еритроцитния ред – състояние, при което спира или намалява образуването на червени кръвни клетки. Това води до развитие на тежка анемия, като симптомите са необичайна отпадналост и липса на енергия.

Има много редки съобщения за развитие на саркоидоза (болест, характеризираща се с повишена температура, загуба на тегло, болки и подуване на ставите, проблеми с кожата и подуване на лимфни възли). Много рядко е наблюдавана загуба на съзнание, предимно при пациенти в напреднала възраст, лекувани с високи дози. Има съобщения и за инсулти (мозъчен удар). Ако при вас се проявят някои от тези симптоми, веднага се свържете с лекаря си.

Има съобщения за нарушения на зъбите и периодонциума (засягане на венците), промяна в психическото състояние, загуба на съзнание, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария (копривна треска), ангиоедем (подуване на дланите, стъпалата, глезените, лицето, устните или гърлото, което може да причини затруднения при преглъщане или дишане), бронхоспазъм и анафилаксия (тежка алергична реакция, която засяга цялото тяло), но честотата на тези нежелани реакции не е известна.

Освен това при употреба на Viraferon има съобщения за развитие на синдрома на Фокт-Коянаги-Харада (автоимунно възпалително заболяване, което засяга очите, кожата, тъпанчевата мембрана, мозъчните обвивки и обвивките на гръбначния мозък).

При някои пациенти могат да се развият и други, неописани в тази листовка нежелани реакции. Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ VIRAFERON

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Всяка писалка е предвидена за максимум 4-седмична употреба, след което трябва да се изхвърли. С оглед случайни забавяния при връщането на писалката в хладилника, през този 4-седмичен период е допустим максимален престой от 48 часа (две денонощия) при температура до 25°C.

В зависимост от Вашата доза, в опаковката може да останат излишни игли и марли. Моля, изхвърлете ги според изискванията и така, че да не представляват опасност.

Не използвайте Viraferon след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.

Не използвайте Viraferon, ако забележите промяна във външния му вид.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Viraferon

- Активното вещество е рекомбинантен интерферон алфа-2b, 18 милиона IU в писалка.
- Другите съставки са динатриев фосфат, безводен, натриев дихидроген фосфат монохидрат, натриев едетат, натриев хлорид, m-крезол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда Viraferon и какво съдържа опаковката

Viraferon се доставя като инжекционен разтвор.

Бистрият и безцветен разтвор се намира в стъклен патрон.

Писалката е предназначена за инжектиране на съдържащите се в нея 18 милиона IU на отделни дози от 1,5 до 6 милиона IU. С писалката могат да се инжектират до 12 дози от 1,5 милиона IU в рамките на максимум 4 седмици.

Viraferon се доставя в три вида опаковки:

Viraferon, 18 милиона IU в многодозова писалка, инжекционен разтвор:

- Опаковки от 1 писалка, 12 инжекционни игли и 12 марли за почистване
- Опаковки от 2 писалки, 24 инжекционни игли и 24 марли за почистване
- Опаковки от 8 писалки, 96 инжекционни игли и 96 марли за почистване

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Белгия

Производител:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Белгия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3

Magyarország

Alkotás u. 53.

BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Дата на последно одобрение на листовката

Ποдробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата EMEA <http://www.emea.europa.eu/>

КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ VIRAFERON

В дадените по-долу указания е обяснено как сами да си инжектирате Viraferon. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или неговият/неговата медицинска сестра ще ви обясни как сами да си инжектирате Viraferon. Не се опитвайте да си инжектирате лекарството сами, ако не сте сигурни, че разбирате напълно процедурата и какво е необходимо за нея.

Подготовка

Преди да започнете, подгответе всичко необходимо:

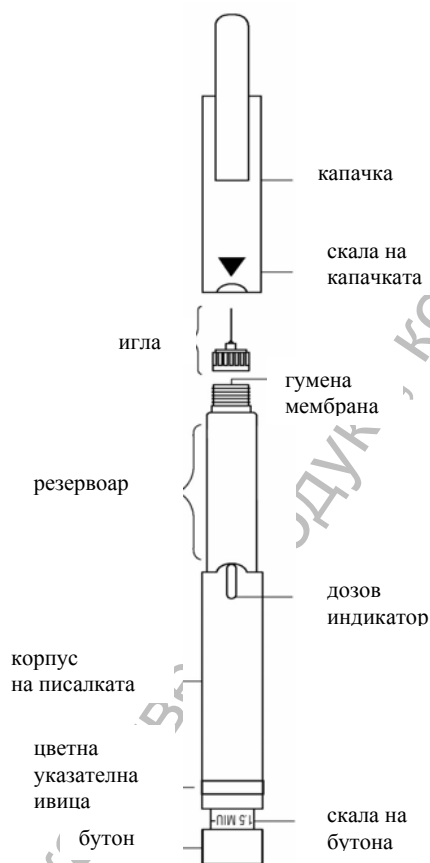
- многодозовата писалка the Viraferon;
- игла за подкожно инжектиране (налична в опаковката);
- марля за почистване.

Измийте добре ръцете си. Използвайте инжекционната игла, която се намира в опаковката, само за инжектиране на Viraferon. За всяка доза използвайте нова игла. Проверете дали разтворът, който ще си инжектирате, е загрял до стайна температура.

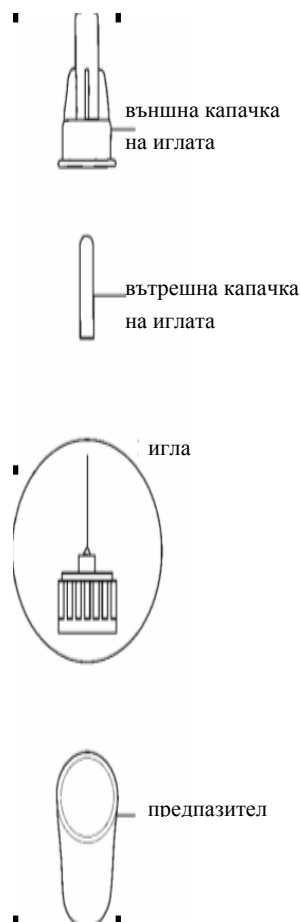
На диаграми А и В са показани различните части на писалката и инжекционната игла.

По-важните части са:

- Скалата на бутона показва за каква доза е настроена писалката.
- Когато писалката е обърната с капачката нагоре, кафявата указателна ивица и бутонът са в долната част.
- Писалката може да бъде затворена само тогава, когато триъгълничето на капачката застане срещу дозовия индикатор.



Диаграма А



Диаграма В

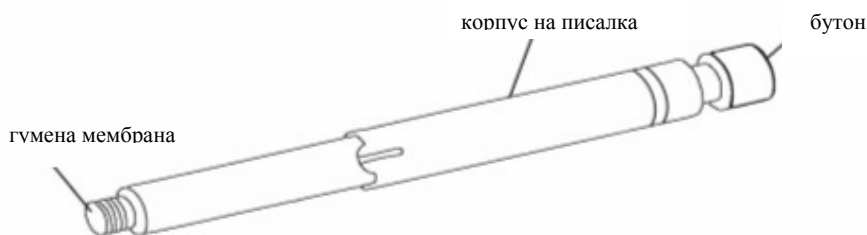
Нагласяне на необходимата доза Viraferon

Извадете писалката от хладилника около половин час преди да си инжектирате дозата, така че инжекционният разтвор в писалката да може да се затопли до стайна температура.

Когато сте готови да си инжектирате лекарството, подгответе писалката по следния начин:

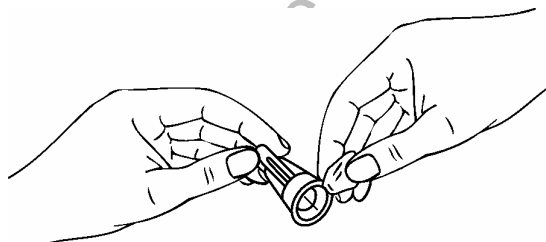
Проверете дали инжекционният разтвор Viraferon е бистър и безцветен. Ако не е бистър и еднороден, или ако в него има неразтворени частици, не го използвайте.

Издърпайте капачката и дезинфекцирайте гумената мембрана (вж. Диаграма С) с една от марлите за почистване.



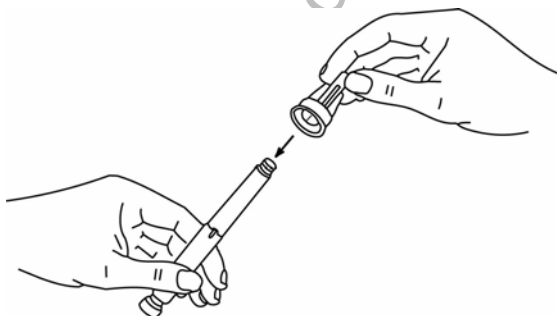
Диаграма С

Махнете предпазителя на инжекционната игла. Забележете, че при махането на предпазителя се открива задната част на инжекционната игла (вж. Диаграма D).

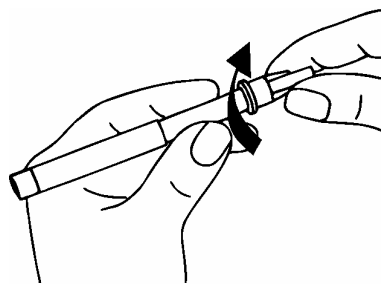


Диаграма D

С плавно повишаване на натиска поставете инжекционната игла на писалката така, както е показано на Диаграма E (Забележете, че задната част на инжекционната игла пробива гумената мембрана, която Вие преди това сте дезинфекцирали). Завийте иглата по посока на часовниковата стрелка (вж. диаграма F).

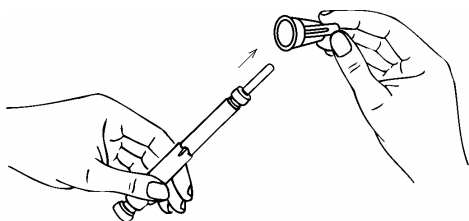


Диаграма E

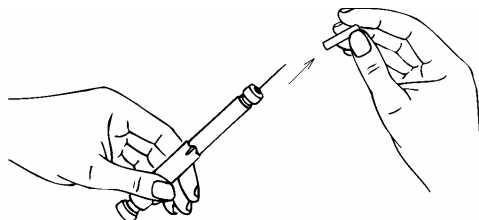


Диаграма F

Първо издърпайте външната капачка на иглата (Диаграма G). След това внимателно издърпайте вътрешната капачка на иглата, като имате предвид че с това ще откриете иглата (Диаграма H). Запазете външната капачка на иглата за по-късно.



Диаграма G

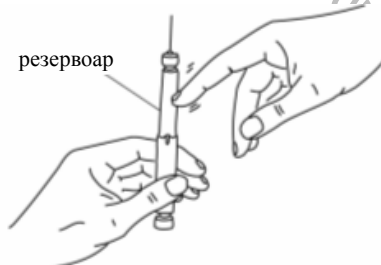


Диаграма H

Писалката вече е готова за употреба. Понеже в иглата и резервоара може да има малко количество въздух, следващата стъпка е да се махнат въздушните мехурчета. Това се нарича „обезвъздушаване“.

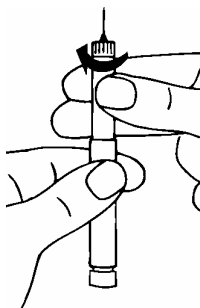
Задържете многодозовата писалка с Viraferon инжекционен разтвор със сочеща нагоре игла.

Почукайте резервоара с пръст, така че, ако има въздушни мехурчета, те да се издигнат към горната част на резервоара, под иглата (Диаграма I).



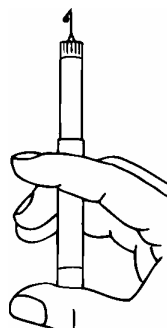
Диаграма I

Хванете писалката за корпуса и завъртете резервоара в посоката на стрелката на Диаграма J (обратно на часовниковата стрелка), докато усетите щракване.



Диаграма J

Като държите писалката насочена нагоре, натиснете бутона докрай и следете дали на върха на иглата ще се появи капка инжекционен разтвор Viraferon (капката на върха на иглата е показана на Диаграма K).

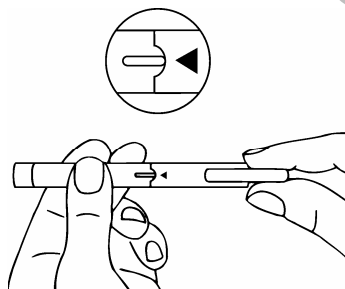


Диаграма К

Ако не се появи капка, използвайте друга писалка, а дефектната писалка върнете.

Бележка: в писалката може да е останал малко въздух, но това не е важно, понеже сте обезвъздушили инжекционната игла и приложената доза ще е точна.

Върнете капачката на многодозовата писалка с инжекционен разтвор Viraferon, като „триъгълничето“ сочи дозовия индикатор, както е показано на Диаграма L.



Диаграма L

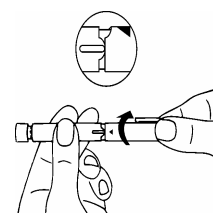
Сега писалката е готова за определяне на дозата. За следващата стъпка хванете писалката в средата на корпуса. Това ще позволи бутонът да се движи свободно и дозата ще може да се нагласи точно.

За да нагласите необходимата доза, с едната си ръка хванете писалката за корпуса и я задръжте в хоризонтално положение. С другата си ръка завъртете капачката по посока на часовниковата стрелка, както е показано със стрелка на Диаграма М. Ще забележите, че бутонът се надига и се вижда нагласената доза. За да нагласите необходимата доза, завъртете капачката толкова пъти, колкото е необходимо.

Брой „обороти“ и „щраквания“

Съответстваща доза (милиони IU) при използване на многодозова писалка с 18 милиона IU инжекционен разтвор Viraferon

1 пълен оборот (5 щраквания)	1,5
6 щраквания	1,8
7 щраквания	2,1
8 щраквания	2,4
9 щраквания	2,7
2 пълни оборота (10 щраквания)	3
11 щраквания	3,3
12 щраквания	3,6
13 щраквания	3,9
14 щраквания	4,2
3 пълни оборота (15 щраквания)	4,5
16 щраквания	4,8
17 щраквания	5,1
18 щраквания	5,4
4 пълни оборота (20 щраквания)*	5,7
	6

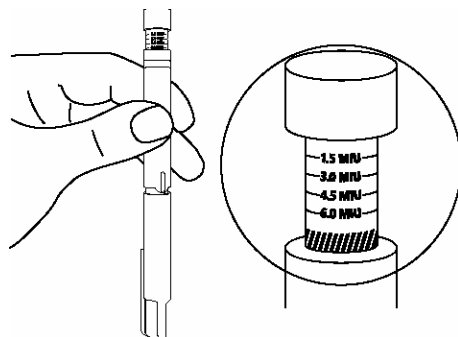


Диаграма М

*4 пълни оборота съответстват на максималната доза, която може да бъде приложена при едно инжектиране.

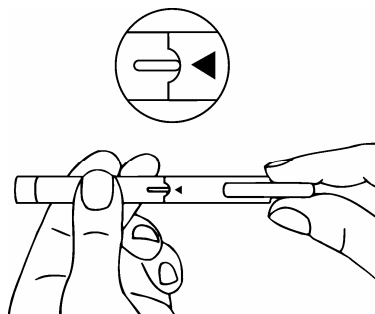
Писалката е предвидена за инжектиране на съдържащите се в нея 18 милиона IU на отделни дози от 1,5 до 6 милиона IU. С писалката могат да се инжектират най-много 12 дози от 1,5 милиона IU в рамките на не повече от 4 седмици.

На скалата на бутона се вижда нагласената доза (вж. Диаграма N). За дози, за чието нагласяне са необходими един или няколко пълни оборота, скалата на бутона трябва да показва точно желаната доза. За дози, за чието нагласяне е необходим непълен оборот, скалата на бутона трябва да се вижда между две дози, които се нагласят с пълен оборот. Проверете дали сте нагласили правилно дозата.



Диаграма N

След всеки пълен оборот проверете дали триъгълничето сочи индикатора на дозата (вж. Диаграма O). Ако не сте нагласили дозата правилно, просто върнете капачката (обратно на часовниковата стрелка), докато бутонът не потъне напълно, след което отново започнете процедурата по нагласянето на дозата. След като нагласите желаната доза, можете да си направите инжекцията.



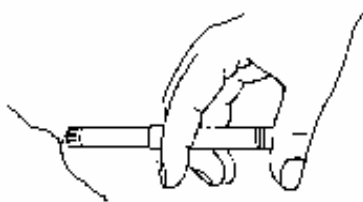
Диаграма O

Инжектиране

Изберете мястото за инжектиране. Най-добре е да се инжектира на места, където между кожата и подлежащите мускули има слой мастна тъкан: бедрото, външната част на мишницата (ако си инжектирате лекарството на това място, може да имате нужда от помощ), корема (с изключение на пъпа и талията). Ако сте изключително слаб/слаба, правете си инжекциите само на бедрото или външната повърхност на мишницата. Всеки път сменяйте мястото на инжектиране.

Почистете и дезинфекцирайте кожата около мястото, на което ще правите инжекцията. Изчакайте да изсъхне. С едната ръка захванете кожна гънка. С другата ръка хванете писалката все едно е молив. Забийте иглата в захванатата кожа под ъгъл приблизително 45°.

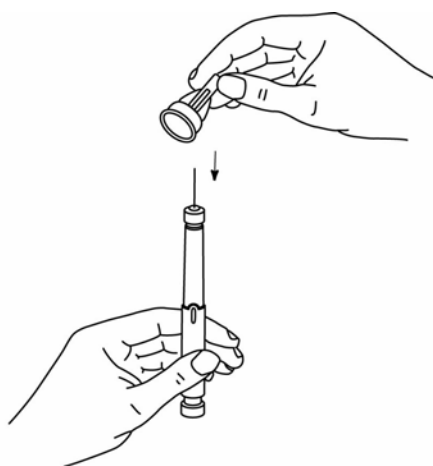
След това натиснете бутона до край (вж. Диаграма P).



Диаграма P

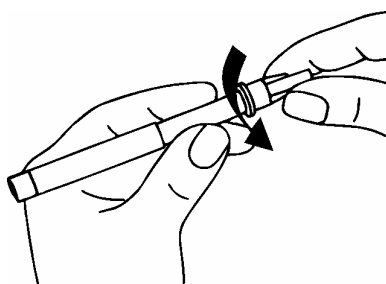
Задържайки бутона натиснат, оставете иглата забита в продължение на няколко секунди, за да може инжекционният разтвор Viraferon да се разнесе под кожата, след това я извадете.

Внимателно поставете външната капачка на иглата (вж. Диаграма Q).

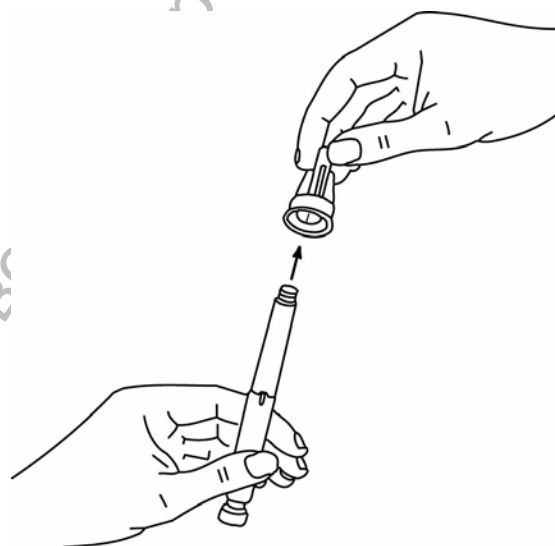


Диаграма Q

Развийте докрай инжекционната игла, като я въртите в посока, обратна на часовниковата стрелка, както е показано на Диаграма R. След това внимателно я отделете от писалката и я изхвърлете, без да сваляте външната капачка на иглата (вж. Диаграма S).

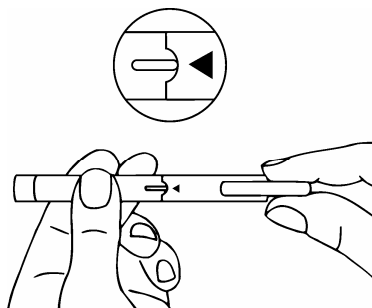


Диаграма R



Диаграма S

Поставете капачката на писалката с триъгълничето срещу дозовия индикатор, както е показано на Диаграма T. След това върнете писалката в хладилника.



Диаграма T

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Viraferon 30 милиона IU инжекционен разтвор в многодозова писалка Interferon alfa-2b (интерферон алфа-2b)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Viraferon и за какво се използва
2. Преди да използвате Viraferon
3. Как да използвате Viraferon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Viraferon
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА VIRAFERON И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Viraferon (интерферон алфа-2b) променя имунния отговор така, че организъмът да може да се бори по-ефикасно с инфекциозните и някои тежки заболявания. При възрастни пациенти Viraferon се използва за лечение на хроничен хепатит В и хроничен хепатит С, които представляват вирусни инфекции, засягащи черния дроб.

При деца и юноши на възраст над 3 години с хроничен хепатит С, които преди това не са били лекувани, Viraferon се прилага в комбинация с рибавирин.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ VIRAFERON

Не използвайте Viraferon

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към интерферон или към някоя от останалите съставки на Viraferon.
- ако имате тежко сърдечно заболяване.
- ако чернодробната или бъбречната Ви функция е нарушена.
- ако имате напреднало или декомпенсирано (неовладяно) чернодробно заболяване.
- ако имате хепатит и наскоро сте лекувани с лекарства, които подтискат имунната система (с изключение на краткотрайно лечение с медикаменти от групата на кортикостероидите).
- ако някога сте получавали гърчове (конвулсии).
- ако имате автоимунно заболяване или Ви е трансплантиран орган и приемате лекарства, които подтискат имунната система (имунната система помага за защитата на организма от причинители на инфекции).
- ако имате заболяване на щитовидната жлеза, което не е добре овладяно.

Деца и юноши:

- ако сте имали сериозно нервно или психично заболяване като например депресия, или
- ако сте мислили за самоубийство.

Обърнете специално внимание при употребата на Viraferon

- ако сте бременна или възнамерявате да забременеете (вж. Бременност).

- ако имате сериозно нервно или психично заболяване. Приложението на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказано (вж. „Не използвайте Viraferon“)
- ако някога сте страдали от депресия или развиете симптоми на депресия (напр. чувство на тъга, обезвереност и т.н.) по време на лечението с Viraferon (вж. раздел 4).
- ако имате псориазис, по време на лечението с Viraferon той може да се влоши.
- по време на лечението с Viraferon рискът от инфекциозни заболявания може да е повишен. Ако смятате, че се разболявате, свържете се с лекаря си.
- ако при Вас се развият симптоми като при настинка или друга инфекция на дихателните пътища като например повишена температура, кашлица или задух, кажете това на лекаря си.
- ако забележите необичайна склонност към кървене или образуване на синини, веднага съобщете това на лекаря си.
- ако при Вас се развият симптоми на тежка алергична реакция (като задух, хриптене, обриви) докато се лекувате с този медикамент, незабавно потърсете медицинска помощ.
- ако Ви лекуват за HIV-инфекция, моля прочетете **Употреба на други лекарства.**
- ако Ви е присаден орган – бъбрек или черен дроб, интерферонът може да повиши риска от отхвърляне. Трябва да обсъдите това с лекаря си.

При пациенти, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, има съобщения за проблеми от страна на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. В допълнение пресъхването на устата може да допринесе за увреждането на зъбите и лигавицата на устата по време на продължителното лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин. Трябва да миете зъбите си два пъти дневно и редовно да си правите стоматологичен преглед. Освен това някои пациенти може да имат повръщане. При подобна реакция е необходимо да изплакнете добре устата си след повръщане.

По време на едногодишния курс на лечение много от децата не нарастват или не наддават на тегло с очакваните темпове. През първите 6 месеца след лечението обаче тази тенденция постепенно изчезва, макар че през първата година след края на лечението някои деца не възстановяват предишния си темп на растеж.

Ако сте преживяли инфаркт или имате друго сърдечно заболяване, съобщете това на лекаря си; също и ако някога сте имали проблеми с дишането или пневмония, проблеми с кръвосъсирването, чернодробно заболяване, заболяване на щитовидната жлеза, диабет, високо или ниско кръвно налягане.

Съобщете на лекаря си, ако някога са Ви лекували за депресия или друго психично заболяване; ако сте страдал от объркване или загуба на съзнание, ако сте мислили за самоубийство или сте правили опит за самоубийство.

Ако приемате китайското билково лекарство Шосайкото, непременно кажете това на лекаря си.

Употреба на други лекарства

Действието на Viraferon се подсилва взаимно с действието на лекарства, които подтискат функциите на нервната Ви система и могат да причинят сънливост. Обсъдете с лекаря или фармацевта си дали можете да приемате алкохол, сънотворни, успокоителни или силни обезболяващи лекарства.

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате теофилин или аминофилин за лечение на астма, както и за всички други лекарства, които приемате или наскоро сте приемали, включително и такива, отпускани без рецепта, понеже може да се налага дозировката на някои от тях да бъде коригирана по време на лечението с Viraferon.

Пациенти, инфектирани и с HIV: Високоактивната антиретровирусна терапия (HAART), която представлява лечение за инфекцията с HIV, може да причини развитие на лактацидоза и влошаване на чернодробната функция. Ако Вие сте на HAART, добавянето на Viraferon и

рибавирин може да повиши риска от развитие на лактацидоза или чернодробна недостатъчност. Вашият лекар ще Ви следи за белези и симптоми на тези състояния (моля, също така прочетете Листовката за пациента на рибавирин). В допълнение при пациентите, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, както и със зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия (понижен брой на червените кръвни клетки).

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Употреба на Viraferon с храни и напитки

По време на лечението с Viraferon Вашият лекар може да ви каже да пиете повече течности, за да се намали опасността от понижаване на кръвното Ви налягане.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. При проучвания при бременни животни са наблюдавани случаи на аборт, предизвикани от приложението на интерферон. Въздействието му върху бременността при хора обаче не е известно.

Ако Ви е предписано лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, рибавиринът може да увреди плода и затова както мъжете, така и жените, които приемат рибавирин, трябва да взимат предпазни мерки.

- ако Вие сте **момиче** или **жена** в детеродна възраст, лечението може да започне само след получаване на отрицателен резултат от тест за бременност, като по време на лечението и в продължение на четири месеца след края на лечението всеки месец трябва да си правите тест за бременност, който да е отрицателен. Вие и Вашият партньор трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и четири месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

- ако Вие сте **мъж** и приемате рибавирин, при сексуален контакт с бременна жена задължително трябва да използвате презерватив. По този начин ще се намали опасността от контакт на женския организъм с рибавирин. Ако партньорката Ви не е бременна, но е в детеродна възраст, по време на лечението Ви и в продължение на седем месеца след края му тя трябва всеки месец да си прави тест за бременност. Можете да обсъдите това с лекаря си. Ако сте мъж, както Вие, така и партньорката Ви, трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и в продължение на седем месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

Не е известно дали този препарат преминава в майчиното мляко. Поради това, ако сте на лечение с Viraferon, не трябва да кърмите. Ако сте на комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин, прочетете съответния раздел в листовката на рибавирин.

Шофиране и работа с машини

Ако се почувствате сънени, отпаднали или объркани в резултат на приложението на това лекарство, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ VIRAFERON

Вашият лекар Ви е предписал Viraferon за лечение на Вашето заболяване; не преотстъпвайте това лекарство на никой друг.

Вашият лекар е определил точната доза Viraferon, която трябва да Ви се прилага, в зависимост от индивидуалните Ви нужди. Дозировката е различна за различните заболявания.

Ако сам/сама си инжектирате Viraferon, трябва да се уверите, че опаковките, които сте получили, съдържат предписаната Ви доза. Ако трябва да си инжектирате Viraferon три пъти седмично, най-добре е да го правите през ден.

По-долу са дадени обичайните начални дози при всяко заболяване; все пак, индивидуализираните дози могат да са различни и лекарят Ви може да реши да промени дозировката Ви според Вашите специфични нужди:

Хроничен хепатит В: 5 до 10 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Хроничен хепатит С: *Възрастни* - 3 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) самостоятелно или в комбинация с рибавирин. *Деца над 3 години и юноши* - 3 милиона IU/m² 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) в комбинация с рибавирин (моля, прочетете листовката за пациента на рибавирин).

Вашият лекар може да ви предпише различна доза Viraferon самостоятелно или в комбинация с други лекарства (напр. рибавирин). Ако Ви предпишат Viraferon в комбинация с друго лекарство, моля, прочетете и неговата Листовка за пациента. Вашият лекар ще определи точната дозировка и схема в зависимост от Вашите нужди. Ако имате впечатлението, че ефектът на Viraferon е твърде силен или твърде слаб, обсъдете това с лекаря си или фармацевта си.

Подкожно приложение:

Viraferon обикновено се прилага подкожно. Това означава, че с помощта на къса игла Viraferon се инжектира в мастната тъкан под кожата. Ако си инжектирате лекарството сами, Вие ще бъдете инструктирани как да си пригответе разтвора и как да си го инжектирате. В тази листовка са дадени подробни указания за подкожното инжектиране (вж. КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ VIRAFERON в края на листовката).

Във всеки ден от определената схема се инжектира една доза Viraferon. Viraferon се инжектира три пъти седмично, през ден, например в понеделник, сряда и петък. Интерферонът може да причини необичайна отпадналост; ако си инжектирате лекарството сами или го инжектирате на дете, инжектирайте го преди лягане.

Прилагайте Viraferon точно така, както Ви е предписан от Вашия лекар. Не превишавайте препоръчаната доза и прилагайте Viraferon точно толкова време, за колкото Ви е предписан.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Viraferon

Незабавно се свържете с лекаря си.

Ако сте пропуснали да използвате Viraferon

Ако сам си инжектирате Viraferon или го инжектирате на дете, което е на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, инжектирайте препоръчаната Ви доза възможно най-рано след установяване на пропуска, след което продължете лечението както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако трябва да си прилагате това лекарство ежедневно и случайно сте пропуснали цял ден, на следващия ден продължете лечението както обикновено. Ако е необходимо, свържете се с лекаря или фармацевта си.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Viraferon може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Макар че не всички тези нежелани реакции ще се развият, ако някоя от тях се прояви, тя може да налага медицинска помощ.

По време на самостоятелно лечение с Viraferon или в комбинация с рибавирин при някои хора се развива депресия, като дори могат да станат склонни към самоубийство или да станат агресивни (понякога към други хора). Някои пациенти дори извършват самоубийство. Ако забележите, че развивате депресия, мислите си за самоубийство или пък поведението Ви се е променило, спешно потърсете медицинска помощ. Може да помолите член на семейството Ви или Ваш близък приятел да следи за промяна в поведението Ви или развитие на депресия.

Приложение при деца: Децата са особено склонни към развитие на депресия по време на лечението с Viraferon и рибавирин. Ако забележите, че детето Ви има необичайно поведение, че се чувства потиснато или се опитва да нарани себе си или други хора, незабавно се свържете с Вашия лекар или потърсете спешна медицинска помощ.

Ако се развие някоя от следните нежелани реакции, прекратете приложението на Viraferon и незабавно се свържете с лекаря си или отидете в спешното отделение на най-близката болница:

- Оток на дланите, ходилата, глезените, лицето, устните, устата или гърлото, предизвикващ затруднено преглъщане или дишане; поява на обриви; загуба на съзнание.

Това са сериозни нежелани реакции. Ако се развият, това може да се дължи на тежка алергична реакция към Viraferon. Може да налагат спешна медицинска помощ или постъпване в болница. Тези сериозни нежелани реакции са много редки.

Незабавно се свържете с лекаря си, ако се прояви някоя от следните нежелани реакции:

- Болка в гърдите или упорита и силна кашлица; неравномерна или ускорена сърдечна дейност; задух, объркване, отслабено внимание, изтръпване или „мравучкане” или болка в ръцете или стъпалата; гърчове (конвулсии); безсъние, затруднен мисловен процес или концентрация; нарушено съзнание; самоубийствени мисли, опит за самоубийство, промяна на поведението или агресивно поведение (понякога спрямо други хора), халюцинации; силна болка в корема, черни или подобни на катран изпражнения; кръв в изпражненията или урината; силно кръвотечение от носа; „восъчна” бледост, повишаване на кръвната захар, повишаване на температурата или втрисане, появило се няколко седмици след началото на лечението, болка в гърба или хълбоците, затруднено уриниране, поява на проблеми с очите, зрението или слуха, загуба на слуха, силно или болезнено зачервяване или разраняване на кожата или на лигавиците.

Това може да са белези на сериозни нежелани реакции, налагащи спешна медицинска помощ. Вашият лекар ще изследва кръвта Ви, за да провери дали белите Ви кръвни клетки (клетки, които се борят срещу причинителите на инфекции), червените Ви кръвни клетки (съдържащи желязо клетки, които пренасят кислород) и тромбоцитите Ви (клетки, участващи в процеса на кръвосъсирване), както и други лабораторни показатели, са в приемливи граници.

В началото на лечението с Viraferon може да имате грипоподобни симптоми, отпадналост, главоболие, болки в мускулите, болки в ставите, тръпки, втрисане. Ако тези симптоми се проявят, лекарят Ви може да Ви препоръча да пиете парацетамол.

Другите нежелани реакции включват:

Нежелани реакции, за които има много чести съобщения (при поне 1 от всеки 10 пациенти): болка, подуване, зачервяване или увреждане на кожата на мястото на инжектиране, опадане на косата, замаяване, промяна на апетита, болка в корема, диария, гадене (повдигане), вирусни инфекции, чувство на потиснатост, емоционална лабилност, безсъние, тревожност, възпаление на гърлото и болка при гълтане, умора, тръпки/втрисане, повишена температура, грипоподобни симптоми, общо чувство за дискомфорт, главоболие, отслабване на тегло, повръщане, раздразнителност, слабост, лесна промяна на настроението, кашлица (понякога упорита), задух, сърбеж, суха кожа, обриви, внезапна и силна болка в мускулите, болки в ставите, мускулно-скелетни болки, промяна в стойностите на лабораторните показатели, включително и

намален брой на белите кръвни клетки. При някои деца се наблюдава забавяне на темпа на растеж (на ръст и на тегло).

Нежелани реакции, за които има чести съобщения (при поне 1 от всеки 100 пациенти, но по-малко от 1 на всеки 10):

жажда, обезводняване, повишено кръвно налягане, мигрена, подуване на лимфните възли („жлези“), внезапно зачервяване на лицето, нарушена менструация, понижено либидо, проблеми от страна на влагалището, болки в млечните жлези, болки в тестисите, проблеми с щитовидната жлеза, зачервяване на венците, сухота в устата, зачервяване и болки в устата и езика, болки в зъбите, проблеми със зъбите, херпес симплекс, промяна на вкуса, „разстроен“ стомах, диспепсия (парене зад гръдната кост), запек, увеличаване на черния дроб (проблеми с черния дроб, понякога сериозни), кашави изпражнения, нощно напикаване при деца, възпаление на синусите, бронхит, болка в очите, проблеми със слъзните канали, конюнктивит (зачервяване на очите), тревожност, съненост, ходене на сън, проблеми с поведението, нервност, запушен нос или хрема, кихане, учестено дишане, побледняване на кожата, синини, особено чувствителни на студ пръсти на ръцете и краката, проблеми с кожата или ноктите, псориазис (ново появил се или влошаване на съществуващ), засилено потене, учестено уриниране, треперене, понижена чувствителност на допир, артрити.

Нежелани реакции, за които има редки съобщения (при поне 1 от всеки 10 000 пациенти, но по-малко от 1 на всеки 1 000):

пневмонии

Нежелани реакции, за които има много редки съобщения (при по-малко от 1 на всеки 10 000):

понижаване на кръвното налягане, отичане на лицето, диабет, крампи на мускулите на краката, болка в гърба, проблеми с бъбреците, увреждане на нерви, кървене от венците, апластична анемия. Има съобщения и за аплазия на еритроцитния ред – състояние, при което спира или намалява образуването на червени кръвни клетки. Това води до развитие на тежка анемия, като симптомите са необичайна отпадналост и липса на енергия.

Има много редки съобщения за развитие на саркоидоза (болест, характеризираща се с повишена температура, загуба на тегло, болки и подуване на ставите, проблеми с кожата и подуване на лимфни възли). Много рядко е наблюдавана загуба на съзнание, предимно при пациенти в напреднала възраст, лекувани с високи дози. Има съобщения и за инсулти (мозъчен удар). Ако при вас се проявят някои от тези симптоми, веднага се свържете с лекаря си.

Има съобщения за нарушения на зъбите и периодонциума (засягане на венците), промяна в психическото състояние, загуба на съзнание, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария (копривна треска), ангиоедем (подуване на дланите, стъпалата, глезените, лицето, устните или гърлото, което може да причини затруднения при преглъщане или дишане), бронхоспазм и анафилаксия (тежка алергична реакция, която засяга цялото тяло), но честотата на тези нежелани реакции не е известна.

Освен това при употреба на Viraferon има съобщения за развитие на синдрома на Фокт-Коянаги-Харада (автоимунно възпалително заболяване, което засяга очите, кожата, тъпанчевата мембрана, мозъчните обвивки и обвивките на гръбначния мозък).

При някои пациенти могат да се развият и други, неописани в тази листовка нежелани реакции. Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ VIRAFERON

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Всяка писалка е предвидена за максимум 4-седмична употреба, след което трябва да се изхвърли. С оглед случайни забавяния при връщането на писалката в хладилника, през този 4-седмичен период е допустим максимален престой от 48 часа (две денонощия) при температура до 25°C.

В зависимост от Вашата доза, в опаковката може да останат излишни игли и марли. Моля, изхвърлете ги според изискванията и така, че да не представляват опасност.

Не използвайте Viraferon след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка.

Не използвайте Viraferon, ако забележите промяна във външния му вид.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Viraferon

- Активното вещество е рекомбинантен интерферон алфа-2b, 30 милиона IU в писалка.
- Другите съставки са динатриевия фосфат, безводен, натриев дихидроген фосфат монохидрат, натриев едетат, натриев хлорид, m-крезол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда Viraferon и какво съдържа опаковката

Viraferon се доставя като инжекционен разтвор.

Бистрият и безцветен разтвор се намира в стъклен патрон.

Писалката е предназначена за инжектиране на съдържащите се в нея 30 милиона IU на отделни дози от 2,5 до 10 милиона IU. С писалката могат да се инжектират до 12 дози от 2,5 милиона IU в рамките на максимум 4 седмици.

Viraferon се доставя в три вида опаковки:

Viraferon, 30 милиона IU в многодозова писалка, инжекционен разтвор:

- Опаковки от 1 писалка, 12 инжекционни игли и 12 марли за почистване
- Опаковки от 2 писалки, 24 инжекционни игли и 24 марли за почистване
- Опаковки от 8 писалки, 96 инжекционни игли и 96 марли за почистване

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Белгия

Производител:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Белгия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3

Magyarország

Alkotás u. 53.

BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Дата на последно одобрение на листовката

Ποдробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата EMEA <http://www.emea.europa.eu/>

КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ VIRAFERON

В дадените по-долу указания е обяснено как сами да си инжектирате Viraferon. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или неговият/неговата медицинска сестра ще ви обясни как сами да си инжектирате Viraferon. Не се опитвайте да си инжектирате лекарството сами, ако не сте сигурни, че разбирате напълно процедурата и какво е необходимо за нея.

Подготовка

Преди да започнете, подгответе всичко необходимо:

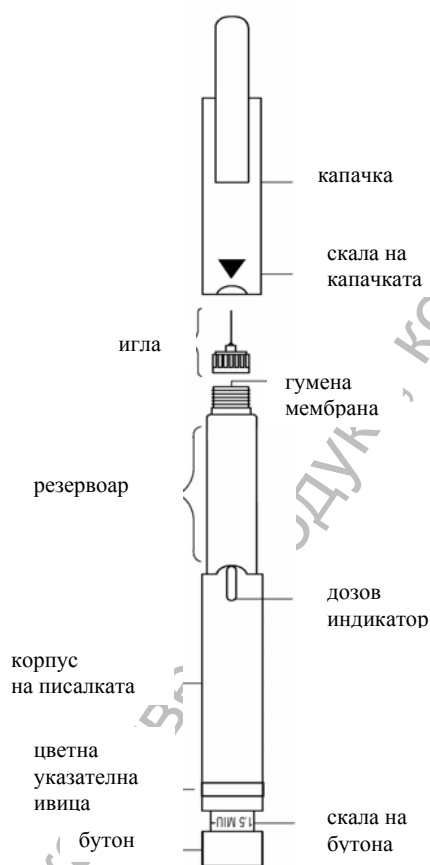
- многодозовата писалка the Viraferon;
- игла за подкожно инжектиране (налична в опаковката);
- марля за почистване.

Измийте добре ръцете си. Използвайте инжекционната игла, която се намира в опаковката, само за инжектиране на Viraferon. За всяка доза използвайте нова игла. Проверете дали разтворът, който ще си инжектирате, е загрял до стайна температура.

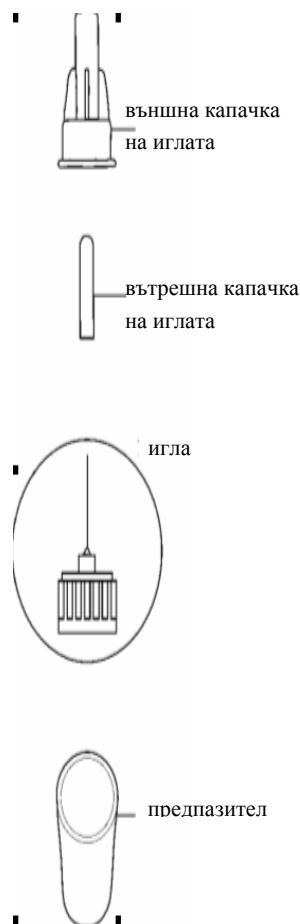
На диаграми А и В са показани различните части на писалката и инжекционната игла.

По-важните части са:

- Скалата на бутона показва за каква доза е настроена писалката.
- Когато писалката е обърната с капачката нагоре, синята указателна ивица и бутонът са в долната част.
- Писалката може да бъде затворена само тогава, когато триъгълничето на капачката застане срещу дозовия индикатор.



Диаграма А



Диаграма В

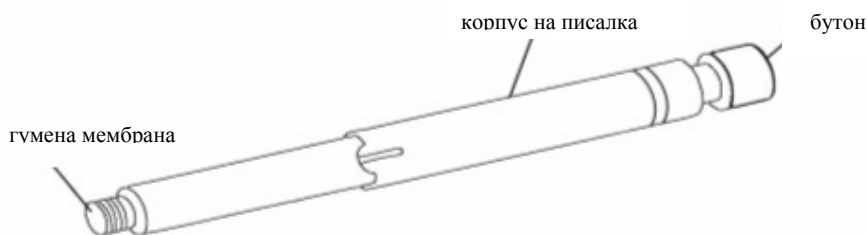
Нагласяне на необходимата доза Viraferon

Извадете писалката от хладилника около половин час преди да си инжектирате дозата, така че инжекционният разтвор в писалката да може да се затопли до стайна температура.

Когато сте готови да си инжектирате лекарството, подгответе писалката по следния начин:

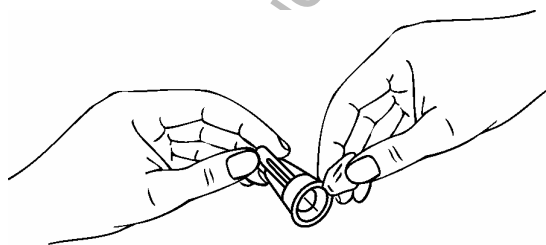
Проверете дали инжекционният разтвор Viraferon е бистър и безцветен. Ако не е бистър и еднороден, или ако в него има неразтворени частици, не го използвайте.

Издърпайте капачката и дезинфекцирайте гумената мембрана (вж. Диаграма С) с една от марлите за почистване



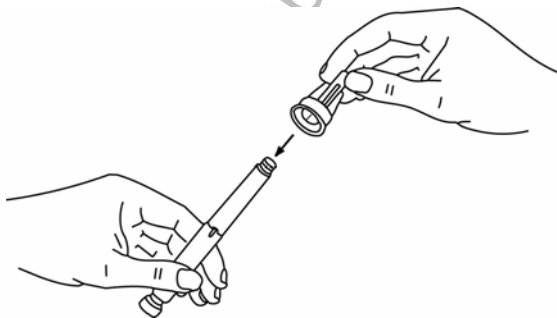
Диаграма С

Махнете предпазителя на инжекционната игла. Забележете, че при махането на предпазителя се открива задната част на инжекционната игла (вж. Диаграма D).

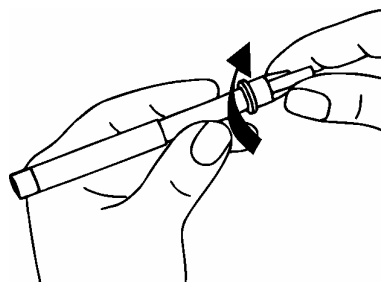


Диаграма D

С плавно повишаване на натиска поставете инжекционната игла на писалката така, както е показано на Диаграма Е (Забележете, че задната част на инжекционната игла пробива гумената мембрана, която Вие преди това сте дезинфекцирали). Завийте иглата по посока на часовниковата стрелка (вж. диаграма F).

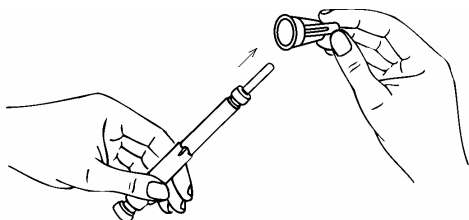


Диаграма Е

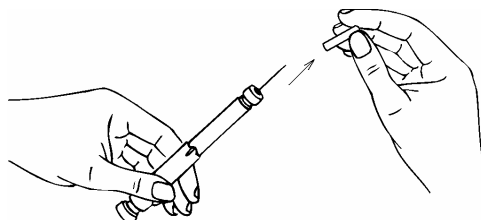


Диаграма F

Първо издърпайте външната капачка на иглата (Диаграма G). След това внимателно издърпайте вътрешната капачка на иглата, като имате предвид че с това ще откриете иглата (Диаграма H). Запазете външната капачка на иглата за по-късно.



Диаграма G



Диаграма H

Писалката вече е готова за употреба. Понеже в иглата и резервоара може да има малко количество въздух, следващата стъпка е да се махнат въздушните мехурчета. Това се нарича „обезвъздушаване“.

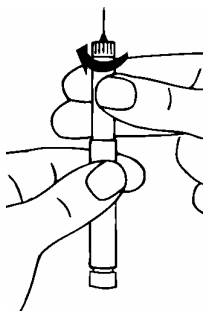
Задръжте многодозовата писалка с Viraferon инжекционен разтвор със сочеща нагоре игла.

Почукайте резервоара с пръст, така че, ако има въздушни мехурчета, те да се издигнат към горната част на резервоара, под иглата (Диаграма I).



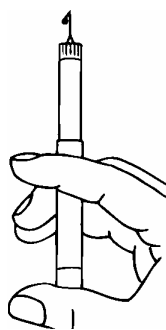
Диаграма I

Хванете писалката за корпуса и завъртете резервоара в посоката на стрелката на Диаграма J (обратно на часовниковата стрелка), докато усетите щракване.



Диаграма J

Като държите писалката насочена нагоре, натиснете бутона докрай и следете дали на върха на иглата ще се появи капка инжекционен разтвор Viraferon (капката на върха на иглата е показана на Диаграма K).

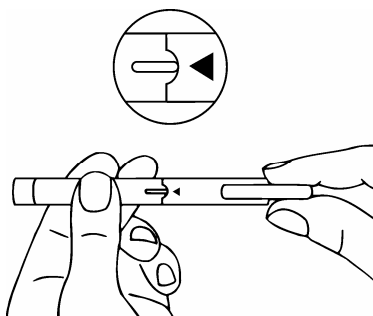


Диаграма К

Ако не се появи капка, използвайте друга писалка, а дефектната писалка върнете.

Бележка: в писалката може да е останал малко въздух, но това не е важно, понеже сте обезвъздушили инжекционната игла и приложената доза ще е точна.

Върнете капачката на многодозовата писалка с инжекционен разтвор Viraferon, като „триъгълничето“ сочи дозовия индикатор, както е показано на Диаграма L.



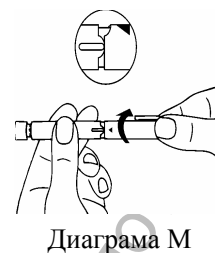
Диаграма L

Сега писалката е готова за определяне на дозата. За следващата стъпка хванете писалката в средата на корпуса. Това ще позволи бутонът да се движи свободно и дозата ще може да се нагласи точно.

За да нагласите необходимата доза, с едната си ръка хванете писалката за корпуса и я задръжте в хоризонтално положение. С другата си ръка завъртете капачката по посока на часовниковата стрелка, както е показано със стрелка на Диаграма М. Ще забележите, че бутонът се надига и се вижда нагласената доза. За да нагласите необходимата доза, завъртете капачката толкова пъти, колкото е необходимо:

Брой „обороти“ и „щраквания“	Съответстваща доза (милиони IU) при използване на многодозова писалка с 30 милиона IU инжекционен разтвор Viraferon

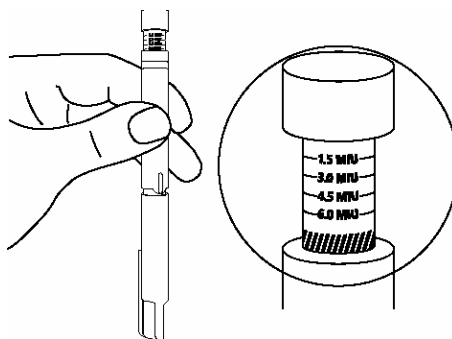
1 пълен оборот (5 щраквания)	2,5
6 щраквания	3
7 щраквания	3,5
8 щраквания	4
9 щраквания	4,5
2 пълни оборота (10 щраквания)	5
11 щраквания	5,5
12 щраквания	6
13 щраквания	6,5
14 щраквания	7
3 пълни оборота (15 щраквания)	7,5
16 щраквания	8
17 щраквания	8,5
18 щраквания	9
19 щраквания	9,5
4 пълни оборота (20 щраквания)*	10



*4 пълни оборота съответстват на максималната доза, която може да бъде приложена при едно инжектиране.

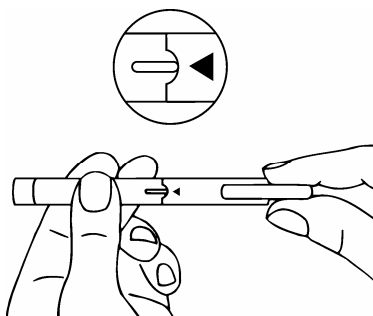
Писалката е предвидена за инжектиране на съдържащите се в нея 30 милиона IU на отделни дози от 2,5 до 10 милиона IU. С писалката могат да се инжектират най-много 12 дози от 2,5 милиона IU в рамките на не повече от 4 седмици.

На скалата на бутона се вижда нагласената доза (вж. Диаграма N). За дози, за чието нагласяне са необходими един или няколко пълни оборота, скалата на бутона трябва да показва точно желаната доза. За дози, за чието нагласяне е необходим непълен оборот, скалата на бутона трябва да се вижда между две дози, които се нагласят с пълен оборот. Проверете дали сте нагласили правилно дозата.



Диаграма N

След всеки пълен оборот проверете дали триъгълничето сочи индикатора на дозата (вж. Диаграма O). Ако не сте нагласили дозата правилно, просто върнете капачката (обратно на часовниковата стрелка), докато бутонът не потъне напълно, след което отново започнете процедурата по нагласянето на дозата. След като нагласите желаната доза, можете да си направите инжекцията.



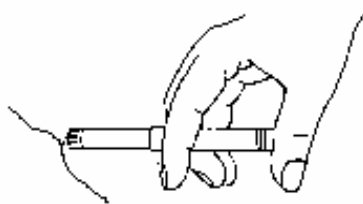
Диаграма O

Инжектиране

Изберете мястото за инжектиране. Най-добре е да се инжектира на места, където между кожата и подлежащите мускули има слой мастна тъкан: бедрото, външната част на мишницата (ако си инжектирате лекарството на това място, може да имате нужда от помощ), корема (с изключение на пъпа и талията). Ако сте изключително слаб/слаба, правете си инжекциите само на бедрото или външната повърхност на мишницата. Всеки път сменяйте мястото на инжектиране.

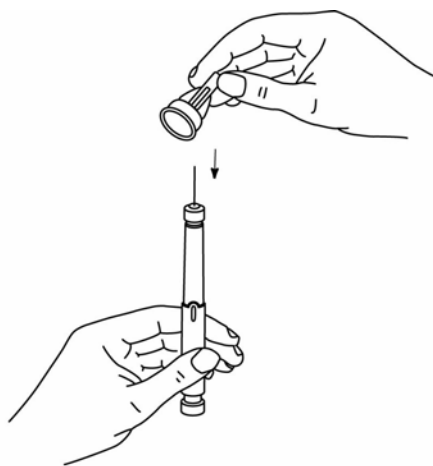
Почистете и дезинфекцирайте кожата около мястото, на което ще правите инжекцията. Изчакайте да изсъхне. С едната ръка захванете кожна гънка. С другата ръка хванете писалката все едно е молив. Забийте иглата в захванатата кожа под ъгъл приблизително 45°.

След това натиснете бутона до край (вж. Диаграма P).



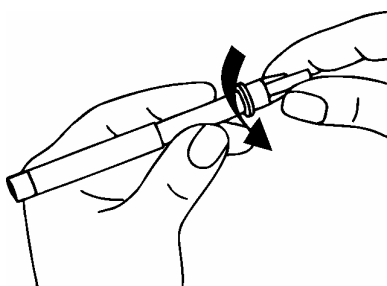
Задържайки бутона натиснат, оставете иглата забита в продължение на няколко секунди, за да може инжекционният разтвор Viraferon да се разнесе под кожата, след това я извадете.

Внимателно поставете външната капачка на иглата (вж. Диаграма Q).

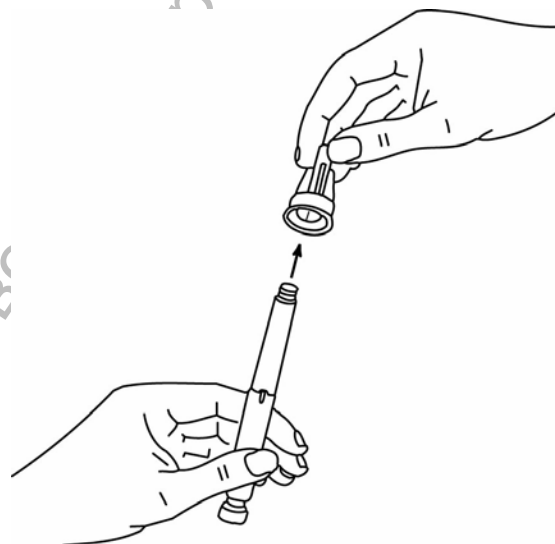


Диаграма Q

Развийте докрай инжекционната игла, като я въртите в посока, обратна на часовниковата стрелка, както е показано на Диаграма R. След това внимателно я отделете от писалката и я изхвърлете, без да сваляте външната капачка на иглата (вж. Диаграма S).

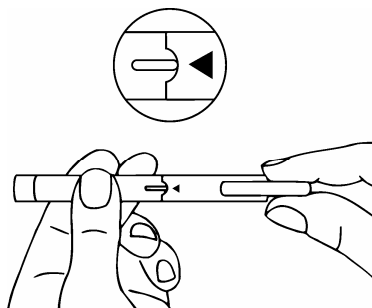


Диаграма R



Диаграма S

Поставете капачката на писалката с триъгълничето срещу дозовия индикатор, както е показано на Диаграма T. След това върнете писалката в хладилника.



Диаграма T

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Viraferon 60 милиона IU инжекционен разтвор в многодозова писалка Interferon alfa-2b (интерферон алфа-2b)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Viraferon и за какво се използва
2. Преди да използвате Viraferon
3. Как да използвате Viraferon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Viraferon
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА VIRAFERON И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Viraferon (интерферон алфа-2b) променя имунния отговор така, че организъмът да може да се бори по-ефикасно с инфекциозните и някои тежки заболявания. При възрастни пациенти Viraferon се използва за лечение на хроничен хепатит В и хроничен хепатит С, които представляват вирусни инфекции, засягащи черния дроб.

При деца и юноши на възраст над 3 години с хроничен хепатит С, които преди това не са били лекувани, Viraferon се прилага в комбинация с рибавирин.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ VIRAFERON

Не използвайте Viraferon

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към интерферон или към някоя от останалите съставки на Viraferon.
- ако имате тежко сърдечно заболяване.
- ако чернодробната или бъбречната Ви функция е нарушена.
- ако имате напреднало или декомпенсирано (неовладяно) чернодробно заболяване.
- ако имате хепатит и наскоро сте лекувани с лекарства, които подтискат имунната система (с изключение на краткотрайно лечение с медикаменти от групата на кортикостероидите).
- ако някога сте получавали гърчове (конвулсии).
- ако имате автоимунно заболяване или Ви е трансплантиран орган и приемате лекарства, които подтискат имунната система (имунната система помага за защитата на организма от причинители на инфекции).
- ако имате заболяване на щитовидната жлеза, което не е добре овладяно.

Деца и юноши:

- ако сте имали сериозно нервно или психично заболяване като например депресия, или
- ако сте мислили за самоубийство.

Обърнете специално внимание при употребата на Viraferon

- ако сте бременна или възнамерявате да забременеете (вж. Бременност).

- ако имате сериозно нервно или психично заболяване. Приложението на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказано (вж. „Не използвайте Viraferon“)
- ако някога сте страдали от депресия или развиете симптоми на депресия (напр. чувство на тъга, обезвереност и т.н.) по време на лечението с Viraferon (вж. раздел 4).
- ако имате псориазис, по време на лечението с Viraferon той може да се влоши.
- по време на лечението с Viraferon рискът от инфекциозни заболявания може да е повишен. Ако смятате, че се разболявате, свържете се с лекаря си.
- ако при Вас се развият симптоми като при настинка или друга инфекция на дихателните пътища като например повишена температура, кашлица или задух, кажете това на лекаря си.
- ако забележите необичайна склонност към кървене или образуване на синини, веднага съобщете това на лекаря си.
- ако при Вас се развият симптоми на тежка алергична реакция (като задух, хриптене, обриви) докато се лекувате с този медикамент, незабавно потърсете медицинска помощ.
- ако Ви лекуват за HIV-инфекция, моля прочетете **Употреба на други лекарства.**
- ако Ви е присаден орган – бъбрек или черен дроб, интерферонът може да повиши риска от отхвърляне. Трябва да обсъдите това с лекаря си.

При пациенти, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, има съобщения за проблеми от страна на зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. В допълнение пресъхването на устата може да допринесе за увреждането на зъбите и лигавицата на устата по време на продължителното лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин. Трябва да миете зъбите си два пъти дневно и редовно да си правите стоматологичен преглед. Освен това някои пациенти може да имат повръщане. При подобна реакция е необходимо да изплакнете добре устата си след повръщане.

По време на едногодишния курс на лечение много от децата не нарастват или не наддават на тегло с очакваните темпове. През първите 6 месеца след лечението обаче тази тенденция постепенно изчезва, макар че през първата година след края на лечението някои деца не възстановяват предишния си темп на растеж.

Ако сте преживяли инфаркт или имате друго сърдечно заболяване, съобщете това на лекаря си; също и ако някога сте имали проблеми с дишането или пневмония, проблеми с кръвосъсирването, чернодробно заболяване, заболяване на щитовидната жлеза, диабет, високо или ниско кръвно налягане.

Съобщете на лекаря си, ако някога са Ви лекували за депресия или друго психично заболяване; ако сте страдал от объркване или загуба на съзнание, ако сте мислили за самоубийство или сте правили опит за самоубийство.

Ако приемате китайското билково лекарство Шосайкото, непременно кажете това на лекаря си.

Употреба на други лекарства

Действието на Viraferon се подсилва взаимно с действието на лекарства, които подтискат функциите на нервната Ви система и могат да причинят сънливост. Обсъдете с лекаря или фармацевта си дали можете да приемате алкохол, сънотворни, успокоителни или силни обезболяващи лекарства.

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате теофилин или аминофилин за лечение на астма, както и за всички други лекарства, които приемате или наскоро сте приемали, включително и такива, отпускани без рецепта, понеже може да се налага дозировката на някои от тях да бъде коригирана по време на лечението с Viraferon.

Пациенти, инфектирани и с HIV: Високоактивната антиретровирусна терапия (HAART), която представлява лечение за инфекцията с HIV, може да причини развитие на лактацидоза и влошаване на чернодробната функция. Ако Вие сте на HAART, добавянето на Viraferon и

рибавирин може да повиши риска от развитие на лактацидоза или чернодробна недостатъчност. Вашият лекар ще Ви следи за белези и симптоми на тези състояния (моля, също така прочетете Листовката за пациента на рибавирин). В допълнение при пациентите, лекувани с Viraferon в комбинация с рибавирин, както и със зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия (понижен брой на червените кръвни клетки).

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Употреба на Viraferon с храни и напитки

По време на лечението с Viraferon Вашият лекар може да ви каже да пиете повече течности, за да се намали опасността от понижаване на кръвното Ви налягане.

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. При проучвания при бременни животни са наблюдавани случаи на аборт, предизвикани от приложението на интерферон. Въздействието му върху бременността при хора обаче не е известно.

Ако Ви е предписано лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, рибавиринът може да увреди плода и затова както мъжете, така и жените, които приемат рибавирин, трябва да взимат предпазни мерки.

- ако Вие сте **момиче** или **жена** в детеродна възраст, лечението може да започне само след получаване на отрицателен резултат от тест за бременност, като по време на лечението и в продължение на четири месеца след края на лечението всеки месец трябва да си правите тест за бременност, който да е отрицателен. Вие и Вашият партньор трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и четири месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

- ако Вие сте **мъж** и приемате рибавирин, при сексуален контакт с бременна жена задължително трябва да използвате презерватив. По този начин ще се намали опасността от контакт на женския организъм с рибавирин. Ако партньорката Ви не е бременна, но е в детеродна възраст, по време на лечението Ви и в продължение на седем месеца след края му тя трябва всеки месец да си прави тест за бременност. Можете да обсъдите това с лекаря си. Ако сте мъж, както Вие, така и партньорката Ви, трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и в продължение на седем месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

Не е известно дали този препарат преминава в майчиното мляко. Поради това, ако сте на лечение с Viraferon, не трябва да кърмите. Ако сте на комбинирано лечение с Viraferon и рибавирин, прочетете съответния раздел в листовката на рибавирин.

Шофиране и работа с машини

Ако се почувствате сънени, отпаднали или объркани в резултат на приложението на това лекарство, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ VIRAFERON

Вашият лекар Ви е предписал Viraferon за лечение на Вашето заболяване; не преотстъпвайте това лекарство на никой друг.

Вашият лекар е определил точната доза Viraferon, която трябва да Ви се прилага, в зависимост от индивидуалните Ви нужди. Дозировката е различна за различните заболявания.

Ако сам/сама си инжектирате Viraferon, трябва да се уверите, че опаковките, които сте получили, съдържат предписаната Ви доза. Ако трябва да си инжектирате Viraferon три пъти седмично, най-добре е да го правите през ден.

По-долу са дадени обичайните начални дози при всяко заболяване; все пак, индивидуализираните дози могат да са различни и лекарят Ви може да реши да промени дозировката Ви според Вашите специфични нужди:

Хроничен хепатит В: 5 до 10 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Хроничен хепатит С: *Възрастни* - 3 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) самостоятелно или в комбинация с рибавирин. *Деца над 3 години и юноши* - 3 милиона IU/m² 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) в комбинация с рибавирин (моля, прочетете листовката за пациента на рибавирин).

Вашият лекар може да ви предпише различна доза Viraferon самостоятелно или в комбинация с други лекарства (напр. рибавирин). Ако Ви предпишат Viraferon в комбинация с друго лекарство, моля, прочетете и неговата Листовка за пациента. Вашият лекар ще определи точната дозировка и схема в зависимост от Вашите нужди. Ако имате впечатлението, че ефектът на Viraferon е твърде силен или твърде слаб, обсъдете това с лекаря си или фармацевта си.

Подкожно приложение:

Viraferon обикновено се прилага подкожно. Това означава, че с помощта на къса игла Viraferon се инжектира в мастната тъкан под кожата. Ако си инжектирате лекарството сами, Вие ще бъдете инструктирани как да си пригответе разтвора и как да си го инжектирате. В тази листовка са дадени подробни указания за подкожното инжектиране (вж. КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ VIRAFERON в края на листовката).

Във всеки ден от определената схема се инжектира една доза Viraferon. Viraferon се инжектира три пъти седмично, през ден, например в понеделник, сряда и петък. Интерферонът може да причини необичайна отпадналост; ако си инжектирате лекарството сами или го инжектирате на дете, инжектирайте го преди лягане.

Прилагайте Viraferon точно така, както Ви е предписан от Вашия лекар. Не превишавайте препоръчаната доза и прилагайте Viraferon точно толкова време, за колкото Ви е предписан.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Viraferon

Незабавно се свържете с лекаря си.

Ако сте пропуснали да използвате Viraferon

Ако сам си инжектирате Viraferon или го инжектирате на дете, което е на лечение с Viraferon в комбинация с рибавирин, инжектирайте препоръчаната Ви доза възможно най-рано след установяване на пропуска, след което продължете лечението както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако трябва да си прилагате това лекарство ежедневно и случайно сте пропуснали цял ден, на следващия ден продължете лечението както обикновено. Ако е необходимо, свържете се с лекаря или фармацевта си.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Viraferon може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Макар че не всички тези нежелани реакции ще се развият, ако някоя от тях се прояви, тя може да налага медицинска помощ.

По време на самостоятелно лечение с Viraferon или в комбинация с рибавирин при някои хора се развива депресия, като дори могат да станат склонни към самоубийство или да станат агресивни (понякога към други хора). Някои пациенти дори извършват самоубийство. Ако забележите, че развивате депресия, мислите си за самоубийство или пък поведението Ви се е променило, спешно потърсете медицинска помощ. Може да помолите член на семейството Ви или Ваш близък приятел да следи за промяна в поведението Ви или развитие на депресия.

Приложение при деца: Децата са особено склонни към развитие на депресия по време на лечението с Viraferon и рибавирин. Ако забележите, че детето Ви има необичайно поведение, че се чувства потиснато или се опитва да нарани себе си или други хора, незабавно се свържете с Вашия лекар или потърсете спешна медицинска помощ.

Ако се развие някоя от следните нежелани реакции, прекратете приложението на Viraferon и незабавно се свържете с лекаря си или отидете в спешното отделение на най-близката болница:

- Оток на дланите, ходилата, глезените, лицето, устните, устата или гърлото, предизвикващ затруднено преглъщане или дишане; поява на обриви; загуба на съзнание.

Това са сериозни нежелани реакции. Ако се развият, това може да се дължи на тежка алергична реакция към Viraferon. Може да налагат спешна медицинска помощ или постъпване в болница. Тези сериозни нежелани реакции са много редки.

Незабавно се свържете с лекаря си, ако се прояви някоя от следните нежелани реакции:

- Болка в гърдите или упорита и силна кашлица; неравномерна или ускорена сърдечна дейност; задух, объркване, отслабено внимание, изтръпване или „мравучкане” или болка в ръцете или стъпалата; гърчове (конвулсии); безсъние, затруднен мисловен процес или концентрация; нарушено съзнание; самоубийствени мисли, опит за самоубийство, промяна на поведението или агресивно поведение (понякога спрямо други хора), халюцинации; силна болка в корема, черни или подобни на катран изпражнения; кръв в изпражненията или урината; силно кръвотечение от носа; „восъчна” бледост, повишаване на кръвната захар, повишаване на температурата или втрисане, появило се няколко седмици след началото на лечението, болка в гърба или хълбоците, затруднено уриниране, поява на проблеми с очите, зрението или слуха, загуба на слуха, силно или болезнено зачервяване или разраняване на кожата или на лигавиците.

Това може да са белези на сериозни нежелани реакции, налагащи спешна медицинска помощ. Вашият лекар ще изследва кръвта Ви, за да провери дали белите Ви кръвни клетки (клетки, които се борят срещу причинителите на инфекции), червените Ви кръвни клетки (съдържащи желязо клетки, които пренасят кислород) и тромбоцитите Ви (клетки, участващи в процеса на кръвосъсирване), както и други лабораторни показатели, са в приемливи граници.

В началото на лечението с Viraferon може да имате грипоподобни симптоми, отпадналост, главоболие, болки в мускулите, болки в ставите, тръпки, втрисане. Ако тези симптоми се проявят, лекарят Ви може да Ви препоръча да пиете парацетамол.

Другите нежелани реакции включват:

Нежелани реакции, за които има много чести съобщения (при поне 1 от всеки 10 пациенти): болка, подуване, зачервяване или увреждане на кожата на мястото на инжектиране, опадане на косата, замаяване, промяна на апетита, болка в корема, диария, гадене (повдигане), вирусни инфекции, чувство на потиснатост, емоционална лабилност, безсъние, тревожност, възпаление на гърлото и болка при гълтане, умора, тръпки/втрисане, повишена температура, грипоподобни симптоми, общо чувство за дискомфорт, главоболие, отслабване на тегло, повръщане, раздразнителност, слабост, лесна промяна на настроението, кашлица (понякога упорита), задух, сърбеж, суха кожа, обриви, внезапна и силна болка в мускулите, болки в ставите, мускулно-скелетни болки, промяна в стойностите на лабораторните показатели, включително и

намален брой на белите кръвни клетки. При някои деца се наблюдава забавяне на темпа на растеж (на ръст и на тегло).

Нежелани реакции, за които има чести съобщения (при поне 1 от всеки 100 пациенти, но по-малко от 1 на всеки 10):

жажда, обезводняване, повишено кръвно налягане, мигрена, подуване на лимфните възли („жлези“), внезапно зачервяване на лицето, нарушена менструация, понижено либидо, проблеми от страна на влагалището, болки в млечните жлези, болки в тестисите, проблеми с щитовидната жлеза, зачервяване на венците, сухота в устата, зачервяване и болки в устата и езика, болки в зъбите, проблеми със зъбите, херпес симплекс, промяна на вкуса, „разстроен“ стомах, диспепсия (парене зад гръдната кост), запек, увеличаване на черния дроб (проблеми с черния дроб, понякога сериозни), кашави изпражнения, нощно напикаване при деца, възпаление на синусите, бронхит, болка в очите, проблеми със слъзните канали, конюнктивит (зачервяване на очите), тревожност, съненост, ходене на сън, проблеми с поведението, нервност, запушен нос или хрема, кихане, учестено дишане, побледняване на кожата, синини, особено чувствителни на студ пръсти на ръцете и краката, проблеми с кожата или ноктите, псориазис (ново появил се или влошаване на съществуващ), засилено потене, учестено уриниране, треперене, понижена чувствителност на допир, артрити.

Нежелани реакции, за които има редки съобщения (при поне 1 от всеки 10 000 пациенти, но по-малко от 1 на всеки 1 000):

пневмонии

Нежелани реакции, за които има много редки съобщения (при по-малко от 1 на всеки 10 000):

понижаване на кръвното налягане, отичане на лицето, диабет, крампи на мускулите на краката, болка в гърба, проблеми с бъбреците, увреждане на нерви, кървене от венците, апластична анемия. Има съобщения и за аплазия на еритроцитния ред – състояние, при което спира или намалява образуването на червени кръвни клетки. Това води до развитие на тежка анемия, като симптомите са необичайна отпадналост и липса на енергия.

Има много редки съобщения за развитие на саркоидоза (болест, характеризираща се с повишена температура, загуба на тегло, болки и подуване на ставите, проблеми с кожата и подуване на лимфни възли). Много рядко е наблюдавана загуба на съзнание, предимно при пациенти в напреднала възраст, лекувани с високи дози. Има съобщения и за инсулти (мозъчен удар). Ако при вас се проявят някои от тези симптоми, веднага се свържете с лекаря си.

Има съобщения за нарушения на зъбите и периодонциума (засягане на венците), промяна в психическото състояние, загуба на съзнание, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария (копривна треска), ангиоедем (подуване на дланите, стъпалата, глезените, лицето, устните или гърлото, което може да причини затруднения при преглъщане или дишане), бронхоспазъм и анафилаксия (тежка алергична реакция, която засяга цялото тяло), но честотата на тези нежелани реакции не е известна.

Освен това при употреба на Viraferon има съобщения за развитие на синдрома на Фокт-Коянаги-Харада (автоимунно възпалително заболяване, което засяга очите, кожата, тъпанчевата мембрана, мозъчните обвивки и обвивките на гръбначния мозък).

При някои пациенти могат да се развият и други, неописани в тази листовка нежелани реакции. Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ VIRAFERON

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Всяка писалка е предвидена за максимум 4-седмична употреба, след което трябва да се изхвърли. С оглед случайни забавяния при връщането на писалката в хладилника, през този 4-седмичен период е допустим максимален престой от 48 часа (две денонощия) при температура до 25°C.

В зависимост от Вашата доза, в опаковката може да останат излишни игли и марли. Моля, изхвърлете ги според изискванията и така, че да не представляват опасност.

Не използвайте Viraferon след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка.

Не използвайте Viraferon, ако забележите промяна във външния му вид.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Viraferon

- Активното вещество е рекомбинантен интерферон алфа-2b, 60 милиона IU в писалка.
- Другите съставки са динатриевия фосфат, безводен, натриев дихидроген фосфат монохидрат, натриев едетат, натриев хлорид, m-крезол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда Viraferon и какво съдържа опаковката

Viraferon се доставя като инжекционен разтвор.

Бистрият и безцветен разтвор се намира в стъклен патрон.

Писалката е предназначена за инжектиране на съдържащите се в нея 60 милиона IU на отделни дози от 5 до 20 милиона IU. С писалката могат да се инжектират до 12 дози от 5 милиона IU в рамките на максимум 4 седмици.

Viraferon се доставя в три вида опаковки:

Viraferon, 60 милиона IU в многодозова писалка, инжекционен разтвор:

- Опаковки от 1 писалка, 12 инжекционни игли и 12 марли за почистване
- Опаковки от 2 писалки, 24 инжекционни игли и 24 марли за почистване
- Опаковки от 8 писалки, 96 инжекционни игли и 96 марли за почистване

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles
Белгия

Производител:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Белгия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest

Tel.: +359 2 944 1073

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Tel.: +36 1 457-8500

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Дата на последно одобрение на листовката

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата EMEA <http://www.emea.europa.eu/>

КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ VIRAFERON

В дадените по-долу указания е обяснено как сами да си инжектирате Viraferon. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или неговият/неговата медицинска сестра ще ви обясни как сами да си инжектирате Viraferon. Не се опитвайте да си инжектирате лекарството сами, ако не сте сигурни, че разбирате напълно процедурата и какво е необходимо за нея.

Подготовка

Преди да започнете, подгответе всичко необходимо:

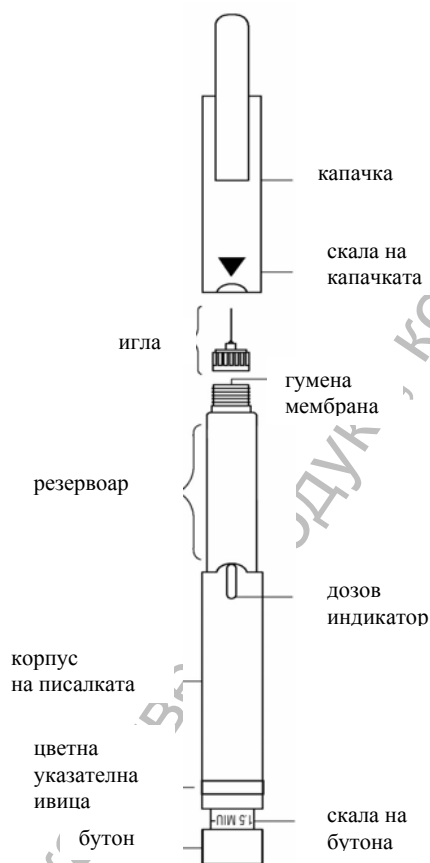
- многодозовата писалка the Viraferon;
- игла за подкожно инжектиране (налична в опаковката);
- марля за почистване.

Измийте добре ръцете си. Използвайте инжекционната игла, която се намира в опаковката, само за инжектиране на Viraferon. За всяка доза използвайте нова игла. Проверете дали разтворът, който ще си инжектирате, е загрял до стайна температура.

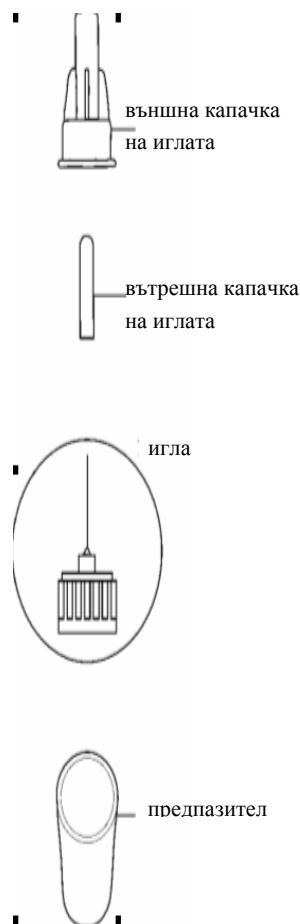
На диаграми А и В са показани различните части на писалката и инжекционната игла.

По-важните части са:

- Скалата на бутона показва за каква доза е настроена писалката.
- Когато писалката е обърната с капачката нагоре, розовата указателна ивица и бутонът са в долната част.
- Писалката може да бъде затворена само тогава, когато триъгълничето на капачката застане срещу дозовия индикатор.



Диаграма А



Диаграма В

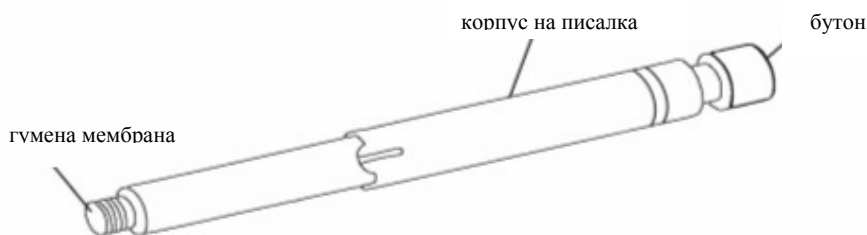
Нагласяне на необходимата доза Viraferon

Извадете писалката от хладилника около половин час преди да си инжектирате дозата, така че инжекционният разтвор в писалката да може да се затопли до стайна температура.

Когато сте готови да си инжектирате лекарството, подгответе писалката по следния начин:

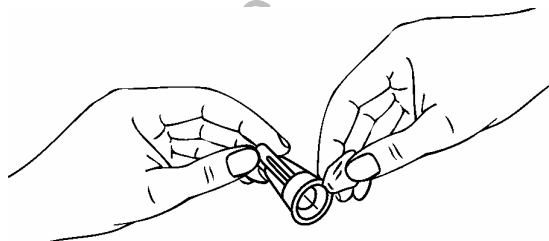
Проверете дали инжекционният разтвор Viraferon е бистър и безцветен. Ако не е бистър и еднороден, или ако в него има неразтворени частици, не го използвайте.

Издърпайте капачката и дезинфекцирайте гумената мембрана (вж. Диаграма С) с една от марлите за почистване.



Диаграма С

Махнете предпазителя на инжекционната игла. Забележете, че при махането на предпазителя се открива задната част на инжекционната игла (вж. Диаграма D).

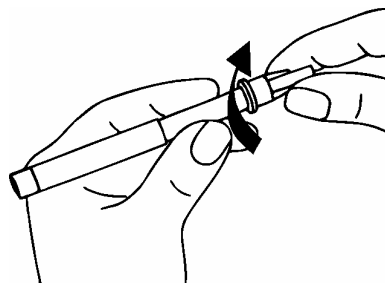


Диаграма D

С плавно повишаване на натиска поставете инжекционната игла на писалката така, както е показано на Диаграма Е (Забележете, че задната част на инжекционната игла пробива гумената мембрана, която Вие преди това сте дезинфекцирали). Завийте иглата по посока на часовниковата стрелка (вж. диаграма F).

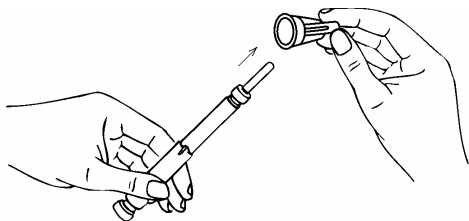


Диаграма Е

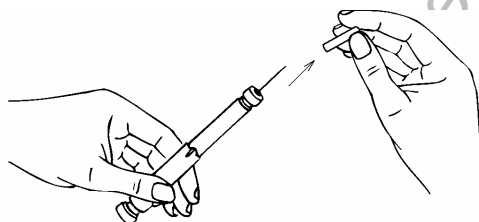


Диаграма F

Първо издърпайте външната капачка на иглата (Диаграма G). След това внимателно издърпайте вътрешната капачка на иглата, като имате предвид че с това ще откриете иглата (Диаграма H). Запазете външната капачка на иглата за по-късно.



Диаграма G

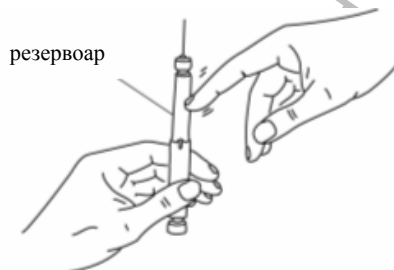


Диаграма H

Писалката вече е готова за употреба. Понеже в иглата и резервоара може да има малко количество въздух, следващата стъпка е да се махнат въздушните мехурчета. Това се нарича „обезвъздушаване“.

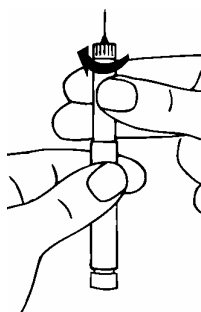
Задръжте многодозовата писалка с Viraferon инжекционен разтвор със сочеща нагоре игла.

Почукайте резервоара с пръст, така че, ако има въздушни мехурчета, те да се издигнат към горната част на резервоара, под иглата (Диаграма I).



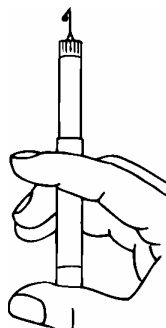
Диаграма I

Хванете писалката за корпуса и завъртете резервоара в посоката на стрелката на Диаграма J (обратно на часовниковата стрелка), докато усетите щракване.



Диаграма J

Като държите писалката насочена нагоре, натиснете бутона докрай и следете дали на върха на иглата ще се появи капка инжекционен разтвор Viraferon (капката на върха на иглата е показана на Диаграма K).

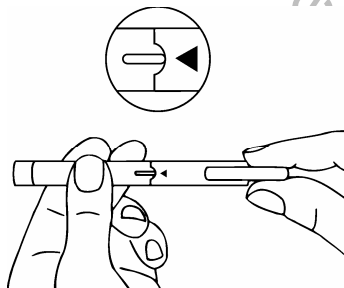


Диаграма К

Ако не се появи капка, използвайте друга писалка, а дефектната писалка върнете.

Бележка: в писалката може да е останал малко въздух, но това не е важно, понеже сте обезвъздушили инжекционната игла и приложената доза ще е точна.

Върнете капачката на многодозовата писалка с инжекционен разтвор Viraferon, като „триъгълничето“ сочи дозовия индикатор, както е показано на Диаграма L.



Диаграма L

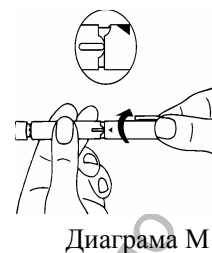
Сега писалката е готова за определяне на дозата. За следващата стъпка хванете писалката в средата на корпуса. Това ще позволи бутонът да се движи свободно и дозата ще може да се нагласи точно.

За да нагласите необходимата доза, с едната си ръка хванете писалката за корпуса и я задръжте в хоризонтално положение. С другата си ръка завъртете капачката по посока на часовниковата стрелка, както е показано със стрелка на Диаграма М. Ще забележите, че бутонът се надига и се вижда нагласената доза. За да нагласите необходимата доза, завъртете капачката толкова пъти, колкото е необходимо:

Брой „обороти“ и „щраквания“

Съответстваща доза (милиони IU) при използване на многодозова писалка с 60 милиона IU инжекционен разтвор Viraferon

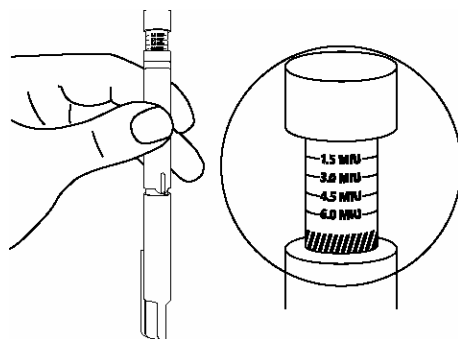
1 пълен оборот (5 щраквания)	5
6 щраквания	6
7 щраквания	7
8 щраквания	8
9 щраквания	9
2 пълни оборота (10 щраквания)	10
11 щраквания	11
12 щраквания	12
13 щраквания	13
14 щраквания	14
3 пълни оборота (15 щраквания)	15
16 щраквания	16
17 щраквания	17
18 щраквания	18
19 щраквания	19
4 пълни оборота (20 щраквания)*	20



*4 пълни оборота съответстват на максималната доза, която може да бъде приложена при едно инжектиране.

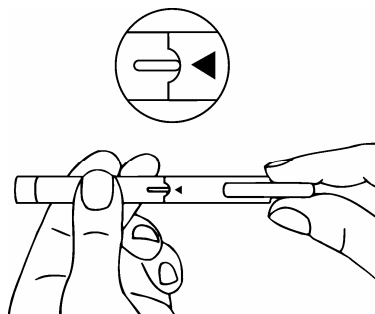
Писалката е предвидена за инжектиране на съдържащите се в нея 60 милиона IU на отделни дози от 5 до 20 милиона IU. С писалката могат да се инжектират най-много 12 дози от 5 милиона IU в рамките на не повече от 4 седмици.

На скалата на бутона се вижда нагласената доза (вж. Диаграма N). За дози, за чието нагласяне са необходими един или няколко пълни оборота, скалата на бутона трябва да показва точно желаната доза. За дози, за чието нагласяне е необходим непълен оборот, скалата на бутона трябва да се вижда между две дози, които се нагласят с пълен оборот. Проверете дали сте нагласили правилно дозата.



Диаграма N

След всеки пълен оборот проверете дали триъгълничето сочи индикатора на дозата (вж. Диаграма O). Ако не сте нагласили дозата правилно, просто върнете капачката (обратно на часовниковата стрелка), докато бутонът не потъне напълно, след което отново започнете процедурата по нагласяването на дозата. След като нагласите желаната доза, можете да си направите инжекцията.



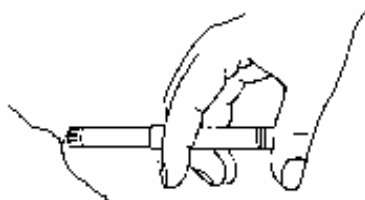
Диаграма O

Инжектиране

Изберете мястото за инжектиране. Най-добре е да се инжектира на места, където между кожата и подлежащите мускули има слой мастна тъкан: бедрото, външната част на мишницата (ако си инжектирате лекарството на това място, може да имате нужда от помощ), корема (с изключение на пъпа и талията). Ако сте изключително слаб/слаба, правете си инжекциите само на бедрото или външната повърхност на мишницата. Всеки път сменяйте мястото на инжектиране.

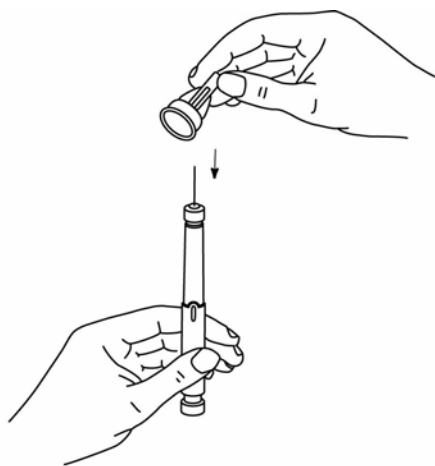
Почистете и дезинфекцирайте кожата около мястото, на което ще правите инжекцията. Изчакайте да изсъхне. С едната ръка захванете кожна гънка. С другата ръка хванете писалката все едно е молив. Забийте иглата в захванатата кожа под ъгъл приблизително 45°.

След това натиснете бутона до край (вж. Диаграма P).



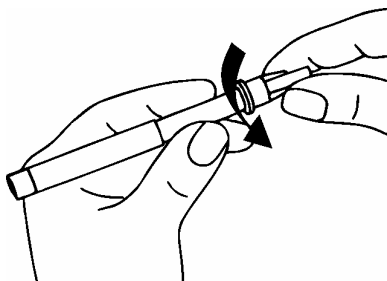
Диаграма P

Задържайки бутона натиснат, оставете иглата забита в продължение на няколко секунди, за да може инжекционният разтвор Viraferon да се разнесе под кожата, след това я извадете. Внимателно поставете външната капачка на иглата (вж. Диаграма Q).

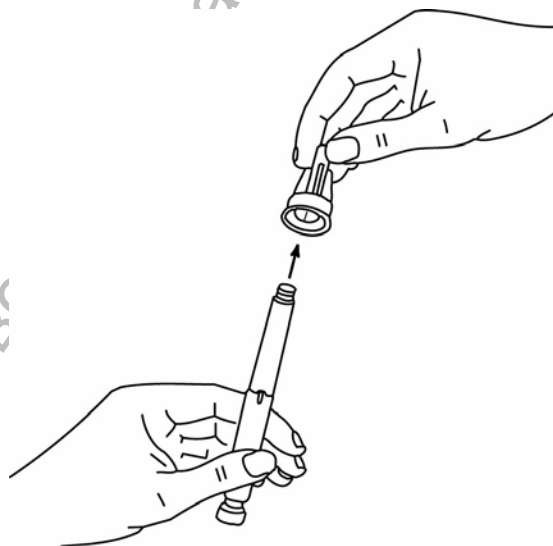


Диаграма Q

Развийте докрай инжекционната игла, като я въртите в посока, обратна на часовниковата стрелка, както е показано на Диаграма R. След това внимателно я отделете от писалката и я изхвърлете, без да сваляте външната капачка на иглата (вж. Диаграма S).

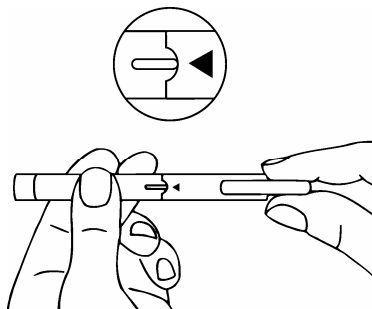


Диаграма R



Диаграма S

Поставете капачката на писалката с триъгълничето срещу дозовия индикатор, както е показано на Диаграма T. След това върнете писалката в хладилника.



Диаграма T