ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ViraferonPeg 50 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
ViraferonPeg 80 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
ViraferonPeg 100 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
ViraferonPeg 120 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
ViraferonPeg 150 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ViraferonPeg 50 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
Всеки флакон съдържа 50 микрограма пегинтерферон алфа-2b (peginterferon alfa-2b), измерени въз основа на протеиновото съдържание.
При разтваряне според инструкциите всеки флакон осигурява 50 микрограма/0,5 ml пегинтерферон алфа-2b.

ViraferonPeg 80 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
Всеки флакон съдържа 80 микрограма пегинтерферон алфа-2b (peginterferon alfa-2b), измерени въз основа на протеиновото съдържание.
При разтваряне според инструкциите всеки флакон осигурява 80 микрограма/0,5 ml пегинтерферон алфа-2b.

ViraferonPeg 100 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
Всеки флакон съдържа 100 микрограма пегинтерферон алфа-2b (peginterferon alfa-2b), измерени въз основа на протеиновото съдържание.
При разтваряне според инструкциите всеки флакон осигурява 100 микрограма/0,5 ml пегинтерферон алфа-2b.

ViraferonPeg 120 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
Всеки флакон съдържа 120 микрограма пегинтерферон алфа-2b (peginterferon alfa-2b), измерени въз основа на протеиновото съдържание.
При разтваряне според инструкциите всеки флакон осигурява 120 микрограма/0,5 ml пегинтерферон алфа-2b.

ViraferonPeg 150 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
Всеки флакон съдържа 150 микрограма пегинтерферон алфа-2b (peginterferon alfa-2b), измерени въз основа на протеиновото съдържание.
При разтваряне според инструкциите всеки флакон осигурява 150 микрограма/0,5 ml пегинтерферон алфа-2b.

Активното вещество е ковалентен конюгат на рекомбинантен интерферон алфа-2b* с монометоксиполиетиленгликол. Активността на този продукт не трябва да се сравнява с активността на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група (вж. точка 5.1).
*получен по рекомбинантна ДНК технология от щам на *E. coli,* носещ генетично конструиран хибриден плазмид, с включен ген за интерферон алфа-2b от човешки левкоцити.

Помощно вещество с известно действие:
Всеки флакон съдържа 40 mg захароза на 0,5 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Бял прах.
Бистър и безцветен разтворител.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни (тройна терапия)
ViraferonPeg в комбинация с рибавирин и боцепревир (тройна терапия) е показан за лечение на хроничен хепатит С (СНС) генотип 1 инфекция при възрастни пациенти (на 18 години и по-възрастни) с компенсирано чернодробно заболяване, които не са лекувани преди това или не са се повлияли от предшестващо лечение (вж. точка 5.1).

Моля, консултирайте се с Кратките характеристики на продуктите (КХП) рибавирин и боцепревир, когато използвате ViraferonPeg в комбинация с тези лекарства.

Възрастни (двойна терапия и монотерапия)
ViraferonPeg е показан за лечение на възрастни пациенти (на 18 години и по-възрастни) с СНС, които са позитивни за РНК на вируса на хепатит С (HCV-РНК), включително пациенти с компенсирана цироза и/или с клинично стабилна коинфекция с HIV (вж. точка 4.4).

ViraferonPeg в комбинация с рибавирин (двойна терапия) е показан за лечение на СНС инфекция при възрастни, нелекувани пациенти, включително пациенти с клинично стабилна коинфекция с HIV и при възрастни пациенти, които не са се повлияли от предшестващо комбинирано лечение с интерферон алфа (пегилиран или непегилиран) и рибавирин или монотерапия с интерферон алфа (вж. точка 5.1).
Монотерапията с интерферон, включително с ViraferonPeg, е показана основно в случаи на непоносимост към рибавирин или наличие на противопоказания за приема му.

Моля, консултирайте се с КХП на рибавирин, когато използвате ViraferonPeg в комбинация с рибавирин.

Педиатрична популация (двойна терапия)
ViraferonPeg е показан в комбинация с рибавирин за лечение на деца на и над 3-годишна възраст и юноши с хроничен хепатит С, нелекувани преди това, без чернодробна декомпенсация, които са HCV-РНК позитивни.

При вземане на решение дали лечението да бъде отложено до достигане на зрялост е важно да се има предвид, че комбинираното лечение е довело до изоставане в растежа, което може да бъде необратимо при някои пациенти. Решението за лечение трябва да се взема индивидуално за всеки отделен случай (вж. точка 4.4).

Моля, консултирайте се с Кратката характеристика на продукта (КХП) рибавирин капсули или перорален разтвор, ако предстои приложение на ViraferonPeg в комбинация с рибавирин.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва и проследява само от лекар с опит в лечението на пациенти с хепатит С.

Дозировка

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ViraferonPeg трябва да се инжектира подкожно, веднъж седмично. Приложената доза при възрастни зависи от това дали се прилага в комбинирана терапия (двойна или тройна терапия) или като монотерапия.

Комбинирано лечение с ViraferonPeg (двойна или тройна терапия)
Двойна терапия (ViraferonPeg с рибавирин): прилага се при всички възрастни и педиатрични пациенти на възраст 3 и повече години.

Тройна терапия (ViraferonPeg с рибавирин и боцепревир): прилага се за възрастни пациенти с CHC генотип 1.

Възрастни – доза, която трябва да се приложи

ViraferonPeg 1,5 микрограма/kg/седмица в комбинация с рибавирин капсули.

Препоръчваната доза от 1,5 µg/kg ViraferonPeg при приложение в комбинация с рибавирин може да се постигне с различни количества ViraferonPeg според телесното тегло, както е показано на **Таблица 1.** Капсулите рибавирин трябва да се приемат перорално всеки ден в два отделни приема с храна (сутрин и вечер).

Таблица 1 Дозиране при комбинирано лечение*

Телесно тегло (kg)	ViraferonPeg		Рибавирин капсули	
	Количество ViraferonPeg в дозова единица (µg/0,5 ml)	Еднократно седмично да се прилагат (ml)	Обща дневна доза рибавирин (mg)	Брой капсули (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4[a]
40-50	80	0,4	800	4[a]
51-64	80	0,5	800	4[a]
65-75	100	0,5	1 000	5[b]
76-80	120	0,5	1 000	5[b]
81-85	120	0,5	1 200	6[c]
86-105	150	0,5	1 200	6[c]
> 105	150	0,5	1 400	7[d]

a: 2 сутрин, 2 вечер
b: 2 сутрин, 3 вечер
c: 3 сутрин, 3 вечер
d: 3 сутрин, 4 вечер
* Консултирайте се с КХП на боцепревир за подробности относно дозата на боцепревир, която се прилага при тройна терапия.

Възрастни - продължителност на лечението – нелекувани пациенти
Тройна терапия: Консултирайте се с КХП на боцепревир.

Двойна терапия: Предиктабилност на траен вирусологичен отговор - При пациенти, инфектирани с вирусен генотип 1, които на 4-а или 12-а седмица не са постигнали нива на HCV-РНК под границата на откриване или не са показали задоволителен вирусологичен отговор, е много малко вероятно да се постигне траен вирусологичен отговор и трябва да се обсъди прекратяване на лечението (вж. също точка 5.1).

- Генотип 1:
  - При пациенти с нива на HCV-РНК под границата на откриване на 12-а седмица от лечението то трябва да продължи още девет месеца (т.е общо 48 седмици).

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

- При пациенти с откриваема HCV-РНК, но с понижение на вирусното натоварване с ≥ 2 log в сравнение с изходните нива на 12-а седмица, лечението трябва да бъде преоценено на 24-а седмица и ако нивата на HCV-РНК са неоткриваеми, пациентите трябва да продължат с пълния курс на лечение (т.е. общо 48 седмици). Все пак, ако нивата на HCV-РНК са все още откриваеми на 24-а седмица от лечението, трябва да се обсъди прекратяване на лечението.
- В подгрупата пациенти, инфектирани с генотип 1 и с ниско вирусно натоварване (< 600 000 IU/ml), при които на 4-а седмица от лечението HCV-РНК се негативира и остава такава и на 24-а седмица, лечението може както да се спре след този 24-седмичен курс, така и да се продължи още 24 седмици (т.е. до обща продължителност на лечението 48 седмици). Все пак, обща продължителност на лечението 24 седмици може да е свързана с по-висок риск от рецидив в сравнение с 48-седмичния курс (вж. точка 5.1).

- Генотип 2 или 3:
  Препоръчва се всички пациенти да се лекуват с двойна терапия 24 седмици, с изключение на тези с HCV/HIV коинфекция, при които лечението трябва да продължава 48 седмици.
- Генотип 4**:**
  Най-общо пациентите, инфектирани с генотип 4, се смятат за по-трудно поддаващи се на лечение и ограничените данни от проучванията (n=66) показват, че продължителността на двойната терапия при тях трябва да е като при пациентите, инфектирани с генотип 1.

<u>Възрастни - продължителност на лечението - HCV/HIV коинфекция</u>
Двойна терапия: Препоръчваната продължителност на двойната терапия при пациенти с HCV/HIV коинфекция е 48 седмици, без значение от генотипа.

Предиктабилност на отговор и липса на отговор при коинфекция с HCV/HIV - Ранният вирусологичен отговор на 12-а седмица, дефиниран като понижаване на вирусното натоварване с 2 log или HCV-РНК под долната граница на откриване, е доказан предиктор на траен отговор. Отрицателната предиктивна стойност за траен отговор при пациенти с HCV/HIV коинфекция, лекувани с ViraferonPeg в комбинация с рибавирин, е 99 % (67/68; Проучване 1) (вж. точка 5.1). При пациенти с HCV/HIV коинфекция на двойна терапия е установена положителна предиктивна стойност 50 % (52/104; Проучване 1).

<u>Възрастни - продължителност на лечението – повторно лечение</u>
Тройна терапия: Консултирайте се с КХП на боцепревир.

Двойна терапия: Предиктабилност на траен вирусологичен отговор - При всички пациенти, независимо от генотипа, при които на 12-а седмица нивото на HCV-РНК в серума е под границата на откриване, двойната терапия трябва да продължи 48 седмици. При пациенти, подложени на повторно лечение, при които не е постигнат вирусологичен отговор на 12-а седмица (т.е. HCV-РНК е под границата на откриване), е малко вероятно постигане на траен вирусологичен отговор след 48 седмици лечение (вж. и точка 5.1).
Продължителност на повторен терапевтичен курс повече от 48 седмици при неповлияли се пациенти с генотип 1 не е проучвана при комбинирано лечение с пегилиран интерферон алфа-2b и рибавирин.

<u>Педиатрична популация (само двойна терапия) – доза, която трябва да се приложи</u>
При деца на 3 и повече години и юноши дозата ViraferonPeg се определя в зависимост от телесната повърхност, а за рибавирин - в зависимост от телесното тегло. Препоръчваната доза ViraferonPeg е 60 µg/m^2/седмица субкутанно в комбинация с рибавирин 15 mg/kg/ден перорално в два отделни приема с храна (сутрин и вечер).

<u>Педиатрична популация (само двойна терапия) – продължителност на лечението</u>

- Генотип 1:
  Препоръчителната продължителност на двойната терапия е 1 година. Чрез екстраполиране от клиничните данни за комбинирано лечение със стандартен

Лекарствен продукт с неизтекло разрешение за употреба

интерферон при педиатрични пациенти (отрицателна прогностична стойност 96 % за интерферон алфа-2b/рибавирин) при пациентите, при които на 12-ата седмица не е постигнат вирусологичен отговор, е много малко вероятно да се постигне траен вирусологичен отговор. Затова се препоръчва лечението при деца и юноши с ViraferonPeg/рибавирин да се прекрати, ако на 12-а седмица нивото на HCV-РНК е спаднало с < 2 log_{10} в сравнение с нивото преди започване на лечението или ако имат доловими нива на HCV-РНК на 24-а седмица.

- Генотип 2 или 3:
  Препоръчителната продължителност на двойната терапия е 24 седмици.
- Генотип 4:
  В клиничното изпитване на ViraferonPeg/рибавирин са лекувани само 5 деца и юноши с генотип 4. Препоръчваната продължителност на двойната терапия е 1 година. Препоръчва се лечението при деца и юноши с ViraferonPeg/рибавирин да се прекрати, ако на 12-а седмица нивото на HCV-РНК е спаднало с < 2 log_{10} в сравнение с нивото преди започване на лечението или ако имат доловими нива на HCV-РНК на 24-а седмица.

Монотерапия с ViraferonPeg - възрастни

Доза, която трябва да се приложи

Дозата на ViraferonPeg като монотерапия е 0,5 до 1,0 µg/kg/седмица. Най-малкото налично количество ViraferonPeg в дозова единица е 50 µg/0,5 ml; ето защо дозировката при пациенти, на които е предписано лечение в доза 0,5 µg/kg/седмица, трябва да се адаптира като обем, както е показано в **Таблица 2**. При пациенти, на които е предписано лечение в доза 1,0 µg/kg, дозирането може да се изчисли аналогично, или да се използват други количества в дозова единица, като и в този случай дозирането е показано в **Таблица 2**. При пациенти с HCV/HIV коинфекция няма проучвания за монотерапия с ViraferonPeg.

Таблица 2 Дозиране при монотерапия

	0,5 µg/kg		**1,0 µg/kg**	
Телесно тегло (kg)	**Количество ViraferonPeg в дозова единица (µg/0,5 ml)**	**Еднократно седмично да се прилагат (ml)**	**Количество ViraferonPeg в дозова единица (µg/0,5 ml)**	**Еднократно седмично да се прилагат (ml)**
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

Минималното количество, което доставя писалката е 0,2 ml.
* Да се използва флакон
** За пациенти > 120 kg дозата ViraferonPeg се определя на базата на теглото на всеки пациент. Затова може да е необходимо комбиниране на различни количества и обеми ViraferonPeg.

Продължителност на лечението

При пациенти с вирусологичен отговор на 12-а седмица, лечението трябва да продължи поне още три месеца (т.е. общо шест месеца). Решението за продължаване на лечението до една година трябва да се основава на оценка на прогностичните фактори (напр. генотип, възраст > 40 години, мъжки пол, мостова фиброза).

Лекарствен продукт с неизтекъл срок на годност

Корекция на дозата за всички пациенти (монотерапия и комбинирана терапия)
При тежки нежелани реакции или отклонения в лабораторните показатели по време на монотерапия с ViraferonPeg или комбинирана терапия, дозировката на ViraferonPeg и/или рибавирин трябва да се коригира до отзвучаване на нежеланите реакции. Не се препоръчва намаляване на дозата на боцепревир. Боцепревир не трябва да се прилага в отсъствието на ViraferonPeg и рибавирин.
Тъй като придържането към терапията вероятно е важно за резултата от лечението, дозата на ViraferonPeg и рибавирин трябва да е възможно най-близка до препоръчваната стандартна доза. По време на клиничните проучвания са разработени препоръки за корекция на дозата.

Препоръки за корекция на дозата при комбинирана терапия

Таблица 2а Препоръки за корекция на дозата при комбинирана терапия на базата на лабораторни показатели

Лабораторни показатели	**Намалете само дневната доза рибавирин (вж. забележка 1), ако:**	**Намалете само дозата на ViraferonPeg наполовина (вж. забележка 2), ако:**	**Прекратете лечението, ако:**
Хемоглобин	≥ 8,5 g/dl и < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Възрастни: Хемоглобин при пациенти с анамнеза за стабилна стенокардия Деца и юноши: не е приложимо	Спад на хемоглобина с ≥ 2 g/dl за който и да е четириседмичен период от лечението (трайно намаляване на дозата)		< 12 g/dl след 4 седмици на редуцирана доза
Левкоцити	-	≥ 1,0 x 10^9/l и < 1,5 x 10^9/l	< 1,0 x 10^9/l
Неутрофили	-	≥ 0,5 x 10^9/l и < 0,75 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Тромбоцити	-	≥ 25 x 10^9/l и < 50 x 10^9/l (възрастни) ≥ 50 x 10^9/l и < 70 x 10^9/l (деца и юноши)	< 25 x 10^9/l (възрастни) < 50 x 10^9/l (деца и юноши)
Билирубин – директен	-	-	2,5 x ГГН*
Билирубин - индиректен	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (за > 4 седмици)
Серумен креатинин	-	-	> 2,0 mg/dl
Креатининов клиренс	-	-	Да се прекрати приемът на рибавирин, ако CrCl е < 50 ml/минута
Аланин аминотрансфераза (АЛАТ) или Аспартат аминотрансфераза (АСАТ)	-	-	2 x изходната стойност и > 10 x ГГН* 2 x изходната стойност и > 10 x ГГН*

* Горна граница на нормата.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Забележка 1: При възрастни пациенти 1-то намаление на дозата на рибавирин е с 200 mg/ден (с изключение на пациенти, които получават 1 400 mg, при които намалението на дозата е с 400 mg/ден). Ако е необходимо, 2-то намаление на дозата на рибавирин е с още 200 mg/ден. Пациентите, при които дозата на рибавирин е намалена на 600 mg дневно, приемат една капсула от 200 mg сутрин и две капсули от 200 mg вечер.
При деца и юноши 1-то намаление на дозата рибавирин е до 12 mg/kg/ден, второто намаление на дозата на рибавирин е до 8 mg/kg/ден.

Забележка 2: При възрастни пациенти 1-то намаление на дозата на ViraferonPeg е до 1 µg/kg/седмица. Ако е небходимо, 2-то намаление на дозата на ViraferonPeg е до 0,5 µg/kg/седмица. За пациенти на монотерапия с ViraferonPeg: за намаление на дозата направете справка с раздела с препоръките за намаляване на дозата при монотерапия.
При деца и юноши 1-то намаление на дозата на ViraferonPeg е до 40 µg/m^2/седмица, 2-то намаление на дозата на ViraferonPeg е до 20 µg/m^2/седмица.

Намалението на дозата на ViraferonPeg при възрастни може да стане чрез намаляване на предписания обем или чрез прилагане на по-ниска доза, както е показано в **Таблица 2б**. Намалението на дозата на ViraferonPeg при деца и юноши може да стане чрез коригиране на препоръчителната доза, използвайки двустепенно намаление на първоначалната доза от 60 µg/m^2/седмица до 40 µg/m^2/седмица, и след това до 20 µg/m^2/седмица, ако е необходимо.

Таблица 2б Двустепенно намаление на дозата на ViraferonPeg при комбинирана терапия при възрастни

Първо намаление на дозата ViraferonPeg 1 µg/kg				Второ намаление на дозата ViraferonPeg 0,5 µg/kg			
Телесно тегло (kg)	**Количество ViraferonPeg в дозова единица (µg/0,5 ml)**	**Количество ViraferonPeg, което да се приложи (µg)**	**Обем ViraferonPeg, който да се приложи (ml)**	**Телесно тегло (kg)**	**Количество ViraferonPeg в дозова единица (µg/0,5 ml)**	**Количество ViraferonPeg, което да се приложи (µg)**	**Обем ViraferonPeg, който да се приложи (ml)**
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 – 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Препоръки за намаление на дозата при монотерапия с ViraferonPeg при възрастни

Препоръките за корекция на дозата при възрастни пациенти, които са на монотерапия с ViraferonPeg, са дадени на **Таблица 3а.**

Таблица 3а Препоръки за корекция на дозата при монотерапия с ViraferonPeg при възрастни на базата на лабораторни показатели

Лабораторни показатели	**Намалете дозата на ViraferonPeg наполовина, ако:**	**Прекратете лечението с ViraferonPeg, ако:**

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Неутрофили	≥ 0,5 x 10^9/l и < 0,75 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Тромбоцити	≥ 25 x 10^9/l и < 50 x 10^9/l	< 25 x 10^9/l

При възрастни пациенти на монотерапия с ViraferonPeg 0,5 µg/kg, понижаването на дозата може да се постигне чрез намаляване на предписания обем наполовина, както е показано в **Таблица 3б**.

Таблица 3б Понижаване на дозата ViraferonPeg (0,25 µg/kg) при монотерапия с 0,5 µg/kg при възрастни

Телесно тегло(kg)	Количество ViraferonPeg в дозова единица (µg/0,5 ml)	Количество ViraferonPeg, което да се приложи (µg)	Обем ViraferonPeg, който да се приложи (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

Минималното количество, което доставя писалката е 0,2 ml.
*Да се използва флакон.
**За пациенти > 120 kg дозата ViraferonPeg се определя на базата на теглото на всеки пациент. Затова може да е необходимо комбиниране на различни количества и обеми ViraferonPeg.

При възрастни пациенти на монотерапия с ViraferonPeg 1,0 µg/kg, понижаването на дозата може да се постигне или чрез намаляване на предписания обем наполовина, или чрез използване на доза с по-ниско количество в дозова единица, както е показано на **Таблица 3в**.

Таблица 3в Намаляване на дозата на ViraferonPeg (0,5 µg/kg) при монотерапия с 1,0 µg/kg при възрастни

Телесно тегло (kg)	Количество ViraferonPeg в дозова единица (µg/0,5 ml)	Количество ViraferonPeg, което да се приложи (ml)	Обем ViraferonPeg, който да се приложи (µg)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,20
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,20
73-88	50	40	0,40
89-106	50	50	0,50
107-120**	80	64	0,40

Минималното количество, което доставя писалката е 0,2 ml.
*Да се използва флакон.
**За пациенти > 120 kg дозата ViraferonPeg се определя на базата на теглото на всеки пациент. Затова може да е необходимо комбиниране на различни количества и обеми ViraferonPeg.

<u>Специални популации</u>
Бъбречно нарушение
<u>Монотерапия</u>

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ViraferonPeg трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност. При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30-50 ml/минута) началната доза на ViraferonPeg трябва да бъде редуцирана с 25 %. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 15-29 ml/минута) началната доза на ViraferonPeg трябва да бъде редуцирана с 50 %. Няма данни за приложение на ViraferonPeg при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/минута (вж. точка 5.2). Пациентите с тежка бъбречна недостатъчност, включително и тези на хемодиализа, трябва да са под строг контрол. При влошаване на бъбречната функция в хода на лечението, лечението с ViraferonPeg трябва да се спре.

Комбинирана терапия
Пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/минута не трябва да бъдат лекувани с ViraferonPeg в комбинация с рибавирин (вж. КХП на рибавирин). При приложение в комбинирана терапия пациентите с нарушена бъбречна функция трябва да бъдат следени стриктно за развитие на анемия.

Чернодробно нарушение
Безопасността и ефикасността на лечението с ViraferonPeg не са оценявани при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност; поради тази причина такива болни не трябва да бъдат лекувани с ViraferonPeg.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)
Възрастта не оказва изявено въздействие върху фармакокинетиката на ViraferonPeg. Данните при пациенти в старческа възраст, при които е прилагана единична доза ViraferonPeg, не говорят за необходимост от промяна на дозата на ViraferonPeg в зависимост от възрастта (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация
ViraferonPeg може да се прилага в комбинация с рибавирин при педиатрични пациенти на и над 3-годишна възраст.

Начин на приложение
ViraferonPeg трябва да бъде прилаган като подкожна инжекция. За информация относно специални предпазни мерки при работа вижте точка 6.6. Пациентите могат сами да си инжектират ViraferonPeg, ако техният лекар счете за уместно и при проследяване от специалист при необходимост.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Анамнеза за тежко сърдечно заболяване, включително нестабилно или неовладяно сърдечно заболяване през предходните шест месеца (вж. точка 4.4);
- Тежки, инвалидизиращи заболявания;
- Автоимунен хепатит или анамнеза за автоимунно заболяване;
- Тежка чернодробна недостатъчност или декомпенсирала чернодробна цироза;
- Предшестващо заболяване на щитовидната жлеза, ако не се поддава на контрол със стандартна терапия;
- Епилепсия и/или нарушения във функциите на централната нервна система (ЦНС).
- При пациенти с HCV/HIV и чернодробна цироза с Child-Pugh скор ≥ 6.
- Комбинация на ViraferonPeg с телбивудин.

Педиатрична популация
- Съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова, особено тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство.

Комбинирана терапия

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Консултирайте се също с КХП на рибавирин и боцепревир, ако предстои комбинирано лечение с ViraferonPeg при пациенти с хроничен хепатит С.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Психични нарушения и нарушения на централната нервна система (ЦНС)
При някои пациенти в хода на лечението с ViraferonPeg, както и след края на лечението, главно по време на шестмесечния период на проследяване, са наблюдавани тежки нарушения от страна на ЦНС, в частност депресия, суицидни мисли и опити за самоубийство. Сред другите нарушения от страна на ЦНС, наблюдавани в хода на лечение с алфа интерферони, са агресивно поведение (понякога спрямо други хора като например хомицидна идеация), биполярни разстройства, мания, объркване или нарушено съзнание. Пациентите трябва да са под строг контрол за поява на признаци или симптоми на психични нарушения. Ако се проявят подобни симптоми, лекуващият лекар трябва да има предвид потенциалната им сериозност и необходимостта от терапевтични мерки. Ако психичните нарушения персистират или се задълбочават, или ако се установи развитие на суицидни или хомицидни мисли, се препоръчва спиране на лечението с ViraferonPeg, като пациентът остане под наблюдение, а при необходимост – започване на подходящо психиатрично лечение.

Пациенти със съпътстващи тежки психични заболявания или анамнеза за такива
Ако при възрастни пациенти с тежки психични заболявания или анамнеза за такива се прецени, че е необходимо лечение с пегинтерферон алфа-2b, то трябва да се започне само след осигуряване на индивидуален диагностичен и терапевтичен подход по отношение на психичното заболяване.
Употребата на ViraferonPeg при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3). При деца и юноши, лекувани с интерферон алфа-2b в комбинация с рибавирин, по време на лечението и през 6-месечния период на проследяване след края на лечението се съобщава по-често за суицидни мисли и опити за самоубийство, отколкото при възрастни пациенти (2,4 % срещу 1 %). Както при възрастни, така и при деца и юноши са наблюдавани и други психични нежелани реакции (напр. депресия, емоционална лабилност и сънливост).

Пациенти, употребяващи/злоупотребяващи с вещества
Пациенти с HCV-инфекция и нарушения, свързани със съпътстваща употреба/злоупотреба с вещества (алкохол, канабис и т.н.) са с повишен риск за развитие на психични нарушения или обостряне на вече съществуващи такива, при лечение с алфа интерферон. Ако при тези пациенти лечението с алфа интерферон се смята за необходимо, наличието на съпътстващи психични заболявания и потенциалната употреба на вещества трябва внимателно да се оцени и контролира по подходящ начин преди започване на терапията. Ако е необходимо трябва да се обсъди интердисциплинарен подход, включващ психотерапевт или специалист по лечение на зависимости за оценка, лечение и проследяване на пациента. Пациентите трябва да бъдат внимателно мониторирани по време на лечението и дори след неговото преустановяване. Препоръчва се ранна намеса при повторна поява или развитие на психични нарушения или употреба на вещества.

Растеж и развитие (деца и юноши)
По време на лечението при пациенти на възраст от 3 до 17 години, продължаващо до 48 седмици, често се наблюдава загуба на тегло и забавяне на растежа. Наличните дългосрочни данни при деца, лекувани с комбинацията пегилиран интерферон/рибавирин, са показателни за значителното забавяне в растежа. Тридесет и два процента (30/94) от индивидите показват > 15 персентила понижение на ръста за възрастта в персентили 5 години след края на лечението (вж. точки 4.8 и 5.1).

Оценка на съотношението полза/риск „случай по случай" при деца

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Очакваната полза от лечението трябва да бъде оценена внимателно спрямо данните за безопасност от клиничните изпитвания при деца и юноши (вж. точки 4.8 и 5.1).

- Важно е да се има предвид, че комбинираното лечение предизвиква забавяне на растежа, което е довело до нисък ръст при някои пациенти.
- Рискът трябва да бъде преценен в зависимост от особеностите на заболяването при детето – като данни за прогресия на болестта (най-вече фиброза), коморбидитет, който може да окаже отрицателно влияние върху прогресията на болестта (като коинфекция с HIV), както и прогностичните фактори за отговор (HCV-генотип и вирусно натоварване).

Когато това е възможно, детето трябва да бъде лекувано след бързото израстване през пубертета, за да се намали рискът от забавяне на растежа. Въпреки че данните са ограничени, в 5-годишно обсервационно проследяващо проучване не е открито доказателство за дългосрочни ефекти върху половото съзряване.

При някои пациенти са наблюдавани по-значими сопор и кома, включително случаи на енцефалопатия – обикновено при пациенти в старческа възраст, лекувани с по-високи дози за онкологични показания. Въпреки че най-често тези нежелани реакции са обратими, при някои пациенти пълното възстановяване отнема до 3 седмици. Много рядко, при лечение с интерферон алфа във високи дози са наблюдавани гърчове.

На всички пациенти в избрани проучвания за лечение на хроничен хепатит С е правена чернодробна биопсия преди включване в проучването, но в някои случаи (напр. при пациенти с генотип 2 или 3) е възможно започване на лечение и без хистологично потвърждение. Преди започване на лечението трябва да се направи справка относно необходимостта от извършване на чернодробна биопсия с приетите към момента препоръки за лечение.

Остра свръхчувствителност

В хода на лечението с интерферон алфа-2b рядко са наблюдавани остри реакции на свръхчувствителност (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоконстрикция, анафилаксия). Ако в хода на лечението с ViraferonPeg се развие такава реакция, лечението трябва да се спре и да се започне съответно медикаментозно лечение. Преходните обриви не налагат прекъсване на лечението.

Сърдечно-съдова система

Както и при лечение с интерферон алфа-2b, при възрастни пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или анамнеза за или съпътстваща аритмия, които са на лечение с ViraferonPeg, е необходим строг контрол. Препоръчва се при пациентите с предшестващи сърдечни заболявания преди започване на лечението и в хода на лечението да се правят електрокардиограми. Аритмиите (предимно суправентрикуларни) се повлияват добре от стандартно лечение, но може да налагат прекъсване на лечението с ViraferonPeg. Няма данни при деца или юноши с анамнеза за сърдечни заболявания.

Чернодробна недостатъчност

ViraferonPeg повишава риска от чернодробна декомпенсация и смърт при пациенти с цироза. Както и при всички интерферони, при пациенти, при които се установи влошаване на коагулационните показатели, лечението с ViraferonPeg трябва да се спре, понеже това може да е израз на чернодробна декомпенсация. При пациенти с цироза чернодробните ензими и чернодробната функция трябва внимателно да се проследяват.

Пирексия

Пирексията може да е свързана с грипоподобните симптоми, за каквито в хода на лечението с интерферон има чести съобщения, но трябва да се изключат и други причини за персистираща пирексия.

Хидратация

Лекарствен продукт с неизтекло разрешение за употреба

При пациенти на лечение с ViraferonPeg трябва да се провежда адекватно оводняване, понеже при някои пациенти на лечение с алфа интерферони се наблюдава свързана с дехидратация хипотония. Може да са необходими венозни вливания.

Белодробни промени
При пациенти на лечение с интерферон алфа, макар и рядко, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, в много редки случаи – с летален изход. При всеки пациент с новопоявила се пирексия, кашлица, диспнея или други симптоми от страна на дихателната система, трябва да се направи рентгенография на гръден кош. Ако рентгенографията на гръден кош покаже наличие на белодробен инфилтрат или данни за нарушена белодробна функция, пациентът трябва да остане под стриктно наблюдение, а ако е необходимо, лечението с интерферон алфа трябва да се прекрати. Навременното спиране на лечението с интерферон алфа и започването на лечение с кортикостероиди изглежда водят до бързо овладяване на нежеланите реакции от страна на белия дроб.

Автоимунни заболявания
Има съобщения за развитие на автоимунни заболявания по време на лечението с алфа интерферони. Пациентите, предразположени към развитие на автоимунни заболявания, може би са с повишен риск. Пациентите с белези или симптоми, характерни за автоимунни заболявания, трябва да бъдат внимателно оценени, преди да се започне продължително лечение с интерферон, като се прецени и съотношението риск/полза (вж. точка 4.4 „Нарушения 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).

Нарушения на очите
Има редки съобщения за нежелани реакции от страна на очите, включително кръвоизливи в ретината, памуковидни ексудати, серозно отлепване на ретината и ретинална артериална или венозна оклузия след лечение с интерферон алфа (вж. точка 4.8). При всички пациенти преди лечението трябва да се прави очен преглед. При всеки пациент, който съобщи за промяна на зрителната острота или зрителното поле, 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 ViraferonPeg. При пациенти, при които се развият заболявания на очите, или се влошат съществуващи такива, трябва да се обсъди спиране на лечението с ViraferonPeg.

Нарушения на щитовидната жлеза
Макар и рядко при възрастни пациенти, лекувани с интерферон за хроничен хепатит С, се развиват нарушения на функцията на щитовидната жлеза – както хипотиреоидизъм, така и хипертиреоидизъм. При приблизително 21 % от децата на комбинирано лечение с ViraferonPeg/рибавирин е установено повишаване на стойностите на тиреостимулиращия хормон (TSH). При още близо 2 % е установено транзиторното му понижение под долната граница на нормата. Преди започване на лечението с ViraferonPeg трябва да се изследва TSH и, ако се установи отклонение, да се започне стандартна терапия. Ако по време на лечението 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 ViraferonPeg може да се продължи, само ако TSH може да се поддържа в рамките на нормата с помощта на лекарства. Децата и юношите трябва да се проследяват на всеки 3 месеца за белези на щитовидна дисфункция (напр. чрез TSH).

Метаболитни нарушения
Наблюдавани са хипертриглицеридемия и влошаване, понякога тежко, на съществуваща хипертриглицеридемия. Поради това се препоръчва проследяване на нивата на липидите.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

HCV/HIV коинфекция

Митохондриална токсичност и лактацидоза

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 ViraferonPeg и рибавирин към HAART трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. КХП на рибавирин).

Чернодробна декомпенсация при пациенти с HCV/HIV коинфекция с напреднала цироза

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. Сред другите фактори при пациентите с коинфекция, които може да са свързани с повишен риск от чернодробна декомпенсация, са лечението с диданозин и повишените серумни концентрации на билирубин.

Пациентите с коинфекция, които са на лечение с антиретровирусни (ARV) и анти-HCV лекарствени продукти, трябва да бъдат под строг контрол, като се следи Child-Pugh скорът им по време на лечението. При пациентите, които развият чернодробна декомпенсация, анти-HCV лечението трябва да се прекрати незабавно, а антиретровирусната терапия да бъде преразгледана.

Хематологични нарушения при пациенти с HCV/HIV коинфекция

Пациентите с HCV/HIV коинфекция, които са на лечение с пегинтерферон алфа-2b/рибавирин и HAART, може да са с повишен риск от развитие на хематологични нарушения (като неутропения, тромбоцитопения и анемия) в сравнение с пациенти с моноинфекция с HCV. Макар при повечето от тях тези нарушения да се овладяват с намаление на дозата, в тази популация от пациенти хематологичните показатели трябва да се проследяват стриктно (вж. точка 4.2, „Лабораторни изследвания“ по-долу и точка 4.8).

При пациенти на комбинирано лечение с ViraferonPeg и рибавирин, които приемат и зидовудин, има повишен риск от развитие на анемия. Затова едновременната употреба на тази комбинация със зидовудин не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Пациенти с нисък CD4-брой

При пациенти с HCV/HIV коинфекция с CD4-брой под 200 клетки/µl (N = 25), данните за ефикасността и безопасността са ограничени. Поради това при лечение на пациенти с нисък CD4-брой се препоръчва да се подхожда с повишено внимание.

Моля, консултирайте се със съответната КХП на антиретровирусните лекарствени продукти, които ще бъдат приемани съвместно с анти-HCV терапията, по отношение на очакваните специфични за всеки един лекарствен продукт нежелани реакции и тяхното лечение, както и по отношение на риска от синергична токсичност на тези лекарства с ViraferonPeg и рибавирин.

Коинфекция с HCV/HIV

При пациенти с хепатит B и хепатит C коинфекция, лекувани с интерферон, се съобщава за случаи (някои от тях със сериозни последствия) на реактивация на вирусен хепатит B. Честотата на такава реактивация изглежда е ниска.

Преди започване на лечение на хепатит C с интерферон, всички пациенти трябва да бъдат изследвани за хепатит B. Пациентите с хепатит B и хепатит C коинфекция, следователно, трябва да бъдат проследявани и лекувани съгласно настоящите клинични насоки.

Нарушения на зъбите и периодонциума

При пациенти на комбинирана терапия с ViraferonPeg и рибавирин има данни за нарушения от страна на зъбите и периодонциума, които могат да доведат до загуба на зъби. Освен това сухотата в устата води до увреждане на зъбите и лигавицата на устната кухина в хода на продължителното комбинирано лечение с ViraferonPeg и рибавирин. Пациентите трябва да мият зъбите си два пъти дневно и редовно да ходят на стоматологичен преглед. Освен това при

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

някои пациенти може се появи повръщане. Ако се появи подобна реакция, пациентите трябва да бъдат посъветвани след това да изплакнат добре устата си.

Пациенти след органна трансплантация
Безопасността и ефикасността на ViraferonPeg самостоятелно или в комбинация с рибавирин за лечение на хроничен хепатит С при пациенти след трансплантация на черен дроб или друг орган не са проучени. 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.

Други
Поради съобщенията, че интерферон алфа води до обостряне на съществуващи псориазис и саркоидоза, приложението на ViraferonPeg при пациенти с псориазис или саркоидоза се препоръчва само тогава, когато потенциалната полза надвишава потенциалния риск.

Лабораторни изследвания
Преди започване на лечението при всички пациенти трябва да се направят стандартните хематологични и биохимични изследвания, както и оценка на функцията на щитовидната жлеза. Приемливите изходни стойности, които могат да бъдат приети като препоръчителна граница за започване на лечение с ViraferonPeg, са:

- Тромбоцити ≥ 100 000/mm^3
- Неутрофили ≥ 1 500/mm^3
- TSH в границите на нормата

Лабораторни изследвания трябва да се правят на 2-а и 4-а седмица от началото на лечението, след което – периодично по клинични показания. Периодично трябва да се измерват нивата на HCV-РНК (вж. точка 4.2).

Дългосрочна поддържаща терапия
В клинично проучване е показано, че пегинтерферон алфа-2b, използван в ниска доза (0,5 µg/kg/седмица), не е ефективен като продължителна поддържаща монотерапия (със средна продължителност от 2,5 години) за предотвратяване прогресията на заболяването при пациенти нереспондери с компенсирана цироза. Не е наблюдаван статистически значим ефект върху времето до поява на първото клинично събитие (чернодробна декоменсация, хепатоцелуларен карцином, смърт и/или чернодробна трансплантация) в сравнение с липсата на лечение. Следователно ViraferonPeg не трябва да се използва като продължителна поддържаща монотерапия.

Важна информация за някои от съставките на ViraferonPeg
Пациенти с редки наследствени заболявания като непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захаразо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат този лекарствен продукт.
Този лекарствен продукт съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) на 0,7 ml, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Телбивудин
Клинично изпитване, изследващо комбинацията на телбивудин 600 mg дневно с пегилиран интерферон алфа-2а 180 микрограма, прилаган подкожно веднъж седмично, показва, че тази комбинация е свързана с повишен риск за развитие на периферна невропатия. Механизмът на тези събития не е известен (вж. точки 4.3, 4.4. и 4.5 от КХП на телбивудин). Освен това, безопасността и ефикасността на телбивудин в комбинация с интерферони за лечение на

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

хроничен хепатит В не е демонстрирана. Следователно, комбинацията на ViraferonPeg с телбивудин е противопоказана (вж. точка 4.3).

Метадон
При пациенти с хроничен хепатит С, които са на поддържащо лечение с установена доза метадон и не са лекувани досега с пегинтерферон алфа-2b, добавянето на ViraferonPeg в доза 1,5 микрограма/kg/седмица подкожно в продължение на 4 седмици води до повишаване на AUC на R-метадон приблизително с 15 % (95 % Cl за AUC при приблизителен доверителен интервал 103-128 %). Клиничното значение на този факт не е установено; все пак, пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми на засилен седативен ефект, както и за респираторна депресия. Трябва да се има предвид и рискът от удължаване на QTc, особено при пациенти на лечение с висока доза метадон.

Ефекти на пегинтерферон алфа-2b върху едновременно приложени лекарствени продукти

При 3 клинични фармакологични проучвания с могократно прилагане е оценено потенциалното взаимодействие на пегинтерферон алфа-2b (ViraferonPeg) със субстратите на метаболитните ензими. В тези проучвания са изследвани ефектите при схеми на многократно прилагане с пегинтерферон алфа-2b (ViraferonPeg) при участници с хепатит С (1,5 mcg/седмица) или здрави участници (1 mcg/седмица или 3 mcg/седмица) (**Таблица 4**). Не се наблюдава клинично значимо фармакокинетично взаимодействие между пегинтерферон алфа-2b (ViraferonPeg) и толбутамид, мидазолам или дапсон; следователно не е необходимо коригиране на дозата пегинтерферон алфа-2b (ViraferonPeg), когато се прилага с лекарства, метаболизирани от CYP2C9, CYP3A4 и N-ацетилтрансфераза. Едновременното приложение на пегинтерферон алфа-2b (ViraferonPeg) с кофеин или дезипрамин незначително увеличава експозицията на кофеин и дезипрамин. Когато на пациентите се прилага ViraferonPeg с лекарства, метаболизиращи се от CYP1A2 или CYP2D6, е малко вероятно тази степен на намалена активност на цитохром P 450 да има клинично значение, с изключение на лекарства, които имат тясна терапевтична граница (**Таблица 5**).

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Таблица 4 Ефекти на пегинтерферон алфа-2b върху едновременно приложени лекарствени продукти

Едновременно приложен лекарствен продукт	**Доза пегинтерферон алфа-2b**	**Популация в проучването**	**Средно геометрично съотношение (съотношение със/без пегинтерферон алфа-2b)**	
			AUC (90% CI)	**C_{max} (90% CI)**
Кофеин (субстрат на CYP1A2)	1,5 mcg/kg/седмица (4 седмици)	Участници с хроничен хепатит С (n=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 mcg/kg/седмица (4 седмици)	Здрави участници (n=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 mcg/kg/седмица (2 седмици)	Здрави участници (n=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Толбутамид (субстрат на CYP2C9)	1,5 mcg/kg/седмица (4 weeks)	Участници с хроничен хепатит С (n=22)	1,1# (0,94; 1,28)	Не е приложимо
	1 mcg/kg/седмица (4 седмици)	Здрави участници (n=24)	0,90# (0,81; 1,00)	Не е приложимо
	3 mcg/kg/седмица (2 седмици)	Здрави участници (n=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Декстрометорфан хидробромид (субстрат на CYP2D6 и CYP3A)	1,5 mcg/kg/седмица (4 седмици)	Участници с хроничен хепатит С (n=22)	0,96## (0,73; 1,26)	Не е приложимо
	1 mcg/kg/седмица (4 седмици)	Здрави участници (n=24)	2,03# (1,55; 2,67)	Не е приложимо
Дезипрамин (субстрат на CYP2D6)	3 mcg/kg/седмица (2 седмици)	Здрави участници (n=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Мидазолам (субстрат на CYP3A4)	1,5 mcg/kg/седмица (4 седмици)	Участници с хроничен хепатит С (n=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,33)
	1 mcg/kg/седмица (4 weeks)	Здрави участници (n=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 mcg/kg/седмица (2 седмиц)	Здрави участници (n=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Едновременно приложен лекарствен продукт	Доза пегинтерферон алфа-2b	Популация в проучването	Средно геометрично съотношение (съотношение със/без пегинтерферон алфа-2b)	
			AUC (90% CI)	C_{max} (90% CI)
Дапсон (субстрат на N-ацетилтрансферазата)	1,5 mcg/kg/седмица (4 седмици)	Участници с хроничен хепатит С (n=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

Изчислена на базата на данни от изследване на урина, събрани през интервал от 48 часа

Изчислена на базата на данни от изследване на урина, събрани през интервал от 24 часа

Таблица 5 Предпазни мерки при едновременно приложение (ViraferonPeg трябва да се прилага внимателно при едновременно приложение със следните лекарствени продукти)

Лекарствен продукт	Признаци, симптоми и лечение	Механизъм и рискови фактори
Теофилин	Едновременното приложение на теофилин с продукта (ViraferonPeg) може да увеличи концентрацията на теофилин в кръвта. Препоръчва се внимателно едновременно приложение на теофилин с продукта (ViraferonPeg). При едновременно приложение с продукта (ViraferonPeg) се придържайте към Листовката на теофилин.	Метаболизмът на теофилин е потиснат от инхибиращото действие на лекарствения продукт (ViraferonPeg) върху CYP1A2.
Тиоридазин	Едновременното приложение на тиоридазин с продукта (ViraferonPeg) може да увеличи концентрацията на тиоридазин в кръвта. Препоръчва се внимателното едновременно приложение на тиоридазин с продукта (ViraferonPeg). При едновременно приложение с продукта (ViraferonPeg) се придържайте към Листовката на тиоридазин.	Метаболизмът на тиоридазин е потиснат от инхибиращото действие на лекарствения продукт (ViraferonPeg) върху CYP2D6.
Теофилин, антипирин, варфарин	При прилагане в комбинация с други интерферонови препарати се съобщават повишени концентрации на тези лекарства в кръвта, поради което е необходимо повишено внимание.	Метаболизмът на други лекарства в черния дроб може да бъде потиснат.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Лекарствен продукт	Признаци, симптоми и лечение	Механизъм и рискови фактори
Зидовудин	При едновременно приложение с други интерферонови препарати, супресивният ефект върху функцията на костния мозък може да се засили и да се прояви редукция на кръвните клетки, като намаляване на белите кръвни клетки.	Механизмът на действие не е известен, но се смята, че двете лекарства оказват потискащи ефекти върху костния мозък.
Имуносупресивна терапия	При едновременно приложение с други интерферонови препарати, ефектът на имуносупресивната терапия може да отслабне при пациенти с трансплантиран бъбрек, костен мозък и др.	Смята се, че могат да бъдат индуцирани реакции на отхвърляне на присадката.

При фармакокинетично проучване с многократно прилагане на ViraferonPeg и рибавирин не са установени фармакокинетични взаимодействия между тях.

HCV/HIV коинфекция

Нуклеозидни аналози
Приемът на нуклеозидни аналози, самостоятелно или в комбинация с други нуклеозиди, може да доведе до развитие на лактацидоза. От фармакологична гледна точка, *in vitro* рибавирин повишава нивата на фосфорилираните метаболити на пуриновите нуклеозиди. Това може да повиши риска от развитие на лактацидоза, индуцирана от аналози на пуриновите нуклеозиди (напр. диданозин или абакавир). Съвместният прием на рибавирин и диданозин не се препоръчва. Има данни за митохондриална токсичност, в частност лактацидоза и панкреатит, като някои от случаите са били фатални (вж. КХП на рибавирин).

Съобщава се за екзацербация на анемия, дължаща се на рибавирин, когато зидовудин е част от схемата, използвана за лечение на ХИВ, въпреки че точният механизъм предстои да бъде изяснен. Едновременната употреба на рибавирин и зидовудин не се препоръчва поради повишен риск от анемия (вж. точка 4.4). При вече установена анемия трябва да се обмисли замяна на зидовудина в схемата на комбинираната антиретровирусна терапия (АРТ). Това е особено важно при пациенти с анамнеза за анемия, предизвикана от зидовудин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени
При жени с детероден потенциал приложението на ViraferonPeg се препоръчва само тогава, когато се използват ефикасни методи за контрацепция.

Комбинирана терапия с рибавирин
Жените, които са на лечение с ViraferonPeg в комбинация с рибавирин, както и партньорките на мъже, които са на такова лечение, трябва да вземат всички възможни мерки за предотвратяване на забременяване. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 4 месеца след лечението. Пациентите мъже или техните партньорки трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 7 месеца след лечението (вж. КХП на рибавирин).

Бременност
Няма достатъчно данни за употребата на интерферон алфа-2b при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

При примати приложението на интерферон алфа-2b повишава риска от аборт. Вероятно и приложението на ViraferonPeg има същата нежелана реакция.
Потенциалният риск при хора не е известен. ViraferonPeg може да се прилага при бременни жени само в случай че потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Комбинирана терапия с рибавирин
Рибавирин причинява тежки малформации на новороденото, ако се приема по време на бременността, затова терапията с рибавирин е противопоказана при бременни жени.

Кърмене
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.

Фертилитет
Няма налични данни относно потенциалния ефект на лечението с ViraferonPeg върху мъжкия и женския фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите, които по време на лечението развият отпадналост, сънливост или объркване, трябва да бъдат предупредени да избягват шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Възрастни
Тройна терапия
Консултирайте се с КХП на боцепревир.

Двойна терапия и монотерапия
Резюме на профила на безопасност
Най-честите нежелани реакции, свързани с лечението, съобщавани при възрастни по време на клинични изпитвания на ViraferonPeg в комбинация с рибавирин, наблюдавани при повече от половината от пациентите в изпитването, са били умора, главоболие и реакция на мястото на инжектиране. Други важни нежелани реакции, за които се съобщава при повече от 25 % от пациентите, включват гадене, втрисане, безсъние, анемия, пирексия, миалгия, астения, болка, алопеция, анорексия, намаляване на тегло, депресия, обрив и раздразнителност. Най-често съобщаваните нежелани реакции са били в повечето случаи леки до умерени и са били овладени, без да налагат промяна на дозата или прекъсване на лечението. Умора, алопеция, пруритус, гадене, анорексия, намаляване на тегло, раздразнителност и безсъние са наблюдавани при значително по-малко пациенти на монотерапия с ViraferonPeg, в сравнение с пациентите на комбинирана терапия (вж. **Таблица 6**).

Табличен списък на нежеланите реакции
Следните нежелани реакции, свързани с лечението, са съобщавани при възрастни по време на клинични проучвания или при постмаркетинговото наблюдение при пациенти, лекувани с пегинтерферон алфа-2b, включително монотерапия с ViraferonPeg или ViraferonPeg/рибавирин. Тези реакции са представени в **таблица 6** по системо-органна класификация и честота (много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)).
При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Таблица 6 Нежелани реакции, съобщени при възрастни при клинични проучвания или при постмаркетинговото наблюдение при пациенти, лекувани с пегинтерферон алфа-2b, включително монотерапия с ViraferonPeg или ViraferonPeg + рибавирин

Инфекции и инфестации	
Много чести:	Вирусна инфекция*, фарингит*
Чести:	Бактериална инфекция (включително сепсис), гъбична инфекция, грип, инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, херпес симплекс, синуит, отит на средното ухо, ринит
Нечести:	Инфекция на мястото на инжектиране, инфекция на долните дихателни пътища
С неизвестна честота	Реактивация на хепатит В при пациенти с HCV/HIV коинфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести:	Анемия, неутропения
Чести:	Хемолитична анемия, левкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия
Много редки:	Апластична анемия
С неизвестна честота:	Аплазия на еритроцитния ред
Нарушения на имунната система	
Нечести:	Свръхчувствителност към лекарството
Редки:	Саркоидоза
С неизвестна честота:	Остри реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем, анафилаксия и анафилактични реакции, включително анафилактичен шок, идиопатична тромбоцитопенична пурпура, тромботична тромбоцитопенична пурпура, системен лупус еритематозус
Нарушения на ендокринната система	
Чести:	Хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести:	Анорексия
Чести:	Хипокалцемия, хиперурикемия, дехидратация, повишен апетит
Нечести:	Захарен диабет, хипертриглицеридемия
Редки:	Диабетна кетоацидоза
Психични нарушения	
Много чести:	Депресия, тревожност*, емоционална лабилност*, нарушена концентрация, безсъние
Чести:	Агресия, възбуда, гняв, промени в настроението, необичайно поведение, нервност, нарушения на съня, понижено либидо, апатия, необичайни сънища, плач
Нечести:	Самоубийство, опит за самоубийство, суицидни мисли, психоза, халюцинации, пристъп на паника
Редки:	Биполярни разтройства
С неизвестна честота:	Хомицидна идеация, мания
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Главоболие, замайване
Чести:	Амнезия, нарушение на паметта, синкоп, мигрена, атаксия, объркване, невралгия, парестезия, хипоестезия, хиперестезия, хипертония, сомнолентност, нарушение на вниманието, тремор, дизгеузия
Нечести:	Невропатия, периферна невропатия
Редки:	Конвулсии

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Много редки:	Цереброваскуларна хеморагия, цереброваскуларна исхемия, енцефалопатия
С неизвестна честота:	Фациална парализа, мононевропатии
Нарушения на очите	
Чести:	Смущения в зрението, замъглено зрение, фотофобия, конюнктивит, дразнене на очите, нарушения на слъзните жлези, болка в очите, сухота в очите
Нечести:	Памуковидни ексудати
Редки:	Загуба на зрителна острота или стесняване на зрителното поле, кръвоизливи в ретината, ретинопатия, ретинална артериална оклузия, ретинална венозна оклузия, неврит на зрителния нерв, оток на папилата, оток на макулата
С неизвестна честота:	Серозно отлепване на ретината
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести:	Нарушение/загуба на слуха, тинитус, вертиго
Нечести:	Болка в ушите
Сърдечни нарушения	
Чести:	Палпитации, тахикардия
Нечести:	Инфаркт на миокарда
Редки:	Конгестивна сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия, аритмия, перикардит
Много редки:	Сърдечна исхемия
С неизвестна честота:	Перикарден излив
Съдови нарушения	
Чести:	Хипотония, хипертония, зачервяване на лицето
Редки:	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести:	Диспнея*, кашлица*
Чести:	Дисфония, епистаксис, респираторни нарушения, конгестия на дихателните пътища, конгестия на синусите, назална конгестия, ринорея, повишена секреция на горните дихателни пътища, фаринголарингеална болка
Много редки:	Интерстициална белодробна болест
С неизвестна честота:	Белодробна фиброза, белодробна артериална хипертония#
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Повръщане*, гадене, болка в корема, диария, сухота в устата*
Чести:	Диспепсия, гастроезофагеална рефлуксна болест, стоматит, улцерации в устата, глосодиния, кървене от венците, констипация, флатуленция, хемороиди, хейлит, абдоминална дистензия, гингивит, глосит, нарушения на зъбите
Нечести:	Панкреатит, болка в устата
Редки:	Исхемичен колит
Много редки:	Улцерозен колит
С неизвестна честота:	Пигментиране на езика
Хепатобилиарни нарушения	
Чести:	Хипербилирубинемия, хепатомегалия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести:	Алопеция, пруритус*, суха кожа*, обриви*

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Чести:	Псориазис, реакции на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, дерматит, еритематозен обрив, екзема, нощно изпотяване, хиперхидроза, акне, фурункул, еритем, уртикария, нарушена структура на косъма, нарушения на ноктите
Редки:	Кожна саркоидоза
Много редки:	Синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести:	Миалгия, артралгия, мускулно-скелетна болка
Чести:	Артрит, болка в гърба, мускулни спазми, болка в крайниците
Нечести:	Болка в костите, мускулна слабост
Редки:	Рабдомиолиза, миозит, ревматоиден артрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести:	Микционни нарушения, полиурия, отклонение в показателите на урината
Редки:	Бъбречна недостатъчност, бъбречни нарушения
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести:	Аменорея, болка в гърдите, менорагия, менструални нарушения, нарушения на яйчниците, вагинални нарушения, сексуална дисфункция, простатит, еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Реакция на мястото на инжектиране*, възпаление на мястото на инжектиране, умора, астения, раздразнителност, тръпки, пирексия, грипоподобно състояние, болка
Чести:	Гръдна болка, гръден дискомфорт, болка на мястото на инжектиране, неразположение, оток на лицето, периферни отоци, необичайни усещания, жажда
Редки:	Некроза на мястото на инжектиране
Изследвания	
Много чести:	Понижено тегло

*Тези нежелани реакции са били чести (≥ 1/100 до < 1/10) при клинични проучвания при пациенти на монотерапия с ViraferonPeg.

#Присъща на класа продукти, съдържащи интерферон, вижте Белодробна артериална хипертония.

Описание на избрани нежелани реакции при възрастни

Повечето случаи на неутропения и тромбоцитопения са леки (1 или 2 степен по СЗО). Има случаи и на тежка неутропения при пациенти, лекувани с препоръчваната доза ViraferonPeg в комбинация с рибавирин (3 степен по СЗО: 39 от 186 [21 %]; 4 степен по СЗО: 13 от 186 [7 %]).

В клинично проучване при приблизително от 1,2 % от пациентите, лекувани с ViraferonPeg или интерферон алфа-2b в комбинация с рибавирин, има съобщения за животозастрашаващи психични нарушения в хода на лечението. Тук се включват суицидни мисли и опити за самоубийство (вж. точка 4.4).

Сърдечно-съдовите нарушения, особено аритмиите, изглежда са свързани най-вече с наличие на предшестващо сърдечно-съдово заболяване и лечение с кардиотоксични лекарства (вж. точка 4.4). При пациенти без данни за предшестващо сърдечно заболяване има редки съобщения за кардиомиопатия, която може да претърпи обратно развитие след спиране на приложението на интерферон алфа.

При прием на продукти, съдържащи интерферон алфа, са съобщени случаи на белодробна артериална хипертония (БАХ), особено при пациенти с рискови фактори за БАХ (като

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

портална хипертония, HIV инфекция, цироза). Събитията са съобщени в различни времеви точки, обикновено няколко месеца след начало на лечението с интерферон алфа.

Нарушенията на очите, за които има редки съобщения при лечение с алфа интерферони, включват ретинопатии (включително оток на макулата), кръвоизливи в ретината, ретинална артериална или венозна оклузия, памуковидни ексудати, намалена зрителна острота или намалено зрително поле, неврит на зрителния нерв, оток на папилата (вж. точка 4.4).

При лечение с алфа интерферони има голямо разнообразие от автоимунни и имунно-медиирани нежелани реакции, сред които нарушения във функцията на щитовидната жлеза, системен лупус еритематозус, ревматоиден артрит (новопоявил се или влошен съществуващ такъв), идиопатична и тромботична тромбоцитопенична пурпура, васкулити, невропатии, включително мононевропатии и синдром на Vogt-Koyanagi-Harada (вж. и точка 4.4).

Пациенти с HCV/HIV коинфекция
Резюме на профила на безопасност
При пациенти с HCV/HIV коинфекция, които са на лечение с ViraferonPeg в комбинация с рибавирин, други нежелани реакции от по-големи проучвания (за каквито няма съобщения при пациенти с моноинфекция), за които има съобщения с честота > 5 %, са: орална кандидоза (14 %), придобита липодистрофия (13 %), понижаване на броя на CD4-лимфоцитите (8 %), понижен апетит (8 %), повишаване на гама-глутамилтрансферазата (7 %), болка в гърба (5 %), повишаване на амилазата в серума (6 %), повишаване на концентрацията на млечна киселина (5 %), чернодробна цитолиза (6 %), повишаване на липазата (6 %) и болки в крайниците (6 %).

Описание на избрани нежелани реакции
Митохондриална токсичност
При HIV-положителни пациенти на лечение с NRTI и рибавирин за коинфекция с HCV, има съобщения за развитие на митохондриална токсичност и лактацидоза (вж. точка 4.4).

Лабораторни стойности при пациенти с HCV/HIV коинфекция
Макар при пациенти с HCV/HIV коинфекция по-често да се наблюдава хематологична токсичност (неутропения, тромбоцитопения и анемия), в повечето случаи тя може да се овладее с корекция на дозата и рядко налага прекратяване на лечението (вж. точка 4.4). При пациенти на лечение в ViraferonPeg в комбинация с рибавирин съобщенията за хематологични нарушения са по-чести, отколкото при пациенти на лечение с интерферон алфа-2b в комбинация с рибавирин. В проучване 1 (вж. точка 5.1) понижаване на абсолютния неутрофилен брой под 500 клетки/mm^3 и понижаване на тромбоцитния брой под 50 000/mm^3 е установено съответно при 4 % (8/194) и 4 % (8/194) от пациентите на лечение с ViraferonPeg в комбинация с рибавирин. Анемия (хемоглобин < 9,4 g/dl) е установена при 12 % (23/194) от пациентите на лечение с ViraferonPeg в комбинация с рибавирин.

Понижаване на броя на CD4-лимфоцитите
Лечението с ViraferonPeg в комбинация с рибавирин е свързано с понижаване на абсолютния брой на CD4+ клетките през първите 4 седмици без понижаване на относителния им брой. Понижаването на броя на CD4+ клетките е обратимо и броят им се възстановява при намаление на дозата или след спиране на лечението. Приложението на ViraferonPeg в комбинация с рибавирин не предизвиква забележим ефект по отношение на контрола на HIV-виремията по време на терапевтичния курс или през периода на проследяване. Данните за безопасността при пациенти с коинфекция и CD4+ клетки < 200/µl (N = 25) са ограничени (вж. точка 4.4).

Моля, консултирайте се със съответната КХП на антиретровирусните лекарствени продукти, които ще бъдат приемани съвместно с анти-HCV терапията, по отношение на очакваните специфични за всеки един лекарствен продукт нежелани реакции и тяхното лечение, както и по отношение на риска от синергична токсичност на тези лекарства с ViraferonPeg и рибавирин.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Педиатрична популация

Резюме на профила на безопасност

В клинично изпитване със 107 деца и юноши (на възраст от 3 до 17 години), лекувани с комбинация от ViraferonPeg и рибавирин, корекция на дозата се е наложила при 25 % от пациентите, най-често заради анемия, неутропения и загуба на тегло. Най-общо профилът на нежеланите реакции при деца и юноши е сходен с наблюдавания при възрастни, макар да съществува и специфичният за педиатричната популация проблем със забавяне на растежа. По време на комбинирано лечение с ViraferonPeg и рибавирин с продължителност до 48 седмици е наблюдавано изоставане в растежа, което е довело до нисък ръст при някои пациенти (вж. точка 4.4). По време на лечението често са наблюдавани загуба на тегло и изоставане в растежа (в края на лечението средното понижаване на теглото и на ръста в сравнение с изходните стойности е съответно с 15 персентила и с 8 персентила), като е наблюдавано и забавяне на скоростта на растеж (< 3-и персентил при 70 % от пациентите).

В края на 24-седмичното проследяване след приключване на лечението, средното понижаване на теглото и на ръста в сравнение с изходните стойности е все още 3 персентила и 7 персентила съответно, като при 20 % от децата забавянето в растежа е продължило (скорост на растеж < 3-и персентил). Деветдесет и четири от 107 участници са включени в 5-годишното дългосрочно проследяващо проучване. Ефектите върху растежа са били по-слаби при участниците, които са били на лечение 24 седмици, отколкото при тези, лекувани 48 седмици. От фазата преди лечение до края на дългосрочното проследяване при участниците, лекувани 24 или 48 седмици, ръстът за възрастта в персентили е понижен съответно с 1,3 и 9,0 персентила. 24% от участниците (11/46), лекувани 24 седмици, и 40% от участниците (19/48), лекувани 48 седмици, са имали понижение на ръста за възрастта в персентили с > 15 персентила от фазата преди лечение до края на 5-годишното дългосрочно проследяване в сравнение с изходните персентили във фазата преди лечение. При 11% от участниците (5/46), лекувани 24 седмици и 13% от участниците (6/48), лекувани 48 седмици, до края на 5-годишното дългосрочно проследяване е наблюдавано понижение на ръста за възрастта в персентили с > 30 персентила от изходните стойности преди лечението. По отношение на теглото, от фазата преди лечение до края на дългосрочното проследяване, теглото за възрастта в персентили се е понижило с 1,3 и 5,5 персентила при участници, лекувани съответно 24 седмици или 48 седмици. По отношение на индекса на телесната маса (ИТМ), от фазата преди лечение до края на дългосрочното проследяване, ИТМ за възрастта в персентили се е понижил с 1,8 и 7,5 персентила при участниците, лекувани съответно 24 седмици или 48 седмици. Понижаването на ръста в персентили на края на първата година от дългосрочното проследяване е било най-изразено при деца преди пубертета. Понижаването на ръста, теглото и ИТМ Z скоровете, наблюдавано по време на фазата с лечение, в сравнение с нормалната популация, не се възстановява изцяло в края на дългосрочното проследяване при деца на лечение 48 седмици (вж. точка 4.4).

По време на фазата на лечение на това проучване най-честите нежелани реакции при всички пациенти са били пирексия (80 %), главоболие (62 %), неутропения (33 %), умора (30 %), анорексия (29 %) и еритем на мястото на инжектиране (29 %). Само 1 пациент е отпаднал от лечението в резултат на нежелана реакция (тромбоцитопения). По тежест повечето нежелани реакции, за които има съобщения в изпитването, са били леки до умерено тежки. Съобщения за тежки нежелани реакции има при 7 % (8/107) от всички пациенти, като включват болка на мястото на инжектиране (1 %), болка в крайниците (1 %), главоболие (1 %), неутропения (1 %) и пирексия (4 %). Важни нежелани реакции, свързани с лечението и развили се в тази популация пациенти, са били нервност (8 %), агресивност (3 %), гняв (2 %), депресия/потиснато настроение (4 %) и хипотиреоидизъм (3 %), като 5 пациенти са получавали лечение с левотироксин за хипотиреоидизъм/повишен TSH.

Табличен списък на нежеланите реакции

При това проучване на комбинирано лечение с ViraferonPeg и рибавирин, при деца и юноши се съобщава за следните нежелани реакци, свързани с лечението. Тези реакции са изброени в **Таблица 7** по системо-органни класове и честота (много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

< 1/10) и нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 7 Нежелани реакции, за които има много чести, чести и нечести съобщения от клиничните изпитвания на ViraferonPeg в комбинация с рибавирин при деца и юноши

Инфекции и инфестации	
Чести:	Гъбична инфекция, грип, орален херпес, отит на средното ухо, стрептококов фарингит, назофарингит, синуит
Нечести:	Пневмония, аскаридоза, ентеробиоза, херпес зостер, целулит, инфекция на пикочните пътища, гастроентерит
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести:	Анемия, левкопения, неутропения
Чести:	Тромбоцитопения, лимфаденопатия
Нарушения на ендокринната система	
Чести:	Хипотиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести:	Анорексия, понижен апетит
Психични нарушения	
Чести:	Суицидна идеация[§], опит за самоубийство[§], депресия, агресия, склонност към афективни разстройства, гняв, възбуда, тревожност, промени в настроението, безпокойство, нервност, безсъние
Нечести:	Необичайно поведение, понижено настроение, емоционални разстройства, страхове, кошмари
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Главоболие, замайване
Чести:	Дизгеузия, синкоп, нарушения на вниманието, сомнолентност, лош сън
Нечести:	Невралгия, летаргия, парестезия, хипоестезия, психомоторна хиперактивност, тремор
Нарушения на очите	
Чести:	Болка в очите
Нечести:	Конюнктивален кръвоизлив, сърбеж в очите, кератит, замъглено зрение, фотофобия
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести:	Вертиго
Сърдечни нарушения	
Чести:	Палпитации, тахикардия
Съдови нарушения	
Чести:	Зачервяване на лицето
Нечести:	Хипотония, бледост
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести:	Кашлица, епистаксис, фаринголарингеална болка
Нечести:	Хрипове, дискомфорт в носа, ринорея
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Болка в корема, болка в епигастриума, повръщане, гадене
Чести:	Диария, афтозен стоматит, хейлоза, улцерации в устата, стомашен дискомфорт, болка в устата
Нечести:	Диспепсия, гингивит

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Хепатобилиарни нарушения	
Нечести:	Хепатомегалия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести:	Алопеция, суха кожа
Чести:	Пруритус, обрив, еритемотозен обрив, екзема, акне, еритем
Нечести:	Реакция на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, кожни ексфолиации, нарушения на пигментацията, атопичен дерматит, кожна депигментация
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести:	Миалгия, артралгия
Чести:	Мускулно-скелетна болка, болка в крайниците, болка в гърба
Нечести:	Мускулни контрактури, мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести:	Протеинурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести:	Жени: Дисменорея
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Еритем на мястото на инжектиране, умора, пирексия, втрисане, грипоподобно състояние, астения, болка, неразположение, раздразнителност
Чести:	Реакции на мястото на инжектиране, сърбеж на мястото на инжектиране, обрив на мястото на инжектиране, суха кожа на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, чувство за студ
Нечести:	Гръдна болка, гръден дискомфорт, болка в лицето
Изследвания	
Много чести:	Забавяне на растежа (по-ниско за възрастта тегло и/или височина)
Чести:	Повишаване на нивото на тиреостимулиращия хормон в кръвта, повишаване на нивото на тиреоглобулина
Нечести:	Позитивиране на антитиреоидни антитела
Наранявания и отравяния	
Нечести:	Контузия

[§] ефекти на лекарствения клас - интерферон алфа съдържащи продукти – съобщени при стандартна терапия с интерферон при възрастни и педиатрични пациенти; съобщени с ViraferonPeg при възрастни пациенти.

Описание на избрани нежелани реакции при деца и юноши
В клиничното изпитване на ViraferonPeg/рибавирин по-голяма част от промените в лабораторните показатели са били леки до умерени. Понижаването на хемоглобина, белите кръвни клетки, тромбоцитите и неутрофилите, и повишаването на билирубина може да налагат намаляване на дозата или трайно спиране на лечението (вж. точка 4.2). Въпреки че в клиничното изпитване на ViraferonPeg в комбинация с рибавирин при някои пациенти са наблюдавани промени в лабораторните показатели, в рамките на няколко седмици след спиране на лечението стойностите са се върнали в норма.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Съобщава се за прилагане на дози, надвишаващи до 10,5 пъти предвидените. Максималната дневна доза, за която се съобщава, е 1 200 µg в рамките на един ден. Като цяло нежеланите реакции, наблюдавани в случаи на предозиране на ViraferonPeg, са сходни с познатия профил на безопасност на ViraferonPeg; въпреки това, е възможно тези реакции да са по-тежки. Стандартните методи за ускоряване на елиминирането на лекарствения продукт, като напр. диализа, не са били ефикасни. Не съществува специфичен антидот на ViraferonPeg; затова в случаи на предозиране се препоръчва симптоматично лечение и внимателно наблюдение на пациента. Лекарите, предписващи лекарствения продукт, следва да направят консултация с токсикологичен център, ако такъв съществува.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимуланти, интерферони, АТС код: L03AB11

Рекомбинантният интерферон алфа-2b е ковалентно свързан с монометокси-полиетиленгликол в средно съотношение 1 мол полимер/1 мол протеин. Средната му молекулна маса е приблизително 31 300 далтона, от които на белтъчната съставка се падат приблизително 19 300 далтона.

Механизъм на действие
In vitro и *in vivo* проучвания говорят, че биологичната активност на ViraferonPeg се осъществява от влизащия в състава му интерферон алфа-2b.

На клетъчно ниво интерфероните осъществяват функциите си, като се свързват със специфичен рецептор на клетъчната повърхност. Проучвания с други видове интерферони показват видова специфичност. Някои видове маймуни обаче – например макак резус, са податливи на фармакодинамична стимулация с човешки интерферон тип 1.

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, потискането 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 допринася за терапевтичния ефект на интерфероните.

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.

Фармакодинамични ефекти
Фармакодинамиката на ViraferonPeg е оценена в на клинично проучване на еднократно приложение на повишаваща се доза при здрави доброволци въз основа на оралната температура, концентрациите на ефекторни протеини като серумен неоптерин и 2’5’-олигоаденилат синтетаза (2’5’-OAC), както и общия левкоцитен брой и неутрофилния брой. След приложение на ViraferonPeg се установява леко доза-зависимо повишаване на телесната температура. След еднократно приложение на ViraferonPeg в доза от 0,25 до 2 микрограма/kg/седмица серумната концентрация на неоптерин се повишава доза-зависимо. Понижаването на неутрофилите и левкоцитите в края на 4-а седмица показва корелация с дозата на ViraferonPeg.

Лекарствен продукт с новалидно разрешение за употреба

Клинична ефикасност и безопасност - възрастни

Тройна терапия с ViraferonPeg, рибавирин и боцепревир

Консултирайте се с КХП на боцепревир.

Монотерапия с ViraferonPeg и двойна терапия с ViraferonPeg и рибавирин

Нелекувани пациенти

Проведени са две пилотни проучвания: едното (C/I97-010) с ViraferonPeg под формата на монотерапия, другото (C/I98-580) – с ViraferonPeg в комбинация с рибавирин. Пациентите, подходящи за участие в тези проучвания, бяха такива с хроничен хепатит С, потвърден чрез положителен резултат от тест, базиран на полимеразно-верижна реакция (PCR), за HCV РНК (> 30 IU/ml), чернодробна биопсия с хистологични данни за хроничен хепатит без друга причина за такъв, и повишени серумни стойности на АЛАТ.

В проучването за монотерапия с ViraferonPeg общо 916 нелекувани пациенти с хроничен хепатит С бяха лекувани с ViraferonPeg (0,5, 1,0 или 1,5 микрограма/kg/седмица) в продължение на една година с шестмесечен период на проследяване. Освен тях, като контролна група 303 пациенти бяха лекувани с интерферон алфа-2b [3 милиона международни единици (MIU) три пъти седмично]. Резултатите от това проучване показват, че ViraferonPeg има предимство пред интерферон алфа-2b (**Таблица 8**).

В проучването за комбинирано лечение 1 530 нелекувани пациенти бяха лекувани в продължение на една година по една от следните схеми:

- ViraferonPeg (1,5 микрограма/kg/седмица) + рибавирин (800 mg/ден), (n = 511).
- ViraferonPeg (1,5 микрограма/kg/седмица в продължение на един месец, след което – 0,5 микрограма/kg/седмица в продължение на 11 месеца) + рибавирин (1 000/1 200 mg/ден), (n = 514).
- Интерферон алфа-2b (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (1 000/1 200 mg/ден) (n = 505).

Резултатите от това проучване показват, че комбинираното лечение с ViraferonPeg (1,5 микрограма/kg/седмица) и рибавирин е значително по-ефикасно в сравнение с комбинираното лечение с интерферон алфа-2b и рибавирин (**Таблица 8**), особено при пациентите, инфектирани с генотип 1 (**Таблица 9**). Оценката за траен отговор е правена въз основа на отговора на шестия месец след края на лечението.

HCV генотипът и изходното вирусно натоварване са прогностични фактори, за които е известно, че оказват влияние върху отговора на лечението. Резултатите от това проучване обаче показват, че отговорът зависи и от дозата на рибавирин, приет в комбинация с ViraferonPeg или интерферон алфа-2b. При пациентите, приемали > 10,6 mg/kg рибавирин (800 mg при пациент с телесно тегло 75 kg), без значение от генотипа или вирусното натоварване, е сигнификантно по-висок процент се постига отговор, отколкото при пациентите, приемали < 10,6 mg/kg рибавирин (**Таблица 9**), като процентът на отговор при пациентите, приемали > 13,2 mg/kg рибавирин е дори още по-висок.

Таблица 8 Траен вирусологичен отговор (% HCV негативни пациенти)

	Монотерапия с ViraferonPeg				**ViraferonPeg + рибавирин**		
Терапевтична схема	**P 1,5**	**P 1,0**	**P 0,5**	**I**	**P 1,5/R**	**P 0,5/R**	**I/R**
Брой пациенти	304	297	315	303	511	514	505
Отговор в края на лечението	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Траен отговор	**23 %***	**25 %**	**18 %**	**12 %**	**54 %****	**47 %**	**47 %**

P 1,5 ViraferonPeg 1,5 микрограма/kg

P 1,0 ViraferonPeg 1,0 микрограм/kg

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

P 0,5	ViraferonPeg 0,5 микрограма/kg
I	Интерферон алфа-2b 3 MIU
P 1,5/R	ViraferonPeg (1,5 микрограма/kg) + рибавирин (800 mg)
P 0,5/R	ViraferonPeg (1,5, след което 0,5 микрограма/kg) + рибавирин (1 000/1 200 mg)
I/R	Интерферон алфа-2b (3 MIU) + рибавирин (1 000/1 200 mg)
*	p < 0,001 за P 1,5 срещу I
**	p = 0,0143 за P 1,5/R срещу I/R

Таблица 9 Честота на траен вирусологичен отговор при лечение с ViraferonPeg + рибавирин (в зависимост от дозата на рибавирин, генотипа и вирусното натоварване)

HCV генотип	Доза на рибавирин (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Всички генотипи	**Всички**	**54 %**	**47 %**	**47 %**
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Генотип 1	**Всички**	**42 %**	**34 %**	**33 %**
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Генотип 1 ≤ 600 000 IU/ml	Всички	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	35 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Генотип 1 > 600 000 IU/ml	Всички	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Генотип 2/3	**Всички**	**83 %**	**80 %**	**79 %**
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R	ViraferonPeg (1,5 микрограма/kg) + рибавирин (800 mg)
P 0,5/R	ViraferonPeg (1,5, след което 0,5 микрограма/kg) + рибавирин (1 000/1 200 mg)
I/R	Интерферон алфа-2b (3 MIU) + рибавирин (1 000/1 200 mg)

Резултатите от проучването за монотерапия с показват, че лечението с ViraferonPeg 0,5 микрограма/kg веднъж седмично се отразяват по-слабо върху качеството на живот, отколкото лечението с ViraferonPeg 1,0 микрограм/kg веднъж седмично и с интерферон алфа-2b 3 MIU три пъти седмично.

В отделно проучване 224 пациенти, инфектирани с генотип 2 или 3, са лекувани в продължение на 6 месеца с ViraferonPeg 1,5 микрограма/kg подкожно, веднъж седмично, в комбинация с рибавирин 800 mg – 1 400 mg перорално (според телесното тегло, като само 3-ма пациенти са били с телесно тегло > 105 kg и са лекувани с рибавирин в доза 1 400 mg) (**Таблица 10**). Двадесет и четири % от пациентите са били с мостова фиброза или цироза (Knodell 3/4).

Таблица 10 Вирусологичен отговор в края на лечението, траен вирусологичен отговор и рецидиви според HCV генотипа и вирусното натоварване*

	ViraferonPeg 1,5 µg/kg веднъж седмично плюс рибавирин 800-1 400 mg/ден		
	Отговор в края на лечението	Траен вирусологичен отговор	Рецидиви
Всички пациенти	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600 000 IU/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 IU/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

≤ 600 000 IU/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 IU/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Всички пациенти с неоткриваемо ниво на HCV-РНК на 12 седмица от проследяването и без данни на 24 седмица, се приемат за трайно отговорили. Всички пациенти, за които няма данни на 12 седмица от проследяването и от последващите визити, се приемат за неотговорили на 24 седмица.

Шестмесечната продължителност на лечението в това проучване се понася по-добре от едногодишната продължителност при пилотното проучване на комбинирано лечение - 5 % срещу 14 % за спиране на лечението и 18 % срещу 49 % за корекция на дозата.
В несравнително проучване 235 пациенти, инфектирани с генотип 1 и с ниско вирусно натоварване (< 600 000 IU/ml), бяха лекувани с ViraferonPeg 1,5 микрограма/kg подкожно веднъж седмично, в комбинация с рибавирин в доза според телесното тегло. Общият процент на траен отговор след 24-седмично лечение е 50 %. При 41 % от пациентите (97/235) плазмените нива на HCV-РНК бяха неоткриваеми на 4 и 24 седмица от лечението. В тази подгрупа трайният вирусологичен отговор е 92 % (89/97). Високият процент на траен вирусологичен отговор в тази подгрупа е потвърден от междинен анализ (n=49) и проспективно потвърден (n=48).

Ограничените исторически данни говорят, че 48-седмичното лечение можеби е свързано с по-висок процент на постигане на траен вирусологичен отговор (11/11) и по-малък риск от рецидив (0/11 в сравнение със 7/96 след 24-седмично лечение).

В голямо рандомизирано изпитване при 3 070 нелекувани предтова възрастни пациенти с хроничен хепатит С генотип 1 е сравнена безопасността и ефективността на 48-седмично лечение с две схеми на приложение на ViraferonPeg/рибавирин [подкожно приложение веднъж седмично на 1,5 µg/kg и 1 µg/kg ViraferonPeg, и двете в комбинация с рибавирин 800 до 1 400 mg перорално дневно (в две разделени дози)] и 180 µg пегинтерферон алфа-2а, приложен подкожно, веднъж седмично в комбинация с 1 000 до 1 200 mg перорално дневно рибавирин (в две разделени дози). Отговорът на лечението е оценен чрез трайния вирусологичен отговор (ТВО), дефиниран като неоткриваема HCV-РНК 24 седмици след края на лечението (вж. **Таблица 11**).

Таблица 11 Вирусологичен отговор на 12-а седмица от лечението, отговор в края на лечението, честота на рецидивите* и траен вирусологичен отговор (ТВО)

Група на лечение	% (брой) пациенти		
	ViraferonPeg 1,5 µg/kg + рибавирин	ViraferonPeg 1 µg/kg + рибавирин	пегинтерферон алфа-2а 180 µg + рибавирин
Неоткриваема HCV-РНК на 12-а седмица от лечението	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Отговор в края на лечението	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Рецидив	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
ТВО	40 (406/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
ТВО при пациенти с неоткриваема HCV-РНК на 12-а седмица от лечението	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (HCV-РНК PCR тест с долна граница на количествено определяне от 27 IU/ml)
Критерий за прекратяване на лечението е бил липсата на ранен вирусологичен отговор на 12-а седмица от лечението (откриваеми нива на HCV-РНК, с понижение от < 2 $\log_{10}$ от изходните стойности).

И в трите групи на лечение трайният вирусологичен отговор е бил сходен. При пациенти от афро-американски произход (за които е известно, че са със слаб прогностичен фактор за HCV

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ерадикация), комбинираното лечение с ViraferonPeg (1,5 µg/kg)/рибавирин води до по-висок траен вирусологичен отговор в сравнение с доза от 1 µg/kg ViraferonPeg. При пациенти с цироза, пациенти с нормални нива на АЛАТ, пациенти с изходно вирусно натоварване > 600 000 IU/ml и при пациенти над 40-годишна възраст трайният вирусологичен отговор при доза 1,5 µg/kg ViraferonPeg плюс рибавирин е по-нисък. Пациентите от европеидната раса са с по-висок траен вирусологичен отговор в сравнение с тези от афро-американски произход. Честотата на рецидивите сред пациентите с неоткриваема HCV-РНК в края на лечението е 24 %.

Предиктабилност на траен вирусологичен отговор – Нелекувани пациенти
Вирусологичен отговор на 12-а седмица, се дефинира като намаление с поне 2-log на вирусното натоварване или неоткриваеми нива на HCV-РНК. Вирусологичен отговор на 4-а седмица се дефинира като намаление на вирусното натоварване с поне 1-log или неоткриваеми нива на HCV-РНК. Тези контроли (седмица 4 от лечението и седмица 12) са доказан прогностичен критерий за траен отговор (**Таблица 12**).

Таблица 12 Прогностична стойност на вирусологичния отговор по време на комбинирано лечение с ViraferonPeg 1,5 µg/kg/рибавирин 800 - 1 400 mg

	Негативна			**Позитивна**		
	Липса на отговор на седмица от лечението	Липса на траен отговор	Негативна прогностична стойност	Отговор на седмица от лечението	Траен отговор	Позитивна прогностична стойност
Генотип 1*						
На 4-а седмица* (n=950)**						
HCV-РНК негативни	834	539	**65 %** (539/834)	116	107	**92 %** (107/116)
HCV-РНК негативни или понижение с ≥ 1 log на вирусното натоварване	220	210	**95 %** (210/220)	730	392	**54 %** (392/730)
На 12-а седмица* (n=915)**						
HCV-РНК негативни	508	433	**85 %** (433/508)	407	328	**81 %** (328/407)
HCV-РНК негативни или понижение с ≥ 2 log на вирусното натоварване	206	205	**N/A**†	709	402	**57 %** (402/709)
Генотип 2, 3**						
На 12-а седмица (n=215)						

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

	Негативна			Позитивна		
	Липса на отговор на седмица от лечението	Липса на траен отговор	Негативна прогностична стойност	Отговор на седмица от лечението	Траен отговор	Позитивна прогностична стойност
HCV-РНК негативни или понижение с ≥ 2 log на вирусното натоварване	2	1	**50 %** (1/2)	213	177	**83 %** (177/213)

* Генотип 1 получава 48-седмичен курс на лечение
** Генотип 2, 3 получават 24-седмичен курс на лечение
*** Получените резултати са отчетени в конкретен момент. Възможно е на 4-а или 12-а седмица да липсва отчетен резултат при някой пациент или да има отчетен различен резултат.
† Тези критерии са използвани в протокола: При пациенти, HCV-РНК позитивни на седмица 12 и с понижение < 2 $\log_{10}$ от изходните стойности, лечението трябва да бъде прекратено. Ако са HCV-РНК позитивни и с понижение ≥ 2 $\log_{10}$ от изходните стойности на седмица 12, тогава е необходим повторен HCV-РНК тест на седмица 24 и ако е позитивен, лечението трябва да бъде прекратено.

Отрицателната прогностична стойност за траен вирусологичен отговор при пациенти, лекувани с ViraferonPeg като монотерапия, е 98 %.

Пациенти с HCV/HIV коинфекция
При пациенти с HIV и HCV коинфекция бяха проведени два клинични проучвания. Отговорът на лечението в двете клинични проучвания е представен в **Таблица 13.** Проучване 1 (RIBAVIC; P01017) е рандомизирано многоцентрово проучване, в което бяха включени 412 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите бяха рандомизирани да получават или ViraferonPeg (1,5 µg/kg/седмица) плюс рибавирин (800 mg/ден), или интерферон алфа-2b (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800 mg/ден) в продължение на 48 седмици, с период на проследяване 6 месеца. Проучване 2 (P02080) е рандомизирано едноцентрово клинично проучване, в което бяха включени 95 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите бяха рандомизирани да получават или ViraferonPeg (100 или 150 µg/седмица – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/ден – в зависимост от телесното тегло), или интерферон алфа-2b (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800-1 200 mg/ден – в зависимост от телесното тегло). Продължителността на терапевтичния курс беше 48 седмици с период на проследяване 6 месеца, с изключение на пациентите, инфектирани с генотипи 2 или 3 и вирусно натоварване < 800 000 IU/ml (Amplicor), при които терапевтичният курс беше 24 седмици с период на проследяване 6 месеца.

Таблица 13 Траен вирусологичен отговор според генотипа след лечение с ViraferonPeg в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV/HIV коинфекция

	Проучване 1[1]			Проучване 2[2]		
	ViraferonPeg (1,5 µg/kg/ седмица) + рибавирин (800 mg/ дневно)	интерферон алфа-2b (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800 mg/ дневно)	p-стойност[a]	ViraferonPeg (100 или 150[c]µg/ седмица) + рибавирин (800- 1 200 mg/ дневно)[d]	интерферон алфа-2b (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800- 1 200 mg/ дневно)[d]	p стойност[b]
Всички	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Генотип	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

1, 4						
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 получаваха ViraferonPeg 100 µg/седмица, а пациентите с телесно тегло ≥ 75 kg получаваха ViraferonPeg 150 µg/седмица.
d: дозировката на рибавирин беше 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.

[1]Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Хистологичен отговор: В проучване 1 при 210 от общо 412-те пациенти (51 %) бяха направени чернодробни биопсии преди началото и след края на лечението. При пациентите, лекувани с ViraferonPeg в комбинация с рибавирин, се понижиха както METAVIR, така и Ishak скоровете. При отговорилите на лечението това понижение беше сигнификантно (-0,3 за METAVIR и -1,2 за Ishak) и стабилно (-0,1 за METAVIR и -0,2 за Ishak) при неотговорилите. По отношение на активността, при около една трета от трайно отговорилите се установи подобрение, а влошаване не се установи при нито един. В това проучване не се установи подобрение по отношение на фиброзата. При пациентите, инфектирани с HCV генотип 3, се установи сигнификантно подобрение по отношение на стеатозата.

Повторен терапевтичен курс с ViraferonPeg/рибавирин при пациенти с неуспех от предшестващо лечение
В несравнително проучване, при 2 293 пациенти с умерена до тежка фиброза, с неуспех от предшестващо лечение с комбинация алфа интерферон/рибавирин, е проведен повторен терапевтичен курс на лечение с ViraferonPeg в доза 1,5 микрограма/kg подкожно, веднъж седмично, в комбинация с рибавирин, адаптиран според телесното тегло. Неуспехът на предшестващия терапевтичен курс е дефиниран като релапс или липса на повлияване (HCV-РНК позитивни в края на минимум 12-седмично лечение).

При пациенти, които са HCV-РНК негативни на 12-а седмица от началото на лечението, лечението е продължило 48 седмици, последвано от 24-седмично наблюдение. Повлияване на 12-а седмица е дефинирано като неоткриване на HCV-РНК след 12-седмично лечение. Траен вирусологичен отговор (ТВО) се дефинира като неоткриваема HCV-РНК 24 седмици след края на лечението (**Таблица 14**).

Таблица 14 Отговор на повлияване от повторно лечение при пациенти с неуспех от предшестващо лечение

	Пациенти с неоткриваема HCV-РНК на 12-а седмица от началото на терапията и ТВО от повторно лечение				
	интерферон алфа/рибавирин		пегинтерферон алфа/рибавирин		Обща популация*
	Повлияване на 12-седмица % (n/N)	ТВО % (n/N) 99 % CI	Повлияване на 12-седмица % (n/N)	ТВО % (n/N) 99 % CI	ТВО % (n/N) 99 % CI
Общо	38,6 (549/1 423)	59,4 (326/549); 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2 293) 19,5; 23,9
Предшестващо повлияване					
Рецидив	67,7 (203/300)	59,6 (121/203); 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

	Пациенти с неоткриваема HCV-РНК на 12-а седмица от началото на терапията и ТВО от повторно лечение				
	интерферон алфа/рибавирин		пегинтерферон алфа/рибавирин		Обща популация*
	Повлияване на 12-седмица % (n/N)	ТВО % (n/N) 99 % CI	Повлияване на 12-седмица % (n/N)	ТВО % (n/N) 99 % CI	ТВО % (n/N) 99 % CI
Генотип 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129); 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Генотип 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72); 60,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,2; 70,8
Липса на повлияване	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1 385) 11,2; 15,9
Генотип 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,7	9,9 (123/1 242) 7,7; 12,1
Генотип 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 23,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Генотип					
1	30,2 (343/1 135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6, 52,6	14,6 (270/1 846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6, 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
Скор на фиброза по METAVIR					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Изходно вирусно натоварване					
Високо вирусно натоварване (> 600 000 IU/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1 441) 14,1; 19,1
Ниско вирусно натоварване (≤ 600 000 IU/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

Липсата на повлияване е дефинирана като наличие на HCV-РНК в серум/плазма в края на минимум 12-седмично лечение.
HCV-РНК в плазмата е измервана с количествен PCR тест за изследователски цели в централна лаборатория.
* Intent to treat популацията включва 7 пациенти, при които не е било възможно да се потвърди поне 12 седмици предшестващо лечение.

Общо при приблизително 36 % (821/2 286) от пациентите на 12 седмица от започване на лечението с използван за изследователски цели тест (граница на откриване 125 IU/ml) в плазмата не се открива HCV-РНК. В тази подгрупа трайният вирусологичен отговор е бил 56 % (463/823). При пациентите с предшестващ неуспех от лечението с непегилиран или пегилиран интерферон и отрицателни на 12-а седмица, трайният отговор е бил съответно 59 % и 50 %. От общо 480 пациенти, при които на 12-а седмица виремията е намаляла с > 2 log, но вирусът се

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

открива, 188 са продължили лечението. При тези пациенти трайният вирусологичен отговор е 12 %.

Неотговорилите на предшестващо лечение с пегилиран интерферон алфа/рибавирин са с по-малка вероятност за повлияване на 12-а седмица при повторен терапевтичен курс в сравнение с неотговорилите на лечение с непегилиран интерферон алфа/рибавирин (12,4 % срещу 28,6 %). Въпреки това, при постигнат отговор на 12-а седмица, разликата в трайното повлияване, независимо от предшестващо лечение или предшестващо повлияване, е била малка.

Данни за дългосрочна ефективност – Възрастни
В мащабно изпитване с проследяване са били включени 567 пациенти, лекувани преди това в изпитване на ViraferonPeg (със или без рибавирин). Целта на изпитването е била да се оцени продължителността на трайния вирусологичен отговор и влиянието на продължителния негативизиран вирусологичен отговор върху клиничните резултати. При 327 пациенти е осъществено поне 5-годишно проследяване и само 3 от 366 пациенти с траен отговор са получили рецидив в хода на изпитването.
Според анализа на Kaplan-Meier очакваният траен отговор за всички пациенти за период от 5 години е 99 % (95 % доверителен интервал: 98-100 %). Трайният вирусологичен отговор след лечение на хроничен хепатит С с ViraferonPeg (със или без рибавирин) води до дълготрайно изчистване от вируса, което позволява възстановяване на черния дроб от инфекцията и клинично „излекуване" на 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).

Клинична ефикасност и безопасност – педиатрична популация
В многоцентрово изпитване са били включени деца и юноши на възраст от 3 до 17 години с компенсиран хроничен хепатит С и откриваема HCV-РНК и са били лекувани с рибавирин 15 mg/kg дневно плюс ViraferonPeg 60 µg/m^2 еднократно седмично в продължение на 24 или 48 седмици в зависимост от HCV-генотипа и изходното вирусно натоварване. Предвиждало се е всички да бъдат проследявани в продължение на 24 седмици след края на лечението. Лекувани са 107 пациенти, от които 52 % от женски пол, 89 % от европеидната раса, 67 % с HCV генотип 1 и 63 % < 12-годишна възраст. Включената популация се е състояла предимно от деца с лек до умерено тежък хепатит С. Поради липсата на данни при деца с бърза прогресия на болестта и риск от развитие на нежелани реакции, за тази популация съотношението полза/риск от комбинираното лечение с ViraferonPeg и рибавирин трябва да бъде оценено внимателно (вж. точки 4.1, 4.4 и 4.8). Резултатите от изпитването са резюмирани в **Таблица 15**.

Таблица 15 Степен на траен вирусологичен отговор (n[a,b] (%)) при нелекувани преди това деца и юноши в зависимост от генотипа и продължителността на лечението – всички пациенти n = 107

	24 седмици	**48 седмици**
Всички генотипи	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Генотип 1	-	38/72 (53 %)
Генотип 2	14/15 (93 %)	-
Генотип 3[c]	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Генотип 4	-	4/5 (80 %)

a: Отговорът на лечението е дефиниран като недоловима HCV-РНК 24 седмици след края на лечението при долна граница на откриване = 125 IU/ml.
b: n = брой отговорили/брой пациенти с даден генотип и определена продължителност на лечението.
c: При пациентите с генотип 3 и ниско вирусно натоварване (< 600 000 IU/ml) се е предвиждало 24-седмично лечение, докато при пациентите с генотип 3 и високо вирусно натоварване (≥ 600 000 IU/ml) – 48-седмично лечение.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Данни за дългосрочна ефективност – педиатрична популация
В петгодишно дългосрочно обсервационно проследяващо проучване са били включени 94 педиатрични пациенти с хроничен хепатит С след лечение в многоцентрово изпитване. Шестдесет и трима от тях са били с траен отговор. Целта на проучването е била ежегодно да се оценява стабилността на трайния вирусологичен отговор (ТВО) и да се оцени ефектът на трайните негативни вирусологични резултати върху клиничния изход при трайно отговорилите към 24-а седмица след края на лечението пациенти, лекувани в продължение на 24 или 48 седмици с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин. В края на 5-годишния период, 85% (80/94) от всички участници и 86% (54/63) от тези с траен отговор са завършили проучването. По време на 5-годишното проследяване не е имало рецидив при педиатрични пациенти с ТВО.

5.2 Фармакокинетични свойства

ViraferonPeg е добре проучен дериват на интерферон алфа-2b, конюгиран с полиетиленгликол („пегилиран”), който се състои предимно от монопегилирани молекули. В сравнение с непегилираните интерферони, плазменият полуживот на ViraferonPeg е удължен. ViraferonPeg може да се депегилира до свободен интерферон алфа-2b. Биологичната активност на пегилираните изомери е качествено сходна, но по-слаба от тази на свободния интерферон алфа-2b.

След подкожно приложение, максимална серумна концентрация се достига между 15 и 44 час, като се задържа до 48-72 часа след приложението.

C_{max} and AUC на ViraferonPeg се повишават с повишаване на дозата (доза-зависимо). Средният му привиден обем на разпределение е 0,99 l/kg.

При многократно приложение се наблюдава кумулиране на имунореактивни интерферони. Все пак, при оценка на активността, се наблюдава само леко повишаване на биологичната активност.

Средният (SD) период на полуелиминиране на ViraferonPeg е приблизително 40 часа (SD 13,3 часа), с тотален телесен клирънс 22,0 ml/h/kg. Механизмите, участващи в клирънса на интерфероните при човека, не са напълно проучени. Все пак е известно, че елиминирането през бъбреците участва в малка степен (приблизително 30 %) в тоталния телесен клирънс на ViraferonPeg.

Бъбречно нарушение
Бъбречният клирънс допринася за приблизително 30 % от тоталния телесен клирънс на ViraferonPeg. В проучване на еднократно приложение (1,0 микрограм/kg) при пациенти с нарушена бъбречна функция, е установено повишаване на стойностите на C_{max}, AUC и полуживота, пропорционално на степента на нарушена бъбречна функция.

При многократно приложение на ViraferonPeg (1,0 микрограм/kg подкожно веднъж седмично в продължение на 4 седмици) клирънсът на ViraferonPeg е по-нисък средно със 17 % при пациенти с лека бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30-49 ml/минута) и средно с 44 % при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 15-29 ml/минута) в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. При еднократно приложение клирънсът е сходен при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, които не са на хемодиализа и при пациенти на хемодиализа. Дозата на ViraferonPeg, приложен като монотерапия, трябва да бъде редуцирана при пациенти с умерена или тежка бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.2 и 4.4). Пациентите с креатининов клирънс < 50 ml/минута не трябва да бъдат лекувани с ViraferonPeg в комбинация с рибавирин (двойна или тройна терапия) (вж. точка 4.3).

Поради значителната вариабилност във фармакокинетиката на интерферон при различни хора, се препоръчва пациентите с тежка бъбречна недостатъчност да бъдат под строг контрол по време на лечението с ViraferonPeg (вж. точка 4.2).

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Чернодробно нарушение
При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност фармакокинетиката на ViraferonPeg не е оценявана.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)
Възрастта не се отразява на фармакокинетиката на ViraferonPeg след еднократно подкожно приложение в доза 1,0 микрограм/kg. Тези данни говорят, че при пациенти в старческа възраст не е необходима корекция на дозата на ViraferonPeg.

Педиатрична популация
Фармакокинетичните свойства при многократен прием на ViraferonPeg с рибавирин (капсули и перорален разтвор) при деца и юноши с хроничен хепатит С са изследвани в клинично изпитване. При деца и юноши на лечение с ViraferonPeg в доза според телесната повърхност - 60 μg/m^2/седмица, логаритмично-трансформираното съотношение за оценка на експозицията по време на дозовия интервал дава предвиждане, че ще е с 58 % (90 % CI: 141-177 %) по-висока от наблюдаваната при пациенти на лечение в доза 1,5 μg/kg/седмица.

Интерферон-неутрализиращи фактори
Серумни проби от пациенти, лекувани с ViraferonPeg в клинични проучвания, бяха изследвани за интерферон-неутрализиращи фактори. Интерферон-неутрализиращите фактори представляват антитела, които неутрализират противовирусната активност на интерферона. Клиничната честота на развитие на неутрализиращи фактори при пациенти, лекувани с ViraferonPeg 0,5 микрограма/kg, е 1,1 %.

Преминаване в семенната течност
Преминаването на рибавирин в семенната течност е изследвано. Концентрацията на рибавирин в семенната течност е приблизително два пъти по-висока в сравнение със серума. Все пак, системната експозиция на рибавирин на партньорката след сексуален контакт с лекуван пациент е установена и остава крайно ограничена в сравнение с терапевтичната плазмена концентрация на рибавирин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

ViraferonPeg
При изследвания за токсичност при маймуни не са установени нежелани реакции, които да не са наблюдавани в клиничните проучвания. Продължителността на тези изследвания е ограничена до четири седмици поради развитието на антитела срещу интерферон при повечето маймуни.

С ViraferonPeg не са правени изследвания за репродуктивна токсичност. Интерферон алфа-2b повишава честотата на абортите при примати. Има голяма вероятност и ViraferonPeg да има същия ефект. Въздействието му върху фертилитета не е проучено. Не е известно дали съставките на този лекарствен продукт се излъчват в майчиното мляко както при хора, така при животни (вж. точка 4.6 за съответните данни за приложението му при бременни и кърмачки). При ViraferonPeg не е установен генотоксичен потенциал.

В предклинични проучвания за остра и подостра токсичност при гризачи и маймуни, стандартни проучвания за ембрио-фетална токсичност и чрез проучвания за мутагенност *in vitro* е доказано, че монометокси-полиетиленгликолът (мПЕГ), който се отделя от молекулата на ViraferonPeg при метаболизирането му *in vivo,* е относително нетоксичен.

ViraferonPeg плюс рибавирин
При приложение в комбинация с рибавирин, ViraferonPeg не води до развитие на нежелани реакции, които преди това не са наблюдавани с някой от двата продукта. Основната промяна, свързана с лечението, е лека до умерена обратима анемия, чиято тежест е по-голяма, отколкото при самостоятелното приложение на която и да е от двете активни съставки.

Лекарствен продукт с новалидно разрешение за употреба

Не са провеждани проучвания за проследяване на ефектите от лечението с ViraferonPeg върху растежа, развитието, половото съзряване и поведението при млади животни. Резултатите от предклиничните проучвания за ювенилна токсичност показват малко, доза-зависимо забавяне в темпа на растеж при новородени плъхове, получаващи рибавирин (вж. точка 5.3 от КХП на Rebetol, ако ViraferonPeg се прилага в комбинация с рибавирин).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах
Динатриев фосфат, безводен
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат
Захароза
Полисорбат 80

Разтворител
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт трябва да се разтваря само с осигурения за него разтворител (вж. точка 6.6). При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Преди разтваряне
3 години.

След разтваряне
Доказано е, че остава химически и физически стабилен в продължение на 24 часа при температура 2°C - 8ºC.
От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, спазването на препоръчаните срокове и условия за съхранение е отговорност на потребителя, като срокът на съхранение не трябва да превишава 24 часа при температура от 2°C до 8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

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

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Прахът се намира в 2 ml флакон (кварцово стъкло тип I) с бутилова гумена запушалка и алуминиева обкатка с полипропиленова капачка. Разтворителят се намира в ампула от 2 ml (кварцово стъкло тип I).
ViraferonPeg се доставя като:
- 1 флакон прах за инжекционен разтвор и 1 ампула разтворител за парентерално приложение;
- 1 флакон прах за инжекционен разтвор, 1 ампула разтворител за парентерално приложение, 1 спринцовка, 2 инжекционни игли и 1 тампон за почистване;

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

- 4 флакона прах за инжекционен разтвор и 4 ампули разтворител за парентерално приложение;
- 4 флакона прах за инжекционен разтвор, 4 ампули разтворител за парентерално приложение, 4 спринцовки, 8 инжекционни игли и 4 тампона за почистване;
- 6 флакона прах за инжекционен разтвор и 6 ампули разтворител за парентерално приложение;
- 12 флакона прах за инжекционен разтвор, 12 ампули разтворител за парентерално приложение, 12 спринцовки, 24 инжекционни игли и 12 тампона за почистване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

ViraferonPeg 50 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
Всеки флакон трябва да се разтвори с 0,7 ml вода за инжекции, като се прилагат до 0,5 ml от разтвора. При приготвянето на ViraferonPeg инжекционен разтвор, при отмерването на дозата и инжектирането й, се губи малко количество. Поради това всеки флакон съдържа малък излишък от разтворителя и от праха ViraferonPeg, за да е сигурно, че се прилага точно означената доза от 0,5 ml ViraferonPeg инжекционен разтвор. След разтварянето инжекционният разтвор е с концентрация 50 микрограма/0,5 ml.

ViraferonPeg 80 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
Всеки флакон трябва да се разтвори с 0,7 ml вода за инжекции, като се прилагат до 0,5 ml от разтвора. При приготвянето на ViraferonPeg инжекционен разтвор, при отмерването на дозата и инжектирането й, се губи малко количество. Поради това всеки флакон съдържа малък излишък от разтворителя и от праха ViraferonPeg, за да е сигурно, че се прилага точно означената доза от 0,5 ml ViraferonPeg инжекционен разтвор. След разтварянето инжекционният разтвор е с концентрация 80 микрограма/0,5 ml.

ViraferonPeg 100 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
Всеки флакон трябва да се разтвори с 0,7 ml вода за инжекции, като се прилагат до 0,5 ml от разтвора. При приготвянето на ViraferonPeg инжекционен разтвор, при отмерването на дозата и инжектирането й, се губи малко количество. Поради това всеки флакон съдържа малък излишък от разтворителя и от праха ViraferonPeg, за да е сигурно, че се прилага точно означената доза от 0,5 ml ViraferonPeg инжекционен разтвор. След разтварянето инжекционният разтвор е с концентрация 100 микрограма/0,5 ml.

ViraferonPeg 120 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
Всеки флакон трябва да се разтвори с 0,7 ml вода за инжекции, като се прилагат до 0,5 ml от разтвора. При приготвянето на ViraferonPeg инжекционен разтвор, при отмерването на дозата и инжектирането й, се губи малко количество. Поради това всеки флакон съдържа малък излишък от разтворителя и от праха ViraferonPeg, за да е сигурно, че се прилага точно означената доза от 0,5 ml ViraferonPeg инжекционен разтвор. След разтварянето инжекционният разтвор е с концентрация 120 микрограма/0,5 ml.

ViraferonPeg 150 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
Всеки флакон трябва да се разтвори с 0,7 ml вода за инжекции, като се прилагат до 0,5 ml от разтвора. При приготвянето на ViraferonPeg инжекционен разтвор, при отмерването на дозата и инжектирането й, се губи малко количество. Поради това всеки флакон съдържа малък излишък от разтворителя и от праха ViraferonPeg, за да е сигурно, че се прилага точно означената доза от 0,5 ml ViraferonPeg инжекционен разтвор. След разтварянето инжекционният разтвор е с концентрация 150 микрограма/0,5 ml.

Като се използват стерилни спринцовка и инжекционна игла, 0,7 ml вода за инжекции се инжектира във флакона с ViraferonPeg. За да се разтвори напълно прахът, флаконът трябва да се разклати внимателно. След това необходимата доза може да се изтегли със стерилна

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

спринцовка и да се инжектира. В приложението към листовката за потребителя са дадени подробни инструкции.

Както с всички лекарствени продукти за парентерално приложение, готовият разтвор трябва да се огледа, преди да бъде инжектиран. Готовият разтвор трябва да е бистър и безцветен. При промяна в цвета или наличие на видими частици готовият разтвор не трябва да се прилага. Неизползваният продукт трябва да се изхвърли.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViraferonPeg 50 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
EU/1/00/132/001
EU/1/00/132/002
EU/1/00/132/003
EU/1/00/132/004
EU/1/00/132/005
EU/1/00/132/026

ViraferonPeg 80 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
EU/1/00/132/006
EU/1/00/132/007
EU/1/00/132/008
EU/1/00/132/009
EU/1/00/132/010
EU/1/00/132/027

ViraferonPeg 100 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
EU/1/00/132/011
EU/1/00/132/012
EU/1/00/132/013
EU/1/00/132/014
EU/1/00/132/015
EU/1/00/132/028

ViraferonPeg 120 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
EU/1/00/132/016
EU/1/00/132/017
EU/1/00/132/018
EU/1/00/132/019
EU/1/00/132/020
EU/1/00/132/029

ViraferonPeg 150 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
EU/1/00/132/021
EU/1/00/132/022
EU/1/00/132/023
EU/1/00/132/024

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

EU/1/00/132/025
EU/1/00/132/030

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

Дата на първо разрешаване: 29 май 2000
Дата на последно подновяване: 29 май 2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ViraferonPeg 50 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
ViraferonPeg 80 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
ViraferonPeg 100 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
ViraferonPeg 120 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
ViraferonPeg 150 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ViraferonPeg 50 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Всяка предварително напълнена писалка съдържа 50 микрограма пегинтерферон алфа-2b (peginterferon alfa-2b), измерени въз основа на протеиновото съдържание. Всяка предварително напълнена писалка осигурява 50 микрограма/0,5 ml пегинтерферон алфа-2b, ако се разтворят според препоръките.

ViraferonPeg 80 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Всяка предварително напълнена писалка съдържа 80 микрограма пегинтерферон алфа-2b (peginterferon alfa-2b), измерени въз основа на протеиновото съдържание. Всяка предварително напълнена писалка осигурява 80 микрограма/0,5 ml пегинтерферон алфа-2b, ако се разтворят според препоръките.

ViraferonPeg 100 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Всяка предварително напълнена писалка съдържа 100 микрограма пегинтерферон алфа-2b (peginterferon alfa-2b), измерени въз основа на протеиновото съдържание. Всяка предварително напълнена писалка осигурява 100 микрограма/0,5 ml пегинтерферон алфа-2b, ако се разтворят според препоръките.

ViraferonPeg 120 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Всяка предварително напълнена писалка съдържа 120 микрограма пегинтерферон алфа-2b (peginterferon alfa-2b), измерени въз основа на протеиновото съдържание. Всяка предварително напълнена писалка осигурява 120 микрограма/ 0,5 ml пегинтерферон алфа-2b, ако се разтворят според препоръките.

ViraferonPeg 150 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Всяка предварително напълнена писалка съдържа 150 микрограма пегинтерферон алфа-2b (peginterferon alfa-2b), измерени въз основа на протеиновото съдържание. Всяка предварително напълнена писалка осигурява 150 микрограма/0,5 ml пегинтерферон алфа-2b, ако се разтворят според препоръките.

Активното вещество е ковалентен конюгат на рекомбинантен интерферон алфа-2b* с монометоксиполиетиленгликол. Активността на този продукт не трябва да се сравнява с активността на друг пегилиран или непегилиран протеин от същата терапевтична група (вж. точка 5.1).

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

*получен по рекомбинантна ДНК технология от щам на *E. coli,* носещ генетично конструиран хибриден плазмид, с включен ген за интерферон алфа-2b от човешки левкоцити.

Помощно вещество с известно действие:
Всяка предварително напълнена писалка съдържа 40 mg захароза на 0,5 ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

Бял прах.
Бистър и безцветен разтворител.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни (тройна терапия)
ViraferonPeg в комбинация с рибавирин и боцепревир (тройна терапия) е показан за лечение на хроничен хепатит С (СНС) генотип 1 инфекция при възрастни пациенти (на 18 години и по-възрастни) с компенсирано чернодробно заболяване, които не са лекувани преди това или не са се повлияли от предшестващо лечение (вж. точка 5.1).

Моля, консултирайте се с Кратките характеристики на продуктите (КХП) рибавирин и боцепревир, когато използвате ViraferonPeg в комбинация с тези лекарства.

Възрастни (двойна терапия и монотерапия)
ViraferonPeg е показан за лечение на възрастни пациенти (на 18 години и по-възрастни) с СНС, които са позитивни за РНК на вируса на хепатит С (HCV-РНК), включително пациенти с компенсирана цироза и/или с клинично стабилна коинфекция с HIV (вж. точка 4.4).

ViraferonPeg в комбинация с рибавирин (двойна терапия) е показан за лечение на СНС инфекция при възрастни, нелекувани пациенти, включително пациенти с клинично стабилна коинфекция с HIV и при възрастни пациенти, които не са се повлияли от предшестващо комбинирано лечение с интерферон алфа (пегилиран или непегилиран) и рибавирин или монотерапия с интерферон алфа (вж. точка 5.1).

Монотерапията с интерферон, включително и с ViraferonPeg, е показана основно в случаи на непоносимост към рибавирин или наличие на противопоказания за приема му.

Моля, консултирайте се с КХП на рибавирин, когато използвате ViraferonPeg в комбинация с рибавирин.

Педиатрична популация (двойна терапия)
ViraferonPeg е показан в комбинация с рибавирин за лечение на деца на и над 3-годишна възраст и юноши с хроничен хепатит С, нелекувани преди това, без чернодробна декомпенсация, които са HCV-РНК позитивни.

При вземане на решение дали лечението да бъде отложено до достигане на зрялост е важно да се има предвид, че комбинираното лечение е довело до изоставане в растежа, което може да бъде необратимо при някои пациенти. Решението за лечение трябва да се взема индивидуално за всеки отделен случай (вж. точка 4.4).

Лекарствен продукт с новалидно разрешение за употреба

Моля, консултирайте се с Кратката характеристика на продукта (КХП) рибавирин капсули или перорален разтвор, ако предстои приложение на ViraferonPeg в комбинация с рибавирин.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва и проследява само от лекар с опит в лечението на пациенти с хепатит С.

Дозировка
ViraferonPeg трябва да се инжектира подкожно, веднъж седмично. Приложената доза при възрастни зависи от това дали се прилага в комбинирана терапия (двойна или тройна терапия) или като монотерапия.

Комбинирано лечение с ViraferonPeg (двойна или тройна терапия)
Двойна терапия (ViraferonPeg с рибавирин): прилага се при всички възрастни и педиатрични пациенти на възраст 3 и повече години.
Тройна терапия (ViraferonPeg с рибавирин и боцепревир): прилага се за възрастни пациенти с СНС генотип 1.

Възрастни – доза, която трябва да се приложи

ViraferonPeg 1,5 микрограма/kg/седмица в комбинация с рибавирин капсули.

Препоръчваната доза от 1,5 µg/kg ViraferonPeg при приложение в комбинация с рибавирин може да се постигне с различни количества ViraferonPeg според телесното тегло, както е показано на **Таблица 1.** Капсулите рибавирин трябва да се приемат перорално всеки ден в два отделни приема с храна (сутрин и вечер).

Таблица 1 Дозиране при комбинирано лечение*

Телесно тегло (kg)	ViraferonPeg		Рибавирин капсули	
	Количество ViraferonPeg в дозова единица (µg/0,5 ml)	Еднократно седмично да се прилагат (ml)	Обща дневна доза рибавирин (mg)	Брой капсули (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4[a]
40-50	80	0,4	800	4[a]
51-64	80	0,5	800	4[a]
65-75	100	0,5	1 000	5[b]
76-80	120	0,5	1 000	5[b]
81-85	120	0,5	1 200	6[c]
86-105	150	0,5	1 200	6[c]
> 105	150	0,5	1 400	7[d]

a: 2 сутрин, 2 вечер
b: 2 сутрин, 3 вечер
c: 3 сутрин, 3 вечер
d: 3 сутрин, 4 вечер
* Консултирайте се с КХП на боцепревир за подробности относно дозата на боцепревир, която се прилага при тройна терапия.

Възрастни - продължителност на лечението – нелекувани пациенти
Тройна терапия: Консултирайте се с КХП на боцепревир.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Двойна терапия: Предиктабилност на траен вирусологичен отговор - При пациенти, инфектирани с вирусен генотип 1, които на 4-а или 12-а седмица не са постигнали нива на HCV-РНК под границата на откриване или не са показали задоволителен вирусологичен отговор, е много малко вероятно да се постигне траен вирусологичен отговор и трябва да се обсъди прекратяване на лечението (вж. също точка 5.1).

- Генотип 1:
  - При пациенти с нива на HCV-РНК под границата на откриване на 12-а седмица от лечението то трябва да продължи още девет месеца (т.е общо 48 седмици).
  - При пациенти с откриваема HCV-РНК, но с понижение на вирусното натоварване с ≥ 2 log в сравнение с изходните нива на 12-а седмица, лечението трябва да бъде преоценено на 24-а седмица и ако нивата на HCV-РНК са неоткриваеми, пациентите трябва да продължат с пълния курс на лечение (т.е. общо 48 седмици). Все пак, ако нивата на HCV-РНК са все още откриваеми на 24-а седмица от лечението, трябва да се обсъди прекратяване на лечението.
  - В подгрупата пациенти, инфектирани с генотип 1 и с ниско вирусно натоварване (< 600 000 IU/ml), при които на 4-а седмица от лечението HCV-РНК се негативира и остава такава и на 24-а седмица, лечението може както да се спре след този 24-седмичен курс, така и да се продължи още 24 седмици (т.е. до обща продължителност на лечението 48 седмици). Все пак, обща продължителност на лечението 24 седмици може да е свързана с по-висок риск от рецидив в сравнение с 48-седмичния курс (вж. точка 5.1).
- Генотип 2 или 3:
  Препоръчва се всички пациенти да се лекуват с двойна терапия 24 седмици, с изключение на тези с HCV/HIV коинфекция, при които лечението трябва да продължава 48 седмици.
- Генотип 4**:**
  Най-общо пациентите, инфектирани с генотип 4, се смятат за по-трудно поддаващи се на лечение и ограничените данни от проучванията (n=66) показват, че продължителността на двойната терапия при тях трябва да е като при пациентите, инфектирани с генотип 1.

Възрастни - продължителност на лечението - HCV/HIV коинфекция
Двойна терапия: Препоръчваната продължителност на двойната терапия при пациенти с HCV/HIV коинфекция е 48 седмици без значение от генотипа.

Предиктабилност на отговор и липса на отговор при коинфекция с HCV/HIV - Ранният вирусологичен отговор на 12-а седмица, дефиниран като понижаване на вирусното натоварване с 2 log или HCV-РНК по долната граница на откриване, е доказан предиктор на траен отговор. Отрицателната предиктивна стойност за траен отговор при пациенти с HCV/HIV коинфекция, лекувани с ViraferonPeg в комбинация с рибавирин, е 99 % (67/68; Проучване 1) (вж. точка 5.1). При пациенти с HCV/HIV коинфекция на двойна терапия е установена положителна предиктивна стойност 50 % (52/104; Проучване 1).

Възрастни - продължителност на лечението – повторно лечение
Тройна терапия: Консултирайте се с КХП на боцепревир.

Двойна терапия: Предиктабилност на траен вирусологичен отговор - При всички пациенти, независимо от генотипа, при които на 12-а седмица нивото на HCV-РНК в серума е под границата на откриване, двойната терапия трябва да продължи 48 седмици. При пациенти, подложени на повторно лечение, при които не е постигнат вирусологичен отговор на 12-а седмица (т.е. HCV-РНК е под границата на откриване), е малко вероятно постигане на траен вирусологичен отговор след 48 седмици лечение (вж. и точка 5.1).
Продължителност на повторен терапевтичен курс повече от 48 седмици при неповлияли се пациенти с генотип 1 не е проучвана при комбинирано лечение с пегилиран интерферон алфа-2b и рибавирин.

Педиатрична популация (само двойна терапия) – доза, която трябва да се приложи

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

При деца на 3 и повече години и юноши дозата ViraferonPeg се определя в зависимост от телесната повърхност, а за рибавирин - в зависимост от телесното тегло. Препоръчваната доза ViraferonPeg е 60 μg/m^2/седмица субкутанно в комбинация с рибавирин 15 mg/kg/ден перорално в два отделни приема с храна (сутрин и вечер).

Педиатрична популация (само двойна терапия) - продължителност на лечението

- Генотип 1:
  Препоръчителната продължителност на двойната терапия е 1 година. Чрез екстраполиране от клиничните данни за комбинирано лечение със стандартен интерферон при педиатрични пациенти (отрицателна прогностична стойност 96 % за интерферон алфа-2b/рибавирин) при пациентите, при които на 12-ата седмица не е постигнат вирусологичен отговор, е много малко вероятно да се постигне траен вирусологичен отговор. Затова се препоръчва лечението при деца и юноши с ViraferonPeg/рибавирин да се прекрати, ако на 12-а седмица нивото на HCV-РНК е спаднало с < 2 $\log_{10}$ в сравнение с нивото преди започване на лечението или ако имат доловими нива на HCV-РНК на 24-а седмица.
- Генотип 2 или 3:
  Препоръчителната продължителност на двойната терапия е 24 седмици.
- Генотип 4:
  В клиничното изпитване на ViraferonPeg/рибавирин са лекувани само 5 деца и юноши с генотип 4. Препоръчваната продължителност на двойната терапия е 1 година. Препоръчва се лечението при деца и юноши с ViraferonPeg/рибавирин да се прекрати, ако на 12-а седмица нивото на HCV-РНК е спаднало с < 2 $\log_{10}$ в сравнение с нивото преди започване на лечението или ако имат доловими нива на HCV-РНК на 24-а седмица.

Монотерапия с ViraferonPeg - възрастни
Доза, която трябва да се приложи
Дозата на ViraferonPeg като монотерапия е 0,5 до 1,0 μg/kg/седмица. Най-малкото налично количество ViraferonPeg в дозова единица е 50 μg/0,5 ml; ето защо дозировката при пациенти, на които е предписано лечение в доза 0,5 μg/kg/седмица, трябва да се адаптира като обем, както е показано в **Таблица 2**. При пациенти, на които е предписано лечение в доза 1,0 μg/kg, дозирането може да се изчисли аналогично, или да се използват други количества в дозова единица, като и в този случай дозирането е показано в **Таблица 2**. При пациенти с HCV/HIV коинфекция няма проучвания за монотерапия с ViraferonPeg.

Таблица 2 Дозиране при монотерапия

	0,5 μg/kg		**1,0 μg/kg**	
Телесно тегло (kg)	**Количество ViraferonPeg в дозова единица (μg/0,5 ml)**	**Еднократно седмично да се прилагат (ml)**	**Количество ViraferonPeg в дозова единица (μg/0,5 ml)**	**Еднократно седмично да се прилагат (ml)**
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50*	0,2	50	0,4
46-56	50*	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
106-120**	80	0,4	120	0,5

Лекарствен продукт с неизтекъл срок на разрешение за употреба

Минималното количество, което доставя писалката е 0,2 ml.
* Да се използва флакон
** За пациенти > 120 kg дозата ViraferonPeg се определя на базата на теглото на всеки пациент. Затова може да е необходимо комбиниране на различни количества и обеми ViraferonPeg.

Продължителност на лечението
При пациенти с вирусологичен отговор на 12-а седмица, лечението трябва да продължи поне още три месеца (т.е. общо шест месеца). Решението за продължаване на лечението до една година трябва да се основава на оценка на прогностичните фактори (напр. генотип, възраст > 40 години, мъжки пол, мостова фиброза).

Корекция на дозата за всички пациенти (монотерапия и комбинирана терапия)
При тежки нежелани реакции или отклонения в лабораторните показатели по време на монотерапия с ViraferonPeg или комбинирана терапия, дозировката на ViraferonPeg и/или рибавирин трябва да се коригира до отзвучаване на нежеланите реакции. Не се препоръчва намаляване на дозата на боцепревир. Боцепревир не трябва да се прилага в отсъствието на ViraferonPeg и рибавирин.
Тъй като придържането към терапията вероятно е важно за резултата от лечението, дозата на ViraferonPeg и рибавирин трябва да е възможно най-близка до препоръчваната стандартна доза. По време на клиничните проучвания са разработени препоръки за корекция на дозата.

Препоръки за корекция на дозата при комбинирана терапия

Таблица 2а Препоръки за корекция на дозата при комбинирана терапия на базата на лабораторни показатели

Лабораторни показатели	**Намалете само дневната доза рибавирин (вж. забележка 1), ако:**	**Намалете само дозата на ViraferonPeg наполовина (вж. забележка 2), ако:**	**Прекратете лечението, ако:**
Хемоглобин	≥ 8,5 g/dl и < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Възрастни: Хемоглобин при: пациенти с анамнеза за стабилна стенокардия Деца и юноши: не е приложимо	Спад на хемоглобина с ≥ 2 g/dl за който и да е четиринедмичен период от лечението (трайно намаляване на дозата)		< 12 g/dl след 4 седмици на редуцирана доза
Левкоцити	-	≥ 1,0 x 10^9/l и < 1,5 x 10^9/l	< 1,0 x 10^9/l
Неутрофили	-	≥ 0,5 x 10^9/l и < 0,75 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Тромбоцити	-	≥ 25 x 10^9/l и < 50 x 10^9/l (възрастни) ≥ 50 x 10^9/l и < 70 x 10^9/l (деца и юноши)	< 25 x 10^9/l (възрастни) < 50 x 10^9/l (деца и юноши)
Билирубин – директен	-	-	2,5 x ГГН*
Билирубин - индиректен	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (за > 4 седмици)
Серумен креатинин	-	-	> 2,0 mg/dl
Креатининов клирънс	-	-	Да се прекрати приемът на рибавирин, ако CrCl е < 50 ml/минута

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Лабораторни показатели	Намалете само дневната доза рибавирин (вж. забележка 1), ако:	Намалете само дозата на ViraferonPeg наполовина (вж. забележка 2), ако:	Прекратете лечението, ако:
Аланин аминотрансфераза (АЛАТ) или Аспартат аминотрансфераза (АСАТ)	-	-	2 х изходната стойност и > 10 х ГГН* 2 х изходната стойност и > 10 х ГГН*

* Горна граница на нормата.

Забележка 1: При възрастни пациенти 1-то намаление на дозата на рибавирин е с 200 mg/ден (с изключение на пациенти, които получават 1 400 mg, при които намалението на дозата е с 400 mg/ден). Ако е необходимо, 2-то намаление на дозата на рибавирин е с още 200 mg/ден. Пациентите, при които дозата на рибавирин е намалена на 600 mg дневно, приемат една капсула от 200 mg сутрин и две капсули от 200 mg вечер.
При деца и юноши 1-то намаление на дозата рибавирин е до 12 mg/kg/ден, второто намаление на дозата на рибавирин е до 8 mg/kg/ден.

Забележка 2: При възрастни пациенти 1-то намаление на дозата на ViraferonPeg е до 1 µg/kg/седмица. Ако е небходимо, 2-то намаление на дозата на ViraferonPeg е до 0,5 µg/kg/седмица. За пациенти на монотерапия с ViraferonPeg: за намаление на дозата направете справка с раздела с препоръките за намаляване на дозата при монотерапия.
При деца и юноши 1-то намаление на дозата на ViraferonPeg е до 40 µg/m^2/седмица, 2-то намаление на дозата на ViraferonPeg е до 20 µg/m^2/седмица.

Намалението на дозата на ViraferonPeg при възрастни може да стане чрез намаляване на предписания обем или чрез прилагане на по-ниска доза, както е показано в **Таблица 2б**. Намалението на дозата на ViraferonPeg при деца и юноши може да стане чрез коригиране на препоръчителната доза, използвайки двустепенно намаление на първоначалната доза от 60 µg/m^2/седмица до 40 µg/m^2/седмица, и след това до 20 µg/m^2/седмица, ако е необходимо.

Таблица 2б Двустепенно намаление на дозата на ViraferonPeg при комбинирана терапия при възрастни

Първо намаление на дозата ViraferonPeg 1 µg/kg				Второ намаление на дозата ViraferonPeg 0,5 µg/kg			
Телесно тегло (kg)	Количество ViraferonPeg в дозова единица (µg/0,5 ml)	Количество ViraferonPeg, което да се приложи (µg)	Обем ViraferonPeg, който да се приложи (ml)	Телесно тегло (kg)	Количество ViraferonPeg в дозова единица (µg/0,5 ml)	Количество ViraferonPeg, което да се приложи (µg)	Обем ViraferonPeg, който да се приложи (ml)
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 – 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Препоръки за намаление на дозата при монотерапия с ViraferonPeg при възрастни

Препоръките за корекция на дозата при възрастни пациенти, които са на монотерапия с ViraferonPeg, са дадени на **Таблица 3а.**

Таблица 3а Препоръки за корекция на дозата при монотерапия с ViraferonPeg при възрастни на базата на лабораторни показатели

Лабораторни показатели	**Намалете дозата на ViraferonPeg наполовина, ако:**	**Прекратете лечението с ViraferonPeg, ако:**
Неутрофили	$\geq 0,5 \times 10^9$/l и $< 0,75 \times 10^9$/l	$< 0,5 \times 10^9$/l
Тромбоцити	$\geq 25 \times 10^9$/l и $< 50 \times 10^9$/l	$< 25 \times 10^9$/l

При възрастни пациенти на монотерапия с ViraferonPeg 0,5 µg/kg, понижаването на дозата може да се постигне чрез намаляване на предписания обем наполовина, както е показано в **Таблица 3б**.

Таблица 3б Понижаване на дозата ViraferonPeg (0,25 µg/kg) при монотерапия с 0,5 µg/kg при възрастни

Телесно тегло(kg)	**Количество ViraferonPeg в дозова единица (µg/0,5 ml)**	**Количество ViraferonPeg, което да се приложи (µg)**	**Обем ViraferonPeg, който да се приложи (ml)**
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

Минималното количество, което доставя писалката е 0,2 ml.
*Да се използва флакон.
**За пациенти > 120 kg дозата ViraferonPeg се определя на базата на теглото на всеки пациент. Затова може да е необходимо комбиниране на различни количества и обеми ViraferonPeg.

При възрастни пациенти на монотерапия с ViraferonPeg 1,0 µg/kg, понижаването на дозата може да се постигне или чрез намаляване на предписания обем наполовина, или чрез използване на продукт с по-малко количество в дозова единица, както е показано на **Таблица 3в**.

Таблица 3в Намаляване на дозата на ViraferonPeg (0,5 µg/kg) при монотерапия с 1,0 µg/kg при възрастни

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Телесно тегло (kg)	Количество ViraferonPeg в дозова единица (µg/0,5 ml)	Количество ViraferonPeg, което да се приложи (ml)	Обем ViraferonPeg, който да се приложи (µg)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,20
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,20
73-88	50	40	0,40
89-106	50	50	0,50
107-120**	80	64	0,40

Минималното количество, което доставя писалката е 0,2 ml.
*Да се използва флакон.
**За пациенти > 120 kg дозата ViraferonPeg се определя на базата на теглото на всеки пациент. Затова може да е необходимо комбиниране на различни количества и обеми ViraferonPeg.

Специални популации
Бъбречно нарушение
Монотерапия
ViraferonPeg трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност. При пациенти с умерена бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30-50 ml/минута) началната доза на ViraferonPeg трябва да бъде редуцирана с 25 %. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 15-29 ml/минута) началната доза на ViraferonPeg трябва да бъде редуцирана с 50 %. Няма данни за приложение на ViraferonPeg при пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/минута (вж. точка 5.2). Пациентите с тежка бъбречна недостатъчност, включително и тези на хемодиализа, трябва да са под строг контрол. При влошаване на бъбречната функция в хода на лечението, лечението с ViraferonPeg трябва да се спре.

Комбинирана терапия
Пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/минута не трябва да бъдат лекувани с ViraferonPeg в комбинация с рибавирин (вж. ХХП на рибавирин). При приложение в комбинирана терапия пациентите с нарушена бъбречна функция трябва да бъдат следени стриктно за развитие на анемия.

Чернодробно нарушение
Безопасността и ефикасността на лечението с ViraferonPeg не са оценявани при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност; поради тази причина такива болни не трябва да бъдат лекувани с ViraferonPeg.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)
Възрастта не оказва изявено въздействие върху фармакокинетиката на ViraferonPeg. Данните при пациенти в старческа възраст, при които е прилагана единична доза ViraferonPeg, не говорят за необходимост от промяна на дозата на ViraferonPeg в зависимост от възрастта (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация
ViraferonPeg може да се прилага в комбинация с рибавирин при педиатрични пациенти на и над 3-годишна възраст.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Начин на приложение
ViraferonPeg трябва да бъде прилаган като подкожна инжекция. За информация относно специални предпазни мерки при работа вижте точка 6.6. Пациентите могат сами да си инжектират ViraferonPeg, ако техният лекар счете за уместно и при проследяване от специалист при необходимост.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Анамнеза за тежко сърдечно заболяване, включително нестабилно или неовладяно сърдечно заболяване през предходните шест месеца (вж. точка 4.4);
- Тежки, инвалидизиращи заболявания;
- Автоимунен хепатит или анамнеза за автоимунно заболяване;
- Тежка чернодробна недостатъчност или декомпенсирала чернодробна цироза;
- Предшестващо заболяване на щитовидната жлеза, ако не се поддава на контрол със стандартна терапия;
- Епилепсия и/или нарушения във функциите на централната нервна система (ЦНС).
- При пациенти с HCV/HIV и чернодробна цироза с Child-Pugh скор ≥ 7
- Комбинация на ViraferonPeg с телбивудин.

Педиатрична популация
- Съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова, особено тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство.

Комбинирана терапия
Консултирайте се също с КХП на рибавирин и боцепревир, ако предстои комбинирано лечение с ViraferonPeg при пациенти с хроничен хепатит С.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Психични нарушения и нарушения на централната нервна система (ЦНС)
При някои пациенти в хода на лечението с ViraferonPeg, както и след края на лечението, главно по време на шестмесечния период на проследяване, са наблюдавани тежки нарушения от страна на ЦНС, в частност депресия, суицидни мисли и опити за самоубийство. Сред другите нарушения от страна на ЦНС, наблюдавани в хода на лечение с алфа интерферони, са агресивно поведение (понякога спрямо другите хора като например хомицидна идеация), биполярни разстройства, мания, объркване или нарушено съзнание. Пациентите трябва да са под строг контрол за поява на признаци или симптоми на психични нарушения. Ако се проявят подобни симптоми, лекуващият лекар трябва да има предвид потенциалната им сериозност и необходимостта от терапевтични мерки. Ако психичните нарушения персистират или се задълбочават, или ако се установи развитие на суицидни или хомицидни мисли, се препоръчва спиране на лечението с ViraferonPeg, като пациентът остане под наблюдение, а при необходимост – започване на подходящо психиатрично лечение.

Пациенти със съпътстващи тежки психични заболявания или анамнеза за такива
Ако при възрастни пациенти с тежки психични заболявания или анамнеза за такива се прецени, че е необходимо лечение с пегинтерферон алфа-2b, то трябва да се започне само след осигуряване на индивидуален диагностичен и терапевтичен подход по отношение на психичното заболяване.
Употребата на ViraferonPeg при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3). При деца и юноши, лекувани с интерферон алфа-2b в комбинация с рибавирин, по време на лечението и през 6-месечния период на проследяване след края на лечението се съобщава по-често за суицидни мисли и опити за самоубийство, отколкото при възрастни пациенти (2,4 % срещу 1 %). Както при възрастни, така и при деца и

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

юноши са наблюдавани и други психични нежелани реакции (напр. депресия, емоционална лабилност и сънливост).

Пациенти, употребяващи/злоупотребяващи с вещества
Пациенти с HCV-инфекция и нарушения, свързани със съпътстваща употреба/злоупотреба с вещества (алкохол, канабис и т.н.) са с повишен риск за развитие на психични нарушения или обостряне на вече съществуващи такива, при лечение с алфа интерферон. Ако при тези пациенти лечението с алфа интерферон се смята за необходимо, наличието на съпътстващи психични заболявания и потенциалната употреба на вещества трябва внимателно да се оцени и контролира по подходящ начин преди започване на терпията. Ако е необходимо трябва да се обсъди интердисциплинарен подход, включващ психотерапевт или специалист по лечение на зависимости за оценка, лечение и проследяване на пациента. Пациентите трябва да бъдат внимателно мониторирани по време на лечението и дори след неговото преустановяване. Препоръчва се ранна намеса при повторна поява или развитие на психични нарушения или употреба на вещества.

Растеж и развитие (деца и юноши)
По време на лечението при пациенти на възраст от 3 до 17 години, продължаващо до 48 седмици, често се наблюдава загуба на тегло и забавяне на растежа. Наличните дългосрочни данни при деца, лекувани с комбинацията пегилиран интерферон/рибавирин, са показателни за значителното забавяне в растежа. Тридесет и два процента (30/94) от индивидите показват > 15 персентила понижение на ръста за възрастта в персентили 4 години след края на лечението (вж. точки 4.8 и 5.1).

Оценка на съотношението полза/риск „случай по случай" при деца
Очакваната полза от лечението трябва да бъде оценена внимателно спрямо данните за безопасност от клиничните изпитвания при деца и юноши (вж. точки 4.8 и 5.1).
- Важно е да се има предвид, че комбинираното лечение предизвиква забавяне на растежа, което е довело до нисък ръст при някои пациенти.
- Рискът трябва да бъде преценен в зависимост от особеностите на заболяването при детето – като данни за прогресията на болестта (най-вече фиброза), коморбидитет, който може да окаже отрицателно влияние върху прогресията на болестта (като коинфекция с HIV), както и прогностичните фактори за отговор (HCV-генотип и вирусно натоварване).

Когато това е възможно, детето трябва да бъде лекувано след бързото израстване през пубертета, за да се намали рискът от забавяне на растежа. Въпреки че данните са ограничени, в 5-годишно обсервационно проследяващо проучване не е открито доказателство за дългосрочни ефекти върху половото съзряване.

При някои пациенти са наблюдавани по-значими сопор и кома, включително случаи на енцефалопатия – обикновено при пациенти в старческа възраст, лекувани с по-високи дози за онкологични показания. Въпреки че най-често тези нежелани реакции са обратими, при някои пациенти пълното възстановяване отнема до 3 седмици. Много рядко, при лечение с интерферон алфа във високи дози са наблюдавани гърчове.

На всички пациенти в избрани проучвания за лечение на хроничен хепатит С е правена чернодробна биопсия преди включване в проучването, но в някои случаи (напр. при пациенти с генотип 2 или 3) е възможно започване на лечение и без хистологично потвърждение. Преди започване на лечението трябва да се направи справка относно необходимостта от извършване на чернодробна биопсия с приетите към момента препоръки за лечение.

Остра свръхчувствителност
В хода на лечението с интерферон алфа-2b рядко са наблюдавани остри реакции на свръхчувствителност (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоконстрикция, анафилаксия). Ако в хода на лечението с ViraferonPeg се развие такава реакция, лечението трябва да се спре и да се

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

започне съответно медикаментозно лечение. Преходните обриви не налагат прекъсване на лечението.

Сърдечно-съдова система
Както и при лечение с интерферон алфа-2b, при възрастни пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или анамнеза за или съпътстваща аритмия, които са на лечение с ViraferonPeg, е необходим строг контрол. Препоръчва се при пациентите с предшестващи сърдечни заболявания преди започване на лечението и в хода на лечението да се правят електрокардиограми. Аритмиите (предимно суправентрикуларни) се повлияват добре от стандартно лечение, но може да налагат прекъсване на лечението с ViraferonPeg. Няма данни при деца или юноши с анамнеза за сърдечни заболявания.

Чернодробна недостатъчност
ViraferonPeg повишава риска от чернодробна декомпенсация и смърт при пациенти с цироза. Както и при всички интерферони, при пациенти, при които се установи влошаване на коагулационните показатели, лечението с ViraferonPeg трябва да се спре, понеже то е може да е израз на чернодробна декомпенсация. При пациенти с цироза чернодробните ензими и чернодробната функция трябва внимателно да се проследяват.

Пирексия
Пирексията може да е свързана с грипоподобните симптоми, за каквито в хода на лечението с интерферон има чести съобщения, но трябва да се изключат и други причини за персистираща пирексия.

Хидратация
При пациенти на лечение с ViraferonPeg трябва да се провежда адекватно оводняване, понеже при някои пациенти на лечение с алфа интерферони се наблюдава свързана с дехидратация хипотония. Може да са необходими венозни вливания.

Белодробни промени
При пациенти на лечение с интерферон алфа, макар и рядко, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии в много редки случаи – с летален изход. При всеки пациент с новопоявила се пирексия, кашлица, диспнея или други симптоми от страна на дихателната система, трябва да се направи рентгенография на гръден кош. Ако рентгенографията на гръден кош покаже наличие на белодробен инфилтрат или данни за нарушена белодробна функция, пациентът трябва да остане под стриктно наблюдение, а ако е необходимо, лечението с интерферон алфа трябва да се прекрати. Навременното спиране на лечението с интерферон алфа и започването на лечение с кортикостероиди изглежда водят до бързо овладяване на нежеланите реакции от страна на белия дроб.

Автоимунни заболявания
Има съобщения за развитие на автоимунни заболявания по време на лечението с алфа интерферони. Пациентите, предразположени към развитие на автоимунни заболявания, може би са с повишен риск. Пациентите с белези или симптоми, характерни за автоимунни заболявания, трябва да бъдат внимателно оценени, преди да се започне продължително лечение с интерферон, като се прецени и съотношението риск/полза (вж. точка 4.4 „Нарушения 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).

Нарушения на очите
Има редки съобщения за нежелани реакции от страна на очите, включително кръвоизливи в ретината, памуковидни ексудати, серозно отлепване на ретината и ретинална артериална или

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

венозна оклузия след лечение с интерферон алфа (вж. точка 4.8). При всички пациенти преди лечението трябва да се прави очен преглед. При всеки пациент, който съобщи за промяна на зрителната острота или зрителното поле, 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 ViraferonPeg. При пациенти, при които се развият заболявания на очите, или се влошат съществуващи такива, трябва да се обсъди спиране на лечението с ViraferonPeg.

Нарушения на щитовидната жлеза
Макар и рядко, при възрастни пациенти, лекувани с интерферон за хроничен хепатит С, се развиват нарушения на функцията на щитовидната жлеза – както хипотиреоидизъм, така и хипертиреоидизъм. При приблизително 21 % от децата на комбинирано лечение с ViraferonPeg/рибавирин е установено повишаване на стойностите на тиреостимулиращия хормон (TSH). При още близо 2 % е установено транзиторното му понижение под долната граница на нормата. Преди започване на лечението с ViraferonPeg трябва да се изследва TSH и, ако се установи отклонение, да се започне стандартна терапия. Ако по време на лечението 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 ViraferonPeg може да се продължи, само ако TSH може да се поддържа в рамките на нормата с помощта на лекарства. Децата и юношите трябва да се проследяват на всеки 3 месеца за белези на щитовидна дисфункция (напр. чрез TSH).

Метаболитни нарушения
Наблюдавани са хипертриглицеридемия и влошаване, понякога тежко, на съществуваща хипертриглицеридемия. Поради това се препоръчва проследяване на нивата на липидите.

HCV/HIV коинфекция
Митохондриална токсичност и лактацидоза
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 ViraferonPeg и рибавирин към HAART трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. КХП на рибавирин).

Чернодробна декомпенсация при пациенти с HCV/HIV коинфекция с напреднала цироза
При пациенти с коинфекция, 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. Сред другите фактори при пациентите с коинфекция, които може да са свързани с повишен риск от чернодробна декомпенсация, са лечението с диданозин и повишените серумни концентрации на билирубин.
Пациентите с коинфекция, които са на лечение с антиретровирусни (ARV) и анти-HCV лекарствени продукти, трябва да бъдат под строг контрол, като се следи Child-Pugh скорът им по време на лечението. При пациентите, които развият чернодробна декомпенсация, анти-HCV лечението трябва да се прекрати незабавно, а антиретровирусната терапия да бъде преразгледана.

Хематологични нарушения при пациенти с HCV/HIV коинфекция
Пациентите с HCV/HIV коинфекция, които са на лечение с пегинтерферон алфа-2b/рибавирин и HAART, може да са с повишен риск от развитие на хематологични нарушения (като неутропения, тромбоцитопения и анемия) в сравнение с пациенти с моноинфекция с HCV. Макар при повечето от тях тези нарушения да се овладяват с намаление на дозата, в тази популация от пациенти хематологичните показатели трябва да се проследяват стриктно (вж. точка 4.2, „Лабораторни изследвания“ по-долу и точка 4.8).
При пациенти на комбинирано лечение с ViraferonPeg и рибавирин, които приемат и зидовудин, има повишен риск от развитие на анемия. Затова едновременната употреба на тази комбинация със зидовудин не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Пациенти с нисък CD4-брой
При пациенти с HCV/HIV коинфекция с CD4-брой под 200 клетки/µl (N = 25), данните за ефикасността и безопасността са ограничени. Поради това при лечение на пациенти с нисък CD4-брой се препоръчва да се подхожда с повишено внимание.

Моля, консултирайте се със съответната КХП на антиретровирусните лекарствени продукти, които ще бъдат приемани съвместно с анти-HCV терапията, по отношение на очакваните специфични за всеки един лекарствен продукт нежелани реакции и тяхното лечение, както и по отношение на риска от синергична токсичност на тези лекарства с ViraferonPeg и рибавирин.

Коинфекция с HCV/HIV
При пациенти с хепатит В и хепатит С коинфекция, лекувани с интерферон, се съобщава за случаи (някои от тях със сериозни последствия) на реактивация на вирусен хепатит В. Честотата на такава реактивация изглежда е ниска.
Преди започване на лечение на хепатит С с интерферон, всички пациенти трябва да бъдат изследвани за хепатит В. Пациентите с хепатит В и хепатит С коинфекция, следователно, трябва да бъдат проследявани и лекувани съгласно настоящите клинични насоки.

Нарушения на зъбите и периодонциума
При пациенти на комбинирана терапия с ViraferonPeg и рибавирин, има данни за нарушения от страна на зъбите и периодонциума, които могат да доведат до загуба на зъби. Освен това сухотата в устата води до увреждане на зъбите и лигавицата на устната кухина в хода на продължителното комбинирано лечение с ViraferonPeg и рибавирин. Пациентите трябва да мият зъбите си два пъти дневно и редовно да ходят на стоматологичен преглед. Освен това при някои пациенти може се появи повръщане. Ако се появи подобна реакция, пациентите трябва да бъдат посъветвани след това да изплакнат добре устата си.

Пациенти след органна трансплантация
Безопасността и ефикасността на ViraferonPeg самостоятелно или в комбинация с рибавирин за лечение на хроничен хепатит С при пациенти след трансплантация на черен дроб или друг орган не са проучени. 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.

Други
Поради съобщенията, че интерферон алфа води до обостряне на съществуващи псориазис и саркоидоза, приложението на ViraferonPeg при пациенти с псориазис или саркоидоза се препоръчва само когато, когато потенциалната полза надвишава потенциалния риск.

Лабораторни изследвания
Преди започване на лечението при всички пациенти трябва да се направят стандартните хематологични и биохимични изследвания, както и оценка на функцията на щитовидната жлеза. Приемливите изходни стойности, които могат да бъдат приети като препоръчителна граница за започване на лечение с ViraferonPeg, са:

- Тромбоцити ≥ 100 000/mm^3
- Неутрофили ≥ 1 500/mm^3
- TSH в границите на нормата

Лабораторни изследвания трябва да се правят на 2-а и 4-а седмица от началото на лечението, след което – периодично по клинични показания. Периодично трябва да се измерват нивата на HCV-РНК (вж. точка 4.2).

Дългосрочна поддържаща терапия

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

В клинично проучване е показано, че пегинтерферон алфа-2b, използван в ниска доза (0,5 µg/kg/седмица), не е ефективен като продължителна поддържаща монотерапия (със средна продължителност от 2,5 години) за предотвратяване прогресията на заболяването при пациенти нереспондери с компенсирана цироза. Не е наблюдаван статистически значим ефект върху времето до поява на първото клинично събитие (чернодробна декоменсация, хепатоцелуларен карцином, смърт и/или чернодробна трансплантация) в сравнение с липсата на лечение. Следователно ViraferonPeg не трябва да се използва като продължителна поддържаща монотерапия.

Важна информация за някои от съставките на ViraferonPeg
Пациенти с редки наследствени заболявания като непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захаразо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат този лекарствен продукт.
Този лекарствен продукт съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) на 0,7 ml, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Телбивудин
Клинично изпитване, изследващо комбинацията на телбивудин 600 mg дневно с пегилиран интерферон алфа-2a 180 микрограма, прилаган подкожно веднъж седмично, показва, че тази комбинация е свързана с повишен риск за развитие на периферна невропатия. Механизмът на тези събития не е известен (вж. точки 4.3, 4.4. и 4.5 от КХП на телбивудин). Освен това, безопасността и ефикасността на телбивудин в комбинация с интерферони за лечение на хроничен хепатит В не е демонстрирана. Следователно, комбинацията на ViraferonPeg с телбивудин е противопоказана (вж. точка 4.3).

Метадон
При пациенти с хроничен хепатит С, които са на поддържащо лечение с установена доза метадон и не са лекувани досега с пегинтерферон алфа-2b, добавянето на ViraferonPeg в доза 1,5 микрограма/kg/седмица подкожно в продължение на 4 седмици води до повишаване на AUC на R-метадон приблизително с 15 % (95 % Cl за AUC при приблизителен доверителен интервал 103-128 %). Клиничното значение на този факт не е установено; все пак, пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми на засилен седативен ефект, както и за респираторна депресия. Трябва да се има предвид и рискът от удължаване на QTc, особено при пациенти на лечение с висока доза метадон.

Ефекти на пегинтерферон алфа-2b върху едновременно приложени лекарствени продукти

При 3 клинични фармакологични проучвания с могократно прилагане е оценено потенциалното взаимодействие на пегинтерферон алфа-2b (ViraferonPeg) със субстратите на метаболитните ензими. В тези проучвания са изследвани ефектите при схеми на многократно прилагане с пегинтерферон алфа-2b (ViraferonPeg) при участници с хепатит С (1,5 mcg/седмица) или здрави участници (1 mcg/седмица или 3 mcg/седмица) (**Таблица 4**). Не се наблюдава клинично значимо фармакокинетично взаимодействие между пегинтерферон алфа-2b (ViraferonPeg) и толбутамид, мидазолам или дапсон; следователно не е необходимо коригиране на дозата пегинтерферон алфа-2b (ViraferonPeg), когато се прилага с лекарства, метаболизирани от CYP2C9, CYP3A4 и N-ацетилтрансфераза. Едновременното приложение на пегинтерферон алфа-2b (ViraferonPeg) с кофеин или дезипрамин незначително увеличава експозицията на кофеин и дезипрамин. Когато на пациентите се прилага ViraferonPeg с лекарства, метаболизиращи се от CYP1A2 или CYP2D6, е малко вероятно тази степен на намалена активност на цитохром Р 450 да има клинично значение, с изключение на лекарства, които имат тясна терапевтична граница (**Таблица 5**).

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Таблица 4 Ефекти на пегинтерферон алфа-2b върху едновременно приложени лекарствени продукти

Едновременно приложен лекарствен продукт	**Доза пегинтерферон алфа-2b**	**Популация в проучването**	**Средно геометрично съотношение (съотношение със/без пегинтерферон алфа-2b)**	
			AUC (90% CI)	**C_{max} (90% CI)**
Кофеин (субстрат на CYP1A2)	1,5 mcg/kg/седмица (4 седмици)	Участници с хроничен хепатит С (n=22)	1,39 (1,27; 1,51)	1,02 (0,95; 1,09)
	1 mcg/kg/седмица (4 седмици)	Здрави участници (n=24)	1,18 (1,07; 1,31)	1,12 (1,05; 1,19)
	3 mcg/kg/седмица (2 седмици)	Здрави участници (n=13)	1,36 (1,25; 1,49)	1,16 (1,10; 1,24)
Толбутамид (субстрат на CYP2C9)	1,5 mcg/kg/седмица (4 weeks)	Участници с хроничен хепатит С (n=22)	1,1# (0,94; 1,28)	Не е приложимо
	1 mcg/kg/седмица (4 седмици)	Здрави участници (n=24)	0,90# (0,81; 1,00)	Не е приложимо
	3 mcg/kg/седмица (2 седмици)	Здрави участници (n=13)	0,95 (0,89; 1,01)	0,99 (0,92; 1,07)
Декстрометорфан хидробромид (субстрат на CYP2D6 и CYP3A)	1,5 mcg/kg/седмица (4 седмици)	Участници с хроничен хепатит С (n=22)	0,96## (0,73; 1,26)	Не е приложимо
	1 mcg/kg/седмица (4 седмици)	Здрави участници (n=24)	2,03# (1,55; 2,67)	Не е приложимо
Дезипрамин (субстрат на CYP2D6)	3 mcg/kg/седмица (2 седмици)	Здрави участници (n=13)	1,30 (1,18; 1,43)	1,08 (1,00; 1,16)
Мидазолам (субстрат на CYP3A4)	1,5 mcg/kg/седмица (4 седмици)	Участници с хроничен хепатит С (n=24)	1,07 (0,91; 1,25)	1,12 (0,94; 1,33)
	1 mcg/kg/седмица (4 weeks)	Здрави участници (n=24)	1,07 (0,99; 1,16)	1,33 (1,15; 1,53)
	3 mcg/kg/седмица (2 седмиц)	Здрави участници (n=13)	1,18 (1,06; 1,32)	1,24 (1,07; 1,43)

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Едновременно приложен лекарствен продукт	Доза пегинтерферон алфа-2b	Популация в проучването	Средно геометрично съотношение (съотношение със/без пегинтерферон алфа-2b)	
			AUC (90% CI)	C_{max} (90% CI)
Дапсон (субстрат на N-ацетилтрансферазата)	1,5 mcg/kg/седмица (4 седмици)	Участници с хроничен хепатит С (n=24)	1,05 (1,02; 1,08)	1,03 (1,00; 1,06)

Изчислена на базата на данни от изследване на урина, събрани през интервал от 48 часа

Изчислена на базата на данни от изследване на урина, събрани през интервал от 24 часа

Таблица 5 Предпазни мерки при едновременно приложение (ViraferonPeg трябва да се прилага внимателно при едновременно приложение със следните лекарствени продукти)

Лекарствен продукт	Признаци, симптоми и лечение	Механизъм и рискови фактори
Теофилин	Едновременното приложение на теофилин с продукта (ViraferonPeg) може да увеличи концентрацията на теофилин в кръвта. Препоръчва се внимателно едновременно приложение на теофилин с продукта (ViraferonPeg). При едновременно приложение с продукта (ViraferonPeg) се придържайте към Листовката на теофилин.	Метаболизмът на теофилин е потиснат от инхибиращото действие на лекарствения продукт (ViraferonPeg) върху CYP1A2.
Тиоридазин	Едновременното приложение на тиоридазин с продукта (ViraferonPeg) може да увеличи концентрацията на тиоридазин в кръвта. Препоръчва се внимателното едновременно приложение на тиоридазин с продукта (ViraferonPeg). При едновременно приложение с продукта (ViraferonPeg) се придържайте към Листовката на тиоридазин.	Метаболизмът на тиоридазин е потиснат от инхибиращото действие на лекарствения продукт (ViraferonPeg) върху CYP2D6.
Теофилин, антипирин, варфарин	При прилагане в комбинация с други интерферонови препарати се съобщават повишени концентрации на тези лекарства в кръвта, поради което е необходимо повишено внимание.	Метаболизмът на други лекарства в черния дроб може да бъде потиснат.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Лекарствен продукт	Признаци, симптоми и лечение	Механизъм и рискови фактори
Зидовудин	При едновременно приложение с други интерферонови препарати, супресивният ефект върху функцията на костния мозък може да се засили и да се прояви редукция на кръвните клетки, като намаляване на белите кръвни клетки.	Механизмът на действие не е известен, но се смята, че двете лекарства оказват потискащи ефекти върху костния мозък.
Имуносупресивна терапия	При едновременно приложение с други интерферонови препарати, ефектът на имуносупресивната терапия може да отслабне при пациенти с трансплантиран бъбрек, костен мозък и др.	Смята се, че могат да бъдат индуцирани реакции на отхвърляне на присадката.

При фармакокинетично проучване с многократно прилагане на ViraferonPeg и рибавирин не са установени фармакокинетични взаимодействия между тях.

HCV/HIV коинфекция

Нуклеозидни аналози
Приемът на нуклеозидни аналози, самостоятелно или в комбинация с други нуклеозиди, може да доведе до развитие на лактацидоза. От фармакологична гледна точка, *in vitro* рибавирин повишава нивата на фосфорилираните метаболити на пуриновите нуклеозиди. Това може да повиши риска от развитие на лактацидоза, индуцирана от аналози на пуриновите нуклеозиди (напр. диданозин или абакавир). Съвместният прием на рибавирин и диданозин не се препоръчва. Има данни за митохондриална токсичност, в частност лактацидоза и панкреатит, като някои от случаите са били фатални (вж. КХП на рибавирин).

Съобщава се за екзацербация на анемия, дължаща се на рибавирин, когато зидовудин е част от схемата, използвана за лечение на ХИВ, въпреки че точният механизъм предстои да бъде изяснен. Едновременната употреба на рибавирин и зидовудин не се препоръчва поради повишен риск от анемия (вж. точка 4.4). При вече установена анемия трябва да се обмисли замяна на зидовудина в схемата на комбинираната антиретровирусна терапия (АРТ). Това е особено важно при пациенти с анамнеза за анемия, предизвикана от зидовудин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени
При жени с детероден потенциал приложението на ViraferonPeg се препоръчва само тогава, когато се използват ефикасни методи за контрацепция.

Комбинирана терапия с рибавирин
Жените, които са на лечение с ViraferonPeg в комбинация с рибавирин, както и партньорките на мъже, които са на такова лечение, трябва да вземат всички възможни мерки за предотвратяване на забременяване. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 4 месеца след лечението. Пациентите мъже или техните партньорки трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 7 месеца след лечението (вж. КХП на рибавирин).

Бременност
Няма достатъчно данни за употребата на интерферон алфа-2b при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

При примати приложението на интерферон алфа-2b повишава риска от аборт. Вероятно и приложението на ViraferonPeg има същата нежелана реакция.
Потенциалният риск при хора не е известен. ViraferonPeg може да се прилага при бременни жени само в случай че потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Комбинирана терапия с рибавирин
Рибавирин причинява тежки малформации на новороденото, ако се приема по време на бременността, затова терапията с рибавирин е противопоказана при бременни жени.

Кърмене
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.

Фертилитет
Няма налични данни относно потенциалния ефект на лечението с ViraferonPeg върху мъжкия и женския фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите, които по време на лечението развият отпадналост, сънливост или объркване, трябва да бъдат предупредени да избягват шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Възрастни
Тройна терапия
Консултирайте се с КХП на боцепревир.

Двойна терапия и монотерапия
Резюме на профила на безопасност
Най-честите нежелани реакции, свързани с лечението, съобщавани при възрастни по време на клинични изпитвания на ViraferonPeg в комбинация с рибавирин, наблюдавани при повече от половината от пациентите в изпитването, са били умора, главоболие и реакция на мястото на инжектиране. Други важни нежелани реакции, за които се съобщава при повече от 25 % от пациентите, включват гадене, втрисане, безсъние, анемия, пирексия, миалгия, астения, болка, алопеция, анорексия, намаляване на тегло, депресия, обрив и раздразнителност. Най-често съобщаваните нежелани реакции са били в повечето случаи леки до умерени и са били овладени, без да налагат промяна на дозата или прекъсване на лечението. Умора, алопеция, пруритус, гадене, анорексия, намаляване на тегло, раздразнителност и безсъние са наблюдавани при значително по-малко пациенти на монотерапия с ViraferonPeg, в сравнение с пациентите на комбинирана терапия (вж. **Таблица 6**).

Табличен списък на нежеланите реакции
Следните нежелани реакции, свързани с лечението, са съобщавани при възрастни по време на клинични проучвания или при постмаркетинговото наблюдение при пациенти, лекувани с пегинтерферон алфа-2b, включително монотерапия с ViraferonPeg или ViraferonPeg/рибавирин. Тези реакции са представени в **таблица 6** по системо-органна класификация и честота (много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)).
При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Таблица 6 Нежелани реакции, съобщени при възрастни при клинични проучвания или при постмаркетинговото наблюдение при пациенти, лекувани с пегинтерферон алфа-2b, включително монотерапия с ViraferonPeg или ViraferonPeg + рибавирин

Инфекции и инфестации	
Много чести:	Вирусна инфекция*, фарингит*
Чести:	Бактериална инфекция (включително сепсис), гъбична инфекция, грип, инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, херпес симплекс, синуит, отит на средното ухо, ринит
Нечести:	Инфекция на мястото на инжектиране, инфекция на долните дихателни пътища
С неизвестна честота:	Реактивация на хепатит В при пациенти с HCV/HIV коинфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести:	Анемия, неутропения
Чести:	Хемолитична анемия, левкопения, тромбоцитопения, лимфаденопатия
Много редки:	Апластична анемия
С неизвестна честота:	Аплазия на еритроцитния ред
Нарушения на имунната система	
Нечести:	Свръхчувствителност към лекарството
Редки:	Саркоидоза
С неизвестна честота:	Остри реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем, анафилаксия и анафилактични реакции, включително анафилактичен шок, идиопатична тромбоцитопенична пурпура, тромботична тромбоцитопенична пурпура, системен лупус еритематозус
Нарушения на ендокринната система	
Чести:	Хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести:	Анорексия
Чести:	Хипокалцемия, хиперурикемия, дехидратация, повишен апетит
Нечести:	Захарен диабет, хипертриглицеридемия
Редки:	Диабетна кетоацидоза
Психични нарушения	
Много чести:	Депресия, тревожност*, емоционална лабилност*, нарушена концентрация, безсъние
Чести:	Агресия, възбуда, гняв, промени в настроението, необичайно поведение, нервност, нарушения на съня, понижено либидо, апатия, необичайни сънища, плач
Нечести:	Самоубийство, опит за самоубийство, суицидни мисли, психоза, халюцинации, пристъп на паника
Редки:	Биполярни разтройства
С неизвестна честота:	Хомицидна идеация, мания
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Главоболие, замайване
Чести:	Амнезия, нарушение на паметта, синкоп, мигрена, атаксия, объркване, невралгия, парестезия, хипоестезия, хиперестезия, хипертония, сомнолентност, нарушение на вниманието, тремор, дизгеузия
Нечести:	Невропатия, периферна невропатия
Редки:	Конвулсии

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Много редки:	Цереброваскуларна хеморагия, цереброваскуларна исхемия, енцефалопатия
С неизвестна честота:	Фациална парализа, мононевропатии
Нарушения на очите	
Чести:	Смущения в зрението, замъглено зрение, фотофобия, конюнктивит, дразнене на очите, нарушения на слъзните жлези, болка в очите, сухота в очите
Нечести:	Памуковидни ексудати
Редки:	Загуба на зрителна острота или стесняване на зрителното поле, кръвоизливи в ретината, ретинопатия, ретинална артериална оклузия, ретинална венозна оклузия, неврит на зрителния нерв, оток на папилата, оток на макулата
С неизвестна честота:	Серозно отлепване на ретината
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести:	Нарушение/загуба на слуха, тинитус, вертиго
Нечести:	Болка в ушите
Сърдечни нарушения	
Чести:	Палпитации, тахикардия
Нечести:	Инфаркт на миокарда
Редки:	Конгестивна сърдечна недостатъчност, кардиомиопатия, аритмия, перикардит
Много редки:	Сърдечна исхемия
С неизвестна честота:	Перикарден излив
Съдови нарушения	
Чести:	Хипотония, хипертония, зачервяване на лицето
Редки:	Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести:	Диспнея*, кашлица*
Чести:	Дисфония, епистаксис, респираторни нарушения, конгестия на дихателните пътища, конгестия на синусите, назална конгестия, ринорея, повишена секреция на горните дихателни пътища, фаринголарингеална болка
Много редки:	Интерстициална белодробна болест
С неизвестна честота:	Белодробна фиброза, белодробна артериална хипертония#
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Повръщане*, гадене, болка в корема, диария, сухота в устата*
Чести:	Диспепсия, гастроезофагеална рефлуксна болест, стоматит, улцерации в устата, глосодиния, кървене от венците, констипация, флатуленция, хемороиди, хейлит, абдоминална дистензия, гингивит, глосит, нарушения на зъбите
Нечести:	Панкреатит, болка в устата
Редки:	Исхемичен колит
Много редки:	Улцерозен колит
С неизвестна честота:	Пигментиране на езика
Хепатобилиарни нарушения	
Чести:	Хипербилирубинемия, хепатомегалия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести:	Алопеция, пруритус*, суха кожа*, обриви*
Чести:	Псориазис, реакции на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, дерматит, еритематозен обрив, екзема, нощно изпотяване, хиперхидроза, акне, фурункул, еритем, уртикария, нарушена структура на косъма,

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

	нарушения на ноктите
Редки:	Кожна саркоидоза
Много редки:	Синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести:	Миалгия, артралгия, мускулно-скелетна болка
Чести:	Артрит, болка в гърба, мускулни спазми, болка в крайниците
Нечести:	Болка в костите, мускулна слабост
Редки:	Рабдомиолиза, миозит, ревматоиден артрит
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести:	Микционни нарушения, полиурия, отклонение в показателите на урината
Редки:	Бъбречна недостатъчност, бъбречни нарушения
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Чести:	Аменорея, болка в гърдите, менорагия, менструални нарушения, нарушения на яйчниците, вагинални нарушения, сексуална дисфункция, простатит, еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Реакция на мястото на инжектиране*, възпаление на мястото на инжектиране, умора, астения, раздразнителност, тръпки, пирексия, грипоподобно състояние, болка
Чести:	Гръдна болка, гръдна дискомфорт, болка на мястото на инжектиране, неразположение, оток на лицето, периферни отоци, необичайни усещания, жажда
Редки:	Некроза на мястото на инжектиране
Изследвания	
Много чести:	Понижено тегло

*Тези нежелани реакции са били чести (≥ 1/100 до < 1/10) при клинични проучвания при пациенти на монотерапия с ViraferonPeg.

#Присъща на класа продукти, съдържащи интерферон, вижте Белодробна артериална хипертония.

Описание на избрани нежелани реакции при възрастни

Повечето случаи на неутропения и тромбоцитопения са леки (1 или 2 степен по СЗО). Има случаи и на тежка неутропения при пациенти, лекувани с препоръчваната доза ViraferonPeg в комбинация с рибавирин (3 степен по СЗО: 39 от 186 [21 %]; 4 степен по СЗО: 13 от 186 [7 %]).

В клинично проучване при приблизително от 1,2 % от пациентите, лекувани с ViraferonPeg или интерферон алфа-2b в комбинация с рибавирин, има съобщения за животозастрашаващи психични нарушения в хода на лечението. Тук се включват суицидни мисли и опити за самоубийство (вж. точка 4.4).

Сърдечно-съдовите нарушения, особено аритмиите, изглежда са свързани най-вече с наличие на предшестващо сърдечно-съдово заболяване и лечение с кардиотоксични лекарства (вж. точка 4.4). При пациенти без данни за предшестващо сърдечно заболяване има редки съобщения за кардиомиопатия, която може да претърпи обратно развитие след спиране на приложението на интерферон алфа.

При прием на продукти, съдържащи интерферон алфа, са съобщени случаи на белодробна артериална хипертония (БАХ), особено при пациенти с рискови фактори за БАХ (като портална хипертония, HIV инфекция, цироза). Събитията са съобщени в различни времеви точки, обикновено няколко месеца след начало на лечението с интерферон алфа.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Нарушенията на очите, за които има редки съобщения при лечение с алфа интерферони, включват ретинопатии (включително оток на макулата), кръвоизливи в ретината, ретинална артериална или венозна оклузия, памуковидни ексудати, намалена зрителна острота или намалено зрително поле, неврит на зрителния нерв, оток на папилата (вж. точка 4.4).

При лечение с алфа интерферони има голямо разнообразие от автоимунни и имунно-медиирани нежелани реакции, сред които нарушения във функцията на щитовидната жлеза, системен лупус еритематозус, ревматоиден артрит (новопоявил се или влошен съществуващ такъв), идиопатична и тромботична тромбоцитопенична пурпура, васкулити, невропатии, включително мононевропатии и синдром на Vogt-Koyanagi-Harada (вж. и точка 4.4).

Пациенти с HCV/HIV коинфекция
Резюме на профила на безопасност
При пациенти с HCV/HIV коинфекция, които са на лечение с ViraferonPeg в комбинация с рибавирин, други нежелани реакции от по-големи проучвания (за каквито няма съобщения при пациенти с моноинфекция), за които има съобщения с честота > 5 %, са: орална кандидоза (14 %), придобита липодистрофия (13 %), понижаване на броя на CD4-лимфоцитите (8 %), понижен апетит (8 %), повишаване на гама-глутамилтрансферазата (9 %), болка в гърба (5 %), повишаване на амилазата в серума (6 %), повишаване на концентрацията на млечна киселина (5 %), чернодробна цитолиза (6 %), повишаване на липазата (6 %) и болки в крайниците (6 %).

Описание на избрани нежелани реакции
Митохондриална токсичност
При HIV-положителни пациенти на лечение с NRTI и рибавирин за коинфекция с HCV, има съобщения за развитие на митохондриална токсичност и лактацидоза (вж. точка 4.4).

Лабораторни стойности при пациенти с HCV/HIV коинфекция
Макар при пациенти с HCV/HIV коинфекция по-често да се наблюдава хематологична токсичност (неутропения, тромбоцитопения и анемия), в повечето случаи тя може да се овладее с корекция на дозата и рядко налага прекратяване на лечението (вж. точка 4.4). При пациенти на лечение в ViraferonPeg в комбинация с рибавирин съобщенията за хематологични нарушения са по-чести, отколкото при пациенти на лечение с интерферон алфа-2b в комбинация с рибавирин. В проучване 1 (вж. точка 5.1) понижаване на абсолютния неутрофилен брой под 500 клетки/mm^3 и понижаване на тромбоцитния брой под 50 000/mm^3 е установено съответно при 4 % (8/194) и 4 % (8/194) от пациентите на лечение с ViraferonPeg в комбинация с рибавирин. Анемия (хемоглобин < 9,4 g/dl) е установена при 12 % (23/194) от пациентите на лечение с ViraferonPeg в комбинация с рибавирин.

Понижаване на броя на CD4-лимфоцитите
Лечението с ViraferonPeg в комбинация с рибавирин е свързано с понижаване на абсолютния брой на CD4+ клетките през първите 4 седмици без понижаване на относителния им брой. Понижаването на броя на CD4+ клетките е обратимо и броят им се възстановява при намаление на дозата или след спиране на лечението. Приложението на ViraferonPeg в комбинация с рибавирин не предизвиква забележим ефект по отношение на контрола на HIV-виремията по време на терапевтичния курс или през периода на проследяване. Данните за безопасността при пациенти с коинфекция и CD4+ клетки < 200/µl (N = 25) са ограничени (вж. точка 4.4).

Моля, консултирайте се със съответната КХП на антиретровирусните лекарствени продукти, които ще бъдат приемани съвместно с анти-HCV терапията, по отношение на очакваните специфични за всеки един лекарствен продукт нежелани реакции и тяхното лечение, както и по отношение на риска от синергична токсичност на тези лекарства с ViraferonPeg и рибавирин.

Педиатрична популация
Резюме на профила на безопасност

Лекарствен продукт с изтекло разрешение за употреба

В клинично изпитване със 107 деца и юноши (на възраст от 3 до 17 години), лекувани с комбинация от ViraferonPeg и рибавирин, корекция на дозата се е наложила при 25 % от пациентите, най-често заради анемия, неутропения и загуба на тегло. Най-общо профилът на нежеланите реакции при деца и юноши е сходен с наблюдавания при възрастни, макар да съществува и специфичният за педиатричната популация проблем със забавяне на растежа. По време на комбинирано лечение с ViraferonPeg и рибавирин с продължителност до 48 седмици е наблюдавано изоставане в растежа, което е довело до нисък ръст при някои пациенти (вж. точка 4.4). По време на лечението често са наблюдавани загуба на тегло и изоставане в растежа (в края на лечението средното понижаване на теглото и на ръста в сравнение с изходните стойности е съответно с 15 персентила и с 8 персентила), като е наблюдавано и забавяне на скоростта на растеж (< 3-и персентил при 70 % от пациентите).

В края на 24-седмичното проследяване след приключване на лечението, средното понижаване на теглото и на ръста в сравнение с изходните стойности е все още 3 персентила и 7 персентила съответно, като при 20 % от децата забавянето в растежа е продължило (скорост на растеж < 3-и персентил). Деветдесет и четири от 107 участници са включени в 5-годишното дългосрочно проследяващо проучване. Ефектите върху растежа са били по-слаби при участниците, които са били на лечение 24 седмици, отколкото при тези, лекувани 48 седмици. От фазата преди лечение до края на дългосрочното проследяване при участниците, лекувани 24 или 48 седмици, ръстът за възрастта в персентили е понижен съответно с 1,3 и 9,0 персентила. 24% от участниците (11/46), лекувани 24 седмици, и 40% от участниците (19/48), лекувани 48 седмици, са имали понижение на ръста за възрастта в персентили с > 15 персентила от фазата преди лечение до края на 5-годишното дългосрочно проследяване в сравнение с изходните персентили във фазата преди лечение. При 11% от участниците (5/46), лекувани 24 седмици и 13% от участниците (6/48), лекувани 48 седмици, до края на 5-годишното дългосрочно проследяване е наблюдавано понижение на ръста за възрастта в персентили с > 30 персентила от изходните стойности преди лечението. По отношение на теглото, от фазата преди лечение до края на дългосрочното проследяване, теглото за възрастта в персентили се е понижило с 1,3 и 5,5 персентила при участници, лекувани съответно 24 седмици или 48 седмици. По отношение на индекса на телесната маса (ИТМ), от фазата преди лечение до края на дългосрочното проследяване, ИТМ за възрастта в персентили се е понижил с 1,8 и 7,5 персентила при участниците, лекувани съответно 24 седмици или 48 седмици. Понижаването на ръста в персентили на края на първата година от дългосрочното проследяване е било най-изразено при деца преди пубертета. Понижаването на ръста, теглото и ИТМ Z скоровете, наблюдавано по време на фазата с лечение, в сравнение с нормалната популация, не се възстановява изцяло в края на дългосрочното проследяване при деца на лечение 48 седмици (вж. точка 4.4).

По време на фазата на лечение на това проучване най-честите нежелани реакции при всички пациенти са били пирексия (80 %), главоболие (62 %), неутропения (33 %), умора (30 %), анорексия (29 %) и еритем на мястото на инжектиране (29 %). Само 1 пациент е отпаднал от лечението в резултат на нежелана реакция (тромбоцитопения). По тежест повечето нежелани реакции, за които има съобщения в изпитването, са били леки до умерено тежки. Съобщения за тежки нежелани реакции има при 7 % (8/107) от всички пациенти, като включват болка на мястото на инжектиране (1 %), болка в крайниците (1 %), главоболие (1 %), неутропения (1 %) и пирексия (4 %). Важни нежелани реакции, свързани с лечението и развили се в тази популация пациенти, са били нервност (8 %), агресивност (3 %), гняв (2 %), депресия/потиснато настроение (4 %) и хипотиреоидизъм (3 %), като 5 пациенти са получавали лечение с левотироксин за хипотиреоидизъм/повишен TSH.

Табличен списък на нежеланите реакции
При това проучване на комбинирано лечение с ViraferonPeg и рибавирин, при деца и юноши се съобщава за следните нежелани реакци, свързани с лечението. Тези реакции са изброени в **Таблица 7** по системо-органни класове и честота (много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10) и нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), много редки (< 1/10 000) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)).

Лекарствен продукт с нevалидно разрешение за употреба

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 7 Нежелани реакции, за които има много чести, чести и нечести съобщения от клиничните изпитвания на ViraferonPeg в комбинация с рибавирин при деца и юноши

Инфекции и инфестации	
Чести:	Гъбична инфекция, грип, орален херпес, отит на средното ухо, стрептококов фарингит, назофарингит, синуит
Нечести:	Пневмония, аскаридоза, ентеробиоза, херпес зостер, целулит, инфекция на пикочните пътища, гастроентерит
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести:	Анемия, левкопения, неутропения
Чести:	Тромбоцитопения, лимфаденопатия
Нарушения на ендокринната система	
Чести:	Хипотиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести:	Анорексия, понижен апетит
Психични нарушения	
Чести:	Суицидна идеация[§], опит за самоубийство[§], депресия, агресия, склонност към афективни разстройства, гняв, възбуда, тревожност, промени в настроението, безпокойство, нервност, безсъние
Нечести:	Необичайно поведение, потиснато настроение, емоционални разстройства, страхове, кошмари
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Главоболие, замайване
Чести:	Дизгеузия, синкоп, нарушения на вниманието, сомнолентност, лош сън
Нечести:	Невралгия, летаргия, парестезия, хипоестезия, психомоторна хиперактивност, тремор
Нарушения на очите	
Чести:	Болка в очите
Нечести:	Конюнктивален кръвоизлив, сърбеж в очите, кератит, замъглено зрение, фотофобия
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести:	Вертиго
Сърдечни нарушения	
Чести:	Палпитации, тахикардия
Съдови нарушения	
Чести:	Зачервяване на лицето
Нечести:	Хипотония, бледост
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести:	Кашлица, епистаксис, фаринголарингеална болка
Нечести:	Хрипове, дискомфорт в носа, ринорея
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Болка в корема, болка в епигастриума, повръщане, гадене
Чести:	Диария, афтозен стоматит, хейлоза, улцерации в устата, стомашен дискомфорт, болка в устата
Нечести:	Диспепсия, гингивит

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Хепатобилиарни нарушения	
Нечести:	Хепатомегалия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести:	Алопеция, суха кожа
Чести:	Пруритус, обрив, еритемотозен обрив, екзема, акне, еритем
Нечести:	Реакция на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, кожни ексфолиации, нарушения на пигментацията, атопичен дерматит, кожна депигментация
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести:	Миалгия, артралгия
Чести:	Мускулно-скелетна болка, болка в крайниците, болка в гърба
Нечести:	Мускулни контрактури, мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести:	Протеинурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести:	Жени: Дисменорея
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Еритем на мястото на инжектиране, умора, пирексия, втрисане, грипоподобно състояние, астения, болка, неразположение, раздразнителност
Чести:	Реакции на мястото на инжектиране, сърбеж на мястото на инжектиране, обрив на мястото на инжектиране, суха кожа на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, чувство за студ
Нечести:	Гръдна болка, гръден дискомфорт, болка в лицето
Изследвания	
Много чести:	Забавяне на растежа (по-ниско за възрастта тегло и/или височина)
Чести:	Повишаване на нивото на тиреостимулиращия хормон в кръвта, повишаване на нивото на тиреоглобулина
Нечести:	Позитивиране на антитиреоидни антитела
Наранявания и отравяния	
Нечести:	Контузия

[§] ефекти на лекарствения клас - интерферон алфа съдържащи продукти – съобщени при стандартна терапия с интерферон при възрастни и педиатрични пациенти; съобщени с ViraferonPeg при възрастни пациенти.

Описание на избрани нежелани реакции при деца и юноши
В клиничното изпитване на ViraferonPeg/рибавирин по-голяма част от промените в лабораторните показатели са били леки до умерени. Понижаването на хемоглобина, белите кръвни клетки, тромбоцитите и неутрофилите, и повишаването на билирубина може да налагат намаляване на дозата или трайно спиране на лечението (вж. точка 4.2). Въпреки че в клиничното изпитване на ViraferonPeg в комбинация с рибавирин при някои пациенти са наблюдавани промени в лабораторните показатели, в рамките на няколко седмици след спиране на лечението повечето се се върнали в норма.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Съобщава се за прилагане на дози, надвишаващи до 10,5 пъти предвидените. Максималната дневна доза, за която се съобщава, е 1 200 µg в рамките на един ден. Като цяло нежеланите реакции, наблюдавани в случаи на предозиране на ViraferonPeg, са сходни с познатия профил на безопасност на ViraferonPeg; въпреки това, е възможно тези реакции да са по-тежки. Стандартните методи за ускоряване на елиминирането на лекарствения продукт, като напр. диализа, не са били ефикасни. Не съществува специфичен антидот на ViraferonPeg; затова в случаи на предозиране се препоръчва симптоматично лечение и внимателно наблюдение на пациента. Лекарите, предписващи лекарствения продукт, следва да направят консултация с токсикологичен център, ако такъв съществува.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимуланти, интерферони, АТС код: L03AB11

Рекомбинантният интерферон алфа-2b е ковалентно свързан с монометокси-полиетиленгликол в средно съотношение 1 мол полимер/1 мол протеин. Средната му молекулна маса е приблизително 31 300 далтона, от които на белтъчната съставка се падат приблизително 19 300 далтона.

Механизъм на действие
In vitro и *in vivo* проучвания говорят, че биологичната активност на ViraferonPeg се осъществява от влизащия в състава му интерферон алфа-2b.

На клетъчно ниво интерфероните осъществяват функциите си, като се свързват със специфичен рецептор на клетъчната повърхност. Проучвания с други видове интерферони показват видова специфичност. Някои видове маймуни обаче – например макак резус, са податливи на фармакодинамична стимулация с човешки интерферон тип 1.

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, потискането 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 допринася за терапевтичния ефект на интерфероните.

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.

Фармакодинамични ефекти
Фармакодинамиката на ViraferonPeg е оценена в на клинично проучване на еднократно приложение на повишаваща се доза при здрави доброволци въз основа на оралната температура, концентрациите на ефекторни протеини като серумен неоптерин и 2’5’-олигоаденилат синтетаза (2’5’-OAC), както и общия левкоцитен брой и неутрофилния брой. След приложение на ViraferonPeg се установява леко доза-зависимо повишаване на телесната температура. След еднократно приложение на ViraferonPeg в доза от 0,25 до 2 микрограма/kg/седмица серумната концентрация на неоптерин се повишава доза-зависимо. Понижаването на неутрофилите и левкоцитите в края на 4-а седмица показва корелация с дозата на ViraferonPeg.

Лекарствен продукт с новалидно разрешение за употреба

Клинична ефикасност и безопасност - възрастни

Тройна терапия с ViraferonPeg, рибавирин и боцепревир

Консултирайте се с КХП на боцепревир.

Монотерапия с ViraferonPeg и двойна терапия с ViraferonPeg и рибавирин

Нелекувани пациенти

Проведени са две пилотни проучвания: едното (C/I97-010) с ViraferonPeg под формата на монотерапия, другото (C/I98-580) – с ViraferonPeg в комбинация с рибавирин. Пациентите, подходящи за участие в тези проучвания, бяха такива с хроничен хепатит C, потвърден чрез положителен резултат от тест, базиран на полимеразно-верижна реакция (PCR), за HCV РНК (> 30 IU/ml), чернодробна биопсия с хистологични данни за хроничен хепатит без друга причина за такъв, и повишени серумни стойности на АЛАТ.

В проучването за монотерапия с ViraferonPeg общо 916 нелекувани пациенти с хроничен хепатит C бяха лекувани с ViraferonPeg (0,5, 1,0 или 1,5 микрограма/kg/седмица) в продължение на една година с шестмесечен период на проследяване. Освен тях, като контролна група 303 пациенти бяха лекувани с интерферон алфа-2b [3 милиона международни единици (MIU) три пъти седмично]. Резултатите от това проучване показват, че ViraferonPeg има предимство пред интерферон алфа-2b (**Таблица 8**).

В проучването за комбинирано лечение 1 530 нелекувани пациенти бяха лекувани в продължение на една година по една от следните схеми:

- ViraferonPeg (1,5 микрограма/kg/седмица) + рибавирин (800 mg/ден), (n = 511).
- ViraferonPeg (1,5 микрограма/kg/седмица в продължение на един месец, след което – 0,5 микрограма/kg/седмица в продължение на 11 месеца) + рибавирин (1 000/1 200 mg/ден), (n = 514).
- Интерферон алфа-2b (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (1 000/1 200 mg/ден) (n = 505).

Резултатите от това проучване показват, че комбинираното лечение с ViraferonPeg (1,5 микрограма/kg/седмица) и рибавирин е значително по-ефикасно в сравнение с комбинираното лечение с интерферон алфа-2b и рибавирин (**Таблица 8**), особено при пациентите, инфектирани с генотип 1 (**Таблица 9**). Оценката за траен отговор е правена въз основа на отговора на шестия месец след края на лечението.

HCV генотипът и изходното вирусно натоварване са прогностични фактори, за които е известно, че оказват влияние върху отговора на лечението. Резултатите от това проучване обаче показват, че отговорът зависи и от дозата на рибавирин, приет в комбинация с ViraferonPeg или интерферон алфа-2b. При пациентите, приемали > 10,6 mg/kg рибавирин (800 mg при пациент с телесно тегло 75 kg), без значение от генотипа или вирусното натоварване, е сигнификантно по-висок процент се постига отговор, отколкото при пациентите, приемали < 10,6 mg/kg рибавирин (**Таблица 9**), като процентът на отговор при пациентите, приемали > 13,2 mg/kg рибавирин е дори още по-висок.

Таблица 8 Траен вирусологичен отговор (% HCV негативни пациенти)

	Монотерапия с ViraferonPeg				**ViraferonPeg + рибавирин**		
Терапевтична схема	**P 1,5**	**P 1,0**	**P 0,5**	**I**	**P 1,5/R**	**P 0,5/R**	**I/R**
Брой пациенти	304	297	315	303	511	514	505
Отговор в края на лечението	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Траен отговор	**23 %***	**25 %**	**18 %**	**12 %**	**54 %****	**47 %**	**47 %**

P 1,5 ViraferonPeg 1,5 микрограма/kg

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

P 1,0	ViraferonPeg 1,0 микрограм/kg
P 0,5	ViraferonPeg 0,5 микрограма/kg
I	Интерферон алфа-2b 3 MIU
P 1,5/R	ViraferonPeg (1,5 микрограма/kg) + рибавирин (800 mg)
P 0,5/R	ViraferonPeg (1,5, след което 0,5 микрограма/kg) + рибавирин (1 000/1 200 mg)
I/R	Интерферон алфа-2b (3 MIU) + рибавирин (1 000/1 200 mg)
*	p < 0,001 за P 1,5 срещу I
**	p = 0,0143 за P 1,5/R срещу I/R

Таблица 9 Честота на траен вирусологичен отговор при лечение с ViraferonPeg + рибавирин (в зависимост от дозата на рибавирин, генотипа и вирусното натоварване)

HCV генотип	Доза на рибавирин (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Всички генотипи	**Всички**	**54 %**	**47 %**	**47 %**
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Генотип 1	**Всички**	**42 %**	**34 %**	**33 %**
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Генотип 1 ≤ 600 000 IU/ml	Всички	73 %	61 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Генотип 1 > 600 000 IU/ml	Всички	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Генотип 2/3	**Всички**	**82 %**	**80 %**	**79 %**
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R ViraferonPeg (1,5 микрограма/kg) + рибавирин (800 mg)
P 0,5/R ViraferonPeg (1,5, след което 0,5 микрограма/kg) + рибавирин (1 000/1 200 mg)
I/R Интерферон алфа-2b (3 MIU) + рибавирин (1 000/1 200 mg)

Резултатите от проучването за монотерапия с показват, че лечението с ViraferonPeg 0,5 микрограма/kg веднъж седмично се отразяват по-слабо върху качеството на живот, отколкото лечението с ViraferonPeg 1,0 микрограм/kg веднъж седмично и с интерферон алфа-2b 3 MIU три пъти седмично.

В отделно проучване 224 пациенти, инфектирани с генотип 2 или 3, са лекувани в продължение на 6 месеца с ViraferonPeg 1,5 микрограма/kg подкожно, веднъж седмично, в комбинация с рибавирин 800 mg – 1 400 mg перорално (според телесното тегло, като само 3-ма пациенти са били с телесно тегло > 105 kg и са лекувани с рибавирин в доза 1 400 mg) (**Таблица 10**). Двадесет и петири % от пациентите са били с мостова фиброза или цироза (Knodell 3/4).

Таблица 10 Вирусологичен отговор в края на лечението, траен вирусологичен отговор и рецидиви според HCV генотипа и вирусното натоварване*

	ViraferonPeg 1,5 µg/kg веднъж седмично плюс рибавирин 800-1 400 mg/ден		
	Отговор в края на лечението	Траен вирусологичен отговор	Рецидиви
Всички пациенти	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600 000 IU/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600 000 IU/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600 000 IU/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600 000 IU/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Всички пациенти с неоткриваемо ниво на HCV-РНК на 12 седмица от проследяването и без данни на 24 седмица, се приемат за трайно отговорили. Всички пациенти, за които няма данни на 12 седмица от проследяването и от последващите визити, се приемат за неотговорили на 24 седмица.

Шестмесечната продължителност на лечението в това проучване се понася по-добре от едногодишната продължителност при пилотното проучване на комбинирано лечение - 5 % срещу 14 % за спиране на лечението и 18 % срещу 49 % за корекция на дозата.
В несравнително проучване 235 пациенти, инфектирани с генотип 1 и с ниско вирусно натоварване (< 600 000 IU/ml), бяха лекувани с ViraferonPeg 1,5 микрограма/kg подкожно веднъж седмично, в комбинация с рибавирин в доза според телесното тегло. Общият процент на траен отговор след 24-седмично лечение е 50 %. При 41 % от пациентите (97/235) плазмените нива на HCV-РНК бяха неоткриваеми на 4 и 24 седмица от лечението. В тази подгрупа трайният вирусологичен отговор е 92 % (89/97). Високият процент на траен вирусологичен отговор в тази подгрупа е потвърден от междинен анализ (n=49) и проспективно потвърден (n=48).

Ограничените исторически данни говорят, че 48-седмичното лечение може би е свързано с по-висок процент на постигане на траен вирусологичен отговор (11/11) и по-малък риск от рецидив (0/11 в сравнение със 7/96 след 24-седмично лечение).

В голямо рандомизирано изпитване при 3 070 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С генотип 1 е сравнена безопасността и ефективността на 48-седмично лечение с две схеми на приложение на ViraferonPeg/рибавирин [подкожно приложение веднъж седмично на 1,5 µg/kg и 1 µg/kg ViraferonPeg, и двете в комбинация с рибавирин 800 до 1 400 mg перорално дневно (в две разделени дози) и 180 µg пегинтерферон алфа-2а, приложен подкожно, веднъж седмично в комбинация с 1 000 до 1 200 mg перорално дневно рибавирин (в две разделени дози). Отговорът на лечението е оценен чрез трайния вирусологичен отговор (ТВО), дефиниран като неоткриваема HCV-РНК 24 седмици след края на лечението (вж. **Таблица 11**).

Таблица 11 Вирусологичен отговор на 12-а седмица от лечението, отговор в края на лечението, честота на рецидивите* и траен вирусологичен отговор (ТВО)

Група на лечение	% (брой) пациенти		
	ViraferonPeg 1,5 µg/kg + рибавирин	ViraferonPeg 1 µg/kg + рибавирин	пегинтерферон алфа-2а 180 µg + рибавирин
Неоткриваема HCV-РНК на 12-а седмица от лечението	40 (407/1 019)	36 (366/1 016)	45 (466/1 035)
Отговор в края на лечението	53 (542/1 019)	49 (500/1 016)	64 (667/1 035)
Рецидив	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
ТВО	40 (406/1 019)	38 (386/1 016)	41 (423/1 035)
ТВО при пациенти с неоткриваема HCV-РНК на 12-а седмица от лечението	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (HCV-РНК PCR тест с долна граница на количествено определяне от 27 IU/ml)
Критерий за прекратяване на лечението е бил липсата на ранен вирусологичен отговор на 12-а седмица от лечението (откриваеми нива на HCV-РНК, с понижение от < 2 $\log_{10}$ от изходните стойности).

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

И в трите групи на лечение трайният вирусологичен отговор е бил сходен. При пациенти от афро-американски произход (за които е известно, че са със слаб прогностичен фактор за HCV ерадикация), комбинираното лечение с ViraferonPeg (1,5 µg/kg)/рибавирин води до по-висок траен вирусологичен отговор в сравнение с доза от 1 µg/kg ViraferonPeg. При пациенти с цироза, пациенти с нормални нива на АЛАТ, пациенти с изходно вирусно натоварване > 600 000 IU/ml и при пациенти над 40-годишна възраст трайният вирусологичен отговор при доза 1,5 µg/kg ViraferonPeg плюс рибавирин е по-нисък. Пациентите от европеидната раса са с по-висок траен вирусологичен отговор в сравнение с тези от афро-американски произход. Честотата на рецидивите сред пациентите с неоткриваема HCV-РНК в края на лечението е 24 %.

Предиктабилност на траен вирусологичен отговор – нелекувани пациенти
Вирусологичен отговор на 12-а седмица, се дефинира като намаление с поне 2-log на вирусното натоварване или неоткриваеми нива на HCV-РНК. Вирусологичен отговор на 4-а седмица се дефинира като намаление на вирусното натоварване с поне 1-log или неоткриваеми нива на HCV-РНК. Тези контроли (седмица 4 от лечението и седмица 12) са доказан прогностичен критерий за траен отговор (**Таблица 12**).

Таблица 12 Прогностична стойност на вирусологичния отговор по време на комбинирано лечение с ViraferonPeg 1,5 µg/kg/рибавирин 800 - 1 400 mg

	Негативна			**Позитивна**		
	Липса на отговор на седмица от лечението	Липса на траен отговор	Негативна прогностична стойност	Отговор на седмица от лечението	Траен отговор	Позитивна прогностична стойност
Генотип 1*						
На 4-а седмица* (n=950)**						
HCV-РНК негативни	834	539	**65 %** (539/834)	116	107	**92 %** (107/116)
HCV-РНК негативни или понижение с ≥ 1 log на вирусното натоварване	220	210	**95 %** (210/220)	730	392	**54 %** (392/730)
На 12-а седмица* (n=915)**						
HCV-РНК негативни	508	433	**85 %** (433/508)	407	328	**81 %** (328/407)
HCV-РНК негативни или понижение с ≥ 2 log на вирусното натоварване	206	205	**N/A†**	709	402	**57 %** (402/709)
Генотип 2, 3**						
На 12-а седмица (n=215)						

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

	Негативна			Позитивна		
	Липса на отговор на седмица от лечението	Липса на траен отговор	Негативна прогностична стойност	Отговор на седмица от лечението	Траен отговор	Позитивна прогностична стойност
HCV-РНК негативни или понижение с ≥ 2 log на вирусното натоварване	2	1	**50 %** (1/2)	213	177	**83 %** (177/213)

* Генотип 1 получава 48-седмичен курс на лечение
** Генотип 2, 3 получават 24-седмичен курс на лечение
*** Получените резултати са отчетени в конкретен момент. Възможно е на 4-а или 12-а седмица да липсва отчетен резултат при някой пациент или да има отчетен различен резултат.
† Тези критерии са използвани в протокола: При пациенти, HCV-РНК позитивни на седмица 12 и с понижение < 2 $\log_{10}$ от изходните стойности, лечението трябва да бъде прекратено. Ако са HCV-РНК позитивни и с понижение ≥ 2 $\log_{10}$ от изходните стойности на седмица 12, тогава е необходим повторен HCV-РНК тест на седмица 24 и ако е позитивен, лечението трябва да бъде прекратено.

Отрицателната прогностична стойност за траен вирусологичен отговор при пациенти, лекувани с ViraferonPeg като монотерапия, е 98 %.

Пациенти с HCV/HIV коинфекция
При пациенти с HIV и HCV коинфекция бяха проведени двете клинични проучвания. Отговорът на лечението в двете клинични проучвания е представен в **Таблица 13.** Проучване 1 (RIBAVIC; P01017) е рандомизирано многоцентрово проучване, в което бяха включени 412 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите бяха рандомизирани да получават или ViraferonPeg (1,5 µg/kg/седмица) плюс рибавирин (800 mg/ден), или интерферон алфа-2b (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800 mg/ден) в продължение на 48 седмици, с период на проследяване 6 месеца. Проучване 2 (P02080) е рандомизирано едноцентрово клинично проучване, в което бяха включени 95 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите бяха рандомизирани да получават или ViraferonPeg (100 или 150 µg/седмица – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/ден – в зависимост от телесното тегло), или интерферон алфа-2b (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800-1 200 mg/ден – в зависимост от телесното тегло). Продължителността на терапевтичния курс беше 48 седмици с период на проследяване 6 месеца, с изключение на пациентите, инфектирани с генотипи 2 или 3 и вирусно натоварване < 800 000 IU/ml (Amplicor), при които терапевтичният курс беше 24 седмици с период на проследяване 6 месеца.

Таблица 13 Траен вирусологичен отговор според генотипа след лечение с ViraferonPeg в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV/HIV коинфекция

	Проучване 1[1]			Проучване 2[2]		
	ViraferonPeg (1,5 µg/kg/ седмица) + рибавирин (800 mg/ дневно)	интерферон алфа-2b (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800 mg/ дневно)	p-стойност[a]	ViraferonPeg (100 или 150[c]µg/ седмица) + рибавирин (800- 1 200 mg/ дневно)[d]	интерферон алфа-2b (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800- 1 200 mg/ дневно)[d]	p стойност[b]
Всички	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Генотип	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

1, 4						
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 получаваха ViraferonPeg 100 µg/седмица, а пациентите с телесно тегло ≥ 75 kg получаваха ViraferonPeg 150 µg/седмица.
d: дозировката на рибавирин беше 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.

[1]Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.
[2] Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Хистологичен отговор: В проучване 1 при 210 от общо 412-те пациенти (51 %) бяха направени чернодробни биопсии преди началото и след края на лечението. При пациентите, лекувани с ViraferonPeg в комбинация с рибавирин, се понижиха както METAVIR, така и Ishak скоровете. При отговорилите на лечението това понижение беше сигнификантно (-0,3 за METAVIR и -1,2 за Ishak) и стабилно (-0,1 за METAVIR и -0,2 за Ishak) при неотговорилите. По отношение на активността, при около една трета от трайно отговорилите се установи подобрение, а влошаване не се установи при нито един. В това проучване не се установи подобрение по отношение на фиброзата. При пациентите, инфектирани с HCV генотип 3, се установи сигнификантно подобрение по отношение на стеатозата.

Повторен терапевтичен курс с ViraferonPeg/рибавирин при пациенти с неуспех от предшестващо лечение
В несравнително проучване, при 2 293 пациенти с умерена до тежка фиброза, с неуспех от предшестващо лечение с комбинация алфа интерферон/рибавирин, е проведен повторен терапевтичен курс на лечение с ViraferonPeg в доза 1,5 микрограма/kg подкожно, веднъж седмично, в комбинация с рибавирин, адаптиран според телесното тегло. Неуспехът на предшестващия терапевтичен курс е дефиниран като релапс или липса на повлияване (HCV-РНК позитивни в края на минимум 12-седмично лечение).

При пациенти, които са HCV-РНК негативни на 12-а седмица от началото на лечението, лечението е продължило 48 седмици, последвано от 24-седмично наблюдение. Повлияване на 12-а седмица е дефинирано като неоткриване на HCV-РНК след 12-седмично лечение. Траен вирусологичен отговор (ТВО) се дефинира като неоткриваема HCV-РНК 24 седмици след края на лечението (**Таблица 14**).

Таблица 14 Степен на повлияване от повторно лечение при пациенти с неуспех от предшестващо лечение

	Пациенти с неоткриваема HCV-РНК на 12-а седмица от началото на терапията и ТВО от повторно лечение				
	интерферон алфа/рибавирин		пегинтерферон алфа/рибавирин		Обща популация*
	Повлияване на 12-седмица % (n/N)	ТВО % (n/N) 99 % CI	Повлияване на 12-седмица % (n/N)	ТВО % (n/N) 99 % CI	ТВО % (n/N) 99 % CI
Общо	38,6 (549/1 423)	59,4 (326/549); 54,0; 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6; 58,2	21,7 (497/2 293) 19,5; 23,9
Предшестващо повлияване					
Рецидив	67,7 (203/300)	59,6 (121/203); 50,7; 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4; 61,6	37,7 (243/645) 32,8; 42,6

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

	Пациенти с неоткриваема HCV-РНК на 12-а седмица от началото на терапията и ТВО от повторно лечение				
	интерферон алфа/рибавирин		пегинтерферон алфа/рибавирин		Обща популация*
	Повлияване на 12-седмица % (n/N)	ТВО % (n/N) 99 % CI	Повлияване на 12-седмица % (n/N)	ТВО % (n/N) 99 % CI	ТВО % (n/N) 99 % CI
Генотип 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129); 39,8; 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7; 55,8	28,6 (134/468) 23,3; 34,0
Генотип 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72); 60,2; 87,0	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9; 78,9	61,3 (106/173) 51,2; 70,8
Липса на повлияване	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0; 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4; 60,7	13,6 (188/1 385) 11,2; 15,9
Генотип 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1; 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7; 57,7	9,9 (123/1 242) 7,7; 12,1
Генотип 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6; 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 23,4; 92,6	46,0 (63/137) 35,0; 57,0
Генотип					
1	30,2 (343/1 135)	51,3 (176/343) 44,4; 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6, 52,6	14,6 (270/1 846) 12,5; 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6; 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9; 76,2	55,3 (203/367) 48,6, 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1; 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8; 87,2	28,4 (19/67) 14,2; 42,5
Скор на фиброза по METAVIR					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1; 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3; 72,1	29,2 (191/653) 24,7; 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8; 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7; 65,9	21,9 (147/672) 17,8; 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2; 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9; 56,7	16,5 (159/966) 13,4; 19,5
Изходно вирусно натоварване					
Високо вирусно натоварване (> 600 000 IU/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4; 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2; 51,7	16,6 (239/1 441) 14,1; 19,1
Ниско вирусно натоварване (≤ 600 000 IU/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2; 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5; 72,6	30,2 (256/848) 26,1; 34,2

Липсата на повлияване е дефинирана като наличие на HCV-РНК в серум/плазма в края на минимум 12-седмично лечение.
HCV-РНК в плазмата е измервана с количествен PCR тест за изследователски цели в централна лаборатория.
* Intent to treat популацията включва 7 пациенти, при които не е било възможно да се потвърди поне 12 седмици предшестващо лечение.

Общо при приблизително 36 % (821/2 286) от пациентите на 12 седмица от започване на лечението с използван за изследователски цели тест (граница на откриване 125 IU/ml) в плазмата не се открива HCV-РНК. В тази подгрупа трайният вирусологичен отговор е бил 56 % (463/823). При пациентите с предшестващ неуспех от лечението с непегилиран или пегилиран интерферон и отрицателни на 12-а седмица, трайният отговор е бил съответно 59 % и 50 %. От общо 480 пациенти, при които на 12-а седмица виремията е намаляла с > 2 log, но вирусът се

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

открива, 188 са продължили лечението. При тези пациенти трайният вирусологичен отговор е 12 %.

Неотговорилите на предшестващо лечение с пегилиран интерферон алфа/рибавирин са с по-малка вероятност за повлияване на 12-а седмица при повторен терапевтичен курс в сравнение с неотговорилите на лечение с непегилиран интерферон алфа/рибавирин (12,4 % срещу 28,6 %). Въпреки това, при постигнат отговор на 12-а седмица, разликата в трайното повлияване, независимо от предшестващо лечение или предшестващо повлияване, е била малка.

Данни за дългосрочна ефективност – Възрастни
В мащабно изпитване с проследяване са били включени 567 пациенти, лекувани преди това в изпитване на ViraferonPeg (със или без рибавирин). Целта на изпитването е била да се оцени продължителността на трайния вирусологичен отговор и влиянието на продължителния негативизиран вирусологичен отговор върху клиничните резултати. При 327 пациенти е осъществено поне 5-годишно проследяване и само 3 от 366 пациенти с траен отговор са получили рецидив в хода на изпитването.
Според анализа на Kaplan-Meier очакваният траен отговор за всички пациенти за период от 5 години е 99 % (95 % доверителен интервал: 98-100 %). Трайният вирусологичен отговор след лечение на хроничен хепатит С с ViraferonPeg (със или без рибавирин) води до дълготрайно изчистване от вируса, което позволява възстановяване на черния дроб от инфекцията и клинично „излекуване" на 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).

Клинична ефикасност и безопасност – педиатрична популация
В многоцентрово изпитване са били включени деца и юноши на възраст от 3 до 17 години с компенсиран хроничен хепатит С и откриваема HCV-РНК и са били лекувани с рибавирин 15 mg/kg дневно плюс ViraferonPeg 60 µg/m^2 еднократно седмично в продължение на 24 или 48 седмици в зависимост от HCV-генотипа и изходното вирусно натоварване. Предвиждало се е всички да бъдат проследявани в продължение на 24 седмици след края на лечението. Лекувани са 107 пациенти, от които 52 % от женски пол, 89 % от европеидната раса, 67 % с HCV генотип 1 и 63 % < 12-годишна възраст. Включената популация се е състояла предимно от деца с лек до умерено тежък хепатит С. Поради липсата на данни при деца с бърза прогресия на болестта и риск от развитие на нежелани реакции, за тази популация съотношението полза/риск от комбинираното лечение с ViraferonPeg и рибавирин трябва да бъде оценено внимателно (вж. точки 4.1, 4.4 и 4.8). Резултатите от изпитването са резюмирани в **Таблица 15**.

Таблица 15 Степен на траен вирусологичен отговор (n[a,b] (%)) при нелекувани преди това деца и юноши в зависимост от генотипа и продължителността на лечението – всички пациенти n = 107

	24 седмици	**48 седмици**
Всички генотипи	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Генотип 1	-	38/72 (53 %)
Генотип 2	14/15 (93 %)	-
Генотип 3[c]	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Генотип 4	-	4/5 (80 %)

a: Отговорът на лечението е дефиниран като недоловима HCV-РНК 24 седмици след края на лечението при долна граница на откриване = 125 IU/ml.
b: n = брой отговорили/брой пациенти с даден генотип и определена продължителност на лечението.
c: При пациентите с генотип 3 и ниско вирусно натоварване (< 600 000 IU/ml) се е предвиждало 24-седмично лечение, докато при пациентите с генотип 3 и високо вирусно натоварване (≥ 600 000 IU/ml) – 48-седмично лечение.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Данни за дългосрочна ефективност – педиатрична популация
В петгодишно дългосрочно обсервационно проследяващо проучване са били включени 94 педиатрични пациенти с хроничен хепатит С след лечение в многоцентрово изпитване. Шестдесет и трима от тях са били с траен отговор. Целта на проучването е била ежегодно да се оценява стабилността на трайния вирусологичен отговор (ТВО) и да се оцени ефектът на трайните негативни вирусологични резултати върху клиничния изход при трайно отговорилите към 24-а седмица след края на лечението пациенти, лекувани в продължение на 24 или 48 седмици с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин. В края на 5-годишния период, 85% (80/94) от всички участници и 86% (54/63) от тези с траен отговор са завършили проучването. По време на 5-годишното проследяване не е имало рецидив при педиатрични пациенти с ТВО.

5.2 Фармакокинетични свойства

ViraferonPeg е добре проучен дериват на интерферон алфа-2b, конюгиран с полиетиленгликол („пегилиран"), който се състои предимно от монопегилирани молекули. В сравнение с непегилираните интерферони, плазменият полуживот на ViraferonPeg е удължен. ViraferonPeg може да се депегилира до свободен интерферон алфа-2b. Биологичната активност на пегилираните изомери е качествено сходна, но по-слаба от тази на свободния интерферон алфа-2b.

След подкожно приложение, максимална серумна концентрация се постига между 15 и 44 час, като се задържа до 48-72 часа след приложението.

C_{max} and AUC на ViraferonPeg се повишават с повишаване на дозата (доза-зависимо). Средният му привиден обем на разпределение е 0,99 l/kg.

При многократно приложение се наблюдава кумулиране на имунореактивни интерферони. Все пак, при оценка на активността, се наблюдава само леко повишаване на биологичната активност.

Средният (SD) период на полуелиминиране на ViraferonPeg е приблизително 40 часа (SD 13,3 часа), с тотален телесен клирънс 22,0 ml/h/kg. Механизмите, участващи в клирънса на интерфероните при човека, не са напълно проучени. Все пак е известно, че елиминирането през бъбреците участва в малка степен (приблизително 30 %) в тоталния телесен клирънс на ViraferonPeg.

Бъбречно нарушение
Бъбречният клирънс допринася за приблизително 30 % от тоталния телесен клирънс на ViraferonPeg. В проучване на еднократно приложение (1,0 микрограм/kg) при пациенти с нарушена бъбречна функция, е установено повишаване на стойностите на C_{max}, AUC и полуживота, пропорционално на степента на нарушена бъбречна функция.

При многократно приложение на ViraferonPeg (1,0 микрограм/kg подкожно веднъж седмично в продължение на 4 седмици) клирънсът на ViraferonPeg е по-нисък средно със 17 % при пациенти с лека бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30-49 ml/минута) и средно с 44 % при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 15-29 ml/минута) в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. При еднократно приложение клирънсът е сходен при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, които не са на хемодиализа и при пациенти на хемодиализа. Дозата на ViraferonPeg, приложен като монотерапия, трябва да бъде редуцирана при пациенти с умерена или тежка бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.2 и 4.4). Пациентите с креатининов клирънс < 50 ml/минута не трябва да бъдат лекувани с ViraferonPeg в комбинация с рибавирин (двойна или тройна терапия) (вж. точка 4.3).

Поради значителната вариабилност във фармакокинетиката на интерферон при различни хора, се препоръчва пациентите с тежка бъбречна недостатъчност да бъдат под строг контрол по време на лечението с ViraferonPeg (вж. точка 4.2).

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Чернодробно нарушение
При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност фармакокинетиката на ViraferonPeg не е оценявана.

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)
Възрастта не се отразява на фармакокинетиката на ViraferonPeg след еднократно подкожно приложение в доза 1,0 микрограм/kg. Тези данни говорят, че при пациенти в старческа възраст не е необходима корекция на дозата на ViraferonPeg.

Педиатрична популация
Фармакокинетичните свойства при многократен прием на ViraferonPeg с рибавирин (капсули и перорален разтвор) при деца и юноши с хроничен хепатит С са изследвани в клинично изпитване. При деца и юноши на лечение с ViraferonPeg в доза според телесната повърхност - 60 μg/m^2/седмица, логаритмично-трансформираното съотношение за оценка на експозицията по време на дозовия интервал дава предвиждане, че ще е с 58 % (90 % CI: 141-177 %) по-висока от наблюдаваната при пациенти на лечение в доза 1,5 μg/kg/седмица.

Интерферон-неутрализиращи фактори
Серумни проби от пациенти, лекувани с ViraferonPeg в клинични проучвания, бяха изследвани за интерферон-неутрализиращи фактори. Интерферон-неутрализиращите фактори представляват антитела, които неутрализират противовирусната активност на интерферона. Клиничната честота на развитие на неутрализиращи фактори при пациенти, лекувани с ViraferonPeg 0,5 микрограма/kg, е 1,1 %.

Преминаване в семенната течност
Преминаването на рибавирин в семенната течност е изследвано. Концентрацията на рибавирин в семенната течност е приблизително два пъти по-висока в сравнение със серума. Все пак, системната експозиция на рибавирин на партньорката след сексуален контакт с лекуван пациент е установена и остава крайно ограничена в сравнение с терапевтичната плазмена концентрация на рибавирин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

ViraferonPeg
При изследвания за токсичност при маймуни не са установени нежелани реакции, които да не са наблюдавани в клиничните проучвания. Продължителността на тези изследвания е ограничена до четири седмици поради развитието на антитела срещу интерферон при повечето маймуни.

С ViraferonPeg не са правени изследвания за репродуктивна токсичност. Интерферон алфа-2b повишава честотата на абортите при примати. Има голяма вероятност и ViraferonPeg да има същия ефект. Въздействието му върху фертилитета не е проучено. Не е известно дали съставките на този лекарствен продукт се излъчват в майчиното мляко както при хора, така при животни (вж. точка 4.6 за съответните данни за приложението му при бременни и кърмачки). При ViraferonPeg не е установен генотоксичен потенциал.

В предклинични проучвания за остра и подостра токсичност при гризачи и маймуни, стандартни проучвания за ембрио-фетална токсичност и чрез проучвания за мутагенност *in vitro* е доказано, че монометокси-полиетиленгликолът (мПЕГ), който се отделя от молекулата на ViraferonPeg при метаболизирането му *in vivo,* е относително нетоксичен.

ViraferonPeg плюс рибавирин
При приложение в комбинация с рибавирин, ViraferonPeg не води до развитие на нежелани реакции, които преди това не са наблюдавани с някой от двата продукта. Основната промяна, свързана с лечението, е лека до умерена обратима анемия, чиято тежест е по-голяма, отколкото при самостоятелното приложение на която и да е от двете активни съставки.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Не са провеждани проучвания за проследяване на ефектите от лечението с ViraferonPeg върху растежа, развитието, половото съзряване и поведението при млади животни. Резултатите от предклиничните проучвания за ювенилна токсичност показват малко, доза-зависимо забавяне в темпа на растеж при новородени плъхове, получаващи рибавирин (вж. точка 5.3 от КХП на Rebetol, ако ViraferonPeg се прилага в комбинация с рибавирин).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах
Динатриев фосфат, безводен
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат
Захароза
Полисорбат 80

Разтворител
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Преди разтваряне
3 години.

След разтваряне
Доказано е, че остава химически и физически стабилен в продължение на 24 часа при температура 2°C - 8ºC.
От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, спазването на препоръчаните срокове и условия за съхранение е отговорност на потребителя, като срокът на съхранение не трябва да превишава 24 часа при температура от 2°C до 8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Прахът и разтворителят се намират в двукамерен патрон (кварцово стъкло тип I), като са разделени с бромбутилово гумено бутало. Патронът е запечатан от едната страна с полипропиленова капачка с бромбутилова втулка, а от другата страна – с бромбутилово гумено бутало.

ViraferonPeg се доставя като:
- 1 предварително напълнена писалка (CLEARCLICK), съдържаща прах и разтворител за инжекционен разтвор,
  1 игла („Push-on needle“),

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

2 тампона за почистване;

- 4 предварително напълнени писалки (CLEARCLICK), съдържащи прах и разтворител за инжекционен разтвор,
  4 игли („Push-on needle“),
  8 тампона за почистване;
- 12 предварително напълнени писалки (CLEARCLICK), съдържащи прах и разтворител за инжекционен разтвор,
  12 игли („Push-on needle“),
  24 тампона за почистване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди инжектиране предварително напълнената писалка ViraferonPeg трябва да се извади от хладилника, за да може разтворителят да се затопли до стайна температура (не повече от 25°C).

<u>ViraferonPeg 50 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка</u>
Всяка предварително напълнена писалка (CLEARCLICK) се разтваря с разтворителя, който се намира в двукамерния патрон (вода за инжекции), за инжектиране на до 0,5 ml от разтвора. При приготвянето на ViraferonPeg инжекционен разтвор, при отмерването на дозата и инжектирането й, се губи малко количество. Поради това всяка предварително напълнена писалка съдържа малък излишък от разтворителя и от праха ViraferonPeg, за да е сигурно, че се прилага точно означената доза от 0,5 ml ViraferonPeg инжекционен разтвор. След разтварянето инжекционният разтвор е с концентрация 50 микрограма/0,5 ml.

<u>ViraferonPeg 80 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка</u>
Всяка предварително напълнена писалка (CLEARCLICK) се разтваря с разтворителя, който се намира в двукамерния патрон (вода за инжекции), за инжектиране на до 0,5 ml от разтвора. При приготвянето на ViraferonPeg инжекционен разтвор, при отмерването на дозата и инжектирането й, се губи малко количество. Поради това всяка предварително напълнена писалка съдържа малък излишък от разтворителя и от праха ViraferonPeg, за да е сигурно, че се прилага точно означената доза от 0,5 ml ViraferonPeg инжекционен разтвор. След разтварянето инжекционният разтвор е с концентрация 80 микрограма/0,5 ml.

<u>ViraferonPeg 100 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка</u>
Всяка предварително напълнена писалка (CLEARCLICK) се разтваря с разтворителя, който се намира в двукамерния патрон (вода за инжекции), за инжектиране на до 0,5 ml от разтвора. При приготвянето на ViraferonPeg инжекционен разтвор, при отмерването на дозата и инжектирането й, се губи малко количество. Поради това всяка предварително напълнена писалка съдържа малък излишък от разтворителя и от праха ViraferonPeg, за да е сигурно, че се прилага точно означената доза от 0,5 ml ViraferonPeg инжекционен разтвор. След разтварянето инжекционният разтвор е с концентрация 100 микрограма/0,5 ml.

<u>ViraferonPeg 120 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка</u>
Всяка предварително напълнена писалка (CLEARCLICK) се разтваря с разтворителя, който се намира в двукамерния патрон (вода за инжекции), за инжектиране на до 0,5 ml от разтвора. При приготвянето на ViraferonPeg инжекционен разтвор, при отмерването на дозата и инжектирането й, се губи малко количество. Поради това всяка предварително напълнена писалка съдържа малък излишък от разтворителя и от праха ViraferonPeg, за да е сигурно, че се прилага точно означената доза от 0,5 ml ViraferonPeg инжекционен разтвор. След разтварянето инжекционният разтвор е с концентрация 120 микрограма/0,5 ml.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ViraferonPeg 150 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Всяка предварително напълнена писалка (CLEARCLICK) се разтваря с разтворителя, който се намира в двукамерния патрон (вода за инжекции), за инжектиране на до 0,5 ml от разтвора. При приготвянето на ViraferonPeg инжекционен разтвор, при отмерването на дозата и инжектирането й, се губи малко количество. Поради това всяка предварително напълнена писалка съдържа малък излишък от разтворителя и от праха ViraferonPeg, за да е сигурно, че се прилага точно означената доза от 0,5 ml ViraferonPeg инжекционен разтвор. След разтварянето инжекционният разтвор е с концентрация 150 микрограма/0,5 ml.

ViraferonPeg се инжектира подкожно след разтваряне на праха според инструкциите, поставяне на игла и нагласяване на предписаната доза. В приложението към листовката за потребителя са дадени подробни инструкции с илюстрации.

Както с всички лекарствени продукти за парентерално приложение, готовият разтвор трябва да се огледа, преди да бъде инжектиран. Готовият разтвор трябва да е бистър и безцветен. При промяна в цвета или наличие на видими частици готовият разтвор не трябва да се прилага. След инжектиране на дозата, предварително напълнената писалка ViraferonPeg заедно със съдържащия се в нея неизползван разтвор трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViraferonPeg 50 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
EU/1/00/132/031
EU/1/00/132/032
EU/1/00/132/034

ViraferonPeg 80 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
EU/1/00/132/035
EU/1/00/132/036
EU/1/00/132/038

ViraferonPeg 100 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
EU/1/00/132/039
EU/1/00/132/040
EU/1/00/132/042

ViraferonPeg 120 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
EU/1/00/132/043
EU/1/00/132/044
EU/1/00/132/046

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ViraferonPeg 150 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
EU/1/00/132/047
EU/1/00/132/048
EU/1/00/132/050

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

Дата на първо разрешаване: 29 май 2000
Дата на последно подновяване: 29 май 2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Brinny)
Brinny
Innishannon
Co. 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 ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да изпълнява изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искване от Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия 50 микрограма

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ViraferonPeg 50 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
пегинтерферон алфа-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един флакон прах съдържа 50 микрограма пегинтерферон алфа-2b и осигурява
50 микрограма/0,5 ml пегинтерферон алфа-2b при разтваряне според инструкциите.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат, безводен, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, захароза, полисорбат 80. Една ампула разтворител съдържа 0,7 ml вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон прах, 1 ампула разтворител
1 флакон прах, 1 ампула разтворител, 1 спринцовка, 2 инжекционни игли и 1 тампон за почистване
4 флакона прах, 4 ампули разтворител
4 флакона прах, 4 ампули разтворител, 4 спринцовки, 8 инжекционни игли и 4 тампона за почистване
6 флакона прах, 6 ампули разтворител
12 флакона прах, 12 ампули разтворител, 12 спринцовки, 24 инжекционни игли и 12 тампона за почистване.
50 микрограма/0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

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 (2°C - 8°C).

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

След изтегляне на дозата, неизползваното количество от разтвора трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/132/001 (1 флакон прах, 1 ампула разтворител)
EU/1/00/132/002 (1 флакон прах, 1 ампула разтворител, 1 спринцовка, 2 инжекционни игли и 1 тампон за почистване)
EU/1/00/132/003 (4 флакона прах, 4 ампули разтворител)
EU/1/00/132/004 (4 флакона прах, 4 ампули разтворител, 4 спринцовки, 8 инжекционни игли и 4 тампона за почистване)
EU/1/00/132/005 (6 флакона прах, 6 ампули разтворител)
EU/1/00/132/026 (12 флакона прах, 12 ампули разтворител, 12 спринцовки, 24 инжекционни игли и 12 тампона за почистване)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ViraferonPeg 50 mcg

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ViraferonPeg 50 микрограма – флакон прах

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

ViraferonPeg 50 микрограма прах за инжекционен разтвор
пегинтерферон алфа-2b
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

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

50 mcg/0,5 ml

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия 80 микрограма

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ViraferonPeg 80 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
пегинтерферон алфа-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един флакон прах съдържа 80 микрограма пегинтерферон алфа-2b и осигурява
80 микрограма/0,5 ml пегинтерферон алфа-2b при разтваряне според инструкциите.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат, безводен, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, захароза, полисорбат 80. Една ампула разтворител съдържа 0,7 ml вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон прах, 1 ампула разтворител
1 флакон прах, 1 ампула разтворител, 1 спринцовка, 2 инжекционни игли и 1 тампон за почистване
4 флакона прах, 4 ампули разтворител
4 флакона прах, 4 ампули разтворител, 4 спринцовки, 8 инжекционни игли и 4 тампона за почистване
6 флакона прах, 6 ампули разтворител
12 флакона прах, 12 ампули разтворител, 12 спринцовки, 24 инжекционни игли и 12 тампона за почистване.
80 микрограма/0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

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 (2°C - 8°C).

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

След изтегляне на дозата, неизползваното количество от разтвора трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/132/006 (1 флакон прах, 1 ампули разтворител)
EU/1/00/132/007 (1 флакон прах, 1 ампула разтворител, 1 спринцовка, 2 инжекционни игли и 1 тампон за почистване)
EU/1/00/132/008 (4 флакона прах, 4 ампули разтворител)
EU/1/00/132/009 (4 флакона прах, 4 ампули разтворител, 4 спринцовки, 8 инжекционни игли и 4 тампона за почистване)
EU/1/00/132/010 (6 флакона прах, 6 ампули разтворител)
EU/1/00/132/027 (12 флакона прах, 12 ампули разтворител, 12 спринцовки, 24 инжекционни игли и 12 тампона за почистване)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ViraferonPeg 80 mcg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ViraferonPeg 80 микрограма – флакон прах

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

ViraferonPeg 80 микрограма прах за инжекционен разтвор
пегинтерферон алфа-2b
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

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

80 mcg/0,5 ml

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия 100 микрограма

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ViraferonPeg 100 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
пегинтерферон алфа-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един флакон прах съдържа 100 микрограма пегинтерферон алфа-2b и осигурява
100 микрограма/0,5 ml пегинтерферон алфа-2b при разтваряне според инструкциите.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат, безводен, натриев дихидрофосфат дихидрат, захароза, полисорбат 80. Една ампула разтворител съдържа 0,7 ml вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон прах, 1 ампула разтворител
1 флакон прах, 1 ампула разтворител, 1 спринцовка, 2 инжекционни игли и 1 тампон за почистване
4 флакона прах, 4 ампули разтворител
4 флакона прах, 4 ампули разтворител, 4 спринцовки, 8 инжекционни игли и 4 тампона за почистване
6 флакона прах, 6 ампули разтворител
12 флакона прах, 12 ампули разтворител, 12 спринцовки, 24 инжекционни игли и 12 тампона за почистване.
100 микрограма/0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

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 (2°C - 8°C).

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

След изтегляне на дозата, неизползваното количество от разтвора трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/132/011 (1 флакон прах, 1 ампули разтворител)
EU/1/00/132/012 (1 флакон прах, 1 ампула разтворител, 1 спринцовка, 2 инжекционни игли и 1 тампон за почистване)
EU/1/00/132/013 (4 флакона прах, 4 ампули разтворител)
EU/1/00/132/014 (4 флакона прах, 4 ампули разтворител, 4 спринцовки, 8 инжекционни игли и 4 тампона за почистване)
EU/1/00/132/015 (6 флакона прах, 6 ампули разтворител)
EU/1/00/132/028 (12 флакона прах, 12 ампули разтворител, 12 спринцовки, 24 инжекционни игли и 12 тампона за почистване)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ViraferonPeg 100 mcg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ViraferonPeg 100 микрограма – флакон прах

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

ViraferonPeg 100 микрограма прах за инжекционен разтвор
пегинтерферон алфа-2b
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

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

100 mcg/0,5 ml

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия 120 микрограма

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ViraferonPeg 120 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
пегинтерферон алфа-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един флакон прах съдържа 120 микрограма пегинтерферон алфа-2b и осигурява
120 микрограма/0,5 ml пегинтерферон алфа-2b при разтваряне според инструкциите.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат, безводен, натриев дихидрофосфат дихидрат, захароза, полисорбат 80. Една ампула разтворител съдържа 0,7 ml вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон прах, 1 ампула разтворител
1 флакон прах, 1 ампула разтворител, 1 спринцовка, 2 инжекционни игли и 1 тампон за почистване
4 флакона прах, 4 ампули разтворител
4 флакона прах, 4 ампули разтворител, 4 спринцовки, 8 инжекционни игли и 4 тампона за почистване
6 флакона прах, 6 ампули разтворител
12 флакона прах, 12 ампули разтворител, 12 спринцовки, 24 инжекционни игли и 12 тампона за почистване.
120 микрограма/0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

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 (2°C - 8°C).

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

След изтегляне на дозата, неизползваното количество от разтвора трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/132/016 (1 флакон прах, 1 ампули разтворител)
EU/1/00/132/017 (1 флакон прах, 1 ампула разтворител, 1 спринцовка, 2 инжекционни игли и 1 тампон за почистване)
EU/1/00/132/018 (4 флакона прах, 4 ампули разтворител)
EU/1/00/132/019 (4 флакона прах, 4 ампули разтворител, 4 спринцовки, 8 инжекционни игли и 4 тампона за почистване)
EU/1/00/132/020 (6 флакона прах, 6 ампули разтворител)
EU/1/00/132/029 (12 флакона прах, 12 ампули разтворител, 12 спринцовки, 24 инжекционни игли и 12 тампона за почистване)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ViraferonPeg 120 mcg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ViraferonPeg 120 микрограма – флакон прах

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

ViraferonPeg 120 микрограма прах за инжекционен разтвор
пегинтерферон алфа-2b
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

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

120 mcg/0,5 ml

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия 150 микрограма

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ViraferonPeg 150 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
пегинтерферон алфа-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един флакон прах съдържа 150 микрограма пегинтерферон алфа-2b и осигурява
150 микрограма/0,5 ml пегинтерферон алфа-2b при разтваряне според инструкциите.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат, безводен, натриев дихидрофосфат дихидрат, захароза, полисорбат 80. Една ампула разтворител съдържа 0,7 ml вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

1 флакон прах, 1 ампула разтворител
1 флакон прах, 1 ампула разтворител, 1 спринцовка, 2 инжекционни игли и 1 тампон за почистване
4 флакона прах, 4 ампули разтворител
4 флакона прах, 4 ампули разтворител, 4 спринцовки, 8 инжекционни игли и 4 тампона за почистване
6 флакона прах, 6 ампули разтворител
12 флакона прах, 12 ампули разтворител, 12 спринцовки, 24 инжекционни игли и 12 тампона за почистване.
150 микрограма/0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

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 (2°C - 8°C).

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

След изтегляне на дозата, неизползваното количество от разтвора трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/132/021 (1 флакон прах, 1 ампули разтворител)
EU/1/00/132/022 (1 флакон прах, 1 ампула разтворител, 1 спринцовка, 2 инжекционни игли и 1 тампон за почистване)
EU/1/00/132/023 (4 флакона прах, 4 ампули разтворител)
EU/1/00/132/024 (4 флакона прах, 4 ампули разтворител, 4 спринцовки, 8 инжекционни игли и 4 тампона за почистване)
EU/1/00/132/025 (6 флакона прах, 6 ампули разтворител)
EU/1/00/132/030 (12 флакона прах, 12 ампули разтворител, 12 спринцовки, 24 инжекционни игли и 12 тампона за почистване)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ViraferonPeg 150 mcg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ViraferonPeg 150 микрограма – флакон прах

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

ViraferonPeg 150 микрограма прах за инжекционен разтвор
пегинтерферон алфа-2b
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

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

150 mcg/0,5 ml

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ViraferonPeg – ампула разтворител

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за ViraferonPeg
Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,7 ml

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия 50 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ViraferonPeg 50 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
пегинтерферон алфа-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена писалка съдържа достатъчно количество пегинтерферон алфа-2b, за да осигури инжектирането на 0,5 ml, съдържащи 50 микрограма пегинтерферон алфа-2b, ако се разтворят според инструкциите.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат, безводен, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, захароза, полисорбат 80. Разтворител: вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
1 писалка (CLEARCLICK), 1 инжекционна игла и 2 тампона за почистване;
4 писалки (CLEARCLICK), 4 инжекционни игли и 8 тампона за почистване;
12 писалки (CLEARCLICK), 12 инжекционни игли и 24 тампона за почистване.
50 микрограма/0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

След разтваряне, разтворът трябва да се използва веднага или в рамките на 24 часа, ако е съхраняван в хладилник (2°C - 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 инжектиране на дозата, писалката трябва да се изхвърли в подходящ контейнер.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/132/031 (1 писалка, 1 инжекционна игла и 2 тампона за почистване)
EU/1/00/132/032 (4 писалки, 4 инжекционни игли и 8 тампона за почистване)
EU/1/00/132/034 (12 писалки, 12 инжекционни игли и 24 тампона за почистване)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ViraferonPeg 50 mcg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет на писалката - ViraferonPeg 50 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

ViraferonPeg 50 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
пегинтерферон алфа-2b
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

50 mcg/0,5 ml

6. ДРУГО

Писалка (CLEARCLICK)

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия 80 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ViraferonPeg 80 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
пегинтерферон алфа-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена писалка съдържа достатъчно количество пегинтерферон алфа-2b, за да осигури инжектирането на 0,5 ml, съдържащи 80 микрограма пегинтерферон алфа-2b, ако се разтворят според инструкциите.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат, безводен, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, захароза, полисорбат 80. Разтворител: вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
1 писалка (CLEARCLICK), 1 инжекционна игла и 2 тампона за почистване;
4 писалки (CLEARCLICK), 4 инжекционни игли и 8 тампона за почистване;
12 писалки (CLEARCLICK), 12 инжекционни игли и 24 тампона за почистване.
80 микрограма/0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

След разтваряне, разтворът трябва да се използва веднага или в рамките на 24 часа, ако е съхраняван в хладилник (2°C - 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 инжектиране на дозата, писалката трябва да се изхвърли в подходящ контейнер.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/132/035 (1 писалка, 1 инжекционна игла и 2 тампона за почистване)
EU/1/00/132/036 (4 писалки, 4 инжекционни игли и 8 тампона за почистване)
EU/1/00/132/038 (12 писалки, 12 инжекционни игли и 24 тампона за почистване)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ViraferonPeg 80 mcg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет на писалката - ViraferonPeg 80 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

ViraferonPeg 80 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
пегинтерферон алфа-2b
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

80 mcg/0,5 ml

6. ДРУГО

Писалка (CLEARCLICK)

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия 100 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ViraferonPeg 100 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
пегинтерферон алфа-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена писалка съдържа достатъчно количество пегинтерферон алфа-2b, за да осигури инжектирането на 0,5 ml, съдържащи 100 микрограма пегинтерферон алфа-2b, ако се разтворят според инструкциите.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат, безводен, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, захароза, полисорбат 80. Разтворител: вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
1 писалка (CLEARCLICK), 1 инжекционна игла и 2 тампона за почистване;
4 писалки (CLEARCLICK), 4 инжекционни игли и 8 тампона за почистване;
12 писалки (CLEARCLICK), 12 инжекционни игли и 24 тампона за почистване.
100 микрограма/0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

След разтваряне, разтворът трябва да се използва веднага или в рамките на 24 часа, ако е съхраняван в хладилник (2°C - 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 инжектиране на дозата, писалката трябва да се изхвърли в подходящ контейнер.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/132/039 (1 писалка, 1 инжекционна игла и 2 тампона за почистване)
EU/1/00/132/040 (4 писалки, 4 инжекционни игли и 8 тампона за почистване)
EU/1/00/132/042 (12 писалки, 12 инжекционни игли и 24 тампона за почистване)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ViraferonPeg 100 mcg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет на писалката - ViraferonPeg 100 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

ViraferonPeg 100 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
пегинтерферон алфа-2b
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

100 mcg/0,5 ml

6. ДРУГО

Писалка (CLEARCLICK)

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия 120 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ViraferonPeg 120 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
пегинтерферон алфа-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена писалка съдържа достатъчно количество пегинтерферон алфа-2b, за да осигури инжектирането на 0,5 ml, съдържащи 120 микрограма пегинтерферон алфа-2b, ако се разтворят според инструкциите.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат, безводен, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, захароза, полисорбат 80. Разтворител: вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
1 писалка (CLEARCLICK), 1 инжекционна игла и 2 тампона за почистване;
4 писалки (CLEARCLICK), 4 инжекционни игли и 8 тампона за почистване;
12 писалки (CLEARCLICK), 12 инжекционни игли и 24 тампона за почистване.
120 микрограма/0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

След разтваряне, разтворът трябва да се използва веднага или в рамките на 24 часа, ако е съхраняван в хладилник (2°C - 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 инжектиране на дозата, писалката трябва да се изхвърли в подходящ контейнер.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/132/043 (1 писалка, 1 инжекционна игла и 2 тампона за почистване)
EU/1/00/132/044 (4 писалки, 4 инжекционни игли и 8 тампона за почистване)
EU/1/00/132/046 (12 писалки, 12 инжекционни игли и 24 тампона за почистване)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ViraferonPeg 120 mcg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет на писалката - ViraferonPeg 120 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

ViraferonPeg 120 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
пегинтерферон алфа-2b
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

120 mcg/0,5 ml

6. ДРУГО

Писалка (CLEARCLICK)

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия 150 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ViraferonPeg 150 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
пегинтерферон алфа-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Една предварително напълнена писалка съдържа достатъчно количество пегинтерферон алфа-2b, за да осигури инжектирането на 0,5 ml, съдържащи 150 микрограма пегинтерферон алфа-2b, ако се разтворят според инструкциите.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат, безводен, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, захароза, полисорбат 80. Разтворител: вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
1 писалка (CLEARCLICK), 1 инжекционна игла и 2 тампона за почистване;
4 писалки (CLEARCLICK), 4 инжекционни игли и 8 тампона за почистване;
12 писалки (CLEARCLICK), 12 инжекционни игли и 24 тампона за почистване.
150 микрограма/0,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

За подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ 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:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

След разтваряне, разтворът трябва да се използва веднага или в рамките на 24 часа, ако е съхраняван в хладилник (2°C - 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 инжектиране на дозата, писалката трябва да се изхвърли в подходящ контейнер.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/00/132/047 (1 писалка, 1 инжекционна игла и 2 тампона за почистване)
EU/1/00/132/048 (4 писалки, 4 инжекционни игли и 8 тампона за почистване)
EU/1/00/132/050 (12 писалки, 12 инжекционни игли и 24 тампона за почистване)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ViraferonPeg 150 mcg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет на писалката - ViraferonPeg 150 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

ViraferonPeg 150 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
пегинтерферон алфа-2b
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

150 mcg/0,5 ml

6. ДРУГО

Писалка (CLEARCLICK)

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

ViraferonPeg 50 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
ViraferonPeg 80 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
ViraferonPeg 100 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
ViraferonPeg 120 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
ViraferonPeg 150 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
пегинтерферон алфа-2b (peginterferon alfa-2b)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- 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 че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ViraferonPeg и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ViraferonPeg
3. Как да използвате ViraferonPeg
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ViraferonPeg
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ViraferonPeg и за какво се използва

Активното вещество в това лекарство е протеин, наречен пегинтерферон алфа-2b, който принадлежи към групата лекарства, наречени интерферони. Интерфероните се произвеждат от Вашата имунна система, за да се подпомогне борбата с инфекциите и тежките заболявания. Това лекарство се инжектира в организма Ви, за да работи заедно с Вашата имунна система. Това лекарство се използва за лечение на хроничен хепатит С – вирусна инфекция на черния дроб.

Възрастни
Комбинацията на това лекарство, рибавирин и боцепревир се препоръчва за употреба при някои типове инфекция с хроничен хепатит С (наричана също HCV инфекция) при възрастни на 18 години и повече. Тя може да се използва при възрастни, които не са били лекувани преди за инфекция с HCV или такива, които преди това са използвали лекарства, наречени интерферони или пегилирани интерферони.

Комбинацията на това лекарство и рибавирин се препоръчва при възрастни на 18 и повече години, които преди това не са лекувани с тези лекарства. Тук се включват също и възрастни с клинично стабилна HIV инфекция (човешки имунодефицитен вирус). Комбинацията може също да се използва за лечение на възрастни, които не са отговорили на лечението с интерферон алфа или пегинтерферон алфа в комбинация с рибавирин или интерферон алфа самостоятелно.

Ако имате заболяване, което прави употребата на рибавирин опасна или сте имали проблем при прием, много е вероятно Вашият лекар да Ви предпише това лекарство самостоятелно. Ако имате други въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Деца и юноши
Това лекарство се прилага в комбинация с рибавирин при деца на възраст над 3 години и юноши, които преди това не са лекувани за хроничен хепатит С.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ViraferonPeg

Не използвайте ViraferonPeg
Преди да започнете лечението, **уведомете Вашия лекар**, ако Вие или детето, за което се грижите:
- сте **алергични** към пегинтерферон алфа-2b или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- сте **алергични** към който и да е интерферон.
- имате сериозни **проблеми със сърцето**.
- имате **сърдечно заболяване**, което не е било контролирано добре през последните 6 месеца.
- имате сериозни заболявания, в резултат на които сте отпаднали.
- имате автоимунен хепатит или някакъв друг проблем с **имунната система**.
- приемате лекарства, които потискат (отслабват) имунната Ви система.
- имате напреднало, неовладяно **чернодробно заболяване** (с изключение на хепатит С).
- имате **заболяване на щитовидната жлеза**, което не е добре овладяно.
- имате **епилепсия** - заболяване, в резултат на което получавате гърчове (конвулсии, „пристъпи").
- ако се лекувате с **телбивудин** (вижте точка „Други лекарства и ViraferonPeg").

Не трябва да използвате ViraferonPeg, ако някое от горе описаните състояния се отнасят за Вас или за детето, за което се грижите.

В допълнение, деца и юноши, които са имали **тежки неврологични или психични проблеми**, като **тежка депресия** или **мисли за самоубийство**, **не трябва да използват** това лекарство.

Напомняне: Моля, прочетете също точка „Не приемайте" в листовката за пациента на **рибавирин** и **боцепревир** преди да започнете да ги използвате в комбинация с това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки
Незабавно потърсете медицинска помощ в случай на тежка алергична реакция (като например затруднено дишане, хрипове или уртикария).

Говорете с Вашия лекар, преди да започнете да използвате това лекарство, ако Вие или детето, за което се грижите:
- сте имали сериозно **неврологично или психично заболяване** или имате **анамнеза за употреба на вещества** (напр. алкохол или наркотици).
  Употребата на това лекарство при деца и юноши със съществуващи тежки психични заболявания или данни за такива не е разрешена (вижте точка „Не използвайте ViraferonPeg" по-горе).
  сте на лечение за **психично заболяване** или в миналото сте лекувани за някакво друго неврологично или психично разстройство, включително **депресия** (като чувство на тъга, потиснатост) или **склонност към самоубийство или убийство** (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции").
- сте преживели **инфаркт** или сте имали друг **проблем със сърцето**.
- имате **бъбречно заболяване**, Вашият лекар може да Ви предпише лечение в доза, по-ниска от обичайната, и периодично в хода на лечението да Ви прави кръвни изследвания за оценка на бъбречната Ви функция. Ако сте на лечение с това лекарство в комбинация с рибавирин, Вашият лекар трябва да следи строго Вас или детето, за което се грижите, за евентуално понижаване на броя на червените кръвни клетки.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

- имате **цироза** или други **проблеми с черния дроб** (освен хепатит С).
- при Вас се развият симптоми като при **настинка** или друга инфекция на дихателните пътища като например **повишена температура**, **кашлица** или **затруднено дишане**.
- сте **диабетик** или имате **повишено кръвно налягане**, Вашият лекар може да назначи очен преглед на Вас или на детето, за което се грижите.
- сте страдали от сериозни **заболявания, засягащи дихателната система** или **кръвта**.
- имате кожни заболявания**, псориазис** или **саркоидоза**, които по време на приложението на това лекарство може да се влошат.
- планирате да **забременеете**, обсъдете това с лекаря си, преди да започнете да се лекувате с това лекарство.
- Ви е **присаден орган,** бъбрек или черен дроб, интерферонът може да повиши риска от отхвърляне. Трябва да обсъдите това с лекаря си.
- сте на лечение за **HIV** (вижте точка „Други лекарства и ViraferonPeg").
- ако имате или сте имали инфекция с вирусен хепатит В, тъй като е възможно Вашият лекар да иска да Ви проследява отблизо.
  Напомняне: Моля, прочетете също точка „Предупреждения и предпазни мерки" в листовката за пациента на **рибавирин**, преди да започнете комбинираното лечение с това лекарство.

Проблеми със зъбите и венците са съобщавани при пациенти, лекувани с това лекарство в комбинация с рибавирин. При Вас може да се появи **заболяване на венците**, което може да доведе до загуба на зъби. Може да се появи **сухота в устата** или **повръщане**, като и двете могат да доведат до увреждане на зъбите. Много е важно добре да измивате зъбите си два пъти дневно, да изплаквате добре устата си, ако повръщате и редовно да ходите на стоматологичен преглед.

По време на лечението, при някои пациенти могат да се появят **проблеми с очите** или в редки случаи загуба на зрението. Вашият лекар трябва да Ви направи очен преглед преди началото на лечението. В случай на каквито и да е промени в зрението, уведомете Вашия лекар и направете незабавен и пълен очен преглед. Ако имате заболяване, което може да доведе до бъдещи проблеми с очите (напр. диабет или високо кръвно налягане) по време на лечението ще Ви бъдат правени периодични очни прегледи. Ако нарушенията на очите Ви се влошат или се появят нови нарушения, лечението Ви ще бъде преустановено.

По време на лечението с ViraferonPeg Вашият лекар може да Ви посъветва да приемате повече течности от обичайно, за да не спадне кръвното Ви налягане.

За да се увери, че лечението, което получавате е безопасно и ефикасно, Вашият лекар ще Ви направи изследване на кръвта, преди да започнете лечението, както и по време на цялото лечение.

Деца и юноши
Това лекарство не се препоръчва за употреба при пациенти на възраст под 3 години.

Други лекарства и ViraferonPeg
Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или детето, за което се грижите:
- приемате или наскоро сте приемали други лекарства или витамини/хранителни добавки, включително и такива, отпускани без рецепта.
- сте инфектирани едновременно с **човешки имунодефицитен вирус** (HIV-позитивни) и **вируса на хепатит С** (HCV) и се лекувате с лекарство(а) срещу HIV [нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (**NRTI**) и/или високоактивна антиретровирусна терапия (**HAART**)]. Вашият лекар ще Ви наблюдава за признаци и симптоми на тези състояния.
  - Употребата на това лекарство в комбинация с рибавирин и лекарство(а) срещу HIV може да увеличи риска от лактоацидоза, чернодробна недостатъчност и отклонения

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

в кръвните показатели: намаляване на броя на червените кръвни клетки, на белите кръвни клетки и на кръвните клетки, които участват в съсирването на кръвта, наречени тромбоцити. Пациентите с напреднало чернодробно заболяване, получаващи HAART, могат да имат повишен риск от влошаване на чернодробната функция, ето защо добавянето на това лекарство, самостоятелно или в комбинация с рибиварин, може да повиши риска при тях.

- При зидовудин или ставудин, не е сигурно дали рибавирин няма да повлияе действието на тези лекарства. Поради това, редовно ще Ви правят кръвни изследвания, за да е сигурно, че HIV инфекцията не прогресира. Ако прогресира, Вашият лекар ще реши дали е необходимо да се промени лечението Ви с рибавирин. Освен това пациентите, лекувани с това лекарство в комбинация с рибавирин и зидовудин, могат да са с повишен риск от развитие на анемия (понижен брой на червените кръвни клетки). Затова използването на зидовудин и това лекарство в комбинация с рибавирин не се препоръчва.

Напомняне: Моля, прочетете също точка „Други лекарства" в листовката за пациента на **рибавирин**, преди да започнете комбинираното лечение с това лекарство.

- ако приемате **телбивудин**. Ако приемате **телбивудин** с това лекарство или някакъв вид инжекционен продукт на интерферон, рискът за развитие на периферна невропатия (скованост, мравучкане и/или усещания за парене по ръцете и /или краката) е по-висок. Тези събития могат също да бъдат по-тежки. Следователно не трябва да приемате това лекарство едновременно с телбивудин.

Бременност и кърмене
Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Бременност
При проучвания при бременни животни са наблюдавани случаи на аборти, предизвикани от приложението на интерферон. Въздействието на това лекарство върху бременността при хора обаче не е известно. Момичета или жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрол на раждаемоста по време на лечение с това лекарство.

Рибавиринът може да увреди плода. Ето защо, Вие и Вашият партньор трябва да вземете **специални предпазни мерки** при сексуален контакт, ако има някаква вероятност от забременяване:

- ако Вие сте **момиче или жена** в детеродна възраст и приемате рибавирин:

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 трябва да използвате ефикасни методи за контрол на забременяването по време на лечението Ви с рибавирин и четири месеца след края на лечението. Трябва да обсъдите това с лекаря си.

- ако Вие сте **мъж** и приемате рибавирин:

при сексуален контакт с бременна жена задължително трябва да **използвате презерватив**. 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. Вие или партньорката Ви, трябва да използвате ефикасни методи за контрол на забременяването по време на лечението Ви с рибавирин и в продължение на седем месеца след края на лечението. Трябва да обсъдите това с лекаря си.

Кърмене
Не е известно дали това лекарство преминава в майчиното мляко. Поради това, ако сте на лечение с това лекарство, **не трябва да кърмите**. Попитайте Вашия лекар за съвет.

Напомняне: Моля, прочетете също точка „Бременност и кърмене" в листовката за пациента на **рибавирин**, преди да започнете комбинираното лечение с това лекарство.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Шофиране и работа с машини
Ако се почувствате отпаднали, сънени или объркани, докато сте на лечение с това лекарство, не шофирайте и не работете с машини.

ViraferonPeg съдържа захароза
Това лекарство съдържа захароза. Ако имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство.
Това лекарство съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) на 0,7 ml, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате ViraferonPeg

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Обща информация за това как да използвате това лекарство

Вашият лекар е определил точната доза от това лекарство въз основа на Вашето телесно тегло или теглото на детето, за което се грижите. Ако се налага, в хода на лечението дозата може да бъде променена.

Това лекарство е предназначено за подкожно приложение. Това означава да се инжектира с къса инжекционна игла в мастната тъкан под кожата. Ако Вие сами инжектирате лекарството ще бъдете инструктирани как да подготвите и направите инжекцията. **Подробни инструкции за подкожното приложение са дадени в края на тази листовка (вижте точка „Как да си инжектирате ViraferonPeg”)**.

Водата за инжекции и ViraferonPeg прах са предоставени в отделни ампули. Пригответе дозата като добавите водата за инжекции към ViraferonPeg прах непосредствено преди да направите инжекцията и я използвайте веднага. Преди употреба, внимателно огледайте разтвора, който сте подготвили. Разтворът трябва да бъде бистър и безцветен. Не използвайте разтвора, ако е мътен (с променен цвят спрямо оригиналния) или съдържа видими частици. След като направите инжекцията, изхвърлете флакона с останалия разтвор в него. За инструкции за изхвърляне вижте точка 5 „Как да съхранявате ViraferonPeg“.

Инжектирайте това лекарство веднъж седмично в един и същи ден. Инжектирането му по едно и също време на деня всяка седмица ще Ви помогне да не забравите за инжекцията.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Не прилагайте по-висока доза от препоръчаната и не използвайте лекарството по-дълго от предписаното време.

Ако Вашият лекар Ви предпише това лекарство с рибавирин или с рибавирин и боцепревир, моля прочетете листовката за пациента на рибавирин и боцепревир, преди да започнете комбинираното лечение.

Употреба при възрастни - ViraferonPeg при комбинирано лечение
Това лекарство обикновено се прилага в доза 1,5 микрограма на килограм веднъж седмично. Ако имате бъбречно заболяване, Вашата доза може да е по-ниска в зависимост от бъбречната Ви функция.

Употреба при възрастни - самостоятелно лечение с ViraferonPeg
Когато се прилага самостоятелно, обичайната доза на това лекарство е 0,5 или 1,0 микрограма на килограм телесно тегло еднократно седмично за 6 месеца до 1 година. Ако имате бъбречно заболяване, Вашата доза може да е по-ниска в зависимост от бъбречната Ви функция.
Вашият лекар ще определи правилната за Вас доза.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Употреба при деца на възраст над 3 години и юноши
ViraferonPeg ще бъде прилаган в комбинация с рибавирин. Дозата на ViraferonPeg се определя чрез изчисление според височината и теглото. Вашият лекар ще определи правилната доза за Вас или за детето, за което се грижите. Лечението може да продължи до 1 година по лекарска преценка за Вас или детето, за което се грижите.

За всички пациенти
Ако сами си инжектирате това лекарство, трябва да се уверите, че опаковките, които сте получили, съдържат предписаната доза.

Ако сте приложили повече от необходимата доза ViraferonPeg
Незабавно уведомете Вашия лекар или медицински специалист за това, или лекаря или медицинския специалист на детето, за което се грижите.

Ако сте пропуснали да приложите ViraferonPeg
Приемете/приложете дозата от това лекарство веднага щом си спомните, но не по-късно от 1-2 дни след пропуснатия прием. Ако наближава време за следващата Ви инжекция, не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза, а продължете лечението си както обичайно.
Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар или фармацевт, или с лекаря или фармацевта на детето, за което се грижите.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Макар че не всички тези реакции може да се проявят, ако това стане, може да се наложи лекарска намеса. Когато това лекарство се прилага самостоятелно, вероятността някои от тези реакции да се проявят е малка, а някои може да не се проявят въобще.

Психични нарушения и нарушения на централната нервна система:
По време на самостоятелно лечение с това лекарство или в комбинация с рибавирин някои хора развиват депресия, като в някои случаи започват да мислят за застрашаване живота на други хора, за самоубийство или поведението им става агресивно (понякога спрямо други хора). Някои пациенти дори извършват самоубийство. Ако развиете депресия, започнете да мислите за самоубийство или забележите промяна в поведението си, спешно потърсете медицинска помощ. Помолете член на семейството Ви или Ваш близък приятел да следи за белези на депресия или промяна в поведението Ви.

Децата и юношите са особено податливи към развитие на депресия по време на лечение с това лекарство/рибавирин. Незабавно се свържете с лекаря си или спешно потърсете медицинска помощ, ако детето Ви има необичайно поведение, ако се чувства потиснато или иска да нарани себе си или други хора.

Растеж и развитие (деца и юноши):
При лечение с това лекарство в комбинация с рибавирин за период до една година някои деца и юноши не порастват на височина или не наддават на тегло с очакваните темпове. Някои деца не достигат очакваната височина в рамките на 1-5,5 години след приключване на лечението.

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако по време на лечението забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):
- проблеми с дишането (включително задух),

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

- чувство на потиснатост,
- затруднено заспиване, затруднена концентрация и мислене, замайване,
- силни болки в корема или крампи,
- повишена температура или втрисане, появили се няколко седмици след началото на лечението,
- болка или възпаление на мускулите (понякога тежко).

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):
- болка в гърдите, промяна в сърдечния ритъм,
- объркаост,
- трудно задържане на вниманието, изтръпване или „мравучкане”,
- болка в кръста или хълбоците, затруднено уриниране или невъзможност за уриниране,
- проблеми с очите или зрението, или слуха,
- тежко или болезнено зачервяване на кожата или лигавиците,
- тежки кръвоизливи от носа, венците или други части на тялото.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):
- желание за самонараняване,
- халюцинации.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):
- конвулсии („припадък”),
- ясна или съсирена кръв в изпражненията (или катранено-черни изпражнения).

С неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни):
- желание за нараняване на други хора.

Други нежелани реакции, които се съобщават **при възрастни,** включват:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):
- потиснатост, раздразнимост, трудно заспиване или поддържане на съня, чувство на тревожност или нервност, затруднена концентрация, промени в настроението,
- главоболие, замайване, отпадналост, втрисане, повишена температура, грипоподобни симптоми, вирусна инфекция, слабост,
- затруднено дишане, фарингит (възпалено гърло), кашлица,
- болки в корема, повръщане, гадене, диария, загуба на апетит, отслабване на тегло, сухота в устата,
- опадане на косата, сърбеж, суха кожа, обрив, дразнене или зачервяване (рядко – увреждане на кожата) на мястото на инжектиране,
- намаляване на броя на червените кръвни клетки (което може да доведе до умора, задух, замайване), намаляване на определен тип бели кръвни клетки (което Ви прави по-податливи към развитие на различни инфекции),
- болки в ставите и мускулите, болки в мускулите и костите.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):
- намаляване на броя на кръвните клетки, наречени тромбоцити, което може да доведе до лесно образуване на кръвонасядания и спонтанно кървене, повишаване на нивото на пикочната киселина (като при подагра), понижаване на нивото на калция в кръвта,
- понижена функция на щитовидната жлеза (която може да се изрази в умора, потиснатост, повишена чувствителност към студ и други симптоми), повишена функция на щитовидната жлеза (която може да доведе до нервност, непоносимост към топлина и засилено потене, загуба на тегло, сърцебиене, тремори), подути жлези (подути лимфни възли), жажда,
- промяна на поведението или агресивно поведение (понякога спрямо други хора), възбуда, нервност, сънливост, проблеми със съня, необичайни сънища, загуба на интерес към дейности, загуба на интерес към секса, проблеми с ерекцията, повишен апетит, объркване,

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

треперене на ръцете, влошена координация, вертиго (световъртеж), изтръпване, болка или „мравучкане”, повишена или понижена чувствителност на допир, напрежение в мускулите, болка в крайниците, артрит, мигрена, повишено потене,
- болка в очите или инфекции на очите, замъглено зрение, сухота в очите или сълзене, промяна на слуха/загуба на слуха, шум в ушите,
- синуит, инфекции на дихателните пътища, запушен или обилен секрет от носа, затруднен говор, кървене от носа, херпес (херпес симплекс), гъбични или бактериални инфекции, инфекция на ушите/болка в ушите,
- лошо храносмилане („разстроен стомах”), киселини, зачервяване на устата или афти, усещане за парене на езика, зачервяване на венците или кървене от тях, запек, повишено отделяне на газове (флатуленция), подуване, хемороиди, възпаление на езика, промяна на вкуса, проблеми със зъбите, прекомерно обезводняване, увеличен черен дроб,
- псориазис, чувствителност към слънчева светлина, надигнат петнист обрив, зачервяване на кожата или проблеми с кожата, подуване на лицето, подуване на ръцете или краката, екзема (възпалена, зачервена, сърбяща и суха кожа с влажни ранички), акне, уртикария (копривна треска), промяна на структурата на косъма, нарушения на ноктите, болка на мястото на инжектиране,
- болезнена, нередовна менструация или липса на такава, необичайно тежка и продължителна менструация, проблеми, засягащи яйчниците и влагалището, болка в гърдите, сексуални проблеми, възпаление на простатата, по-чести позиви за уриниране,
- гръдна болка, болка в дясното подребрие, неразположение, понижено или повишено кръвно налягане, чувство на прималяване, зачервяване на лицето, сърцебиене, ускорена сърдечна дейност.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):
- самоубийство, опит за самоубийство, мисли за посягане върху собствения Ви живот, пристъп на паника, изопачено възприемане на действителността, халюцинации,
- реакция на свръхчувствителност към лекарството, инфаркт, възпаление на панкреаса, болка в костите и захарен диабет,
- памуковидни ексудати (бели отлагания върху ретината).

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):
- диабетна кетоацидоза (състояние, налагащо спешна медицинска помощ, поради натрупване на кетонни тела в кръвта в резултат на неконтролиран захарен диабет),
- гърчове и биполярни разстройства (разстройства на настроението, характеризиращи се с редуващи се епизоди на тъга и въодушевление),
- проблеми с очите, включително промени в зрението, увреждане на ретината, запушване на артерията на ретината, възпаление на зрителния нерв, подуване на окото,
- застойна сърдечна недостатъчност, нарушения на сърдечния ритъм, перикардит (възпаление на обвивката на сърцето), възпаление и дегенерация на мускулната тъкан и периферни нерви, проблеми с бъбреците,
- саркоидоза (заболяване, което се характеризира с упорита треска, загуба на тегло, болка и подуване на ставите, кожни лезии и подуване на лимфните възли).

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):
- апластична анемия, инсулт (мозъчно-съдови инциденти), токсична епидермална некролиза/синдром на Стивънс-Джонсън/еритема мултиформе (обриви с различна степен на тежест, включително такива, водещи до смърт, които могат да бъдат под формата на мехури в устата, носа, очите и по други лигавици, и обелване на засегнатия участък на кожата).
- при приложение на алфа интерферони има много редки случаи на загуба на съзнание, предимно при пациенти в старческа възраст и приложение на високи дози.

Нежелани реакции с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни):

Лекарствен продукт с изтекло разрешение за употреба

- придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (състояние, при което образуването на червени кръвни клетки в организма спира или намалява). Това води до развитие на тежка анемия, чиито симптоми обикновено включват необичайна отпадналост и липса на енергия.
- лицева пареза (слабост и отпускане на мускулите на едната половина на лицето) и тежки алергични реакции като ангиоедем (кожна алергична реакция, характеризираща се с ясно изразен оток, засягащ кожата и подкожните тъкани, лигавиците, а понякога и вътрешните органи), мания (прекомерно и необосновано въодушевление), перикарден излив (събиране на течност между перикарда (обвивката на сърцето) и самото сърце), синдром на Фогт-Коянаги-Харада (автоимунно възпалително заболяване, което засяга очите, кожата, тъпанчето, мозъчните обвивки - на главния и гръбначния мозък), промяна в цвета на езика,
- мисли за посягане върху живота на други хора.
- белодробна фиброза (увреждане на белите дробове).
- белодробна артериална хипертония — заболяване, характеризиращо се с тежко стесняване на кръвоносните съдове в белите дробове, водещо до високо кръвно налягане в кръвоносните съдове, които пренасят кръв от сърцето до белите дробове. Конкретно то може да възникне при пациенти с рискови фактори като HIV инфекция или тежки чернодробни проблеми (цироза). Нежеланата реакция може да се развие в различни моменти по време на лечението, обикновено няколко месеца след началото на лечението с ViraferonPeg.
- реактивация на вирусен хепатит В (повторна поява на хепатит В) при HCV/HIV коинфектирани пациенти.

Ако Вие сте **възрастен пациент с HCV/HIV коинфекция, който получава HAART,** добавянето на това лекарство и рибавирин може да повиши риска от развитие на лактоацидоза, чернодробна недостатъчност и отклонения в кръвните показатели (понижаване на броя на червените кръвни клетки, които пренасят кислород, на определени бели кръвни клетки, които се борят с причинителите на инфекции, както и на кръвните клетки, наречени тромбоцити).

При едновременно приложение на това лекарство и рибавирин капсули (възрастни) при пациенти с HCV/HIV коинфекция, които са на HAART, са наблюдавани следните други нежелани реакции (неописани по-горе):
- орална кандидоза (гъбички в устата),
- смущения в обмяната на мазнините,
- понижаване на броя на CD4 лимфоцитите,
- понижен апетит,
- болка в гърба,
- хепатит,
- болка в крайниците,
- и различни отклонения в лабораторните стойности на кръвните показатели.

Нежелани реакции при деца и юноши
Следните нежелани реакции са се проявили **при деца и юноши**:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):
- загуба на апетит, замайване, главоболие, повръщане, гадене, болка в корема,
- опадане на косата, суха кожа, болка в ставите и мускулите, зачервяване на мястото на инжектиране,
- раздразнителност, чувство на умора, неразположение, болка, втрисане, повишена температура, грипоподобни симптоми, слабост, забавяне на растежа (на височина и на тегло за възрастта),
- понижаване на броя на червените кръвни клетки, което може да доведе до умора, задух, замайване.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

- гъбична инфекция, настинка, херпес, фарингит (възпалено гърло), синуит, ушна инфекция, кашлица, болка в гърлото, чувство на студ, болка в очите,
- намаляване на броя на кръвосъсирващите клетки, наречени тромбоцити, което може да доведе до лесно образуване на кръвонасядания и спонтанно кървене, подути жлези (подути лимфни възли), отклонения в кръвните тестове на щитовидната жлеза, понижена функция на щитовидната жлеза, което може да доведе до умора, потиснатост, повишена чувствителност към студ и други симптоми,
- желание или опит за самонараняване, агресивно поведение, тревога, гняв, промени в настроението, нервност или безпокойство, потиснатост, чувство на тревожност, трудно заспиване или поддържане на съня, емоционална нестабилност, лошо качество на съня, сънливост, нарушено внимание,
- промени във вкуса, диария, разстроен стомах, болка в устата,
- припадъци, сърцебиене, учестена сърдечна дейност, зачервяване на лицето, кървене от носа,
- афти в устата, напукване на устните и рагади в ъгълчетата на устата, обрив, зачервена кожа, сърбеж, екзема (възпалена, зачервена, сърбяща и суха кожа, евентуално с влажни ранички), акне,
- болка в гърба, болка в мускулите и костите, болка в крайниците, сухота, болка, обрив, дразнене или сърбеж на мястото на инжектиране.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):
- болезнено или затруднено уриниране, често уриниране, повишено ниво на протеин в урината, болезнена менструация,
- сърбеж около ануса (глисти), възпаление на лигавицата на стомаха и червата, възпалени венци, увеличен черен дроб,
- необичайно поведение, емоционално разстройство, страх, кошмари, тремор, намалена чувствителност при допир, чувство за изтръпване или „мравучкане", болка, която се разпространява по хода на един или няколко нерва, сънливост,
- кървене на лигавицата от вътрешната страна на клепачите, сърбеж в очите, болка в очите, замъглено зрение, непоносимост към светлина,
- понижено кръвно налягане, бледност, дискомфорт в носа, обилен секрет от носа, хрипове, затруднено дишане, болка в гърдите или дискомфорт,
- зачервяване, подуване, кожна болка, херпес зостер, повишена чувствителност на кожата към слънчевата светлина, малигнат петнист обрив, промяна в цвета на кожата, белене на кожата, мускулни съкращения, мускулни потрепвания, лицева болка, кръвонасядания.

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

Напоминане към пациентите, на които е предписана комбинирана терапия с това лекарство, боцепревир и рибавирин: Моля, прочетете точка „Възможни нежелани реакции" в листовките на пациента на тези лекарства.

5. Как да съхранявате ViraferonPeg

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:".

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

Лекарствен продукт с изтекъл разрешение за употреба

Използвайте готовия разтвор (разтворът, който сте приготвили като добавите водата за инжекции към ViraferonPeg прах) незабавно или в рамките на 24 часа, ако е съхраняван в хладилник (2°C - 8°C).

Не използвайте това лекарство, ако забележите промяна в цвета на праха, който трябва да е бял.
Готовият разтвор трябва да е бистър и безцветен. Не го използвайте, ако е с променен цвят или съдържа видими частици. Флаконите ViraferonPeg са само за еднократна употреба. Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ViraferonPeg

- Активното вещество е пегинтерферон алфа-2b.

ViraferonPeg 50 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
Всеки флакон съдържа 50 микрограма пегинтерферон алфа-2b, измерени въз основа на протеиновото съдържание. Всеки флакон предоставя 50 микрограма/0,5 ml разтвор, когато е разтворен според инструкциите.

ViraferonPeg 80 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
Всеки флакон съдържа 80 микрограма пегинтерферон алфа-2b, измерени въз основа на протеиновото съдържание. Всеки флакон предоставя 80 микрограма/0,5 ml разтвор, когато е разтворен според инструкциите.

ViraferonPeg 100 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
Всеки флакон съдържа 100 микрограма пегинтерферон алфа-2b, измерени въз основа на протеиновото съдържание. Всеки флакон предоставя 100 микрограма/0,5 ml разтвор, когато е разтворен според инструкциите.

ViraferonPeg 120 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
Всеки флакон съдържа 120 микрограма пегинтерферон алфа-2b, измерени въз основа на протеиновото съдържание. Всеки флакон предоставя 120 микрограма/0,5 ml разтвор, когато е разтворен според инструкциите.

ViraferonPeg 150 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор
Всеки флакон съдържа 150 микрограма пегинтерферон алфа-2b, измерени въз основа на протеиновото съдържание. Всеки флакон предоставя 150 микрограма/0,5 ml разтвор, когато е разтворен според инструкциите.

- Останалите съставки са:
  Прах: динатриев фосфат, безводен, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, захароза и полисорбат 80;
  Разтворител: вода за инжекции.

Как изглежда ViraferonPeg и какво съдържа опаковката

Това лекарство е прах и разтворител (течност) за инжекционен разтвор.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Белият прах за инжекционен разтвор се съдържа в стъклен флакон от 2 ml, а бистрият и безцветен разтворител – в стъклена ампула от 2 ml.

ViraferonPeg се предлага в различни опаковки:
- 1 флакон прах за инжекционен разтвор и 1 ампула разтворител за инжекция;
- 1 флакон прах за инжекционен разтвор, 1 ампула разтворител за инжекция, 1 спринцовка, 2 инжекционни игли и 1 тампон за почистване;
- 4 флакона прах за инжекционен разтвор и 4 ампули разтворител за инжекция;
- 4 флакона прах за инжекционен разтвор, 4 ампули разтворител за инжекция, 4 спринцовки, 8 инжекционни игли и 4 тампона за почистване;
- 6 флакона прах за инжекционен разтвор и 6 ампули разтворител за инжекция;
- 12 флакона прах за инжекционен разтвор, 12 ампули разтворител за инжекция, 12 спринцовки, 24 инжекционни игли и 12 тампона за почистване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

Производител
SP Labo N.V.
Industriepark, 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Как да си инжектирате ViraferonPeg?

Вашият медицински специалист ще Ви обясни как сами да си инжектирате това лекарство. Не се опитвайте да си инжектирате лекарството сами, ако не сте сигурни, че разбирате напълно процедурата и какво е необходимо за нея. В дадените по-долу указания е обяснено как сами да си инжектирате това лекарство. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка.

<u>Подготовка</u>

Преди да започнете, подгответе всичко необходимо:

- Един флакон ViraferonPeg прах за инжекционен разтвор;
- Една ампула вода за инжекции разтворител, за да подготвите ViraferonPeg инжекция;
- Спринцовка от 1 ml;
- Дълга игла (например 0,8 × 40 mm [21G]), с която да добавите вода за инжекции във флакона с ViraferonPeg;
- Къса игла (например 0,3 × 13 mm [30G]) за подкожни инжекции;
- Тампон за почистване.

Измийте добре ръцете си.

<u>Разтваряне на ViraferonPeg прах за инжекционен разтвор</u>

Преди разтварянето, това лекарство може да изглежда като бяло блокче с форма на таблетка, начупено блокче, или като бял прах.

Когато целият прах ViraferonPeg се разтвори с цялото количество разтворител, полученият разтвор е с необходимата концентрация, за да можете да отмерите дозата си (т.е. обозначеното на етикета количество ViraferonPeg се съдържа в 0,5 ml разтвор).

При приготвянето на инжекционния разтвор на това лекарство, при отмерването на дозата и инжектирането й, се губи малко количество. Ето защо, всеки флакон съдържа малък излишък от разтворителя и от праха ViraferonPeg, за да е сигурно, че се прилага точно означената доза в 0,5 ml ViraferonPeg инжекционен разтвор.

- Отстранете предпазната капачка от флакона ViraferonPeg.
- Почистете гумената запушалка на флакона с тампон. Може да запазите тампона за почистване на кожата на мястото, където ще си инжектирате лекарството.
- Извадете спринцовката от опаковката й и **не докосвайте върха на спринцовката**.
- Вземете дългата игла и я поставете стабилно на спринцовката.
- Махнете предпазителя и, без да докосвате иглата, и задръжте спринцовката с поставената на нея игла в ръка.
- Леко чукнете с пръст по върха на ампулата с разтворител, за да се уверите, че всичката течност е в долната й част.
- Отчупете върха на ампулата с разтворител.
- Потопете иглата в ампулата с разтворител и изтеглете цялото количество разтворител.
- Следтова вкарайте иглата през гумената запушалка на флакона с ViraferonPeg. 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. Не насочвайте струята към бялото блокче или прах и не го инжектирайте твърде бързо, за да не се образуват мехурчета. В продължение на няколко минути разтворът може да изглежда мътен или пълен с мехурчета. Това е нещо нормално и не е повод за тревога.
- За да се разтвори прахът напълно, с плавно движение завъртайте флакона с ViraferonPeg, с иглата все още във флакона, докато цялото съдържимо се разтвори.
- **Не разклащайте флакона,** а с плавни движения го обръщайте, докато всичкият прах по горната част на флакона се разтвори.
- Сега съдържанието трябва да е напълно разтворено.
- Обърнете флакона със запушалката нагоре и изчакайте всички мехурчета да изплуват. Щом всички мехурчета изплуват, във флакона трябва да остане бистър разтвор с малък

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

пръстен от мехурчета на върха. Използвайте разтвора веднага. Ако не се инжектира веднага, може да бъде съхраняван в хладилник до 24 часа.

Измерване на необходимата доза ViraferonPeg от готовия инжекционен разтвор
С едната ръка обърнете флакона и спринцовката надолу. Уверете се, че върхът на иглата е в разтвора на ViraferonPeg. Така другата Ви ръка ще остане свободна, за да изтеглите буталото. Издърпайте плавно буталото, докато изтеглите в спринцовката малко повече от предписаната от лекаря Ви доза.
Задръжте спринцовката с насочена нагоре игла във флакона. Махнете спринцовката от дългата игла, която да 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 задържате с насочен нагоре връх, докато мехурчетата изчезнат. Бавно върнете буталото до предписаната Ви доза. 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. Не го използвайте, ако забележите промяна в цвета (промяна спрямо оригиналния цвят) или наличие на видими 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. Това са бедрото, външната част на мишницата (ако си инжектирате лекарството на това място, може да имате нужда от помощ) и 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 около 45°. След като пробиете кожата, пуснете кожната гънка и със същата ръка хванете спринцовката. С едната си ръка леко изтеглете буталото назад. Ако в спринцовката влезе кръв, това означава, че иглата е в кръвоносен съд. Не инжектирайте на това място; извадете иглата и повторете процедурата. Чрез плавно изтласкване на буталото докрай инжектирайте разтвора.
Извадете рязко иглата. Ако е необходимо, притиснете за няколко секунди мястото на инжекцията с тампон. Не масажирайте мястото на инжекцията. Ако има кървене, поставете лепенка.
Флаконът/ампулата и използваните за инжектирането еднократни консумативи трябва да се изхвърлят. Изхвърлете ги в затворен контейнер, така че да не представляват опасност.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

ViraferonPeg 50 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
ViraferonPeg 80 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
ViraferonPeg 100 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
ViraferonPeg 120 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
ViraferonPeg 150 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
пегинтерферон алфа-2b (peginterferon alfa-2b)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- 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 че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ViraferonPeg и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ViraferonPeg
3. Как да използвате ViraferonPeg
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ViraferonPeg
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ViraferonPeg и за какво се използва

Активното вещество в това лекарство е протеин, наречен пегинтерферон алфа-2b, който принадлежи към групата лекарства, наречени интерферони. Интерфероните се произвеждат от Вашата имунна система, за да се подпомогне борбата с инфекциите и тежките заболявания. Това лекарство се инжектира в организма Ви, за да работи заедно с Вашата имунна система. Това лекарство се използва за лечение на хроничен хепатит С – вирусна инфекция на черния дроб.

Възрастни
Комбинацията на това лекарство, рибавирин и боцепревир се препоръчва за употреба при някои типове инфекция с хроничен хепатит С (наричана също HCV инфекция) при възрастни на 18 години и повече. Тя може да се използва при възрастни, които не са били лекувани преди за инфекция с HCV или такива, които преди това са използвали лекарства, наречени интерферони или пегилирани интерферони.

Комбинацията на това лекарство и рибавирин се препоръчва при възрастни на 18 и повече години, които преди това не са лекувани с тези лекарства. Тук се включват също и възрастни с клинично стабилна HIV инфекция (човешки имунодефицитен вирус). Комбинацията може също да се използва за лечение на възрастни, които не са отговорили на лечението с интерферон алфа или пегинтерферон алфа в комбинация с рибавирин или интерферон алфа самостоятелно.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Ако имате заболяване, което прави употребата на рибавирин опасна или сте имали проблем при прием, много е вероятно Вашият лекар да Ви предпише това лекарство самостоятелно. Ако имате други въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Деца и юноши
Това лекарство се прилага в комбинация с рибавирин при деца на възраст над 3 години и юноши, които преди това не са лекувани за хроничен хепатит С.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате ViraferonPeg

Не използвайте ViraferonPeg
Преди да започнете лечението, **уведомете Вашия лекар**, ако Вие или детето, за което се грижите:
- сте **алергични** към пегинтерферон алфа-2b или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- сте **алергични** към който и да е интерферон.
- имате сериозни **проблеми със сърцето**.
- имате **сърдечно заболяване**, което не е било контролирано добре през последните 6 месеца.
- имате сериозни заболявания, в резултат на които сте отпаднали.
- имате автоимунен хепатит или някакъв друг проблем с **имунната система**.
- приемате лекарства, които потискат (отслабват) имунната Ви система.
- имате напреднало, неовладяно **чернодробно заболяване** (с изключение на хепатит С).
- имате **заболяване на щитовидната жлеза**, което не е добре овладяно.
- имате **епилепсия** - заболяване, в резултат на което получавате гърчове (конвулсии, „пристъпи").
- ако се лекувате с **телбивудин** (вижте точка „Други лекарства и ViraferonPeg").

Не трябва да използвате ViraferonPeg, ако някое от гореописаните състояния се отнасят за Вас или за детето, за което се грижите.

В допълнение, деца и юноши, които са имали **тежки неврологични или психични проблеми**, като **тежка депресия** или **мисли за самоубийство**, **не трябва да използват** това лекарство.

Напомняне: Моля, прочетете също точка „Не приемайте" в листовката за пациента на **рибавирин и боцепревир**, преди да започнете да ги използвате в комбинация с това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки
Незабавно потърсете медицинска помощ в случай на тежка алергична реакция (като например затруднено дишане, хрипове или уртикария).

Говорете с Вашия лекар, преди да започнете да използвате това лекарство, ако Вие или детето, за което се грижите:
- сте имали сериозно **неврологично или психично заболяване** или имате **анамнеза за употреба на вещества** (напр. алкохол или наркотици).
  Употребата на това лекарство при деца и юноши със съществуващи тежки психични заболявания или данни за такива не е разрешена (вижте точка „Не използвайте ViraferonPeg" по-горе).
- сте на лечение за **психично заболяване** или в миналото сте лекувани за някакво друго неврологично или психично разстройство, включително **депресия** (като чувство на тъга, потиснатост) или **склонност към самоубийство или убийство** (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции").
- сте преживели **инфаркт** или сте имали друг **проблем със сърцето**.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

- имате **бъбречно заболяване**, Вашият лекар може да Ви предпише лечение в доза, по-ниска от обичайната, и периодично в хода на лечението да Ви прави кръвни изследвания за оценка на бъбречната Ви функция. Ако сте на лечение с това лекарство в комбинация с рибавирин, Вашият лекар трябва да следи строго Вас или детето, за което се грижите за евентуално понижаване на броя на червените кръвни клетки.
- имате **цироза** или други **проблеми с черния дроб** (освен хепатит С).
- при Вас се развият симптоми като при **настинка** или друга инфекция на дихателните пътища като например **повишена температура**, **кашлица** или **затруднено дишане**.
- сте **диабетик** или имате **повишено кръвно налягане**, Вашият лекар може да назначи очен преглед на Вас или на детето, за което се грижите.
- сте страдали от сериозни **заболявания, засягащи дихателната система** или **кръвта**.
- имате кожни заболявания**, псориазис** или **саркоидоза**, които по време на приложението на това лекарство може да се влошат.
- планирате да **забременеете**, обсъдете това с лекаря си, преди да започнете да се лекувате с това лекарство.
- Ви е **присаден орган,** бъбрек или черен дроб, интерферонът може да повиши риска от отхвърляне. Трябва да обсъдите това с лекаря си.
- сте на лечение за **HIV** (вижте точка „Други лекарства и ViraferonPeg”).
- ако имате или сте имали инфекция с вирусен хепатит В, тъй като е възможно Вашият лекар да иска да Ви проследява отблизо.
  Напомняне: Моля, прочетете също точка „Предупреждения и предпазни мерки” в листовката за пациента на **рибавирин**, преди да започнете комбинираното лечение с това лекарство.

Проблеми със зъбите и венците са съобщавани при пациенти, лекувани с това лекарство в комбинация с рибавирин. При Вас може да се появи **заболяване на венците**, което може да доведе до загуба на зъби. Може да се появи **сухота в устата** или **повръщане**, като и двете могат да доведат до увреждане на зъбите. Много е важно добре да измивате зъбите си два пъти дневно, да изплаквате добре устата си, ако повръщате и редовно да ходите на стоматологичен преглед.

По време на лечението, при някои пациенти могат да се появят **проблеми с очите** или в редки случаи загуба на зрението. Вашият лекар трябва да Ви направи очен преглед преди началото на лечението. В случай на каквито и да е промени в зрението, уведомете Вашия лекар и направете незабавен и пълен очен преглед. Ако имате заболяване, което може да доведе до бъдещи проблеми с очите (напр. диабет или високо кръвно налягане) по време на лечението ще Ви бъдат правени периодични очни прегледи. Ако нарушенията на очите Ви се влошат или се появят нови нарушения, лечението Ви ще бъде преустановено.

По време на лечението с ViraferonPeg Вашият лекар може да Ви посъветва да приемате повече течности от обичайно, за да не спадне кръвното Ви налягане.

За да се увери, че лечението, което получавате е безопасно и ефикасно, Вашият лекар ще Ви направи изследване на кръвта, преди да започнете лечението, както и по време на цялото лечение.

Деца и юноши
Това лекарство не се препоръчва за употреба при пациенти на възраст под 3 години.

Други лекарства и ViraferonPeg
Моля, информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако Вие или детето, за което се грижите:
- приемате или наскоро сте приемали други лекарства или витамини/хранителни добавки, включително и такива, отпускани без рецепта.
- сте инфектирани едновременно с **човешки имунодефицитен вирус** (HIV-позитивни) и **вируса на хепатит С** (HCV) и се лекувате с лекарство(а) срещу HIV [нуклеозидни

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

инхибитори на обратната транскриптаза (**NRTI**) и/или високоактивна антиретровирусна терапия (**HAART**)]. Вашият лекар ще Ви наблюдава за признаци и симптоми на тези състояния.

- Употребата на това лекарство в комбинация с рибавирин и лекарство(а) срещу HIV може да увеличи риска от лактоацидоза, чернодробна недостатъчност и отклонения в кръвните показатели: намаляване на броя на червените кръвни клетки, на белите кръвни клетки и на кръвните клетки, които участват в съсирването на кръвта, наречени тромбоцити. Пациентите с напреднало чернодробно заболяване, получаващи HAART, могат да имат повишен риск от влошаване на чернодробната функция, ето защо добавянето на това лекарство, самостоятелно или в комбинация с рибиварин, може да повиши риска при тях.
- При зидовудин или ставудин, не е сигурно дали рибавирин няма да повлияе действието на тези лекарства. Поради това, редовно ще Ви правят кръвни изследвания, за да е сигурно, че HIV инфекцията не прогресира. Ако прогресира, Вашият лекар ще реши дали е необходимо да се промени лечението Ви с рибавирин. Освен това пациентите, лекувани с това лекарство в комбинация с рибавирин и зидовудин, могат да са с повишен риск от развитие на анемия (понижен брой на червените кръвни клетки). Затова използването на зидовудин и това лекарство в комбинация с рибавирин не се препоръчва.

Напомняне: Моля, прочетете също точка „Други лекарства“ в листовката за пациента на **рибавирин**, преди да започнете комбинираното лечение с това лекарство.

- ако приемате **телбивудин**. Ако приемате **телбивудин** с това лекарство или някакъв вид инжекционен продукт на интерферон, рискът за развитие на периферна невропатия (скованост, мравучкане и/или усещания за парене по пръстите и /или краката) е по-висок. Тези събития могат също да бъдат по-тежки. Следователно не трябва да приемате това лекарство едновременно с телбивудин.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Бременност

При проучвания при бременни животни са наблюдавани случаи на аборти, предизвикани от приложението на интерферон. Въздействието на това лекарство върху бременността при хора обаче не е известно. Момичета или жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрол на раждаемоста по време на лечение с това лекарство.

Рибавиринът може да увреди плода. Ето защо, Вие и Вашият партньор трябва да вземете **специални предпазни мерки** при сексуален контакт, ако има някаква вероятност от забременяване:

- ако Вие сте **момиче** или **жена** в детеродна възраст и приемате рибавирин:

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 трябва да използвате ефикасни методи за контрол на забременяването по време на лечението Ви с рибавирин и четири месеца след края на лечението. Трябва да обсъдите това с лекаря си.

- ако Вие сте **мъж** и приемате рибавирин:

при сексуален контакт с бременна жена задължително трябва да **използвате презерватив**. 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. Вие или партньорката Ви, трябва да използвате ефикасни методи за контрол на забременяването по време на лечението Ви с рибавирин и в продължение на седем месеца след края на лечението. Трябва да обсъдите това с лекаря си.

Кърмене

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Не е известно дали това лекарство преминава в майчиното мляко. Поради това, ако сте на лечение с това лекарство, **не трябва да кърмите**. Попитайте Вашия лекар за съвет.

Напомняне: Моля, прочетете също точка „Бременност и кърмене“ в листовката за пациента на **рибавирин**, преди да започнете комбинираното лечение с това лекарство.

Шофиране и работа с машини
Ако се почувствате отпаднали, сънени или объркани, докато сте на лечение с това лекарство, не шофирайте и не работете с машини.

ViraferonPeg съдържа захароза
Това лекарство съдържа захароза. Ако имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство.
Това лекарство съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) на 0,7 ml, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате ViraferonPeg

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Обща информация за това как да използвате това лекарство

Вашият лекар е определил точната доза от това лекарство въз основа на Вашето телесно тегло или теглото на детето, за което се грижите. Ако се налага, в хода на лечението дозата може да бъде променена.

Това лекарство е предназначено за подкожно приложение. Това означава да се инжектира с къса игла в мастната тъкан под кожата. Ако Вие сами инжектирате лекарството ще бъдете инструктирани как да подготвите и направите инжекцията. **Подробни инструкции за подкожното приложение са дадени в края на тази листовка (вижте ПРИЛОЖЕНИЕ КЪМ ЛИСТОВКАТА „Как да използвате предварително напълнената писалка ViraferonPeg“)**.

Пригответе дозата непосредствено преди да направите инжекцията и я използвайте веднага. Преди употреба, внимателно огледайте разтвора, който сте подготвили. Разтворът трябва да бъде бистър и безцветен. Не използвайте разтвора, ако е мътен (променен цвят спрямо оригиналния) или съдържа видими частици. След като направите инжекцията, изхвърлете предварително напълнената писалка ViraferonPeg (CLEARCLICK) с останалия разтвор в нея. За инструкции за унищожаване вижте точка 5 „Как да съхранявате ViraferonPeg“.

Инжектирайте това лекарство веднъж седмично в един и същи ден. Инжектирането му по едно и също време на деня всяка седмица ще Ви помогне да не забравите за инжекцията.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Не прилагайте по-ниска доза от препоръчаната и не използвайте лекарството по-дълго от предписаното време.

Ако Вашият лекар Ви предпише това лекарство с рибавирин или с рибавирин и боцепревир, моля прочетете листовката за пациента на рибавирин и боцепревир, преди да започнете комбинираното лечение.

Употреба при възрастни - ViraferonPeg при комбинирано лечение
Това лекарство обикновено се прилага в доза 1,5 микрограма на килограм веднъж седмично. Ако имате бъбречно заболяване, Вашата доза може да е по-ниска в зависимост от бъбречната Ви функция.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Употреба при възрастни - самостоятелно лечение с ViraferonPeg
Когато се прилага самостоятелно, обичайната доза на това лекарство е 0,5 или 1,0 микрограма на килограм телесно тегло еднократно седмично за 6 месеца до 1 година. Ако имате бъбречно заболяване, Вашата доза може да е по-ниска в зависимост от бъбречната Ви функция. Вашият лекар ще определи правилната за Вас доза.

Употреба при деца на възраст над 3 години и юноши
ViraferonPeg ще бъде прилаган в комбинация с рибавирин. Дозата на ViraferonPeg се определя чрез изчисление според височината и теглото. Вашият лекар ще определи правилната доза за Вас или за детето, за което се грижите. Лечението може да продължи до 1 година по лекарска преценка за Вас или детето, за което се грижите.

За всички пациенти
Ако сами си инжектирате това лекарство, трябва да се уверите, че опаковките, които сте получили, съдържат предписаната доза.

Ако сте приложили повече от необходимата доза ViraferonPeg
Незабавно уведомете Вашия лекар или медицински специалист за това, или лекаря или медицинския специалист на детето, за което се грижите.

Ако сте пропуснали да приложите ViraferonPeg
Приемете/приложете дозата от това лекарство веднага щом си спомните, но не по-късно от 1-2 дни след пропуснатия прием. Ако наближава време за следващата Ви инжекция, не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза, а продължете лечението си както обичайно.
Ако не сте сигурни, свържете се с Вашия лекар или фармацевт, или с лекаря или фармацевта на детето, за което се грижите.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Макар че не всички тези реакции може да се проявят, ако това стане, може да се наложи лекарска намеса. Когато това лекарство се прилага самостоятелно, вероятността някои от тези реакции да се проявят е малка, а някои може да не се проявят въобще.

Психични нарушения и нарушения на централната нервна система:
По време на самостоятелно лечение с това лекарство или в комбинация с рибавирин някои хора развиват депресия, като в някои случаи започват да мислят за застрашаване живота на други хора, за самоубийство или поведението им става агресивно (понякога спрямо други хора). Някои пациенти дори извършват самоубийство. Ако развиете депресия, започнете да мислите за самоубийство или забележите промяна в поведението си, спешно потърсете медицинска помощ. Помолете член на семейството Ви или Ваш близък приятел да следи за белези на депресия или промяна в поведението Ви.

Децата и юношите са особено податливи към развитие на депресия по време на лечение с това лекарство и рибавирин. Незабавно се свържете с лекаря си или спешно потърсете медицинска помощ, ако детето Ви има необичайно поведение, ако се чувства потиснато или иска да нарани себе си или други хора.

Растеж и развитие (деца и юноши):
При лечение с това лекарство в комбинация с рибавирин за период до една година някои деца и юноши не порастват на височина или не наддават на тегло с очакваните темпове. Някои деца не достигат очакваната височина в рамките на 1-5,5 години след приключване на лечението.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако по време на лечението забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):
- проблеми с дишането (включително задух),
- чувство на потиснатост,
- затруднено заспиване, затруднена концентрация и мислене, замайване,
- силни болки в корема или крампи,
- повишена температура или втрисане, появили се няколко седмици след началото на лечението,
- болка или възпаление на мускулите (понякога тежко).

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):
- болка в гърдите, промяна в сърдечния ритъм,
- объркаост,
- трудно задържане на вниманието, изтръпване или „мравучкане“,
- болка в кръста или хълбоците, затруднено уриниране или невъзможност за уриниране,
- проблеми с очите или зрението, или слуха,
- тежко или болезнено зачервяване на кожата или лигавиците,
- тежки кръвоизливи от носа, венците или други части на тялото.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):
- желание за самонараняване,
- халюцинации.

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):
- конвулсии („припадък“),
- ясна или съсирена кръв в изпражненията (или катранено-черни изпражнения).

С неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни):
- желание за нараняване на други хора.

Други нежелани реакции, които се съобщават **<u>при възрастни</u>,** включват:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):
- потиснатост, раздразнимост, трудно заспиване или поддържане на съня, чувство на тревожност или нервност, затруднена концентрация, промени в настроението,
- главоболие, замайване, отпадналост, втрисане, повишена температура, грипоподобни симптоми, вирусна инфекция, слабост,
- затруднено дишане, фарингит (възпалено гърло), кашлица,
- болки в корема, повръщане, гадене, диария, загуба на апетит, отслабване на тегло, сухота в устата,
- опадане на косата, сърбеж, суха кожа, обрив, дразнене или зачервяване (рядко – увреждане на кожата) на мястото на инжектиране,
- намаляване на броя на червените кръвни клетки (което може да доведе до умора, задух, замайване), намаляване на определен тип бели кръвни клетки (което Ви прави по-податливи към развитие на различни инфекции),
- болки в ставите и мускулите, болки в мускулите и костите.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):
- намаляване на броя на кръвните клетки, наречени тромбоцити, което може да доведе до лесно образуване на кръвонасядания и спонтанно кървене, повишаване на нивото на пикочната киселина (като при подагра), понижаване на нивото на калция в кръвта,
- понижена функция на щитовидната жлеза (която може да се изрази в умора, потиснатост, повишена чувствителност към студ и други симптоми), повишена функция на щитовидната жлеза (която може да доведе до нервност, непоносимост към топлина и

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

засилено потене, загуба на тегло, сърцебиене, тремори), подути жлези (подути лимфни възли), жажда,

- промяна на поведението или агресивно поведение (понякога спрямо други хора), възбуда, нервност, сънливост, проблеми със съня, необичайни сънища, загуба на интерес към дейности, загуба на интерес към секса, проблеми с ерекцията, повишен апетит, обърквване, треперене на ръцете, влошена координация, вертиго (световъртеж), изтръпване, болка или „мравучкане“, повишена или понижена чувствителност на допир, напрежение в мускулите, болка в крайниците, артрит, мигрена, повишено потене,
- болка в очите или инфекции на очите, замъглено зрение, сухота в очите или сълзене, промяна на слуха/загуба на слуха, шум в ушите,
- синуит, инфекции на дихателните пътища, запушен или обилен секрет от носа, затруднен говор, кървене от носа, херпес (херпес симплекс), гъбични или бактериални инфекции, инфекция на ушите/болка в ушите,
- лошо храносмилане („разстроен стомах“), киселини, зачервяване на устата или афти, усещане за парене на езика, зачервяване на венците или кървене от тях, запек, повишено отделяне на газове (флатуленция), подуване, хемороиди, възпаление на езика, промяна на вкуса, проблеми със зъбите, прекомерно обезводняване, увеличен черен дроб,
- псориазис, чувствителност към слънчева светлина, надигнат петнист обрив, зачервяване на кожата или проблеми с кожата, подуване на лицето, подуване на ръцете или краката, екзема (възпалена, зачервена, сърбяща и суха кожа с влажни ранички), акне, уртикария (копривна треска), промяна на структурата на косъма, нарушения на ноктите, болка на мястото на инжектиране,
- болезнена, нередовна менструация или липса на такава, необичайно тежка и продължителна менструация, проблеми, засягащи яйчниците и влагалището, болка в гърдите, сексуални проблеми, възпаление на простата, по-чести позиви за уриниране,
- гръдна болка, болка в дясното подребрие, неразположение, понижено или повишено кръвно налягане, чувство на прималяване, зачервяване на лицето, сърцебиене, ускорена сърдечна дейност.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- самоубийство, опит за самоубийство, мисли за посягане върху собствения Ви живот, пристъп на паника, изопачено възприемане на действителността, халюцинации,
- реакция на свръхчувствителност към лекарството, инфаркт, възпаление на панкреаса, болка в костите и захарен диабет,
- памуковидни ексудати (бели отлагания върху ретината).

Редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души):

- диабетна кетоацидоза (състояние, налагащо спешна медицинска помощ, поради натрупване на кетонни тела в кръвта в резултат на неконтролиран захарен диабет),
- гърчове и биполярни разстройства (разстройства на настроението, характеризиращи се с редуващи се епизоди на тъга и въодушевление),
- проблеми с очите, включително промени в зрението, увреждане на ретината, запушване на артерията на ретината, възпаление на зрителния нерв, подуване на окото,
- застойна сърдечна недостатъчност, нарушения на сърдечния ритъм, перикардит (възпаление на обвивката на сърцето), възпаление и дегенерация на мускулната тъкан и периферни нерви, проблеми с бъбреците,
- саркоидоза (заболяване, което се характеризира с упорита треска, загуба на тегло, болка и подуване на ставите, кожни лезии и подуване на лимфните възли).

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- апластична анемия, инсулт (мозъчно-съдови инциденти), токсична епидермална некролиза/синдром на Стивънс-Джонсън/еритема мултиформе (обриви с различна степен на тежест, включително такива, водещи до смърт, които могат да бъдат под формата на мехури в устата, носа, очите и по други лигавици, и обелване на засегнатия участък на кожата).

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

- при приложение на алфа интерферони има много редки случаи на загуба на съзнание, предимно при пациенти в старческа възраст и приложение на високи дози.

Нежелани реакции с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни):
- придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (състояние, при което образуването на червени кръвни клетки в организма спира или намалява). Това води до развитие на тежка анемия, чиито симптоми обикновено включват необичайна отпадналост и липса на енергия.
- лицева пареза (слабост и отпускане на мускулите на едната половина на лицето) и тежки алергични реакции като ангиоедем (кожна алергична реакция, характеризираща се с ясно изразен оток, засягащ кожата и подкожните тъкани, лигавиците, а понякога и вътрешните органи), мания (прекомерно и необосновано въодушевление), перикарден излив (събиране на течност между перикарда (обвивката на сърцето) и самото сърце), синдром на Фогт-Коянаги-Харада (автоимунно възпалително заболяване, което засяга очите, кожата, тъпанчето, мозъчните обвивки - на главния и гръбначния мозък), промяна в цвета на езика.
- мисли за посягане върху живота на други хора.
- белодробна фиброза (увреждане на белите дробове).
- белодробна артериална хипертония — заболяване, характеризиращо се с тежко стесняване на кръвоносните съдове в белите дробове, водещо до високо кръвно налягане в кръвоносните съдове, които пренасят кръв от сърцето до белите дробове. По-конкретно то може да възникне при пациенти с рискови фактори като HIV инфекция или тежки чернодробни проблеми (цироза). Нежеланата реакция може да се развие в различни моменти по време на лечението, обикновено няколко месеца след началото на лечението с ViraferonPeg.
- реактивация на вирусен хепатит B (повторна поява на хепатит B) при HCV/HIV коинфектирани пациенти.

Ако Вие сте **възрастен пациент с HCV/HIV коинфекция, който получава HAART,** добавянето на това лекарство и рибавирин може да повиши риска от развитие на лактоацидоза, чернодробна недостатъчност и отклонения в кръвните показатели (понижаване на броя на червените кръвни клетки, които пренасят кислород, на определени бели кръвни клетки, които се борят с причинителите на инфекции, както и на кръвните клетки, наречени тромбоцити).

При едновременно приложение на това лекарство и рибавирин капсули (възрастни) при пациенти с HCV/HIV коинфекция, които са на HAART, са наблюдавани следните други нежелани реакции (описани по-горе):
- орална кандидоза (гъбички в устата),
- смущения в оцветяната на мазнините,
- понижаване на броя на CD4 лимфоцитите,
- понижен апетит,
- болка в гърба,
- хепатит,
- болка в крайниците,
- и различни отклонения в лабораторните стойности на кръвните показатели.

Нежелани реакции при деца и юноши
Следните нежелани реакции са се проявили **при деца и юноши**:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):
- загуба на апетит, замайване, главоболие, повръщане, гадене, болка в корема,
- опадане на косата, суха кожа, болка в ставите и мускулите, зачервяване на мястото на инжектиране,
- раздразнителност, чувство на умора, неразположение, болка, втрисане, повишена температура, грипоподобни симптоми, слабост, забавяне на растежа (на височина и на тегло за възрастта),

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

- понижаване на броя на червените кръвни клетки, което може да доведе до умора, задух, замайване.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):
- гъбична инфекция, настинка, херпес, фарингит (възпалено гърло), синуит, ушна инфекция, кашлица, болка в гърлото, чувство на студ, болка в очите,
- намаляване на броя на кръвосъсирващите клетки, наречени тромбоцити, което може да доведе до лесно образуване на кръвонасядания и спонтанно кървене, подути жлези (подути лимфни възли), отклонения в кръвните тестове на щитовидната жлеза, понижена функция на щитовидната жлеза, което може да доведе до умора, потиснатост, повишена чувствителност към студ и други симптоми,
- желание или опит за самонараняване, агресивно поведение, тревога, гняв, промени в настроението, нервност или безпокойство, потиснатост, чувство на тревожност, трудно заспиване или поддържане на съня, емоционална нестабилност, лошо качество на съня, сънливост, нарушено внимание,
- промени във вкуса, диария, разстроен стомах, болка в устата,
- припадъци, сърцебиене, учестена сърдечна дейност, зачервяване на лицето, кървене от носа,
- афти в устата, напукване на устните и рагади в ъгълчетата на устата, обрив, зачервена кожа, сърбеж, екзема (възпалена, зачервена, сърбяща и суха кожа, евентуално с влажни ранички), акне,
- болка в гърба, болка в мускулите и костите, болка в крайниците, сухота, болка, обрив, дразнене или сърбеж на мястото на инжектиране.

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):
- болезнено или затруднено уриниране, често уриниране, повишено ниво на протеин в урината, болезнена менструация,
- сърбеж около ануса (глисти), възпаление на лигавицата на стомаха и червата, възпалени венци, увеличен черен дроб,
- необичайно поведение, емоционално разстройство, страх, кошмари, тремор, намалена чувствителност при допир, чувство за изтръпване или „мравучкане", болка, която се разпространява по хода на един или няколко нерва, сънливост,
- кървене на лигавицата от вътрешната страна на клепачите, сърбеж в очите, болка в очите, замъглено зрение, непоносимост към светлина,
- понижено кръвно налягане, бледност, дискомфорт в носа, обилен секрет от носа, хрипове, затруднено дишане, болка в гърдите или дискомфорт,
- зачервяване, подуване, кожна болка, херпес зостер, повишена чувствителност на кожата към слънчевата светлина, надигнат петнист обрив, промяна в цвета на кожата, белене на кожата, мускулни съкращения, мускулни потрепвания, лицева болка, кръвонасядания.

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

Напомняне към пациентите, на които е предписана комбинирана терапия с това лекарство, боцепревир и рибавирин: Моля, прочетете точка „Възможни нежелани реакции" в листовките за пациента на тези лекарства.

5. Как да съхранявате ViraferonPeg

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Лекарствен продукт с изтекъл срок на годност
Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

Използвайте готовия разтвор (разтворът, който сте приготвили като смесите праха и течността в предварително напълнената писалка) незабавно или в рамките на 24 часа, ако е съхраняван в хладилник (2°C - 8°C).

Не използвайте това лекарство, ако забележите промяна в цвета на праха, който трябва да е бял.
Готовият разтвор трябва да е бистър и безцветен. Не го използвайте, ако е с променен цвят или съдържа видими частици. След инжектиране на предписаната доза, изхвърлете предварително напълнената писалка ViraferonPeg (CLEARCLICK) заедно със съдържащия се в нея неизползван разтвор.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ViraferonPeg

- Активното вещество е пегинтерферон алфа-2b

ViraferonPeg 50 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Всяка предварително напълнена писалка съдържа 50 микрограма пегинтерферон алфа-2b, измерени въз основа на протеиновото съдържание. Всяка предварително напълнена писалка предоставя 50 микрограма/0,5 ml разтвор, когато е разтворен според инструкциите.

ViraferonPeg 80 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Всяка предварително напълнена писалка съдържа 80 микрограма пегинтерферон алфа-2b, измерени въз основа на протеиновото съдържание. Всяка предварително напълнена писалка предоставя 80 микрограма/0,5 ml разтвор, когато е разтворен според инструкциите.

ViraferonPeg 100 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Всяка предварително напълнена писалка съдържа 100 микрограма пегинтерферон алфа-2b, измерени въз основа на протеиновото съдържание. Всяка предварително напълнена писалка предоставя 100 микрограма/0,5 ml разтвор, когато е разтворен според инструкциите.

ViraferonPeg 120 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Всяка предварително напълнена писалка съдържа 120 микрограма пегинтерферон алфа-2b, измерени въз основа на протеиновото съдържание. Всяка предварително напълнена писалка предоставя 120 микрограма/0,5 ml разтвор, когато е разтворен според инструкциите.

ViraferonPeg 150 микрограма прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Всяка предварително напълнена писалка съдържа 150 микрограма пегинтерферон алфа-2b, измерени въз основа на протеиновото съдържание. Всяка предварително напълнена писалка предоставя 150 микрограма/0,5 ml разтвор, когато е разтворен според инструкциите.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

- Останалите съставки са:
  Прах: динатриев фосфат, безводен, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, захароза и полисорбат 80;
  Разтворител: вода за инжекции.

Как изглежда ViraferonPeg и какво съдържа опаковката

Това лекарство е прах и разтворител (течност) за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (CLEARCLICK).
Белият прах и бистрият и безцветен разтворител се намират в двукамерен стъклен патрон, поставен в предварително напълнена писалка за еднократна употреба.

ViraferonPeg се предлага в различни опаковки:
- 1 предварително напълнена писалка, съдържаща прах и разтворител за инжекционен разтвор,
  1 игла ("Push-On Needle"),
  2 тампона за почистване;
- 4 предварително напълнени писалки, съдържащи прах и разтворител за инжекционен разтвор,
  4 игли ("Push-On Needle"),
  8 тампона за почистване;
- 12 предварително напълнени писалки, съдържащи прах и разтворител за инжекционен разтвор,
  12 игли ("Push-On Needle"),
  24 тампона за почистване.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Нидерландия

Производител
SP Labo N.V.
Industriepark, 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgiië/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ КЪМ ЛИСТОВКАТА

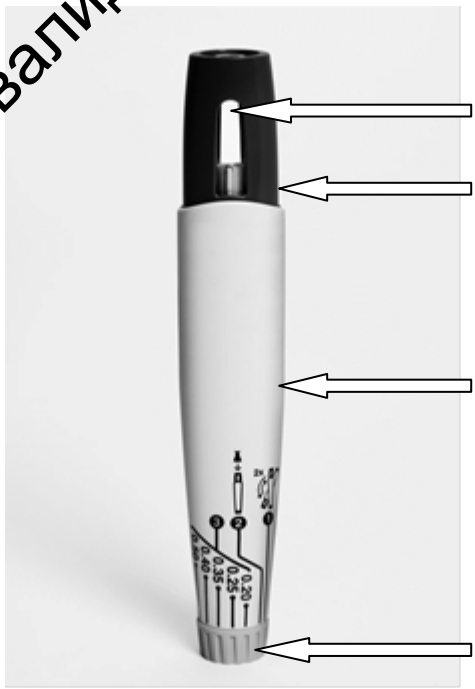
Как да използвате предварително напълнената писалка ViraferonPeg
В дадените по-долу указания е обяснено как сами да се инжектирате с помощта на предварително напълнената писалка. Моля, прочетете внимателно инструкциите, след което ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият медицински специалист ще ви покаже как да работите с предварително напълнената писалка ViraferonPeg. Не се опитвайте да инжектирате лекарството, ако не сте сигурни, че разбирате как да използвате предварително напълнената писалка. Всяка предварително напълнена писалка е само за еднократна употреба.

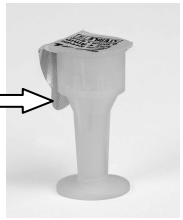
Подготовка

- Намерете чиста, добре осветена и плоска работна повърхност като маса.
- Извадете предварително напълнената писалка от хладилника. Вижте датата, отпечатана върху кутията след „Годен до“, за да се уверите, че срокът на годност не е изтекъл. Не използвайте, ако срокът на годност е изтекъл.
- Извадете предварително напълнената писалка от кутията.
- Поставете предварително напълнената писалка на плоска чиста повърхност и изчакайте няколко минути докато тя достигне стайна температура (но не повече от 25ºC). Това може да отнеме до 20 минути.
- Измийте добре ръцете си със сапун и вода. Запазете чисти работния плот, ръцете си и мястото, на което ще се инжектирате, за да се ограничи риска от инфектиране.

Ще са Ви необходими следните компоненти, те са включени в опаковката:

- една предварително напълнена писалка (CLEARCLICK)
- една игла ("Push-On Needle")
- два тампона за почистване, напоени със спирт





Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

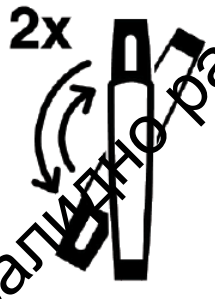
1. Смесване на лекарството

- Поставете предварително напълнената писалка изправена, така че бутонът за дозиране да се намира отдолу.

- Завъртете бутона за дозиране до позиция номер 1 (вижте фигура 1). Може да чуете щракване.

Фигура 1

- НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ, ЗА ДА СМЕСИТЕ. Внимателно обърнете предварително напълнената писалка два пъти нагоре и надолу, за да смесите (вижте фигура 2).



Фигура 2

- Погледнете прозорчето. Разтворът трябва да бъде бистър и безцветен преди употреба. Възможно е да има мехурчета, но това е нормално. Не използвайте, ако е с променен цвят или има видими частици.

2. Поставете иглата

- Завъртете бутона за дозиране до позиция номер 2 (вижте фигура 3). Може да чуете щракване.

Фигура 3

- Почистете със спиртен тампон върха на предварително напълнената писалка, там където ще се постави иглата (вижте фигура 4).

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Фигура 4

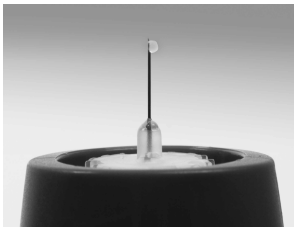
- Преди да поставите иглата на предварително напълнената писалка, отстранете жълтата хартия от капачката на иглата ("Push-On Needle") (вижте фигура 5).

Фигура 5

- Задръжте предварително напълнената писалка изправена и натиснете иглата рязко надолу (вижте фигура 6). Възможно е да чуете слаб звук при натискане на иглата.

Фигура 6

- Отстранете капачката на иглата. Може да излезе малко течност от иглата (вижте фигура 7). Това е нормално.



Фигура 7

а) 3. Нагласяване на дозата

- Завъртете бутона за дозиране **до предписаната Ви доза** (вижте фигура 8). Може да чуете прещракване докато го въртите.
  Забележка: При въртенето ограничителят на иглата автоматично ще изскочи нагоре със щракване (вижте фигура 9). Може да въртите нагоре или надолу към която и да е доза преди инжектиране.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Фигура 8

Фигура 9

Готови сте за инжектиране на разтвора

- Изберете място за инжектиране в областта на стомаха (корема) или бедрото. Избягвайте областта около пъпа и талията. Ако сте много слаби, трябва да се инжектирате само в бедрото. Всеки път трябва да използвате различно място на инжектиране. Не инжектирайте ViraferonPeg в област, в която кожата е раздразнена, зачервена, с кръвонасядания, инфектирана или има белези, стрии или бучки.
- Почистете кожата на мястото за инжектиране с нов спиртен тампон. Изчакайте да изсъхне.
- Хванете кожна гънка в областта, която сте почистили за инжектиране.
- Натиснете предварително напълнената писалка в кожата, както е показано на фигура 10. Ограничителят автоматично ще се плъзне обратно, за да може иглата да инжектира лекарството.
- **<u>Задръжте предварително напълнената писалка в контакт с кожата за 15 секунди</u>.** Забележка: Предварително напълнената писалка ще щракне до 10 секунди – в зависимост от Вашата доза. Допълнителните 5 секунди ще подсигурят пълното доставяне на дозата. Забележка: След като предварително напълнената писалка се отстрани от кожата, предпазителят на иглата ще се заключи.

Фигура 10: Инжекция в бедрото

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Изхвърляне на материалите от инжектирането
Предварително напълнената писалка, иглата и всички материали от инжектирането са предназначени за еднократна употреба и трябва да се изхвърлят след инжекцията. Изхвърлете използваната предварително напълнена писалка безопасно, в затворен контейнер. Попитайте Вашия медицински специалист или фармацевт за подходящ контейнер.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба