

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Viraferon 1 milion IU/ml prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička prášku obsahuje 1 milion IU interferonum alfa-2b produkovaného v *E.coli* rekombinantní DNA technologií.

Po rozpuštění, 1 ml obsahuje 1 milion IU interferonum alfa-2b.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem

Bílý až smetanově zbarvený prášek.
Čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Chronická hepatitis B: Léčba dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B, u nichž byly zjištěny sérové markery replikace viru hepatitidy B (přítomnost HBV-DNA a HbeAg), zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) a histologicky prokázaný aktivní zánět jater a/nebo fibróza.

Chronická hepatitis C:

Dospělí pacienti:

Viraferon je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří mají zvýšené hodnoty transamináz bez jaterní dekompenzace a kteří jsou pozitivní na HCV-RNA nebo protilátky anti-HCV v séru (viz bod 4.4).

Nejlepší způsob použití přípravku Viraferon v této indikaci je v kombinaci s ribavirinem.

Děti a mladiství:

Viraferon je určen pro použití v kombinaci s ribavirinem k léčbě chronické hepatitidy C u dětí a mladistvých ve věku 3 let a starších, bez předchozí léčby, jaterní dekompenzace a s pozitivní sérovou hladinou HCV-RNA. Rozhodnutí pro zahájení léčby by se mělo učinit individuálně, případ od případu, přičemž by se měly vzít v úvahu známky progresu choroby, jako je zánět jater a fibróza, stejně jako prognostické faktory pro odpověď na léčbu, HCV genotyp a virová zátěž. Měl by se zvážit očekávaný přínos léčby v porovnání s bezpečnostními riziky pozorovanými u pediatrických pacientů v klinických studiích (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být započata lékařem, který má zkušenosti s postupem léčení nemoci.

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou lékovou formu a sílu.

Pokud se v průběhu léčby přípravkem Viraferon v jakékoli indikaci dostaví nežádoucí účinky, je třeba buď příslušným způsobem upravit dávkování nebo léčbu přechodně přerušit, dokud nežádoucí účinky

opět nevymizí. Pokud se i při adekvátní úpravě dávkování rozvine intolerance nebo choroba progreduje, je třeba podávání přípravku Viraferon přerušit. Při udržovací léčbě subkutánním podáním si podle uvážení lékaře může pacient aplikovat přípravek sám.

Chronická hepatitis B: Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí 5 – 10 milionů IU, podávaných subkutánně třikrát týdně (obden) po dobu 4 až 6 měsíců.

V případě výskytu hematologických poruch (leukocyty $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocyty $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$) by měla být podávaná dávka snížena o 50 %. Léčbu je nutno přerušit v případě vážné leukopenie ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vážné neutropenie ($< 750/\text{mm}^3$) nebo vážné trombocytopenie ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

U všech pacientů, pokud ani po 3 až 4 měsících léčby (maximální tolerovanou dávkou) nedojde ke zlepšení sérových koncentrací HBV-DNA, podávání přípravku Viraferon přerušte.

Chronická hepatitis C: Viraferon je podáván subkutánně v dávce 3 miliony IU třikrát týdně (obden) dospělým pacientům, buď jako monoterapie, nebo v kombinaci s ribavirinem.

Děti ve věku 3 let nebo starší a mladiství: Interferon alfa-2b 3 mil. IU/m² se podává subkutánně třikrát týdně (obden) v kombinaci s ribavirinem, tobolkami nebo perorálním roztokem, podávaným perorálně denně ve dvou dílčích dávkách s jídlem (ráno a večer).

(Viz SPC ribavirinu, tobolky, pro dávkování tobolek ribavirinu a návod na modifikaci dávky pro kombinovanou terapii. Pediatřičtí pacienti, kteří váží < 47 kg nebo nemohou polykat tobolky, viz SPC ribavirinu, perorální roztok.).

Pacienti s relapsem (dospělí pacienti):

Viraferon se podává v kombinaci s ribavirinem.

Na základě výsledků klinických studií, u kterých jsou k dispozici data po 6 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem po dobu 6 měsíců.

Dosud neléčení pacienti:

Dospělí: Účinnost přípravku Viraferon se zvyšuje, jestliže se podává v kombinaci s ribavirinem. Viraferon by měl být podáván samostatně hlavně v případě intolerance nebo kontraindikace ribavirinu.

Viraferon v kombinaci s ribavirinem:

Na základě výsledků klinických studií, které jsou k dispozici po 12 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem po dobu nejméně 6 měsíců.

V léčbě je třeba pokračovat dalších 6 měsíců (t.j. celkem 12 měsíců léčby) u těch pacientů, kteří vykazují negativní HCV-RNA v 6. měsíci léčby, virový genotyp 1 (stanovený ve vzorku před léčbou) a vysokou virovou zátěž před léčbou.

Při rozšíření léčby na 12 měsíců je nutno vzít v úvahu další negativní prognostické faktory (věk > 40 let, muži, pacienti s přemostující fibrózou).

Pacienti, kteří v průběhu klinických studií nevykazovali po 6 měsících léčby virologickou odpověď (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce), se nestali virologicky reagujícími osobami (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce 6 měsíců po ukončení léčby).

Viraferon samostatně:

Optimální trvání léčby samotným přípravkem Viraferon není ještě definitivně stanoveno, ale doporučuje se léčba o délce 12 až 18 měsíců.

U pacientů léčených samotným přípravkem Viraferon po dobu nejméně 3 až 4 měsíců se doporučuje stanovit stav HCV-RNA. Léčba by měla pokračovat u těch pacientů, kteří mají negativní HCV-RNA.

Děti a mladiství: Účinnost a bezpečnost přípravku Viraferon v kombinaci s ribavirinem nebyla u dětí a mladistvých s dříve neléčenou chronickou hepatitidou C studována.

Genotyp 1: Doporučená délka trvání léčby je jeden rok. Pacienti, u nichž se nedosáhne virologické odpovědi po 12 týdnech léčby, se jen velmi nepravděpodobně stanou trvale odpovídajícími na léčbu (negativní prediktivní hodnota 96 %). Virologická odpověď je definována jako absence detekovatelného množství HCV-RNA po 12 týdnech léčby. U těchto pacientů by měla být léčba přerušena.

Genotyp 2/3: Doporučená délka trvání léčby je 24 týdnů.

Virologické odpovědi po 1 roce léčby a 6 měsících dalšího sledování byly 36 % u genotypu 1 a 81 % u genotypů 2/3/4.

Viraferon se aplikuje pomocí skleněné injekční stříkačky pro jednorázové použití nebo injekční stříkačky z umělé hmoty pro jednorázové použití.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.
- Preexistující závažné srdeční onemocnění v anamnéze, např. nekontrolovaná městnavá srdeční nedostatečnost, nedávný infarkt myokardu, vážné arytmiické poruchy.
- Závažné poruchy funkce jater nebo ledvin, včetně těch, jež jsou způsobeny metastázami.
- Epilepsie a/nebo narušená funkce centrálního nervového systému (CNS) (viz bod 4.4).
- Chronická hepatitida s dekompenzovanou jaterní cirhózou.
- Chronická hepatitida u pacientů, léčených v současnosti či v nedávné minulosti imunosupresivy, s výjimkou stavů po ukončení krátkodobého podávání kortikosteroidů.
- Autoimunitní hepatitida; nebo autoimunitní onemocnění v anamnéze; příjemci transplantovaných orgánů léčení imunosupresivy.
- Preexistující onemocnění štítné žlázy, pokud je nelze upravit konvenční léčbou.

Děti a mladiství:

- Existující závažné psychiatrické onemocnění nebo závažné psychiatrické onemocnění v anamnéze, zejména těžké deprese, sebevražedné myšlenky nebo pokusy o sebevraždu.

Kombinovaná terapie s ribavirinem: Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pro všechny pacienty:

Účinky na psychiku a centrální nervový systém (CNS): U některých pacientů byly během léčby přípravkem Viraferon pozorovány závažné účinky na CNS, zejména deprese, sebevražedné myšlenky a pokusy, a to i po ukončení léčby, zejména během následného 6-ti měsíčního období sledování. U dětí a mladistvých léčených přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % oproti 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů se i u dětí a mladistvých vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost). U interferonů alfa byly pozorovány další účinky na CNS, včetně agresivního chování (někdy namířeného proti druhým), zmatenosti a změn duševního stavu. Pacienti by měli být pečlivě sledováni pro případné známky nebo příznaky psychiatrických onemocnění. Pokud se takové příznaky objeví, musí ošetřující lékař brát v úvahu potenciální závažnost těchto nežádoucích účinků a měl by zvážit nutnost jejich adekvátní léčby. Pokud psychiatrické symptomy přetrvávají nebo se zhoršují, nebo jsou zjištěny sebevražedné myšlenky, doporučuje se léčbu s přípravkem Viraferon přerušit a u pacienta pokračovat s odpovídající psychiatrickou léčbou.

Pacienti s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze:

Jestliže se u dospělých pacientů s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze usoudí, že je nezbytná léčba interferonem alfa-2b, měla by být zahájena pouze po zajištění odpovídajících individuálních diagnostických a terapeutických opatření k léčbě psychiatrického stavu. U dětí a mladistvých s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze je užívání interferonu alfa-2b kontraindikováno (viz bod 4.3).

Ojedinelé byly pozorovány akutní hypersenzitivní reakce na interferon alfa-2b (např. urtikarie, angioedém, zúžení průdušek, anafylaxe) při podávání přípravku Viraferon. Pokud se takové reakce objeví, přerušete podávání léku a zahajte vhodnou medikamentózní terapii. Přechodný exantém přerušení léčby nevyžaduje.

Středně závažné až těžké nežádoucí účinky si mohou vyžádat úpravu dávkování, nebo v některých případech ukončení léčby přípravkem Viraferon. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem Viraferon objeví porucha jaterní funkce, je třeba zahájit jeho pečlivé sledování, a pokud se známky a příznaky poškození dále rozvíjejí, je nutno léčbu přerušit.

V průběhu léčby a do dvou dnů po jejím ukončení se může dostavit hypotenze, která může vyžadovat podpurnou léčbu.

V průběhu léčby přípravkem Viraferon je nutné zajistit adekvátní hydrataci pacienta, neboť u některých nemocných se v důsledku deplece tekutin projevuje hypotenze. V některých případech může být nutné i dodat tekutiny.

Protože součástí chřipkového (flu-like) syndromu, jehož výskyt je při léčbě interferonem častý, je často i horečka, je nutno vyloučit ostatní možné příčiny perzistujících febrilních stavů.

Viraferon je nutno se zvýšenou opatrností podávat u oslabených nemocných, jako např. s chorobami plic (chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální) nebo s diabetem se sklonem ke ketoacidóze. Zvýšené pozornosti je třeba též u pacientů s poruchami krevní srážlivosti (např. tromboflebitidou nebo plicními emboliemi) nebo s těžkou myelosupresí.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně nemocných léčených přípravkem Viraferon, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, včetně fatálních případů. Etiologie zatím nebyla objasněna. Je však prokázáno, že tyto symptomy se objevují častěji v souvislosti s podáváním čínského přípravku rostlinného původu Shosaikoto, pokud je podáván současně s interferonem alfa (viz bod 4.5). Každý pacient, u něhož se objeví horečka, kašel, dyspnoe nebo jiné respirační příznaky, se musí podrobit rentgenovému vyšetření hrudníku. Pokud se na rentgenovém snímku prokáží plicní infiltráty nebo pokud existují známky zhoršení plicní funkce, musí být pacient pečlivě sledován a léčba interferonem alfa v případě potřeby přerušena. Tyto problémy se při léčbě interferonem alfa vyskytují častěji u pacientů s chronickou hepatitidou C, ale byly popsány také u onkologických pacientů léčených interferonem alfa. Okamžité přerušení podávání interferonu alfa a léčba kortikosteroidy vede obvykle k ústupu plicních nežádoucích účinků.

Vzácně byly hlášeny po terapii interferony alfa nežádoucí účinky týkající se zraku (viz bod 4.8), včetně krvácení do sítnice, skvrn v podobě chomáčků vaty a obstrukce retinální tepny či žíly. Všichni pacienti by měli mít provedeno základní vyšetření zraku. U každého pacienta, který si stěžuje na změny ostrosti vidění nebo zorného pole, nebo uvádí během léčby přípravkem Viraferon jakékoli jiné oftalmologické symptomy, musí být provedeno okamžitě komplexní oční vyšetření. Pravidelná vyšetření zraku během terapie přípravkem Viraferon se doporučují zejména u pacientů s chorobami, které by mohly mít souvislost s poruchami sítnice, jako např. diabetes mellitus nebo hypertenze. Mělo by být zváženo přerušení podávání přípravku Viraferon u těch pacientů, u nichž se nově objeví nebo zhorší poruchy zraku.

U některých pacientů léčených vyššími dávkami, obvykle pak u pacientů ve vyšším věku, byla pozorována významnější otupělost a kóma, včetně případů encefalopatie. Třebaže většinou jde o účinky reverzibilní, u některých pacientů trvá úprava až tři týdny. Velmi vzácně se při léčbě velmi vysokými dávkami přípravku Viraferon objevily záchvaty.

Pokud je podávání přípravku Viraferon nutné u dospělých pacientů s anamnézou městnavé srdeční nedostatečnosti, infarktu myokardu a/nebo s dříve prodělanými nebo současnými poruchami srdečního rytmu, musí být tito pacienti během léčby pečlivě sledováni. U nemocných s preexistujícími srdečními problémy a/nebo s nádorovými chorobami v pokročilém stadiu je třeba před zahájením léčby a v jejím průběhu provádět elektrokardiografické vyšetření. Srdeční arytmie (především supraventrikulární) obvykle dobře reagují na konvenční léčbu, u některých pacientů si však mohou vyžádat přerušení podávání přípravku Viraferon. Nejsou k dispozici žádné informace u dětí a mladistvých se srdečním onemocněním v anamnéze.

Byla pozorována hypertriglyceridémie a zhoršení hypertriglyceridémie, někdy závažné. Proto se doporučuje monitorovat hladiny lipidů.

Vzhledem ke zprávám, že interferon alfa exacerbuje preexistující psoriázu a sarkoidózu, podávání přípravku Viraferon u pacientů s psoriázou nebo sarkoidózou se doporučuje pouze tehdy, převyšuje-li potenciální prospěch potenciální riziko.

Předběžné údaje ukazují, že léčba interferonem alfa může mít souvislost se zvýšeným počtem odmítnutí ledvinního štěpu. Bylo také hlášeno odmítnutí jaterního štěpu.

V průběhu léčby alfa-interferony byla pozorována tvorba autoprotilátek a rozvoj autoimunitních onemocnění. Zvýšené riziko je u pacientů, kteří jsou k rozvoji autoimunitních onemocnění predisponováni. Pacienti se známkami nebo symptomy srovnatelnými s autoimunitními onemocněními by měli být pečlivě posouzeni a prospěch-riziko pokračování léčby interferonem by mělo být přehodnoceno (viz také bod 4.4 Chronická hepatitis C, Monoterapie (abnormální funkce štítné žlázy) a bod 4.8).

Mezi pacienty s chronickou hepatitidou C léčenými interferonem byly hlášeny případy Vogtova-Koyanagiho-Haradova (VKH) syndromu. Jedná se o granulomatózní zánětlivé onemocnění postihující oči, sluchový aparát, mozkomíšní pleny a kůži. Při podezření na VKH syndrom by se měla antivirová léčba vysadit a zvážit terapie kortikosteroidy (viz bod 4.8).

Léčbu přípravkem Viraferon přerušte u těch pacientů s chronickou hepatitidou, u nichž dojde k prodloužení koagulačních parametrů, neboť to může být známka jaterní dekompenzace.

U pacientů, kteří pravidelně/opakovaně dostávají lidský plazmatický albumin, by mělo být zváženo vhodné očkování (hepatitis A a B).

Standardní opatření k prevenci infekcí pocházejících z používání léčivých přípravků připravených z lidské krve nebo plazmy zahrnují výběr dárců, vyšetřování individuální darované krve a směsí plazmy (plasma pools) na specifické markery infekce a zařazení efektivních výrobních stupňů pro inaktivaci/odstranění virů. Přesto nelze zcela vyloučit možnost přenosu původců infekce v případě, že jsou podávány léčivé přípravky připravené z lidské krve nebo plazmy. To platí též pro neznámé nebo objevené viry a ostatní patogeny.

Nebyl hlášen přenos viru albuminem vyrobeným stanovenými postupy podle specifikací Evropského lékopisu.

Velmi se doporučuje vždy zaznamenat, když je Viraferon podán pacientovi, název a číslo šarže přípravku, aby se zachovala souvislost mezi pacientem a šarží přípravku.

Chronická hepatitis C:

Kombinovaná léčba s ribavirinem: Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

Všichni sledovaní pacienti s chronickou hepatitidou C podstoupili před zavedením léčby jaterní biopsii, ale v některých případech (tj. pacienti s genotypem 2 a 3) může léčba probíhat bez histologického ověření. Běžné léčebné postupy by se měly konzultovat, zda je jaterní biopsie potřebná před zahájením léčby.

Monoterapie: Ojedíněle se u dospělých pacientů léčených přípravkem Viraferon pro chronickou hepatitidu C projeví poruchy funkce štítné žlázy (hypo- nebo hypertyreoidismus). V klinických studiích s podáváním přípravku Viraferon se tyto poruchy vyvinuly celkem u 2,8 % pacientů. Poruchy bylo možno zvládnout konvenční léčbou. Mechanismus, jímž přípravek Viraferon ovlivňuje funkce štítné žlázy, není znám. Před zahájením léčby chronické hepatitidy C přípravkem Viraferon je třeba zhodnotit hladiny tyreostimulačního hormonu (TSH). Jakékoliv eventuální zjištěné poruchy funkce štítné žlázy je nutno léčit konvenčními prostředky. Podávání přípravku Viraferon lze zahájit, je-li možné touto medikací udržet hladiny TSH v normálním rozmezí. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem Viraferon projeví příznaky svědčící o narušené funkci štítné žlázy, vyšetřete hladiny TSH. V podávání přípravku lze pokračovat pouze tehdy, je-li možné pomocí léčby udržet hladiny TSH v normálním rozmezí. Samotné přerušení léčby přípravkem Viraferon k obnovení narušené funkce štítné žlázy nevede (viz také Děti a mladiství, Monitorování štítné žlázy).

Doplňkové monitorování specifické pro děti a mladistvé

Monitorování štítné žlázy: Přibližně u 12 % dětí léčených přípravkem Viraferon došlo ke zvýšení TSH. U dalších 4 % nastal přechodný pokles pod dolní limit normálu. Před začátkem léčby přípravkem Viraferon musí být zhodnoceny hladiny TSH a jakékoli v této době zjištěné abnormality štítné žlázy musí být léčeny konvenční léčbou. Léčba přípravkem Viraferon může být zahájena, pokud lze hladiny TSH udržovat v normálním rozmezí medikací. Při léčbě interferonem alfa-2b a ribavirinem byla pozorována dysfunkce štítné žlázy. Jestliže jsou zjištěny abnormality štítné žlázy, měl by se u pacienta vyhodnotit stav štítné žlázy a adekvátně klinicky léčit. Pro zjištění dysfunkce štítné žlázy by děti a mladiství pacienti měli být monitorováni každé 3 měsíce (např. TSH).

Růst a vývoj: Během jednoho roku léčby bylo zaznamenáno zpomalení lineárního růstu (průměrný pokles v percentilech o 9 %) a pokles rychlosti přírůstku tělesné hmotnosti (průměrný pokles v percentilech o 13 %). Během 6 měsíců sledování po ukončení léčby došlo většinou k úpravě těchto změn. Nicméně na základě prozatímních výsledků pokračující dlouhodobé studie bylo u 12 (14 %) z 84 dětí zjištěno zpomalení rychlosti růstu v percentilech > 15, z toho u 5 (6 %) dětí bylo zpomalení v percentilech > 30, přestože byly bez léčby více než 1 rok. Kromě toho se v rámci preklinických výsledků studia toxicity u mláďat prokázalo mírné a na dávce závislé zpomalení celkového růstu novorozeneckých potkanů, jimž byl podáván ribavirin (viz bod 5.3). Před zahájením léčby by se tedy měl u malých dětí stanovit podíl rizika a přínosu kombinovaného použití interferonu alfa-2b s ribavirinem. Lékařům se doporučuje monitorovat růst dětí užívajících ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b. Nejsou žádné údaje o dlouhodobých účincích na růst a vývoj a na sexuální dospívání.

HCV/HIV koinfekce: U pacientů současně infikovaných HIV, kteří dostávají souběžně vysoce aktivní anti-retrovirovou léčbu (HAART) může vzrůstat riziko vývoje acidózy z nahromadění kyseliny mléčné. Opatrnosti je třeba v případě přidání přípravku Viraferon a ribavirinu k HAART terapii (viz SPC ribavirinu). U pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku Viraferon s ribavirinem a zidovudinem by mohlo být zvýšeno riziko rozvoje anémie.

U pacientů s pokročilou cirhózou, infikovaných současně HCV a HIV, kteří dostávají HAART terapii, může vzrůstat riziko jaterní dekompenzace a smrti. Přidáním léčby alfa interferony samotnými nebo v kombinaci s ribavirinem se může toto riziko u těchto pacientů zvýšit.

Onemocnění zubů a periodontu: U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku Viraferon s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku Viraferon s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznice ústní dutiny. Pacienti by si měli důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se tato reakce objeví, je vhodné doporučit důkladně si poté vypláchnout ústa.

Laboratorní vyšetření:

Před zahájením systémové léčby přípravkem Viraferon a pravidelně i v jejím průběhu je třeba u všech pacientů provádět standardní hematologická vyšetření a biochemická vyšetření krve (kompletní i diferenciální krevní obraz, počet trombocytů, elektrolyty, jaterní enzymy, sérové bílkoviny, sérový bilirubin a kreatinin).

V průběhu léčby hepatitidy B a C se doporučuje provádět vyšetření v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týdnu a poté každý druhý měsíc. Pokud se hodnoty ALT v průběhu podávání přípravku Viraferon zvýší na dvojnásobek výchozí hodnoty nebo více, lze s léčbou pokračovat pouze tehdy, neobjeví-li se známky a příznaky jaterního selhání. Při zvýšené hladině ALT je nutno provádět jaterní funkční testy: ALT, protrombinový čas, alkalická fosfatáza, albumin a bilirubin je třeba vyšetřovat ve dvoutýdenních intervalech.

Účinky na fertilitu: Interferon může poškodit fertilitu (viz body 4.6 a 5.3).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Narkotika, hypnotika a sedativa musejí být podávána s velkou opatrností, pokud jsou užívána současně s přípravkem Viraferon.

Interakce přípravku Viraferon s dalšími léky nebyly dosud zcela zhodnoceny. Doporučuje se zvýšená opatrnost při podávání přípravku Viraferon současně s jinými potenciálně myelosupresivními látkami.

Interferony mohou ovlivňovat oxidativní metabolické procesy. To je třeba vzít v úvahu v případech, kde je Viraferon podáván zároveň s léky metabolizovanými právě tímto mechanismem, jako jsou xantinové deriváty theofylinu nebo aminofylinu. V průběhu současného podávání přípravku s xantinovými přípravky je nutno monitorovat hladiny theofylinu v séru a v případě potřeby upravit dávkování.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně přípravku Viraferon, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, které byly někdy fatální. Etiologie zatím nebyla objasněna. Tyto symptomy se vyskytovaly častěji, když současně s interferonem alfa byl podáván čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto (viz bod 4.4).

(Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.)

4.6 Těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby účinnou antikoncepci. Viraferon musí být s opatrností podáván mužům ve fertilním věku. U žen léčených lidským leukocytárním interferonem byl hlášen pokles koncentrace estradiolu a progesteronu v séru.

Adekvátní údaje o podávání interferonu alfa-2b těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Viraferon by se měl používat v těhotenství pouze tehdy, jestliže potenciální prospěch ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Není dosud známo, zda je kterákoli ze složek přípravku vylučována do mateřského mléka. Kojení by se mělo před začátkem léčby přerušit, vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům u kojených dětí.

Kombinovaná léčba s ribavirinem: Ribavirin podávaný v průběhu těhotenství působí závažné vrozené vady. Léčba ribavirinem je kontraindikována u těhotných žen. U pacientek nebo u partnerek mužských pacientů, kteří užívají Viraferon v kombinaci s ribavirinem, je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění. Ženy ve fertilním věku i jejich partneři musí během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Mužští pacienti i jejich partnerky musí během léčby a 7 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci (viz SPC ribavirinu).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je třeba upozornit, že v průběhu léčby přípravkem Viraferon se může objevit zvýšená únava, ospalost či zmatenost, a proto je doporučeno vyvarovat se řízení dopravních prostředků nebo obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Pokud je přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si nežádoucí účinky ribavirinu v SPC ribavirinu.

V klinických studiích, prováděných v rozsáhlém spektru indikací a širokém spektru dávek (od 6 MIU/m²/týden u trichocelulární leukémie po 100 MIU/m²/týden u melanomu), patřily k nejčastěji uváděným nežádoucím účinkům horečka, únava, bolesti hlavy a myalgie. Horečka a únava často vymizely během 72 hodin po přerušení nebo vysazení léčby.

V klinických studiích prováděných u pacientů s hepatitidou C byli pacienti léčeni přípravkem Viraferon samotným nebo v kombinaci s ribavirinem po dobu jednoho roku. Všichni pacienti v těchto studiích dostávali 3 MIU přípravku Viraferon třikrát týdně. V **Tabulce 1** je uvedena frekvence, s jakou pacienti hlásili nežádoucí účinky (ve vztahu k léčbě) v klinických studiích u dosud neléčených pacientů, kteří byli léčeni jeden rok. Závažnost byla vesměs mírná nebo středně závažná. Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 1** jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení a z období po uvedení přípravku na trh. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); vzácně ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); velmi vzácně ($< 1/10\,000$); není známo. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky přípravku Viraferon samotného nebo v kombinaci s ribavirinem hlášené v průběhu klinických hodnocení nebo po uvedení přípravku na trh	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a zamoření Velmi časté: Časté: Vzácně:	Faryngitida*, virová infekce* Bronchitida, sinusitida, herpes simplex (rezistence), rinitida Pneumonie [§]
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Leukopenie Trombocytopenie, lymfadenopatie, lymfopenie Aplastická anémie Čistá aplazie červených krvinek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombocytopenická purpura
Poruchy imunitního systému[§] Velmi vzácně: Není známo:	Sarkoidóza, exacerbace sarkoidózy Systémový lupus erythematosus, vaskulitida, revmatoidní artritida (nová nebo zhoršená), Vogtův-Koyanagiho- Haradův syndrom, akutní reakce přecitlivělosti včetně kopřivky, angioedému, zúžení průdušek, anafylaxe [§]
Endokrinní poruchy Časté: Velmi vzácně:	Hypotyreóza [§] , hypertyreóza [§] Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Anorexie Hypokalcemie, dehydratace, hyperurikemie, žízeň Hyperglykemie, hypertriacylglycerolemie [§] , zvýšená chuť k jídlu

Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté: Vzácně: Velmi vzácně: Není známo:	Deprese, nespavost, úzkost, emoční labilita*, agitace, nervozita Zmatenost, poruchy spánku, snížení libida Myšlenky na sebevraždu Sebevražda, pokusy o sebevraždu, agresivní chování (někdy namířené vůči jiným), psychózy včetně halucinací Změna mentálního stavu [§]
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Závrať, bolest hlavy, porucha soustředění, suchost v ústech Třes, parestézie, hypestézie, migréna, zrudnutí, spavost, porucha chuti Krvácení do mozku, mozková ischemie, záchvaty křečí, porucha vědomí, encefalopatie, neuropatie, polyneuropatie Mononeuropatie, koma [§]
Poruchy oka Velmi časté: Časté: Vzácně:	Rozmazané vidění Konjunktivitida, porucha vidění, porucha slzné žlázy, bolest oka Krvácení do sítnice [§] , retinopatie (včetně makulárního edému), ucpání retinální tepny nebo žíly [§] , neuritida optiku, edém papily, ztráta zrakové ostrosti nebo výpadky zrakového pole, vřetové skvrny [§]
Poruchy ucha a labyrintu Časté: Velmi vzácně:	Závrať, tinnitus Ztráta sluchu, porucha sluchu
Srdeční poruchy Časté: Vzácně: Velmi vzácně: Není známo:	Bušení srdce, tachykardie Kardiomyopatie Infarkt myokardu, srdeční ischemie Arytmie
Cévní poruchy Časté: Velmi vzácně	Hypertenze Periferní ischemie, hypotenze [§]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Dušnost*, kašel* Epistaxe, respirační porucha, nosní kongesce, rýma, suchý kašel Plicní infiltráty [§] , pneumonitida [§]
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Nevolnost/zvracení, bolest břicha, průjem, stomatitida, dyspepsie Ulcerózní stomatitida, bolest v pravém podžebří, glositida, gingivitida, zácpa, řídká stolice Pankreatitida, ischemická kolitida, ulcerózní kolitida, krvácení z dásní Blíže nespecifikovaná periodontální porucha, blíže nespecifikovaná zubní porucha [§]
Poruchy jater a žlučových cest Časté: Velmi vzácně:	Hepatomegalie Hepatotoxicita (včetně fatální)
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté:	Alopecie, svědění*, suchost kůže*, vyrážka*, zvýšené pocení Psoriáza (nová nebo zhoršená) [§] , makulopapulózní vyrážka, erytematózní vyrážka, ekzém, erytém, porucha kůže

Velmi vzácně:	Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, multiformní erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Myalgie, artralgie, muskuloskeletální bolest Artritida Rabdomyolýza, myositida, křeče v lýtkách, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest Časté: Velmi vzácně:	Časté močení Selhání ledvin, renální insuficience, nefrotický syndrom
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	Amenorea, bolest prsů, dysmenorea, menoragie, porucha menstruace, vaginální potíže
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu*, únava, mrazení, horečka [§] , chřipkové příznaky [§] , slabost, podrážděnost, bolest na hrudníku, malátnost Bolest v místě vpichu Nekróza v místě vpichu, otok obličeje
Vícenásobná vyšetření Velmi časté:	Pokles tělesné hmotnosti

* Tyto příhody se vyskytovaly často pouze po přípravku Viraferon samotném

§ Viz bod 4.4

Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny též s přípravkem Viraferon samotným.

Výskyt kardiovaskulárních nežádoucích účinků, zejména arytmií, koreloval převážně s již dříve přítomným kardiovaskulárním onemocněním a s předchozí léčbou kardiotoxickými léky (viz bod 4.4). U nemocných bez předchozího manifestního srdečního onemocnění byla vzácně hlášena přechodná reverzibilní kardiomyopatie, která může být po přerušení léčby interferonem alfa reverzibilní (viz bod 4.4).

U alfa interferonů bylo hlášeno široké spektrum autoimunitních a imunitou způsobených poruch, včetně poruch funkce štítné žlázy, systémového lupus erythematoses, revmatoidní artritidy (nové nebo zhoršené), idiopatické a trombotické trombocytopenické purpury, vaskulitidy, neuropatií včetně mononeuropatií (viz také bod 4.4).

Ke klinicky významným abnormálním laboratorním hodnotám, které se objevují nejčastěji při podávání přípravku v dávkách vyšších než 10 milionů IU denně, patří pokles počtu granulocytů a leukocytů, pokles koncentrace hemoglobinu a počtu trombocytů; vzestup alkalické fosfatázy, LDH, sérových koncentrací kreatininu a dusíku močoviny v séru. Vzestup ALT/AST (SGPT/SGOT) v séru byl zaznamenán jako abnormalita u některých pacientů léčených pro jiné poruchy než pro hepatitidu a rovněž u nemocných s chronickou hepatitidou B, u kterých koreloval s clearancí virových DNAp.

Bezpečnost s ohledem na původce přenosu, viz bod 4.4.

Dětsí pacienti

Děti a mladiství – Chronická hepatitis C

V klinické studii provedené u 118 dětí nebo mladistvých ve věku od 3 do 16 let přerušilo 6 % pacientů léčbu pro nežádoucí účinky. Obecně byl profil nežádoucích účinků u limitované pediatrické populace podobný profilu pozorovanému u dospělých, ačkoliv během léčby bylo pozorováno pediatrické specifikum ohledně inhibice růstu, projevující se snížením výšky (průměrné zpomalení rychlosti růstu v percentilech 9 %) a hmotnosti (průměrný pokles v percentilech 13 %) v percentilech (viz bod 4.4). Kromě toho, byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné

myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % vs. 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů, se i u dětí a mladistvých vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost) (viz bod 4.4). Navíc se u dětí a mladistvých vyskytly častěji než u dospělých pacientů komplikace v místě vpichu, horečka, anorexie, zvracení a emoční labilita. Modifikace dávky byla požadována u 30 % pacientů, nejčastěji kvůli anémii a neutropenii.

Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 2** jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení u dětí. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky hlášené velmi často a často v klinických hodnoceních u dětí Velmi časté ($\geq 1/10$) - Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a zamoření Velmi časté: Časté:	Virová infekce, faryngitida Mykotická infekce, bakteriální infekce, plicní infekce, zánět středního ucha, zubní absces, herpes simplex, infekce močových cest, vaginitida, gastroenteritida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nespecifikované)
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté:	Anémie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopatie
Endokrinní poruchy Velmi časté: Časté:	Hypotyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilismus
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté:	Anorexie Hypertriacylglycerolemie [§] , hyperurikemie, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté:	Deprese, emoční labilita, nespavost Sebevražedné myšlenky, agresivní reakce, zmatenost, porucha chování, agitace, náměšičnost, úzkost, nervozita, porucha spánku, abnormální sny, apatie
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté:	Bolest hlavy, závrat' Hyperkinezie, třes, dysfonie, parestezie, hypestezie, hyperestezie, porucha soustředění, somnolence
Poruchy oka Časté:	Konjunktivitida, bolest oka, abnormální vidění, porucha slzné žlázy
Cévní poruchy Časté:	Raynaudův fenomén, zrudnutí, bledost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté:	Dušnost, zrychlené dýchání, epistaxe, kašel, nosní kongesce, podráždění nosu, rýma, kýchání
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté:	Průjem, zvracení, nevolnost, bolest břicha Ulcerace v ústech, ulcerózní stomatitida, stomatitida, bolest v pravém podžebří, dyspepsie, glositida, gastroezofageální reflux, rektální porucha, gastrointestinální porucha, zácpa, řídká stolice, bolest zubu, zubní potíže
Poruchy jater a žlučových cest	

Časté:	Abnormální funkce jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté:	Alopecie, vyrážka Fotosenzitivní reakce, makulopapulární exantém, ekzém, akné, porucha kůže, porucha nehtu, odbarvení kůže, svědění, suchost kůže, erytém, modřina, zvýšené pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté:	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest
Poruchy ledvin a močových cest Časté:	Enuréza, porucha močení, inkontinence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	<u>Ženské pohlaví</u> : amenorea, menorrhagie, porucha menstruace, vaginální porucha <u>Mužské pohlaví</u> : bolest varlat
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Velmi časté: Časté:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu, únava, mrazení, horečka [§] , příznaky podobné chřipce [§] , malátnost, podrážděnost Bolest na hrudníku, slabost, otok, bolest v místě vpichu
Vícenásobná vyšetření Velmi časté:	Snížení rychlosti růstu (nižší tělesná výška a/nebo hmotnost v daném věku) [§]
Poranění a otravy Časté:	Lacerace kůže

[§] Viz bod 4.4

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování, který by vedl k akutním klinickým projevům. Nicméně, stejně jako u kterékoli jiné farmakologicky aktivní látky, je indikována symptomatická léčba s častým monitorováním vitálních funkcí a pečlivým sledováním pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, cytokiny a imunomodulátory, interferony, interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Viraferon je sterilní, stabilní forma vysoce čištěného interferonu alfa-2b, vyráběného technologií rekombinantní DNA. Rekombinantní interferon alfa-2b je ve vodě rozpustná bílkovina s molekulovou hmotností přibližně 19 300 daltonů. Získává se z klonu bakterie E. coli, do něhož je zaveden genetickým inženýrstvím vyprodukovaný plasmidový hybrid obsahující gen interferonu alfa-2b z lidských leukocytů.

Aktivita přípravku Viraferon se vyjadřuje v IU, přičemž 1 mg rekombinantního interferonu alfa-2b odpovídá $2,6 \times 10^8$ IU. Hodnota mezinárodní jednotky je odvozena ze srovnání aktivity rekombinantního interferonu alfa-2b a aktivity mezinárodního referenčního lidského leukocytárního interferonu, schváleného Světovou zdravotnickou organizací.

Interferony tvoří rodinu proteinů o malé molekule, s molekulovou hmotností v rozmezí 15 000 - 21 000 daltonů. K jejich produkci a sekreci v buňkách dochází v reakci na virové infekce či působení různých syntetických i biologických induktorů. Dosud byly identifikovány tři hlavní třídy interferonů: alfa, beta a gama. Ani tyto tři hlavní třídy však nejsou vnitřně homogenní a zahrnují několik různých

molekulárních typů interferonu. Dosud bylo identifikováno více než 14 geneticky odlišných lidských interferonů alfa. Přípravek Viraferon je v této klasifikaci označován jako rekombinantní interferon alfa-2b.

Interferony působí na buňky prostřednictvím své vazby na specifické membránové receptory na buněčném povrchu. Lidské interferonové receptory, izolované z lidských lymfoblastů (Daudi), jsou vysoce asymetrické proteiny. Vyznačují se selektivitou vůči lidským, avšak nikoli vůči myším interferonům, což svědčí pro jejich druhovou specifitu. Studie prováděné s ostatními interferony tuto druhovou specifitu potvrdily. Nicméně některé druhy opic, např. *Macaca rhesus*, se ukázaly vůči farmakodynamické stimulaci při expozici lidským interferonům typu 1 jako citlivé.

Z výsledků řady dosud provedených studií vyplývá, že po vazbě na příslušné membránové receptory zahajuje interferon složitou sekvenci intracelulárních dějů, k nimž patří i indukce specifických enzymů. Předpokládá se, že tento proces minimálně zčásti zodpovídá za nejrozumnější buněčné reakce na interferon, a to včetně inhibice replikace viru ve virem infikovaných buňkách, suprese buněčné proliferace, jakož i takových imunomodulačních aktivit, jako je zvýšení fagocytární aktivity makrofágů a zvýšení specifických cytotoxických účinků lymfocytů vůči cílovým buňkám. Předpokládá se, že na pozitivních terapeutických účincích interferonu se podílí minimálně část, nebo spíše celý komplex těchto aktivit.

Rekombinantní interferon alfa-2b prokázal ve studiích na zvířecích i lidských buněčných kulturách, jakož i u lidských nádorových xenotransplantátů přenesených na zvířata, antiproliferativní působení. *In vitro* byla prokázána jeho významná imunomodulační aktivita.

Rekombinantní interferon alfa-2b má dále schopnost inhibovat replikaci virů *in vitro* i *in vivo*. I když přesný mechanismus protivirového působení rekombinantního interferonu alfa-2b zůstává zatím neznámý, je zřejmé, že ovlivňuje metabolismus hostitelské buňky. Tento účinek inhibuje replikaci viru, a pokud přece jen k replikaci dojde, znemožňuje nově vytvořeným virionům opustit buňku.

Chronická hepatitis B:

Současné klinické zkušenosti u pacientů, kteří byli léčeni interferonem alfa-2b 4 až 6 měsíců ukazují, že léčba může způsobit clearanci sérových HBV-DNA. Bylo pozorováno zlepšení histologického nálezu jater. U dospělých pacientů se ztrátou HbeAg a HBV-DNA se významně snížila nemocnost a mortalita.

Interferon alfa-2b (6 MIU/m² třikrát týdně po 6 měsíců) byl podáván dětem s chronickou aktivní hepatitidou B. Vzhledem k metodické chybě nebylo možné prokázat účinnost. Navíc u dětí léčených interferonem alfa-2b byla zjištěna snížená rychlost růstu a u některých případů byla pozorována deprese.

Chronická hepatitis C:

U dospělých pacientů, kteří dostávají interferon v kombinaci s ribavirinem, je dosažená četnost setrvalé odpovědi 47 %. Lepší účinnost byla prokázána u kombinace pegylovaného interferonu s ribavirinem (četnost setrvalé odpovědi 61 % dosažená ve studii prováděné u dosud neléčených pacientů s dávkou ribavirinu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Dospělí pacienti: Viraferon samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem byl studován ve 4 randomizovaných klinických studiích fáze III, které zahrnovaly 2 552 pacientů s chronickou hepatitidou C, dosud neléčených interferonem. Ve studiích byla srovnána účinnost přípravku Viraferon samotného, nebo v kombinaci s ribavirinem. Účinnost byla definována jako udržení virologické odpovědi po dobu 6-ti měsíců po ukončení léčby. Pacienti vhodní pro zařazení do těchto studií měli chronickou hepatitidu C, potvrzenou pozitivním stanovením HCV-RNA reakce polymerázového řetězce (PCR) (> 100 kopií/ml) a biopsií jater, odpovídající histologické diagnóze chronické hepatitidy, bez přítomnosti dalších příčin chronické hepatitidy, a abnormální ALT v séru.

Viraferon byl podáván v dávce 3 MIU třikrát týdně jako monoterapie nebo v kombinaci s ribavirinem. Většina pacientů v těchto klinických studiích byla léčena po dobu jednoho roku. Všichni pacienti byli

sledování po dobu 6 měsíců po ukončení léčby pro stanovení setrvalé virologické odpovědi. Poměry setrvalých virologických odpovědí u skupin léčených přípravkem Viraferon samotným nebo v kombinaci s ribavirinem (ze dvou studií) jsou uvedeny v **Tabulce 3**.

Podáváním přípravku Viraferon v kombinaci s ribavirinem u dosud neléčených pacientů s chronickou hepatitidou C vzrostla účinnost přípravku Viraferon nejméně dvakrát. HCV genotyp a bazální hladina virové zátěže jsou prognostické faktory, o nichž je známo, že ovlivňují stupeň odpovědi. Zvýšená četnost odpovědi při kombinaci přípravku Viraferon + ribavirin ve srovnání s přípravkem Viraferon samotným, se udržovala u všech podskupin. Relativní prospěch kombinované terapie přípravkem Viraferon + ribavirin je zvláště signifikantní u těžce léčitelných podskupin pacientů (genotyp 1 a vysoká virová zátěž) (**Tabulka 3**).

Četnost odpovědí v těchto skupinách vzrůstala s ochotou dodržovat léčbu. Nehledě na genotyp, ti pacienti, kteří dostávali přípravek Viraferon v kombinaci s ribavirinem a dodržovali ≥ 80 % svoji léčbu, měli vyšší setrvalou odpověď 6 měsíců po roční léčbě než ti pacienti, kteří dodržovali < 80 % svoji léčbu (56 % vs. 32 % ve studii C/I 98-580).

Tabulka 3 Četnost trvalé virologické odpovědi s přípravkem Viraferon + ribavirin (jeden rok léčby) podle genotypů a virové zátěže			
HCV genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Všechny genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miliony kopií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miliony kopií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU třikrát týdně)

I/R Viraferon (3 MIU třikrát týdně) + ribavirin (1 000/1 200 mg/den)

Pacienti s koinfekcí HCV/HIV

Byly provedeny dvě studie u pacientů současně infikovaných HIV a HCV. V obou studiích měli pacienti, kteří dostávali Viraferon plus ribavirin, celkově nižší pravděpodobnost odpovědi na léčbu než pacienti, kteří dostávali pegylovaný interferon alfa-2b s ribavirinem. Odpověď na léčbu v obou těchto studiích je uvedena v **Tabulce 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) byla randomizovaná, multicentrická studie, do které bylo zařazeno 412 dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří dosud nebyli léčeni a kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupiny, ve které buď užívali pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 μ g/kg/týden) plus ribavirin (800 mg/den), nebo Viraferon (3 MIU 3krát týdně) plus ribavirin (800 mg/den) po dobu 48 týdnů s následnou fází sledování po dobu 6 měsíců. Studie 2 (P02080) byla randomizovaná studie prováděná na jednom centru a bylo do ní zařazeno 95 dosud neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupiny, ve které užívali buď pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 μ g/týden podle tělesné hmotnosti) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti), nebo Viraferon (3 MIU třikrát týdně) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti). Délka léčby byla 48 týdnů s fází sledování trvající 6 měsíců kromě infikovaných

pacientů s genotypy 2 nebo 3 a virovou zátěží < 800 000 IU/ml (Amplicor), kteří byli léčeni po dobu 24 týdnů s 6měsíční fází sledování.

Tabulka 4 Trvalá virologická odpověď podle genotypu po léčbě přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem versus pegylovaným interferonem alfa-2b v kombinaci s ribavirinem u pacientů se současnou infekcí HCV/HIV.						
	Studie 1¹			Studie 2²		
	pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ týden) + ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirin (800 mg)	p hodnota ^a	pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 ^c µg/týd en) + ribavirin (800- 1 200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirin (800- 1 200 mg) ^d	p hodnota ^b
Všechny	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miliónů mezinárodních jednotek; TIW = třikrát týdně.

a: p hodnota podle Cochran-Mantelova Haenszelova Chí kvadrát testu.

b: p hodnota podle chí kvadrát testu.

c: subjekty s tělesnou hmotností < 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 100 µg/týden a subjekty s tělesnou hmotností ≥ 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 150 µg/týden.

d: dávkování ribavirinu bylo 800 mg u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg, 1 000 mg u pacientů s tělesnou hmotností 60 - 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsem: Celkem 345 pacientů s relapsem po interferonu alfa bylo léčeno ve dvou klinických studiích s přípravkem Viraferon samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem. Přidání ribavirinu k přípravku Viraferon zvýšilo u těchto pacientů účinnost přípravku Viraferon používaného samostatně při léčbě hepatitidy C až 10 krát (48,5 % vs. 4,7 %). Toto zvýšení účinnosti zahrnovalo pokles sérového HCV (< 100 kopií/ml dle PCR), zlepšení zánětu jater a normalizace ALT a bylo setrvalé při vyšetření 6 měsíců po ukončení léčby.

Údaje o dlouhodobé účinnosti

1 071 pacientů, kteří podstoupili léčbu v předchozí studii s nepegylovaným interferonem alfa-2b nebo nepegylovaným interferonem alfa-2b/ribavirinem, bylo zařazeno do rozsáhlé studie ke stanovení délky trvání setrvalé virologické odpovědi a vyhodnocení významu pokračující virové negativity na klinické parametry. 462 pacientů dokončilo alespoň 5 let dlouhodobého následného sledování a během této studie nastal relaps pouze u 12 dlouhodobě reagujících pacientů z celkového počtu 492.

Odhad časového intervalu dle Kaplan-Meiera činil u pokračující setrvalé odpovědi delší než 5 let u všech pacientů 97 %, s intervalem spolehlivosti 95 % v úrovni [95 %, 99 %].

Důsledkem SVR po léčbě chronické HCV nepegylovaným interferonem alfa-2b (s ribavirinem nebo bez něj) je dlouhodobá eradikace viru, čímž se upraví infekce jater a dojde ke klinickému 'vyléčení' chronické HCV. Není však vyloučen výskyt jaterních příhod u pacientů s cirhózou (včetně karcinomu jater).

Klinické zkoušky u pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C:

Děti a mladiství od 3 do 16 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a měřitelnými hladinami HCV RNA (hodnoceno centrální laboratoří za použití výzkumného RT-PCR stanovení) byli zařazeni do dvou

multicentrických klinických studií a dostávali Viraferon 3 MIU/m² třikrát týdně a ribavirin 15 mg/kg/den po dobu jednoho roku, následováno 6 měsíci sledování po léčbě. Do studie bylo zahrnuto celkem 118 pacientů: 57 % bylo mužského pohlaví, 80 % byli běloši, 78 % genotyp 1, 64 % ≤ 12 let. Tato do sledování zahrnutá populace se skládala převážně z dětí s mírnou až středně závažnou hepatitidou C. Četnost trvalých virologických odpovědí byla podobná u dětí jako u dospělých. Vzhledem k nedostatku údajů u dětí se závažnou progresí nemoci a k potenciálu nežádoucích účinků, je nutné pečlivě zvážit poměr prospěchu/rizika kombinace ribavirinu s interferonem alfa-2b u této populace (viz body 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky studie jsou shrnuty v **Tabulce 5**.

Tabulka 5 Virologická odpověď u pediatrických pacientů bez předchozí léčby	
	Viraferon 3 mil.m.j./m² 3x týdně + ribavirin 15 mg/kg/den
Celková odpověď ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Počet (%) pacientů

1. Definována jako HCV - RNA pod hranici detekce s použitím RT-PCR stanovení na konci léčby a během dalšího sledování

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku Viraferon byla studována u zdravých dobrovolníků po podání jednotlivých dávek 5 milionů IU/m² a 10 milionů IU subkutánně, 5 milionů IU/m² intramuskulárně nebo jako 30 minut trvající intravenózní infúze. Průměrné sérové koncentrace interferonu po subkutánní a intramuskulární injekci byly srovnatelné. Maximálních sérových koncentrací se dosahuje za 3 až 12 hodin po nižší z uvedených dávek a za šest až osm hodin po vyšší z uvedených dávek. Eliminační poločas injekčně podaného interferonu činil přibližně dvě až tři, respektive šest až sedm hodin. Pod úroveň detekce poklesly sérové koncentrace za 16, respektive 24 hodin po podání. Při subkutánní i intramuskulární aplikaci se dosahovalo biologické dostupnosti vyšší než 100 %.

Po intravenózní aplikaci se dosahovalo maximálních sérových koncentrací interferonu (135 – 273 IU/ml) na konci infúze, poté byl jejich pokles poněkud rychlejší než po subkutánním nebo intramuskulárním podáním a pod úroveň detekce poklesly za čtyři hodiny po ukončení infúze. Eliminační poločas činil přibližně dvě hodiny.

Koncentrace interferonu v moči nebyly detekovatelné po žádném ze tří způsobů aplikace.

Děti a mladiství: Farmakokinetické vlastnosti přípravku Viraferon a ribavirinu tobolek podávaných ve více dávkách pediatrickým pacientům s chronickou hepatitidou C ve věku 5 až 16 let jsou shrnuty v **Tabulce 6**. Farmakokinetika přípravku Viraferon a ribavirinu (při zohlednění dávky) je podobná u dospělých i dětí nebo mladistvých.

Tabulka 6 Průměrné (% CV) farmakokinetické parametry pro Viraferon a tobolek ribavirinu podávané ve více dávkách dětem nebo mladistvým s chronickou hepatitidou C		
Parametr	Ribavirin 15 mg/kg/den jako 2 dílčí dávky (n = 17)	Viraferon 3 mil.m.j./m ² 3x týdně (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Vypočítaná clearance l/h/kg	0,27 (27)	Nehodnoceno

*AUC₁₂ (ng.h/ml) pro ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) pro Viraferon

Stanovení obsahu neutralizačního faktoru interferonu bylo provedeno ve vzorcích séra pacientů, kteří dostávali Viraferon v monitorovaných klinických studiích. Neutralizační faktory interferonu jsou protilátky, které neutralizují antivirovou aktivitu interferonu. Klinická incidence vývoje faktorů neutralizujících interferon u systémově léčených onkologických pacientů činí 2,9 %, u pacientů s chronickou hepatitidou pak 6,2 %. Detekovatelné titry byly téměř ve všech případech nízké a nebyly zpravidla spojeny s poklesem odpovědi ani s jakýmkoli projevem autoimunity. Rovněž u pacientů s hepatitidou byly titry natolik nízké, že nevedly k jakémukoli poklesu terapeutické odpovědi.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ačkoli interferony se považují za druhově specifické, byly prováděny studie toxicity u zvířat. Při aplikaci injekcí lidského rekombinantního interferonu alfa-2b po dobu až tří měsíců nebyly pozorovány žádné známky toxicity u myši, potkanů a králíků. Denní dávky 20×10^6 IU/kg/den opicím makaka jávského (*Macaca fascicularis*) po dobu 3 měsíců nezpůsobily prokazatelnou toxicitu. Toxicita u opic byla zjištěna po dávce 100×10^6 IU/kg/den, podávané po dobu 3 měsíců.

Ve studiích interferonu u primátů byly pozorovány abnormality menstruačního cyklu (viz bod 4.4).

Výsledky studií reprodukce u experimentálních zvířat ukazují, že u potkanů ani králíků nemělo podávání interferonu alfa-2b teratogenní účinky a neovlivňovalo negativně ani průběh březosti, vývoj plodu nebo reprodukční schopnosti potomků léčených potkanů. Bylo zjištěno, že interferon alfa-2b v dávkách 90 a 180 krát vyšších než doporučená intramuskulární nebo subkutánní dávka 2 miliony IU/m² působí abortivně u opic *Macaca mulatta* (makak rhesus). Potrat byl pozorován u všech dávkovacích skupin (7,5 milionů, 15 milionů a 30 milionů IU/kg) a byl statisticky signifikantní ve srovnání s kontrolou u středních a vysokých dávkových skupin (odpovídajících 90 a 180 krát vyšší dávce než doporučená intramuskulární a subkutánní dávka 2 miliony IU/m²). Je však známo, že vysoké dávky jiných forem interferonů alfa a beta vedou u opic makak rhesus k anovulaci a abortům; tyto účinky jsou závislé na velikosti dávky.

Ve studiích mutagenity prováděných s interferonem alfa-2b nebyly žádné nežádoucí účinky zjištěny.

Nebyly provedeny žádné studie sledující u mladých zvířat vliv léčby interferonem alfa-2b na růst, vývoj, sexuální dospívání a chování (viz bod 4.4 a SPC přípravku Rebetol, pokud je přípravek Viraferon podáván v kombinaci s ribavirinem).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glycin
Bezvodý hydrogenfosforečnan sodný
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Roztok lidského albuminu

Rozpouštědlo: voda na injekci

6.2 Inkompatibilita

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po rozpuštění: Je doporučeno okamžité použití. Chemická a fyzikální stabilita po rozpuštění byla však prokázána pro 24 hodin při 25°C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Pro účely přepravy a/nebo k usnadnění ambulantního použití může být nerozpuštěný přípravek před vlastním použitím uchováván při teplotě do 25°C po dobu až 4 týdnů během své doby použitelnosti. Pokud není rozpuštěn během uvedeného 4 týdenního období, nelze jej již znovu do chladničky uložit na nové skladovací období a musí být znehodnocen.

6.5 Druh obalu a velikost balení

24 mg prášku (odpovídá 1 MIU) v injekční lahvičce (sklo typ I), se zátkou (butylová pryž) v zaklapávací pertli (hliník) s bonnetem (polypropylen)

a 1 ml vody na injekci v ampuli (sklo typ I)

s 1 injekční stříkačkou, 2 injekčními jehlami a 1 čistícím tamponem.

Velikosti balení 1.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou lékovou formu a sílu.

Rozpuštění přípravku Viraferon, prášku pro přípravu injekčního roztoku, pro parenterální podání: Viraferon je dodáván jako prášek v síle 1 milion IU/ml pro jednorázové podání. Obsah injekční lahvičky musí být rozpuštěn s 1 ml vody na injekci. Po rozpuštění je roztok izotonický pro parenterální podání.

Pro zabránění mikrobiální kontaminaci by měla být používána během ředění správná bezpečnostní opatření (viz příbalová informace).

Pomocí sterilizované injekční stříkačky a injekční jehly injikujte 1 ml vody na injekci do injekční lahvičky s přípravkem Viraferon. Jemně třeptejte, aby se usnadnilo kompletní rozpuštění prášku. Příslušná dávka pak může být natažena sterilní injekční stříkačkou a injikována.

Podobně jako všechny ostatní přípravky pro parenterální aplikaci vizuálně zkontrolujte před podáním připravený roztok, zda neobsahuje žádné cizí částice nebo zabarvení. Rekonstituovaný roztok má být čirý a bezbarvý.

Podrobný návod pro subkutánní použití přípravku je uveden v příbalové informaci (viz „Jak si aplikovat injekci přípravku Viraferon“).

Všechny nepoužité přípravky musí být po odebrání dávky zlikvidovány.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/99/128/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. března 2000

Datum posledního prodloužení: 23. května 2005

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Viraferon 3 miliony IU/ml prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička prášku obsahuje 3 miliony IU interferonum alfa-2b produkovaného v *E.coli* rekombinantní DNA technologií.

Po rozpuštění, 1 ml obsahuje 3 miliony IU interferonum alfa-2b.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem

Bílý až smetanově zbarvený prášek.

Čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Chronická hepatitis B: Léčba dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B, u nichž byly zjištěny sérové markery replikace viru hepatitidy B (přítomnost HBV-DNA a HbeAg), zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) a histologicky prokázaný aktivní zánět jater a/nebo fibróza.

Chronická hepatitis C:

Dospělí pacienti:

Viraferon je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří mají zvýšené hodnoty transamináz bez jaterní dekompenzace a kteří jsou pozitivní na HCV-RNA nebo protilátky anti-HCV v séru (viz bod 4.4).

Nejlepší způsob použití přípravku Viraferon v této indikaci je v kombinaci s ribavirinem.

Děti a mladiství:

Viraferon je určen pro použití v kombinaci s ribavirinem k léčbě chronické hepatitidy C u dětí a mladistvých ve věku 3 let a starších, bez předchozí léčby, jaterní dekompenzace a s pozitivní sérovou hladinou HCV-RNA. Rozhodnutí pro zahájení léčby by se mělo učinit individuálně, případ od případu, přičemž by se měly vzít v úvahu známky progresu choroby, jako je zánět jater a fibróza, stejně jako prognostické faktory pro odpověď na léčbu, HCV genotyp a virová zátěž. Měl by se zvážit očekávaný přínos léčby v porovnání s bezpečnostními riziky pozorovanými u pediatrických pacientů v klinických studiích (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být započata lékařem, který má zkušenosti s postupem léčení nemoci.

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou lékovou formu a sílu.

Pokud se v průběhu léčby přípravkem Viraferon v jakékoli indikaci dostaví nežádoucí účinky, je třeba buď příslušným způsobem upravit dávkování nebo léčbu přechodně přerušit, dokud nežádoucí účinky opět nevymizí. Pokud se i při adekvátní úpravě dávkování rozvine intolerance nebo choroba

progreduje, je třeba podávání přípravku Viraferon přerušit. Při udržovací léčbě subkutánním podáním si podle uvážení lékaře může pacient aplikovat přípravek sám.

Chronická hepatitis B: Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí 5 – 10 milionů IU, podávaných subkutánně třikrát týdně (obden) po dobu 4 až 6 měsíců.

V případě výskytu hematologických poruch (leukocyty $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocyty $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$) by měla být podávaná dávka snížena o 50 %. Léčbu je nutno přerušit v případě vážné leukopenie ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vážné neutropenie ($< 750/\text{mm}^3$) nebo vážné trombocytopenie ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

U všech pacientů, pokud ani po 3 až 4 měsících léčby (maximální tolerovanou dávkou) nedojde ke zlepšení sérových koncentrací HBV-DNA, podávání přípravku Viraferon přerušte.

Chronická hepatitis C: Viraferon je podáván subkutánně v dávce 3 miliony IU třikrát týdně (obden) dospělým pacientům, buď jako monoterapie, nebo v kombinaci s ribavirinem.

Děti ve věku 3 let nebo starší a mladiství: Interferon alfa-2b 3 mil. IU/m² se podává subkutánně třikrát týdně (obden) v kombinaci s ribavirinem, tobolkami nebo perorálním roztokem, podávaným perorálně denně ve dvou dílčích dávkách s jídlem (ráno a večer).

(Viz SPC ribavirinu, tobolky, pro dávkování tobolek ribavirinu a návod na modifikaci dávky pro kombinovanou terapii. Pediatřičtí pacienti, kteří váží < 47 kg nebo nemohou polykat tobolky, viz SPC ribavirinu, perorální roztok.).

Pacienti s relapsem (dospělí pacienti):

Viraferon se podává v kombinaci s ribavirinem.

Na základě výsledků klinických studií, u kterých jsou k dispozici data po 6 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem po dobu 6 měsíců.

Dosud neléčení pacienti:

Dospělí: Účinnost přípravku Viraferon se zvyšuje, jestliže se podává v kombinaci s ribavirinem. Viraferon by měl být podáván samostatně hlavně v případě intolerance nebo kontraindikace ribavirinu.

Viraferon v kombinaci s ribavirinem:

Na základě výsledků klinických studií, které jsou k dispozici po 12 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem po dobu nejméně 6 měsíců.

V léčbě je třeba pokračovat dalších 6 měsíců (t.j. celkem 12 měsíců léčby) u těch pacientů, kteří vykazují negativní HCV-RNA v 6. měsíci léčby, virový genotyp 1 (stanovený ve vzorku před léčbou) a vysokou virovou zátěž před léčbou.

Při rozšíření léčby na 12 měsíců je nutno vzít v úvahu další negativní prognostické faktory (věk > 40 let, muži, pacienti s přemostující fibrózou).

Pacienti, kteří v průběhu klinických studií nevykazovali po 6 měsících léčby virologickou odpověď (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce), se nestali virologicky reagujícími osobami (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce 6 měsíců po ukončení léčby).

Viraferon samostatně:

Optimální trvání léčby samotným přípravkem Viraferon není ještě definitivně stanoveno, ale doporučuje se léčba o délce 12 až 18 měsíců.

U pacientů léčených samotným přípravkem Viraferon po dobu nejméně 3 až 4 měsíců se doporučuje stanovit stav HCV-RNA. Léčba by měla pokračovat u těch pacientů, kteří mají negativní HCV-RNA.

Děti a mladiství: Účinnost a bezpečnost přípravku Viraferon v kombinaci s ribavirinem nebyla u dětí a mladistvých s dříve neléčenou chronickou hepatitidou C studována.

Genotyp 1: Doporučená délka trvání léčby je jeden rok. Pacienti, u nichž se nedosáhne virologické odpovědi po 12 týdnech léčby, se jen velmi nepravděpodobně stanou trvale odpovídajícími na léčbu (negativní prediktivní hodnota 96 %). Virologická odpověď je definována jako absence detekovatelného množství HCV-RNA po 12 týdnech léčby. U těchto pacientů by měla být léčba přerušena.

Genotyp 2/3: Doporučená délka trvání léčby je 24 týdnů.

Virologické odpovědi po 1 roce léčby a 6 měsících dalšího sledování byly 36 % u genotypu 1 a 81 % u genotypů 2/3/4.

Viraferon se aplikuje pomocí skleněné injekční stříkačky pro jednorázové použití nebo injekční stříkačky z umělé hmoty pro jednorázové použití.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.
- Preexistující závažné srdeční onemocnění v anamnéze, např. nekontrolovaná městnavá srdeční nedostatečnost, nedávný infarkt myokardu, vážné arytmiické poruchy.
- Závažné poruchy funkce jater nebo ledvin, včetně těch, jež jsou způsobeny metastázami.
- Epilepsie a/nebo narušená funkce centrálního nervového systému (CNS) (viz bod 4.4).
- Chronická hepatitida s dekompenzovanou jaterní cirhózou.
- Chronická hepatitida u pacientů, léčených v současnosti či v nedávné minulosti imunosupresivou, s výjimkou stavů po ukončení krátkodobého podávání kortikosteroidů.
- Autoimunitní hepatitida; nebo autoimunitní onemocnění v anamnéze; příjemci transplantovaných orgánů léčení imunosupresivou.
- Preexistující onemocnění štítné žlázy, pokud je nelze upravit konvenční léčbou.

Děti a mladiství:

- Existující závažné psychiatrické onemocnění nebo závažné psychiatrické onemocnění v anamnéze, zejména těžké deprese, sebevražedné myšlenky nebo pokusy o sebevraždu.

Kombinovaná terapie s ribavirinem: Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pro všechny pacienty:

Účinky na psychiku a centrální nervový systém (CNS): U některých pacientů byly během léčby přípravkem Viraferon pozorovány závažné účinky na CNS, zejména deprese, sebevražedné myšlenky a pokusy, a to i po ukončení léčby, zejména během následného 6-ti měsíčního období sledování. U dětí a mladistvých léčených přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % oproti 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů se i u dětí a mladistvých vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost). U interferonů alfa byly pozorovány další účinky na CNS, včetně agresivního chování (někdy namířeného proti druhým), zmatenosti a změn duševního stavu. Pacienti by měli být pečlivě sledováni pro případné známky nebo příznaky psychiatrických onemocnění. Pokud se takové příznaky objeví, musí ošetřující lékař brát v úvahu potenciální závažnost těchto nežádoucích účinků a měl by zvážit nutnost jejich adekvátní léčby. Pokud psychiatrické symptomy přetrvávají nebo se zhoršují, nebo jsou zjištěny sebevražedné myšlenky, doporučuje se léčbu s přípravkem Viraferon přerušit a u pacienta pokračovat s odpovídající psychiatrickou léčbou.

Pacienti s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze:

Jestliže se u dospělých pacientů s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze usoudí, že je nezbytná léčba interferonem alfa-2b, měla by být zahájena pouze po zajištění odpovídajících individuálních diagnostických a terapeutických opatření k léčbě psychiatrického stavu. U dětí a mladistvých s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze je užívání interferonu alfa-2b kontraindikováno (viz bod 4.3).

Ojedinelé byly pozorovány akutní hypersenzitivní reakce na interferon alfa-2b (např. urtikarie, angioedém, zúžení průdušek, anafylaxe) při podávání přípravku Viraferon. Pokud se takové reakce objeví, přerušete podávání léku a zahajte vhodnou medikamentózní terapii. Přechodný exantém přerušení léčby nevyžaduje.

Středně závažné až těžké nežádoucí účinky si mohou vyžádat úpravu dávkování, nebo v některých případech ukončení léčby přípravkem Viraferon. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem Viraferon objeví porucha jaterní funkce, je třeba zahájit jeho pečlivé sledování, a pokud se známky a příznaky poškození dále rozvíjejí, je nutno léčbu přerušit.

V průběhu léčby a do dvou dnů po jejím ukončení se může dostavit hypotenze, která může vyžadovat podpurnou léčbu.

V průběhu léčby přípravkem Viraferon je nutné zajistit adekvátní hydrataci pacienta, neboť u některých nemocných se v důsledku deplece tekutin projevuje hypotenze. V některých případech může být nutné i dodat tekutiny.

Protože součástí chřipkového (flu-like) syndromu, jehož výskyt je při léčbě interferonem častý, je často i horečka, je nutno vyloučit ostatní možné příčiny perzistujících febrilních stavů.

Viraferon je nutno se zvýšenou opatrností podávat u oslabených nemocných, jako např. s chorobami plic (chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální) nebo s diabetem se sklonem ke ketoacidóze. Zvýšené pozornosti je třeba též u pacientů s poruchami krevní srážlivosti (např. tromboflebitidou nebo plicními emboliemi) nebo s těžkou myelosupresí.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně nemocných léčených přípravkem Viraferon, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, včetně fatálních případů. Etiologie zatím nebyla objasněna. Je však prokázáno, že tyto symptomy se objevují častěji v souvislosti s podáváním čínského přípravku rostlinného původu Shosaikoto, pokud je podáván současně s interferonem alfa (viz bod 4.5). Každý pacient, u něhož se objeví horečka, kašel, dyspnoe nebo jiné respirační příznaky, se musí podrobit rentgenovému vyšetření hrudníku. Pokud se na rentgenovém snímku prokáží plicní infiltráty nebo pokud existují známky zhoršení plicní funkce, musí být pacient pečlivě sledován a léčba interferonem alfa v případě potřeby přerušena. Tyto problémy se při léčbě interferonem alfa vyskytují častěji u pacientů s chronickou hepatitidou C, ale byly popsány také u onkologických pacientů léčených interferonem alfa. Okamžité přerušení podávání interferonu alfa a léčba kortikosteroidy vede obvykle k ústupu plicních nežádoucích účinků.

Vzácně byly hlášeny po terapii interferony alfa nežádoucí účinky týkající se zraku (viz bod 4.8), včetně krvácení do sítnice, skvrn v podobě chomáčků vaty a obstrukce retinální tepny či žíly. Všichni pacienti by měli mít provedeno základní vyšetření zraku. U každého pacienta, který si stěžuje na změny ostrosti vidění nebo zorného pole, nebo uvádí během léčby přípravkem Viraferon jakékoli jiné oftalmologické symptomy, musí být provedeno okamžitě komplexní oční vyšetření. Pravidelná vyšetření zraku během terapie přípravkem Viraferon se doporučují zejména u pacientů s chorobami, které by mohly mít souvislost s poruchami sítnice, jako např. diabetes mellitus nebo hypertenze. Mělo by být zváženo přerušení podávání přípravku Viraferon u těch pacientů, u nichž se nově objeví nebo zhorší poruchy zraku.

U některých pacientů léčených vyššími dávkami, obvykle pak u pacientů ve vyšším věku, byla pozorována významnější otupělost a kóma, včetně případů encefalopatie. Třebaže většinou jde o účinky reverzibilní, u některých pacientů trvá úprava až tři týdny. Velmi vzácně se při léčbě velmi vysokými dávkami přípravku Viraferon objevily záchvaty.

Pokud je podávání přípravku Viraferon nutné u dospělých pacientů s anamnézou městnavé srdeční nedostatečnosti, infarktu myokardu a/nebo s dříve prodělanými nebo současnými poruchami srdečního rytmu, musí být tito pacienti během léčby pečlivě sledováni. U nemocných s preexistujícími srdečními problémy a/nebo s nádorovými chorobami v pokročilém stadiu je třeba před zahájením léčby a v jejím průběhu provádět elektrokardiografické vyšetření. Srdeční arytmie (především supraventrikulární) obvykle dobře reagují na konvenční léčbu, u některých pacientů si však mohou vyžádat přerušení podávání přípravku Viraferon. Nejsou k dispozici žádné informace u dětí a mladistvých se srdečním onemocněním v anamnéze.

Byla pozorována hypertriglyceridémie a zhoršení hypertriglyceridémie, někdy závažné. Proto se doporučuje monitorovat hladiny lipidů.

Vzhledem ke zprávám, že interferon alfa exacerbuje preexistující psoriázu a sarkoidózu, podávání přípravku Viraferon u pacientů s psoriázou nebo sarkoidózou se doporučuje pouze tehdy, převyšuje-li potenciální prospěch potenciální riziko.

Předběžné údaje ukazují, že léčba interferonem alfa může mít souvislost se zvýšeným počtem odmítnutí ledvinního štěpu. Bylo také hlášeno odmítnutí jaterního štěpu.

V průběhu léčby alfa-interferony byla pozorována tvorba autoprotilátek a rozvoj autoimunitních onemocnění. Zvýšené riziko je u pacientů, kteří jsou k rozvoji autoimunitních onemocnění predisponováni. Pacienti se známkami nebo symptomy srovnatelnými s autoimunitními onemocněními by měli být pečlivě posouzeni a prospěch-riziko pokračování léčby interferonem by mělo být přehodnoceno (viz také bod 4.4 Chronická hepatitis C, Monoterapie (abnormální funkce štítné žlázy) a bod 4.8).

Mezi pacienty s chronickou hepatitidou C léčenými interferonem byly hlášeny případy Vogtova-Koyanagiho-Haradova (VKH) syndromu. Jedná se o granulomatózní zánětlivé onemocnění postihující oči, sluchový aparát, mozkomíšní pleny a kůži. Při podezření na VKH syndrom by se měla antivirová léčba vysadit a zvážit terapie kortikosteroidy (viz bod 4.8).

Léčbu přípravkem Viraferon přerušte u těch pacientů s chronickou hepatitidou, u nichž dojde k prodloužení koagulačních parametrů, neboť to může být známka jaterní dekompenzace.

U pacientů, kteří pravidelně/opakovaně dostávají lidský plazmatický albumin, by mělo být zváženo vhodné očkování (hepatitis A a B).

Standardní opatření k prevenci infekcí pocházejících z používání léčivých přípravků připravených z lidské krve nebo plazmy zahrnují výběr dárců, vyšetřování individuální darované krve a směsí plazmy (plasma pools) na specifické markery infekce a zařazení efektivních výrobních stupňů pro inaktivaci/odstranění virů. Přesto nelze zcela vyloučit možnost přenosu původců infekce v případě, že jsou podávány léčivé přípravky připravené z lidské krve nebo plazmy. To platí též pro neznámé nebo objevené viry a ostatní patogeny.

Nebyl hlášen přenos viru albuminem vyrobeným stanovenými postupy podle specifikací Evropského lékopisu.

Velmi se doporučuje vždy zaznamenat, když je Viraferon podán pacientovi, název a číslo šarže přípravku, aby se zachovala souvislost mezi pacientem a šarží přípravku.

Chronická hepatitis C:

Kombinovaná léčba s ribavirinem: Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

Všichni sledovaní pacienti s chronickou hepatitidou C podstoupili před zavedením léčby jaterní biopsii, ale v některých případech (tj. pacienti s genotypem 2 a 3) může léčba probíhat bez histologického ověření. Běžné léčebné postupy by se měly konzultovat, zda je jaterní biopsie potřebná před zahájením léčby.

Monoterapie: Ojedinelé se u dospělých pacientů léčených přípravkem Viraferon pro chronickou hepatitidu C projeví poruchy funkce štítné žlázy (hypo- nebo hypertyreoidismus). V klinických studiích s podáváním přípravku Viraferon se tyto poruchy vyvinuly celkem u 2,8 % pacientů. Poruchy bylo možno zvládnout konvenční léčbou. Mechanismus, jímž přípravek Viraferon ovlivňuje funkce štítné žlázy, není znám. Před zahájením léčby chronické hepatitidy C přípravkem Viraferon je třeba zhodnotit hladiny tyreostimulačního hormonu (TSH). Jakékoliv eventuální zjištěné poruchy funkce štítné žlázy je nutno léčit konvenčními prostředky. Podávání přípravku Viraferon lze zahájit, je-li možné touto medikací udržet hladiny TSH v normálním rozmezí. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem Viraferon projeví příznaky svědčící o narušené funkci štítné žlázy, vyšetřete hladiny TSH. V podávání přípravku lze pokračovat pouze tehdy, je-li možné pomocí léčby udržet hladiny TSH v normálním rozmezí. Samotné přerušení léčby přípravkem Viraferon k obnovení narušené funkce štítné žlázy nevede (viz také Děti a mladiství, Monitorování štítné žlázy).

Doplňkové monitorování specifické pro děti a mladistvé

Monitorování štítné žlázy: Přibližně u 12 % dětí léčených přípravkem Viraferon došlo ke zvýšení TSH. U dalších 4 % nastal přechodný pokles pod dolní limit normálu. Před začátkem léčby přípravkem Viraferon musí být zhodnoceny hladiny TSH a jakékoli v této době zjištěné abnormality štítné žlázy musí být léčeny konvenční léčbou. Léčba přípravkem Viraferon může být zahájena, pokud lze hladiny TSH udržovat v normálním rozmezí medikací. Při léčbě interferonem alfa-2b a ribavirinem byla pozorována dysfunkce štítné žlázy. Jestliže jsou zjištěny abnormality štítné žlázy, měl by se u pacienta vyhodnotit stav štítné žlázy a adekvátně klinicky léčit. Pro zjištění dysfunkce štítné žlázy by děti a mladiství pacienti měli být monitorováni každé 3 měsíce (např. TSH).

Růst a vývoj: Během jednoho roku léčby bylo zaznamenáno zpomalení lineárního růstu (průměrný pokles v percentilech o 9 %) a pokles rychlosti přírůstku tělesné hmotnosti (průměrný pokles v percentilech o 13 %). Během 6 měsíců sledování po ukončení léčby došlo většinou k úpravě těchto změn. Nicméně na základě prozatímních výsledků pokračující dlouhodobé studie bylo u 12 (14 %) z 84 dětí zjištěno zpomalení rychlosti růstu v percentilech > 15, z toho u 5 (6 %) dětí bylo zpomalení v percentilech > 30, přestože byly bez léčby více než 1 rok. Kromě toho se v rámci preklinických výsledků studia toxicity u mláďat prokázalo mírné a na dávce závislé zpomalení celkového růstu novorozeneckých potkanů, jimž byl podáván ribavirin (viz bod 5.3). Před zahájením léčby by se tedy měl u malých dětí stanovit podíl rizika a přínosu kombinovaného použití interferonu alfa-2b s ribavirinem. Lékařům se doporučuje monitorovat růst dětí užívajících ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b. Nejsou žádné údaje o dlouhodobých účincích na růst a vývoj a na sexuální dospívání.

HCV/HIV koinfekce: U pacientů současně infikovaných HIV, kteří dostávají souběžně vysoce aktivní anti-retrovirovou léčbu (HAART) může vzrůstat riziko vývoje acidózy z nahromadění kyseliny mléčné. Opatrnosti je třeba v případě přidání přípravku Viraferon a ribavirinu k HAART terapii (viz SPC ribavirinu). U pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku Viraferon s ribavirinem a zidovudinem by mohlo být zvýšeno riziko rozvoje anémie.

U pacientů s pokročilou cirhózou, infikovaných současně HCV a HIV, kteří dostávají HAART terapii, může vzrůstat riziko jaterní dekompenzace a smrti. Přidáním léčby alfa interferony samotnými nebo v kombinaci s ribavirinem se může toto riziko u těchto pacientů zvýšit.

Onemocnění zubů a periodontu: U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku Viraferon s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku Viraferon s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznice ústní dutiny. Pacienti by si měli důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se tato reakce objeví, je vhodné doporučit důkladně si poté vypláchnout ústa.

Laboratorní vyšetření:

Před zahájením systémové léčby přípravkem Viraferon a pravidelně i v jejím průběhu je třeba u všech pacientů provádět standardní hematologická vyšetření a biochemická vyšetření krve (kompletní i diferenciální krevní obraz, počet trombocytů, elektrolyty, jaterní enzymy, sérové bílkoviny, sérový bilirubin a kreatinin).

V průběhu léčby hepatitidy B a C se doporučuje provádět vyšetření v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týdnu a poté každý druhý měsíc. Pokud se hodnoty ALT v průběhu podávání přípravku Viraferon zvýší na dvojnásobek výchozí hodnoty nebo více, lze s léčbou pokračovat pouze tehdy, neobjeví-li se známky a příznaky jaterního selhání. Při zvýšené hladině ALT je nutno provádět jaterní funkční testy: ALT, protrombinový čas, alkalická fosfatáza, albumin a bilirubin je třeba vyšetřovat ve dvoutýdenních intervalech.

Účinky na fertilitu: Interferon může poškodit fertilitu (viz body 4.6 a 5.3).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Narkotika, hypnotika a sedativa musejí být podávána s velkou opatrností, pokud jsou užívána současně s přípravkem Viraferon.

Interakce přípravku Viraferon s dalšími léky nebyly dosud zcela zhodnoceny. Doporučuje se zvýšená opatrnost při podávání přípravku Viraferon současně s jinými potenciálně myelosupresivními látkami.

Interferony mohou ovlivňovat oxidativní metabolické procesy. To je třeba vzít v úvahu v případech, kde je Viraferon podáván zároveň s léky metabolizovanými právě tímto mechanismem, jako jsou xantinové deriváty theofylinu nebo aminofylinu. V průběhu současného podávání přípravku s xantinovými přípravky je nutno monitorovat hladiny theofylinu v séru a v případě potřeby upravit dávkování.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně přípravku Viraferon, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, které byly někdy fatální. Etiologie zatím nebyla objasněna. Tyto symptomy se vyskytovaly častěji, když současně s interferonem alfa byl podáván čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto (viz bod 4.4).

(Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.)

4.6 Těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby účinnou antikoncepci. Viraferon musí být s opatrností podáván mužům ve fertilním věku. U žen léčených lidským leukocytárním interferonem byl hlášen pokles koncentrace estradiolu a progesteronu v séru.

Adekvátní údaje o podávání interferonu alfa-2b těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Viraferon by se měl používat v těhotenství pouze tehdy, jestliže potenciální prospěch ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Není dosud známo, zda je kterákoli ze složek přípravku vylučována do mateřského mléka. Kojení by se mělo před začátkem léčby přerušit, vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům u kojených dětí.

Kombinovaná léčba s ribavirinem: Ribavirin podávaný v průběhu těhotenství působí závažné vrozené vady. Léčba ribavirinem je kontraindikována u těhotných žen. U pacientek nebo u partnerek mužských pacientů, kteří užívají Viraferon v kombinaci s ribavirinem, je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění. Ženy ve fertilním věku i jejich partneři musí během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Mužští pacienti i jejich partnerky musí během léčby a 7 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci (viz SPC ribavirinu).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je třeba upozornit, že v průběhu léčby přípravkem Viraferon se může objevit zvýšená únava, ospalost či zmatenost, a proto je doporučeno vyvarovat se řízení dopravních prostředků nebo obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Pokud je přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si nežádoucí účinky ribavirinu v SPC ribavirinu.

V klinických studiích, prováděných v rozsáhlém spektru indikací a širokém spektru dávek (od 6 MIU/m²/týden u trichocelulární leukémie po 100 MIU/m²/týden u melanomu), patřily k nejčastěji uváděným nežádoucím účinkům horečka, únava, bolesti hlavy a myalgie. Horečka a únava často vymizely během 72 hodin po přerušení nebo vysazení léčby.

V klinických studiích prováděných u pacientů s hepatitidou C byli pacienti léčeni přípravkem Viraferon samotným nebo v kombinaci s ribavirinem po dobu jednoho roku. Všichni pacienti v těchto studiích dostávali 3 MIU přípravku Viraferon třikrát týdně. V **Tabulce 1** je uvedena frekvence, s jakou pacienti hlásili nežádoucí účinky (ve vztahu k léčbě) v klinických studiích u dosud neléčených pacientů, kteří byli léčeni jeden rok. Závažnost byla vesměs mírná nebo středně závažná. Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 1** jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení a z období po uvedení přípravku na trh. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); vzácně ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); velmi vzácně ($< 1/10\,000$); není známo. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky přípravku Viraferon samotného nebo v kombinaci s ribavirinem hlášené v průběhu klinických hodnocení nebo po uvedení přípravku na trh	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a zamoření Velmi časté: Časté: Vzácně:	Faryngitida*, virová infekce* Bronchitida, sinusitida, herpes simplex (rezistence), rinitida Pneumonie [§]
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Leukopenie Trombocytopenie, lymfadenopatie, lymfopenie Aplastická anémie Čistá aplazie červených krvinek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombocytopenická purpura
Poruchy imunitního systému[§] Velmi vzácně: Není známo:	Sarkoidóza, exacerbace sarkoidózy Systémový lupus erytematodes, vaskulitida, revmatoidní artritida (nová nebo zhoršená), Vogtův-Koyanagiho- Haradův syndrom, akutní reakce přecitlivělosti včetně kopřivky, angioedému, zúžení průdušek, anafylaxe [§]
Endokrinní poruchy Časté: Velmi vzácně:	Hypotyreóza [§] , hypertyreóza [§] Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Anorexie Hypokalcemie, dehydratace, hyperurikemie, žízeň Hyperglykemie, hypertriacylglycerolemie [§] , zvýšená chuť k jídlu

Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté: Vzácně: Velmi vzácně: Není známo:	Deprese, nespavost, úzkost, emoční labilita*, agitace, nervozita Zmatenost, poruchy spánku, snížení libida Myšlenky na sebevraždu Sebevražda, pokusy o sebevraždu, agresivní chování (někdy namířené vůči jiným), psychózy včetně halucinací Změna mentálního stavu [§]
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Závrať, bolest hlavy, porucha soustředění, suchost v ústech Třes, parestézie, hypestézie, migréna, zrudnutí, spavost, porucha chuti Krvácení do mozku, mozková ischemie, záchvaty křečí, porucha vědomí, encefalopatie, neuropatie, polyneuropatie Mononeuropatie, koma [§]
Poruchy oka Velmi časté: Časté: Vzácně:	Rozmazané vidění Konjunktivitida, porucha vidění, porucha slzné žlázy, bolest oka Krvácení do sítnice [§] , retinopatie (včetně makulárního edému), ucpání retinální tepny nebo žíly [§] , neuritida optiku, edém papily, ztráta zrakové ostrosti nebo výpadky zrakového pole, vřetové skvrny [§]
Poruchy ucha a labyrintu Časté: Velmi vzácně:	Závrať, tinnitus Ztráta sluchu, porucha sluchu
Srdeční poruchy Časté: Vzácně: Velmi vzácně: Není známo:	Bušení srdce, tachykardie Kardiomyopatie Infarkt myokardu, srdeční ischemie Arytmie
Cévní poruchy Časté: Velmi vzácně	Hypertenze Periferní ischemie, hypotenze [§]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Dušnost*, kašel* Epistaxe, respirační porucha, nosní kongesce, rýma, suchý kašel Plicní infiltráty [§] , pneumonitida [§]
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Nevolnost/zvracení, bolest břicha, průjem, stomatitida, dyspepsie Ulcerózní stomatitida, bolest v pravém podžebří, glositida, gingivitida, zácpa, řídká stolice Pankreatitida, ischemická kolitida, ulcerózní kolitida, krvácení z dásní Blíže nespecifikovaná periodontální porucha, blíže nespecifikovaná zubní porucha [§]
Poruchy jater a žlučových cest Časté: Velmi vzácně:	Hepatomegalie Hepatotoxicita (včetně fatální)
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté:	Alopecie, svědění*, suchost kůže*, vyrážka*, zvýšené pocení Psoriáza (nová nebo zhoršená) [§] , makulopapulózní vyrážka, erytematózní vyrážka, ekzém, erytém, porucha kůže

Velmi vzácně:	Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, multiformní erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Myalgie, artralgie, muskuloskeletální bolest Artritida Rabdomyolýza, myositida, křeče v lýtkách, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest Časté: Velmi vzácně:	Časté močení Selhání ledvin, renální insuficience, nefrotický syndrom
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	Amenorea, bolest prsů, dysmenorea, menoragie, porucha menstruace, vaginální potíže
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu*, únava, mrazení, horečka [§] , chřipkové příznaky [§] , slabost, podrážděnost, bolest na hrudníku, malátnost Bolest v místě vpichu Nekróza v místě vpichu, otok obličeje
Vícenásobná vyšetření Velmi časté:	Pokles tělesné hmotnosti

* Tyto příhody se vyskytovaly často pouze po přípravku Viraferon samotném

§ Viz bod 4.4

Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny též s přípravkem Viraferon samotným.

Výskyt kardiovaskulárních nežádoucích účinků, zejména arytmií, koreloval převážně s již dříve přítomným kardiovaskulárním onemocněním a s předchozí léčbou kardiotoxickými léky (viz bod 4.4). U nemocných bez předchozího manifestního srdečního onemocnění byla vzácně hlášena přechodná reverzibilní kardiomyopatie, která může být po přerušení léčby interferonem alfa reverzibilní (viz bod 4.4).

U alfa interferonů bylo hlášeno široké spektrum autoimunitních a imunitou způsobených poruch, včetně poruch funkce štítné žlázy, systémového lupus erythematoses, revmatoidní artritidy (nové nebo zhoršené), idiopatické a trombotické trombocytopenické purpury, vaskulitidy, neuropatií včetně mononeuropatií (viz také bod 4.4).

Ke klinicky významným abnormálním laboratorním hodnotám, které se objevují nejčastěji při podávání přípravku v dávkách vyšších než 10 milionů IU denně, patří pokles počtu granulocytů a leukocytů, pokles koncentrace hemoglobinu a počtu trombocytů; vzestup alkalické fosfatázy, LDH, sérových koncentrací kreatininu a dusíku močoviny v séru. Vzestup ALT/AST (SGPT/SGOT) v séru byl zaznamenán jako abnormalita u některých pacientů léčených pro jiné poruchy než pro hepatitidu a rovněž u nemocných s chronickou hepatitidou B, u kterých koreloval s clearancí virových DNAp.

Bezpečnost s ohledem na původce přenosu, viz bod 4.4.

Dětsí pacienti

Děti a mladiství – Chronická hepatitis C

V klinické studii provedené u 118 dětí nebo mladistvých ve věku od 3 do 16 let přerušilo 6 % pacientů léčbu pro nežádoucí účinky. Obecně byl profil nežádoucích účinků u limitované pediatrické populace podobný profilu pozorovanému u dospělých, ačkoliv během léčby bylo pozorováno pediatrické specifikum ohledně inhibice růstu, projevující se snížením výšky (průměrné zpomalení rychlosti růstu v percentilech 9 %) a hmotnosti (průměrný pokles v percentilech 13 %) v percentilech (viz bod 4.4).

Kromě toho, byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % vs. 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů, se i u dětí a mladistvých vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost) (viz bod 4.4). Navíc se u dětí a mladistvých vyskytly častěji než u dospělých pacientů komplikace v místě vpichu, horečka, anorexie, zvracení a emoční labilita. Modifikace dávky byla požadována u 30 % pacientů, nejčastěji kvůli anémii a neutropenii.

Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 2** jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení u dětí. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky hlášené velmi často a často v klinických hodnoceních u dětí Velmi časté ($\geq 1/10$) - Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a zamoření Velmi časté: Časté:	Virová infekce, faryngitida Mykotická infekce, bakteriální infekce, plicní infekce, zánět středního ucha, zubní absces, herpes simplex, infekce močových cest, vaginitida, gastroenteritida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nespecifikované)
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté:	Anémie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopatie
Endokrinní poruchy Velmi časté: Časté:	Hypotyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilismus
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté:	Anorexie Hypertriacylglycerolemie [§] , hyperurikemie, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté:	Deprese, emoční labilita, nespavost Sebevražedné myšlenky, agresivní reakce, zmatenost, porucha chování, agitace, náměšičnost, úzkost, nervozita, porucha spánku, abnormální sny, apatie
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté:	Bolest hlavy, závrat' Hyperkinezie, třes, dysfonie, parestezie, hypestezie, hyperestezie, porucha soustředění, somnolence
Poruchy oka Časté:	Konjunktivitida, bolest oka, abnormální vidění, porucha slzné žlázy
Cévní poruchy Časté:	Raynaudův fenomén, zrudnutí, bledost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté:	Dušnost, zrychlené dýchání, epistaxe, kašel, nosní kongesce, podráždění nosu, rýma, kýchání
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté:	Průjem, zvracení, nevolnost, bolest břicha Ulcerace v ústech, ulcerózní stomatitida, stomatitida, bolest v pravém podžebří, dyspepsie, glositida, gastroezofageální reflux, rektální porucha, gastrointestinální porucha, zácpa, řídká stolice, bolest zubu, zubní potíže

Poruchy jater a žlučových cest Časté:	Abnormální funkce jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté:	Alopecie, vyrážka Fotosenzitivní reakce, makulopapulární exantém, ekzém, akné, porucha kůže, porucha nehtu, odbarvení kůže, svědění, suchost kůže, erytém, modřina, zvýšené pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté:	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest
Poruchy ledvin a močových cest Časté:	Enuréza, porucha močení, inkontinence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	<u>Ženské pohlaví:</u> amenorea, menorrhagie, porucha menstruace, vaginální porucha <u>Mužské pohlaví:</u> bolest varlat
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Velmi časté: Časté:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu, únava, mrazení, horečka [§] , příznaky podobné chřipce [§] , malátnost, podrážděnost Bolest na hrudníku, slabost, otok, bolest v místě vpichu
Vícenásobná vyšetření Velmi časté:	Snížení rychlosti růstu (nižší tělesná výška a/nebo hmotnost v daném věku) [§]
Poranění a otravy Časté:	Lacerace kůže

[§] Viz bod 4.4

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování, který by vedl k akutním klinickým projevům. Nicméně, stejně jako u kterékoli jiné farmakologicky aktivní látky, je indikována symptomatická léčba s častým monitorováním vitálních funkcí a pečlivým sledováním pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, cytokiny a imunomodulátory, interferony, interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Viraferon je sterilní, stabilní forma vysoce čištěného interferonu alfa-2b, vyráběného technologií rekombinantní DNA. Rekombinantní interferon alfa-2b je ve vodě rozpustná bílkovina s molekulovou hmotností přibližně 19 300 daltonů. Získává se z klonu bakterie *E. coli*, do něhož je zaveden genetickým inženýrstvím vyprodukovaný plasmidový hybrid obsahující gen interferonu alfa-2b z lidských leukocytů.

Aktivita přípravku Viraferon se vyjadřuje v IU, přičemž 1 mg rekombinantního interferonu alfa-2b odpovídá $2,6 \times 10^8$ IU. Hodnota mezinárodní jednotky je odvozena ze srovnání aktivity rekombinantního interferonu alfa-2b a aktivity mezinárodního referenčního lidského leukocytárního interferonu, schváleného Světovou zdravotnickou organizací.

Interferony tvoří rodinu proteinů o malé molekulové hmotnosti v rozmezí 15 000 - 21 000 daltonů. K jejich produkci a sekreci v buňkách dochází v reakci na virové infekce či působení různých syntetických i biologických induktorů. Dosud byly identifikovány tři hlavní třídy interferonů:

alfa, beta a gama. Ani tyto tři hlavní třídy však nejsou vnitřně homogenní a zahrnují několik různých molekulárních typů interferonu. Dosud bylo identifikováno více než 14 geneticky odlišných lidských interferonů alfa. Přípravek Viraferon je v této klasifikaci označován jako rekombinantní interferon alfa-2b.

Interferony působí na buňky prostřednictvím své vazby na specifické membránové receptory na buněčném povrchu. Lidské interferonové receptory, izolované z lidských lymfoblastů (Daudi), jsou vysoce asymetrické proteiny. Vyznačují se selektivitou vůči lidským, avšak nikoli vůči myším interferonům, což svědčí pro jejich druhovou specifitu. Studie prováděné s ostatními interferony tuto druhovou specifitu potvrdily. Nicméně některé druhy opic, např. *Macaca rhesus*, se ukázaly vůči farmakodynamické stimulaci při expozici lidským interferonům typu 1 jako citlivé.

Z výsledků řady dosud provedených studií vyplývá, že po vazbě na příslušné membránové receptory zahajuje interferon složitou sekvenci intracelulárních dějů, k nimž patří i indukce specifických enzymů. Předpokládá se, že tento proces minimálně zčásti zodpovídá za nejrozličnější buněčné reakce na interferon, a to včetně inhibice replikace viru ve virem infikovaných buňkách, suprese buněčné proliferace, jakož i takových imunomodulačních aktivit, jako je zvýšení fagocytární aktivity makrofágů a zvýšení specifických cytotoxických účinků lymfocytů vůči cílovým buňkám. Předpokládá se, že na pozitivních terapeutických účincích interferonu se podílí minimálně část, nebo spíše celý komplex těchto aktivit.

Rekombinantní interferon alfa-2b prokázal ve studiích na zvířecích i lidských buněčných kulturách, jakož i u lidských nádorových xenotransplantátů přenesených na zvířata, antiproliferativní působení. *In vitro* byla prokázána jeho významná imunomodulační aktivita.

Rekombinantní interferon alfa-2b má dále schopnost inhibovat replikaci virů *in vitro* i *in vivo*. I když přesný mechanismus protivirového působení rekombinantního interferonu alfa-2b zůstává zatím neznámý, je zřejmé, že ovlivňuje metabolismus hostitelské buňky. Tento účinek inhibuje replikaci viru, a pokud přece jen k replikaci dojde, znemožňuje nově vytvořeným virionům opustit buňku.

Chronická hepatitis B:

Současné klinické zkušenosti u pacientů, kteří byli léčeni interferonem alfa-2b 4 až 6 měsíců ukazují, že léčba může způsobit clearanci sérových HBV-DNA. Bylo pozorováno zlepšení histologického nálezu jater. U dospělých pacientů se ztrátou HBeAg a HBV-DNA se významně snížila nemocnost a mortalita.

Interferon alfa-2b (6 MIU/m² třikrát týdně po 6 měsíců) byl podáván dětem s chronickou aktivní hepatitidou B. Vzhledem k metodické chybě nebylo možné prokázat účinnost. Navíc u dětí léčených interferonem alfa-2b byla zjištěna snížená rychlost růstu a u některých případů byla pozorována deprese.

Chronická hepatitis C:

U dospělých pacientů, kteří dostávají interferon v kombinaci s ribavirinem, je dosažená četnost setrvalé odpovědi 47 %. Lepší účinnost byla prokázána u kombinace pegylovaného interferonu s ribavirinem (četnost setrvalé odpovědi 61 % dosažená ve studii prováděné u dosud neléčených pacientů s dávkou ribavirinu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Dospělí pacienti: Viraferon samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem byl studován ve 4 randomizovaných klinických studiích fáze III, které zahrnovaly 2 552 pacientů s chronickou hepatitidou C, dosud neléčených interferonem. Ve studiích byla srovnána účinnost přípravku Viraferon samotného, nebo v kombinaci s ribavirinem. Účinnost byla definována jako udržení virologické odpovědi po dobu 6-ti měsíců po ukončení léčby. Pacienti vhodní pro zařazení do těchto studií měli chronickou hepatitidu C, potvrzenou pozitivním stanovením HCV-RNA reakce polymerázového řetězce (PCR) (> 100 kopií/ml) a biopsií jater, odpovídající histologické diagnóze chronické hepatitidy, bez přítomnosti dalších příčin chronické hepatitidy, a abnormální ALT v séru.

Viraferon byl podáván v dávce 3 MIU třikrát týdně jako monoterapie nebo v kombinaci s ribavirinem. Většina pacientů v těchto klinických studiích byla léčena po dobu jednoho roku. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 6 měsíců po ukončení léčby pro stanovení setrvalé virologické odpovědi. Poměry setrvalých virologických odpovědí u skupin léčených přípravkem Viraferon samotným nebo v kombinaci s ribavirinem (ze dvou studií) jsou uvedeny v **Tabulce 3**.

Podáváním přípravku Viraferon v kombinaci s ribavirinem u dosud neléčených pacientů s chronickou hepatitidou C vzrostla účinnost přípravku Viraferon nejméně dvakrát. HCV genotyp a bazální hladina virové zátěže jsou prognostické faktory, o nichž je známo, že ovlivňují stupeň odpovědi. Zvýšená četnost odpovědi při kombinaci přípravku Viraferon + ribavirin ve srovnání s přípravkem Viraferon samotným, se udržovala u všech podskupin. Relativní prospěch kombinované terapie přípravkem Viraferon + ribavirin je zvláště signifikantní u těžce léčitelných podskupin pacientů (genotyp 1 a vysoká virová zátěž) (**Tabulka 3**).

Četnost odpovědí v těchto skupinách vzrůstala s ochotou dodržovat léčbu. Nehledě na genotyp, ti pacienti, kteří dostávali přípravek Viraferon v kombinaci s ribavirinem a dodržovali ≥ 80 % svoji léčbu, měli vyšší setrvalou odpověď 6 měsíců po roční léčbě než ti pacienti, kteří dodržovali < 80 % svoji léčbu (56 % vs. 32 % ve studii C/I 98-580).

Tabulka 3 Četnost trvalé virologické odpovědi s přípravkem Viraferon + ribavirin (jeden rok léčby) podle genotypů a virové zátěže			
HCV genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Všechny genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miliony kopií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miliony kopií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU třikrát týdně)

I/R Viraferon (3 MIU třikrát týdně) + ribavirin (1 000/1 200 mg/den)

Pacienti s koinfekcí HCV/HIV

Byly provedeny dvě studie u pacientů současně infikovaných HIV a HCV. V obou studiích měli pacienti, kteří dostávali Viraferon plus ribavirin, celkově nižší pravděpodobnost odpovědi na léčbu než pacienti, kteří dostávali pegylovaný interferon alfa-2b s ribavirinem. Odpověď na léčbu v obou těchto studiích je uvedena v **Tabulce 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) byla randomizovaná, multicentrická studie, do které bylo zařazeno 412 dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří dosud nebyli léčeni a kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupiny, ve které buď užívali pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 μ g/kg/týden) plus ribavirin (800 mg/den), nebo Viraferon (3 MIU 3krát týdně) plus ribavirin (800 mg/den) po dobu 48 týdnů s následnou fází sledování po dobu 6 měsíců. Studie 2 (P02080) byla randomizovaná studie prováděná na jednom centru a bylo do ní zařazeno 95 dosud neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupiny, ve které užívali buď pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 μ g/týden podle tělesné hmotnosti) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti), nebo Viraferon (3 MIU třikrát týdně) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle

tělesné hmotnosti). Délka léčby byla 48 týdnů s fází sledování trvající 6 měsíců kromě infikovaných pacientů s genotypy 2 nebo 3 a virovou zátěží < 800 000 IU/ml (Amplicor), kteří byli léčeni po dobu 24 týdnů s 6měsíční fází sledování.

Tabulka 4 Trvalá virologická odpověď podle genotypu po léčbě přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem versus pegylovaným interferonem alfa-2b v kombinaci s ribavirinem u pacientů se současnou infekcí HCV/HIV.						
	Studie 1¹			Studie 2²		
	pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ týden) + ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirin (800 mg)	p hodnota ^a	pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 ^c µg/týd en) + ribavirin (800- 1 200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirin (800- 1 200 mg) ^d	p hodnota ^b
Všechny	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miliónů mezinárodních jednotek; TIW = třikrát týdně.

a: p hodnota podle Cochran-Mantelova Haenszelova Chí kvadrát testu.

b: p hodnota podle chí kvadrát testu.

c: subjekty s tělesnou hmotností < 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 100 µg/týden a subjekty s tělesnou hmotností ≥ 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 150 µg/týden.

d: dávkování ribavirinu bylo 800 mg u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg, 1 000 mg u pacientů s tělesnou hmotností 60 - 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsem: Celkem 345 pacientů s relapsem po interferonu alfa bylo léčeno ve dvou klinických studiích s přípravkem Viraferon samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem. Přidání ribavirinu k přípravku Viraferon zvýšilo u těchto pacientů účinnost přípravku Viraferon používaného samostatně při léčbě hepatitidy C až 10 krát (48,5 % vs. 4,7 %). Toto zvýšení účinnosti zahrnovalo pokles sérového HCV (< 100 kopií/ml dle PCR), zlepšení zánětu jater a normalizace ALT a bylo setrvalé při vyšetření 6 měsíců po ukončení léčby.

Údaje o dlouhodobé účinnosti

1 071 pacientů, kteří podstoupili léčbu v předchozí studii s nepegylovaným interferonem alfa-2b nebo nepegylovaným interferonem alfa-2b/ribavirinem, bylo zařazeno do rozsáhlé studie ke stanovení délky trvání setrvalé virologické odpovědi a vyhodnocení významu pokračující virové negativity na klinické parametry. 462 pacientů dokončilo alespoň 5 let dlouhodobého následného sledování a během této studie nastal relaps pouze u 12 dlouhodobě reagujících pacientů z celkového počtu 492.

Odhad časového intervalu dle Kaplan-Meiera činil u pokračující setrvalé odpovědi delší než 5 let u všech pacientů 97 %, s intervalem spolehlivosti 95 % v úrovni [95 %, 99 %].

Důsledkem SVR po léčbě chronické HCV nepegylovaným interferonem alfa-2b (s ribavirinem nebo bez něj) je dlouhodobá eradikace viru, čímž se upraví infekce jater a dojde ke klinickému 'vyléčení' chronické HCV. Není však vyloučen výskyt jaterních příhod u pacientů s cirhózou (včetně karcinomu jater).

Klinické zkoušky u pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C:

Děti a mladiství od 3 do 16 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a měřitelnými hladinami HCV RNA (hodnoceno centrální laboratoří za použití výzkumného RT-PCR stanovení) byli zařazeni do dvou multicentrických klinických studií a dostávali Viraferon 3 MIU/m² třikrát týdně a ribavirin 15 mg/kg/den po dobu jednoho roku, následováno 6 měsíci sledování po léčbě. Do studie bylo zahrnuto celkem 118 pacientů: 57 % bylo mužského pohlaví, 80 % byli běloši, 78 % genotyp 1, 64 % ≤ 12 let. Tato do sledování zahrnutá populace se skládala převážně z dětí s mírnou až středně závažnou hepatitidou C. Četnost trvalých virologických odpovědí byla podobná u dětí jako u dospělých. Vzhledem k nedostatku údajů u dětí se závažnou progresí nemoci a k potenciálu nežádoucích účinků, je nutné pečlivě zvážit poměr prospěchu/rizika kombinace ribavirinu s interferonem alfa-2b u této populace (viz body 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky studie jsou shrnuty v **Tabulce 5**.

Tabulka 5 Virologická odpověď u pediatrických pacientů bez předchozí léčby	
	Viraferon 3 mil.m.j./m² 3x týdně + ribavirin 15 mg/kg/den
Celková odpověď ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Počet (%) pacientů

1. Definována jako HCV - RNA pod hranici detekce s použitím RT-PCR stanovení na konci léčby a během dalšího sledování

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku Viraferon byla studována u zdravých dobrovolníků po podání jednotlivých dávek 5 milionů IU/m² a 10 milionů IU subkutánně, 5 milionů IU/m² intramuskulárně nebo jako 30 minut trvající intravenózní infúze. Průměrné sérové koncentrace interferonu po subkutánní a intramuskulární injekci byly srovnatelné. Maximálních sérových koncentrací se dosahuje za 3 až 12 hodin po nižší z uvedených dávek a za šest až osm hodin po vyšší z uvedených dávek. Eliminační poločas injekčně podaného interferonu činil přibližně dvě až tři, respektive šest až sedm hodin. Pod úroveň detekce poklesly sérové koncentrace za 16, respektive 24 hodin po podání. Při subkutánní i intramuskulární aplikaci se dosahovalo biologické dostupnosti vyšší než 100 %.

Po intravenózní aplikaci se dosahovalo maximálních sérových koncentrací interferonu (135 – 273 IU/ml) na konci infúze, poté byl jejich pokles poněkud rychlejší než po subkutánním nebo intramuskulárním podáním a pod úroveň detekce poklesly za čtyři hodiny po ukončení infúze. Eliminační poločas činil přibližně dvě hodiny.

Koncentrace interferonu v moči nebyly detekovatelné po žádném ze tří způsobů aplikace.

Děti a mladiství: Farmakokinetické vlastnosti přípravku Viraferon a ribavirinu tobolek podávaných ve více dávkách pediatrickým pacientům s chronickou hepatitidou C ve věku 5 až 16 let jsou shrnuty v **Tabulce 6**. Farmakokinetika přípravku Viraferon a ribavirinu (při zohlednění dávky) je podobná u dospělých i dětí nebo mladistvých.

Tabulka 6 Průměrné (% CV) farmakokinetické parametry pro Viraferon a tobolek ribavirinu podávané ve více dávkách dětem nebo mladistvým s chronickou hepatitidou C		
Parametr	Ribavirin 15 mg/kg/den jako 2 dílčí dávky (n = 17)	Viraferon 3 mil.m.j./m ² 3x týdně (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)

AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Vypočítaná clearance l/h/kg	0,27 (27)	Nehodnoceno

*AUC₁₂ (ng.h/ml) pro ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) pro Viraferon

Stanovení obsahu neutralizačního faktoru interferonu bylo provedeno ve vzorcích séra pacientů, kteří dostávali Viraferon v monitorovaných klinických studiích. Neutralizační faktory interferonu jsou protilátky, které neutralizují antivirovou aktivitu interferonu. Klinická incidence vývoje faktorů neutralizujících interferon u systémově léčených onkologických pacientů činí 2,9 %, u pacientů s chronickou hepatitidou pak 6,2 %. Detekovatelné titry byly téměř ve všech případech nízké a nebyly zpravidla spojeny s poklesem odpovědi ani s jakýmkoli projevem autoimunity. Rovněž u pacientů s hepatitidou byly titry natolik nízké, že nevedly k jakémukoli poklesu terapeutické odpovědi.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ačkoli interferony se považují za druhově specifické, byly prováděny studie toxicity u zvířat. Při aplikaci injekcí lidského rekombinantního interferonu alfa-2b po dobu až tří měsíců nebyly pozorovány žádné známky toxicity u myši, potkanů a králíků. Denní dávky 20×10^6 IU/kg/den opicím makaka jávského (*Macaca fascicularis*) po dobu 3 měsíců nezpůsobily prokazatelnou toxicitu. Toxicita u opic byla zjištěna po dávce 100×10^6 IU/kg/den, podávané po dobu 3 měsíců.

Ve studiích interferonu u primátů byly pozorovány abnormality menstruačního cyklu (viz bod 4.4).

Výsledky studií reprodukce u experimentálních zvířat ukazují, že u potkanů ani králíků nemělo podávání interferonu alfa-2b teratogenní účinky a neovlivňovalo negativně ani průběh březosti, vývoj plodu nebo reprodukční schopnosti potomků léčených potkanů. Bylo zjištěno, že interferon alfa-2b v dávkách 90 a 180 krát vyšších než doporučená intramuskulární nebo subkutánní dávka 2 miliony IU/m² působí abortivně u opic *Macaca mulatta* (makak rhesus). Potrat byl pozorován u všech dávkovacích skupin (7,5 milionů, 15 milionů a 30 milionů IU/kg) a byl statisticky signifikantní ve srovnání s kontrolou u středních a vysokých dávkových skupin (odpovídajících 90 a 180 krát vyšší dávce než doporučená intramuskulární a subkutánní dávka 2 miliony IU/m²). Je však známo, že vysoké dávky jiných forem interferonů alfa a beta vedou u opic makak rhesus k anovulaci a abortům; tyto účinky jsou závislé na velikosti dávky.

Ve studiích mutagenity prováděných s interferonem alfa-2b nebyly žádné nežádoucí účinky zjištěné.

Nebyly provedeny žádné studie sledující u mladých zvířat vliv léčby interferonem alfa-2b na růst, vývoj, sexuální dospívání a chování (viz bod 4.4 a SPC přípravku Rebetol, pokud je přípravek Viraferon podáván v kombinaci s ribavirinem).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glycin
Bezvodý hydrogenfosforečnan sodný
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Roztok lidského albuminu

Rozpouštědlo: voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po rozpuštění: Je doporučeno okamžité použití. Chemická a fyzikální stabilita po rozpuštění byla však prokázána pro 24 hodin při 25°C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Pro účely přepravy a/nebo k usnadnění ambulantního použití může být nerozpuštěný přípravek před vlastním použitím uchováván při teplotě do 25°C po dobu až 4 týdnů během své doby použitelnosti. Pokud není rozpuštěn během uvedeného 4 týdenního období, nelze jej již znovu do chladničky uložit na nové skladovací období a musí být znehodnocen.

6.5 Druh obalu a velikost balení

24 mg prášku (odpovídá 3 MIU) v injekční lahvičce (sklo typ I), se zátkou (butylová pryž) v zaklapávací pertli (hliník) s bonnetem (polypropylen)
a 1 ml vody na injekci v ampuli (sklo typ I)
s 1 injekční stříkačkou, 2 injekčními jehlami a 1 čistícím tamponem.
Velikosti balení 1.

nebo

24 mg prášku (odpovídá 3 MIU) v injekční lahvičce (sklo typ I), se zátkou (butylová pryž) v zaklapávací pertli (hliník) s bonnetem (polypropylen)
a 1 ml vody na injekci v ampuli (sklo typ I).
Velikosti balení 6.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou lékovou formu a sílu.

Rozpuštění přípravku Viraferon, prášku pro přípravu injekčního roztoku, pro parenterální podání: Viraferon je dodáván jako prášek v síle 3 miliony IU/ml pro jednorázové podání. Obsah injekční lahvičky musí být rozpuštěn s 1 ml vody na injekci. Po rozpuštění je roztok izotonický pro parenterální podání.

Pro zabránění mikrobiální kontaminaci by měla být používána během ředění správná bezpečnostní opatření (viz příbalová informace).

Pomocí sterilizované injekční stříkačky a injekční jehly injikujte 1 ml vody na injekci do injekční lahvičky s přípravkem Viraferon. Jemně třeptejte, aby se usnadnilo kompletní rozpuštění prášku. Příslušná dávka pak může být natažena sterilní injekční stříkačkou a injikována.

Podobně jako všechny ostatní přípravky pro parenterální aplikaci vizuálně zkontrolujte před podáním připravený roztok, zda neobsahuje žádné cizí částice nebo zbarvení. Rekonstituovaný roztok má být čirý a bezbarvý.

Podrobný návod pro subkutánní použití přípravku je uveden v příbalové informaci (viz „Jak si aplikovat injekci přípravku Viraferon“).

Všechn nepoužitý přípravek musí být po odebrání dávky zlikvidován.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. března 2000
Datum posledního prodloužení: 23. května 2005

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Viraferon 5 milionů IU/ml prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička prášku obsahuje 5 milionů IU interferonum alfa-2b produkovaného v *E.coli* rekombinantní DNA technologií.

Po rozpuštění, 1 ml obsahuje 5 milionů IU interferonum alfa-2b.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem

Bílý až smetanově zbarvený prášek.
Čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Chronická hepatitis B: Léčba dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B, u nichž byly zjištěny sérové markery replikace viru hepatitidy B (přítomnost HBV-DNA a HbeAg), zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) a histologicky prokázaný aktivní zánět jater a/nebo fibróza.

Chronická hepatitis C:

Dospělí pacienti:

Viraferon je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří mají zvýšené hodnoty transamináz bez jaterní dekompenzace a kteří jsou pozitivní na HCV-RNA nebo protilátky anti-HCV v séru (viz bod 4.4).

Nejlepší způsob použití přípravku Viraferon v této indikaci je v kombinaci s ribavirinem.

Děti a mladiství:

Viraferon je určen pro použití v kombinaci s ribavirinem k léčbě chronické hepatitidy C u dětí a mladistvých ve věku 3 let a starších, bez předchozí léčby, jaterní dekompenzace a s pozitivní sérovou hladinou HCV-RNA. Rozhodnutí pro zahájení léčby by se mělo učinit individuálně, případ od případu, přičemž by se měly vzít v úvahu známky progresu choroby, jako je zánět jater a fibróza, stejně jako prognostické faktory pro odpověď na léčbu, HCV genotyp a virová zátěž. Měl by se zvážit očekávaný přínos léčby v porovnání s bezpečnostními riziky pozorovanými u pediatrických pacientů v klinických studiích (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být započata lékařem, který má zkušenosti s postupem léčení nemoci.

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou lékovou formu a sílu.

Pokud se v průběhu léčby přípravkem Viraferon v jakékoli indikaci dostaví nežádoucí účinky, je třeba buď příslušným způsobem upravit dávkování nebo léčbu přechodně přerušit, dokud nežádoucí účinky

opět nevymizí. Pokud se i při adekvátní úpravě dávkování rozvine intolerance nebo choroba progreduje, je třeba podávání přípravku Viraferon přerušit. Při udržovací léčbě subkutánním podáním si podle uvážení lékaře může pacient aplikovat přípravek sám.

Chronická hepatitis B: Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí 5 – 10 milionů IU, podávaných subkutánně třikrát týdně (obden) po dobu 4 až 6 měsíců.

V případě výskytu hematologických poruch (leukocyty $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocyty $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$) by měla být podávaná dávka snížena o 50 %. Léčbu je nutno přerušit v případě vážné leukopenie ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vážné neutropenie ($< 750/\text{mm}^3$) nebo vážné trombocytopenie ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

U všech pacientů, pokud ani po 3 až 4 měsících léčby (maximální tolerovanou dávkou) nedojde ke zlepšení sérových koncentrací HBV-DNA, podávání přípravku Viraferon přerušte.

Chronická hepatitis C: Viraferon je podáván subkutánně v dávce 3 miliony IU třikrát týdně (obden) dospělým pacientům, buď jako monoterapie, nebo v kombinaci s ribavirinem.

Děti ve věku 3 let nebo starší a mladiství: Interferon alfa-2b 3 mil. IU/m² se podává subkutánně třikrát týdně (obden) v kombinaci s ribavirinem, tobolkami nebo perorálním roztokem, podávaným perorálně denně ve dvou dílčích dávkách s jídlem (ráno a večer).

(Viz SPC ribavirinu, tobolky, pro dávkování tobolek ribavirinu a návod na modifikaci dávky pro kombinovanou terapii. Pediatričtí pacienti, kteří váží < 47 kg nebo nemohou polykat tobolky, viz SPC ribavirinu, perorální roztok.).

Pacienti s relapsem (dospělí pacienti):

Viraferon se podává v kombinaci s ribavirinem.

Na základě výsledků klinických studií, u kterých jsou k dispozici data po 6 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem po dobu 6 měsíců.

Dosud neléčení pacienti:

Dospělí: Účinnost přípravku Viraferon se zvyšuje, jestliže se podává v kombinaci s ribavirinem. Viraferon by měl být podáván samostatně hlavně v případě intolerance nebo kontraindikace ribavirinu.

Viraferon v kombinaci s ribavirinem:

Na základě výsledků klinických studií, které jsou k dispozici po 12 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem po dobu nejméně 6 měsíců.

V léčbě je třeba pokračovat dalších 6 měsíců (t.j. celkem 12 měsíců léčby) u těch pacientů, kteří vykazují negativní HCV-RNA v 6. měsíci léčby, virový genotyp 1 (stanovený ve vzorku před léčbou) a vysokou virovou zátěž před léčbou.

Při rozšíření léčby na 12 měsíců je nutno vzít v úvahu další negativní prognostické faktory (věk > 40 let, muži, pacienti s přemostující fibrózou).

Pacienti, kteří v průběhu klinických studií nevykazovali po 6 měsících léčby virologickou odpověď (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce), se nestali virologicky reagujícími osobami (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce 6 měsíců po ukončení léčby).

Viraferon samostatně:

Optimální trvání léčby samotným přípravkem Viraferon není ještě definitivně stanoveno, ale doporučuje se léčba o délce 12 až 18 měsíců.

U pacientů léčených samotným přípravkem Viraferon po dobu nejméně 3 až 4 měsíců se doporučuje stanovit stav HCV-RNA. Léčba by měla pokračovat u těch pacientů, kteří mají negativní HCV-RNA.

Děti a mladiství: Účinnost a bezpečnost přípravku Viraferon v kombinaci s ribavirinem nebyla u dětí a mladistvých s dříve neléčenou chronickou hepatitidou C studována.

Genotyp 1: Doporučená délka trvání léčby je jeden rok. Pacienti, u nichž se nedosáhne virologické odpovědi po 12 týdnech léčby, se jen velmi nepravděpodobně stanou trvale odpovídajícími na léčbu (negativní prediktivní hodnota 96 %). Virologická odpověď je definovaná jako absence detekovatelného množství HCV-RNA po 12 týdnech léčby. U těchto pacientů by měla být léčba přerušena.

Genotyp 2/3: Doporučená délka trvání léčby je 24 týdnů.

Virologické odpovědi po 1 roce léčby a 6 měsících dalšího sledování byly 36 % u genotypu 1 a 81 % u genotypů 2/3/4.

Viraferon se aplikuje pomocí skleněné injekční stříkačky pro jednorázové použití nebo injekční stříkačky z umělé hmoty pro jednorázové použití.

4.3. Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.
- Preexistující závažné srdeční onemocnění v anamnéze, např. nekontrolovaná městnavá srdeční nedostatečnost, nedávný infarkt myokardu, vážné arytmiické poruchy.
- Závažné poruchy funkce jater nebo ledvin, včetně těch, jež jsou způsobeny metastázami.
- Epilepsie a/nebo narušená funkce centrálního nervového systému (CNS) (viz bod 4.4).
- Chronická hepatitida s dekompenzovanou jaterní cirhózou.
- Chronická hepatitida u pacientů, léčených v současnosti či v nedávné minulosti imunosupresivy, s výjimkou stavů po ukončení krátkodobého podávání kortikosteroidů.
- Autoimunitní hepatitida; nebo autoimunitní onemocnění v anamnéze; příjemci transplantovaných orgánů léčení imunosupresivy.
- Preexistující onemocnění štítné žlázy, pokud je nelze upravit konvenční léčbou.

Děti a mladiství:

- Existující závažné psychiatrické onemocnění nebo závažné psychiatrické onemocnění v anamnéze, zejména těžké deprese, sebevražedné myšlenky nebo pokusy o sebevraždu.

Kombinovaná terapie s ribavirinem: Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pro všechny pacienty:

Účinky na psychiku a centrální nervový systém (CNS): U některých pacientů byly během léčby přípravkem Viraferon pozorovány závažné účinky na CNS, zejména deprese, sebevražedné myšlenky a pokusy, a to i po ukončení léčby, zejména během následného 6-ti měsíčního období sledování. U dětí a mladistvých léčených přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % oproti 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů se i u dětí a mladistvých vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost). U interferonů alfa byly pozorovány další účinky na CNS, včetně agresivního chování (někdy namířeného proti druhým), zmatenosti a změn duševního stavu. Pacienti by měli být pečlivě sledováni pro případné známky nebo příznaky psychiatrických onemocnění. Pokud se takové příznaky objeví, musí ošetřující lékař brát v úvahu potenciální závažnost těchto nežádoucích účinků a měl by zvážit nutnost jejich adekvátní léčby. Pokud psychiatrické symptomy přetrvávají nebo se zhoršují, nebo jsou zjištěny sebevražedné myšlenky, doporučuje se léčbu s přípravkem Viraferon přerušit a u pacienta pokračovat s odpovídající psychiatrickou léčbou.

Pacienti s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze:

Jestliže se u dospělých pacientů s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze usoudí, že je nezbytná léčba interferonem alfa-2b, měla by být zahájena pouze po zajištění odpovídajících individuálních diagnostických a terapeutických opatření k léčbě psychiatrického stavu. U dětí a mladistvých s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze je užívání interferonu alfa-2b kontraindikováno (viz bod 4.3).

Ojedinelé byly pozorovány akutní hypersenzitivní reakce na interferon alfa-2b (např. urtikarie, angioedém, zúžení průdušek, anafylaxe) při podávání přípravku Viraferon. Pokud se takové reakce objeví, přerušete podávání léku a zahajte vhodnou medikamentózní terapii. Přechodný exantém přerušení léčby nevyžaduje.

Středně závažné až těžké nežádoucí účinky si mohou vyžádat úpravu dávkování, nebo v některých případech ukončení léčby přípravkem Viraferon. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem Viraferon objeví porucha jaterní funkce, je třeba zahájit jeho pečlivé sledování, a pokud se známky a příznaky poškození dále rozvíjejí, je nutno léčbu přerušit.

V průběhu léčby a do dvou dnů po jejím ukončení se může dostavit hypotenze, která může vyžadovat podpurnou léčbu.

V průběhu léčby přípravkem Viraferon je nutné zajistit adekvátní hydrataci pacienta, neboť u některých nemocných se v důsledku deplece tekutin projevuje hypotenze. V některých případech může být nutné i dodat tekutiny.

Protože součástí chřipkového (flu-like) syndromu, jehož výskyt je při léčbě interferonem častý, je často i horečka, je nutno vyloučit ostatní možné příčiny perzistujících febrilních stavů.

Viraferon je nutno se zvýšenou opatrností podávat u oslabených nemocných, jako např. s chorobami plic (chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální) nebo s diabetem se sklonem ke ketoacidóze. Zvýšené pozornosti je třeba též u pacientů s poruchami krevní srážlivosti (např. tromboflebitidou nebo plicními emboliemi) nebo s těžkou myelosupresí.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně nemocných léčených přípravkem Viraferon, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, včetně fatálních případů. Etiologie zatím nebyla objasněna. Je však prokázáno, že tyto symptomy se objevují častěji v souvislosti s podáváním čínského přípravku rostlinného původu Shosaikoto, pokud je podáván současně s interferonem alfa (viz bod 4.5). Každý pacient, u něhož se objeví horečka, kašel, dyspnoe nebo jiné respirační příznaky, se musí podrobit rentgenovému vyšetření hrudníku. Pokud se na rentgenovém snímku prokáží plicní infiltráty nebo pokud existují známky zhoršení plicní funkce, musí být pacient pečlivě sledován a léčba interferonem alfa v případě potřeby přerušena. Tyto problémy se při léčbě interferonem alfa vyskytují častěji u pacientů s chronickou hepatitidou C, ale byly popsány také u onkologických pacientů léčených interferonem alfa. Okamžité přerušení podávání interferonu alfa a léčba kortikosteroidy vede obvykle k ústupu plicních nežádoucích účinků.

Vzácně byly hlášeny po terapii interferony alfa nežádoucí účinky týkající se zraku (viz bod 4.8), včetně krvácení do sítnice, skvrn v podobě chomáčků vaty a obstrukce retinální tepny či žíly. Všichni pacienti by měli mít provedeno základní vyšetření zraku. U každého pacienta, který si stěžuje na změny ostrosti vidění nebo zorného pole, nebo uvádí během léčby přípravkem Viraferon jakékoli jiné oftalmologické symptomy, musí být provedeno okamžitě komplexní oční vyšetření. Pravidelná vyšetření zraku během terapie přípravkem Viraferon se doporučují zejména u pacientů s chorobami, které by mohly mít souvislost s poruchami sítnice, jako např. diabetes mellitus nebo hypertenze. Mělo by být zváženo přerušení podávání přípravku Viraferon u těch pacientů, u nichž se nově objeví nebo zhorší poruchy zraku.

U některých pacientů léčených vyššími dávkami, obvykle pak u pacientů ve vyšším věku, byla pozorována významnější otupělost a kóma, včetně případů encefalopatie. Třebaže většinou jde o účinky reverzibilní, u některých pacientů trvá úprava až tři týdny. Velmi vzácně se při léčbě velmi vysokými dávkami přípravku Viraferon objevily záchvaty.

Pokud je podávání přípravku Viraferon nutné u dospělých pacientů s anamnézou městnavé srdeční nedostatečnosti, infarktu myokardu a/nebo s dříve prodělanými nebo současnými poruchami srdečního rytmu, musí být tito pacienti během léčby pečlivě sledováni. U nemocných s preexistujícími srdečními problémy a/nebo s nádorovými chorobami v pokročilém stadiu je třeba před zahájením léčby a v jejím průběhu provádět elektrokardiografické vyšetření. Srdeční arytmie (především supraventrikulární) obvykle dobře reagují na konvenční léčbu, u některých pacientů si však mohou vyžádat přerušení podávání přípravku Viraferon. Nejsou k dispozici žádné informace u dětí a mladistvých se srdečním onemocněním v anamnéze.

Byla pozorována hypertriglyceridémie a zhoršení hypertriglyceridémie, někdy závažné. Proto se doporučuje monitorovat hladiny lipidů.

Vzhledem ke zprávám, že interferon alfa exacerbuje preexistující psoriázu a sarkoidózu, podávání přípravku Viraferon u pacientů s psoriázou nebo sarkoidózou se doporučuje pouze tehdy, převyšuje-li potenciální prospěch potenciální riziko.

Předběžné údaje ukazují, že léčba interferonem alfa může mít souvislost se zvýšeným počtem odmítnutí ledvinního štěpu. Bylo také hlášeno odmítnutí jaterního štěpu.

V průběhu léčby alfa-interferony byla pozorována tvorba autoprotilátek a rozvoj autoimunitních onemocnění. Zvýšené riziko je u pacientů, kteří jsou k rozvoji autoimunitních onemocnění predisponováni. Pacienti se známkami nebo symptomy srovnatelnými s autoimunitními onemocněními by měli být pečlivě posouzeni a prospěch-riziko pokračování léčby interferonem by mělo být přehodnoceno (viz také bod 4.4 Chronická hepatitis C, Monoterapie (abnormální funkce štítné žlázy) a bod 4.8).

Mezi pacienty s chronickou hepatitidou C léčenými interferonem byly hlášeny případy Vogtova-Koyanagiho-Haradova (VKH) syndromu. Jedná se o granulomatózní zánětlivé onemocnění postihující oči, sluchový aparát, mozkomíšní pleny a kůži. Při podezření na VKH syndrom by se měla antivirová léčba vysadit a zvážit terapie kortikosteroidy (viz bod 4.8).

Léčbu přípravkem Viraferon přerušte u těch pacientů s chronickou hepatitidou, u nichž dojde k prodloužení koagulačních parametrů, neboť to může být známka jaterní dekompenzace.

U pacientů, kteří pravidelně/opakovaně dostávají lidský plazmatický albumin, by mělo být zváženo vhodné očkování (hepatitis A a B).

Standardní opatření k prevenci infekcí pocházejících z používání léčivých přípravků připravených z lidské krve nebo plazmy zahrnují výběr dárců, vyšetřování individuální darované krve a směsí plazmy (plasma pools) na specifické markery infekce a zařazení efektivních výrobních stupňů pro inaktivaci/odstranění virů. Přesto nelze zcela vyloučit možnost přenosu původců infekce v případě, že jsou podávány léčivé přípravky připravené z lidské krve nebo plazmy. To platí též pro neznámé nebo objevené viry a ostatní patogeny.

Nebyl hlášen přenos viru albuminem vyrobeným stanovenými postupy podle specifikací Evropského lékopisu.

Velmi se doporučuje vždy zaznamenat, když je Viraferon podán pacientovi, název a číslo šarže přípravku, aby se zachovala souvislost mezi pacientem a šarží přípravku.

Chronická hepatitis C:

Kombinovaná léčba s ribavirinem: Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

Všichni sledovaní pacienti s chronickou hepatitidou C podstoupili před zavedením léčby jaterní biopsii, ale v některých případech (tj. pacienti s genotypem 2 a 3) může léčba probíhat bez histologického ověření. Běžné léčebné postupy by se měly konzultovat, zda je jaterní biopsie potřebná před zahájením léčby.

Monoterapie: Ojedinelé se léčených přípravkem Viraferon pro chronickou hepatitidu C projevily poruchy funkce štítné žlázy (hypo- nebo hypertyreoidismus). V klinických studiích s podáváním přípravku Viraferon se tyto poruchy vyvinuly celkem u 2,8 % pacientů. Poruchy bylo možno zvládnout konvenční léčbou. Mechanismus, jímž přípravek Viraferon ovlivňuje funkce štítné žlázy, není znám. Před zahájením léčby chronické hepatitidy C přípravkem Viraferon je třeba zhodnotit hladiny tyreostimulačního hormonu (TSH). Jakékoli eventuální zjištěné poruchy funkce štítné žlázy je nutno léčit konvenčními prostředky. Podávání přípravku Viraferon lze zahájit, je-li možné touto medikací udržet hladiny TSH v normálním rozmezí. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem Viraferon projeví příznaky svědčící o narušené funkci štítné žlázy, vyšetřete hladiny TSH. V podávání přípravku lze pokračovat pouze tehdy, je-li možné pomocí léčby udržet hladiny TSH v normálním rozmezí. Samotné přerušení léčby přípravkem Viraferon k obnovení narušené funkce štítné žlázy nevede (viz také Děti a mladiství, Monitorování štítné žlázy).

Doplňkové monitorování specifické pro děti a mladistvé

Monitorování štítné žlázy: Přibližně u 12 % dětí léčených přípravkem Viraferon došlo ke zvýšení TSH. U dalších 4 % nastal přechodný pokles pod dolní limit normálu. Před začátkem léčby přípravkem Viraferon musí být zhodnoceny hladiny TSH a jakékoli v této době zjištěné abnormality štítné žlázy musí být léčeny konvenční léčbou. Léčba přípravkem Viraferon může být zahájena, pokud lze hladiny TSH udržovat v normálním rozmezí medikací. Při léčbě interferonem alfa-2b a ribavirinem byla pozorována dysfunkce štítné žlázy. Jestliže jsou zjištěny abnormality štítné žlázy, měl by se u pacienta vyhodnotit stav štítné žlázy a adekvátně klinicky léčit. Pro zjištění dysfunkce štítné žlázy by děti a mladiství pacienti měli být monitorováni každé 3 měsíce (např. TSH).

Růst a vývoj: Během jednoho roku léčby bylo zaznamenáno zpomalení lineárního růstu (průměrný pokles v percentilech o 9 %) a pokles rychlosti přírůstku tělesné hmotnosti (průměrný pokles v percentilech o 13 %). Během 6 měsíců sledování po ukončení léčby došlo většinou k úpravě těchto změn. Nicméně na základě prozatímních výsledků pokračující dlouhodobé studie bylo u 12 (14 %) z 84 dětí zjištěno zpomalení rychlosti růstu v percentilech > 15, z toho u 5 (6 %) dětí bylo zpomalení v percentilech > 30, přestože byly bez léčby více než 1 rok. Kromě toho se v rámci preklinických výsledků studia toxicity u mláďat prokázalo mírné a na dávce závislé zpomalení celkového růstu novorozeneckých potkanů, jimž byl podáván ribavirin (viz bod 5.3). Před zahájením léčby by se tedy měl u malých dětí stanovit podíl rizika a přínosu kombinovaného použití interferonu alfa-2b s ribavirinem. Lékařům se doporučuje monitorovat růst dětí užívajících ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b. Nejsou žádné údaje o dlouhodobých účincích na růst a vývoj a na sexuální dospívání.

HCV/HIV koinfekce: U pacientů současně infikovaných HIV, kteří dostávají souběžně vysoce aktivní anti-retrovirovou léčbu (HAART) může vzrůstat riziko vývoje acidózy z nahromadění kyseliny mléčné. Opatrnosti je třeba v případě přidání přípravku Viraferon a ribavirinu k HAART terapii (viz SPC ribavirinu). U pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku Viraferon s ribavirinem a zidovudinem by mohlo být zvýšeno riziko rozvoje anémie.

U pacientů s pokročilou cirhózou, infikovaných současně HCV a HIV, kteří dostávají HAART terapii, může vzrůstat riziko jaterní dekompenzace a smrti. Přidáním léčby alfa interferony samotnými nebo v kombinaci s ribavirinem se může toto riziko u těchto pacientů zvýšit.

Onemocnění zubů a periodontu: U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku Viraferon s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku Viraferon s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznice ústní dutiny. Pacienti by si měli důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se tato reakce objeví, je vhodné doporučit důkladně si poté vypláchnout ústa.

Laboratorní vyšetření:

Před zahájením systémové léčby přípravkem Viraferon a pravidelně i v jejím průběhu je třeba u všech pacientů provádět standardní hematologická vyšetření a biochemická vyšetření krve (kompletní i diferenciální krevní obraz, počet trombocytů, elektrolyty, jaterní enzymy, sérové bílkoviny, sérový bilirubin a kreatinin).

V průběhu léčby hepatitidy B a C se doporučuje provádět vyšetření v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týdnu a poté každý druhý měsíc. Pokud se hodnoty ALT v průběhu podávání přípravku Viraferon zvýší na dvojnásobek výchozí hodnoty nebo více, lze s léčbou pokračovat pouze tehdy, neobjeví-li se známky a příznaky jaterního selhání. Při zvýšené hladině ALT je nutno provádět jaterní funkční testy: ALT, protrombinový čas, alkalická fosfatáza, albumin a bilirubin je třeba vyšetřovat ve dvoutýdenních intervalech.

Účinky na fertilitu: Interferon může poškodit fertilitu (viz body 4.6 a 5.3).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Narkotika, hypnotika a sedativa musejí být podávána s velkou opatrností, pokud jsou užívána současně s přípravkem Viraferon.

Interakce přípravku Viraferon s dalšími léky nebyly dosud zcela zhodnoceny. Doporučuje se zvýšená opatrnost při podávání přípravku Viraferon současně s jinými potenciálně myelosupresivními látkami.

Interferony mohou ovlivňovat oxidativní metabolické procesy. To je třeba vzít v úvahu v případech, kde je Viraferon podáván zároveň s léky metabolizovanými právě tímto mechanismem, jako jsou xantinové deriváty theofylinu nebo aminofylinu. V průběhu současného podávání přípravku s xantinovými přípravky je nutno monitorovat hladiny theofylinu v séru a v případě potřeby upravit dávkování.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně přípravku Viraferon, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, které byly někdy fatální. Etiologie zatím nebyla objasněna. Tyto symptomy se vyskytovaly častěji, když současně s interferonem alfa byl podáván čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto (viz bod 4.4).

(Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.)

4.6 Těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby účinnou antikoncepci. Viraferon musí být s opatrností podáván mužům ve fertilním věku. U žen léčených lidským leukocytárním interferonem byl hlášen pokles koncentrace estradiolu a progesteronu v séru.

Adekvátní údaje o podávání interferonu alfa-2b těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Viraferon by se měl používat v těhotenství pouze tehdy, jestliže potenciální prospěch ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Není dosud známo, zda je kterákoli ze složek přípravku vylučována do mateřského mléka. Kojení by se mělo před začátkem léčby přerušit, vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům u kojených dětí.

Kombinovaná léčba s ribavirinem: Ribavirin podávaný v průběhu těhotenství působí závažné vrozené vady. Léčba ribavirinem je kontraindikována u těhotných žen. U pacientek nebo u partnerek mužských pacientů, kteří užívají Viraferon v kombinaci s ribavirinem, je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění. Ženy ve fertilním věku i jejich partneři musí během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Mužští pacienti i jejich partnerky musí během léčby a 7 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci (viz SPC ribavirinu).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je třeba upozornit, že v průběhu léčby přípravkem Viraferon se může objevit zvýšená únava, ospalost či zmatenost, a proto je doporučeno vyvarovat se řízení dopravních prostředků nebo obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Pokud je přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si nežádoucí účinky ribavirinu v SPC ribavirinu.

V klinických studiích, prováděných v rozsáhlém spektru indikací a širokém spektru dávek (od 6 MIU/m²/týden u trichocelulární leukémie po 100 MIU/m²/týden u melanomu), patřily k nejčastěji uváděným nežádoucím účinkům horečka, únava, bolesti hlavy a myalgie. Horečka a únava často vymizely během 72 hodin po přerušení nebo vysazení léčby.

V klinických studiích prováděných u pacientů s hepatitidou C byli pacienti léčeni přípravkem Viraferon samotným nebo v kombinaci s ribavirinem po dobu jednoho roku. Všichni pacienti v těchto studiích dostávali 3 MIU přípravku Viraferon třikrát týdně. V **Tabulce 1** je uvedena frekvence, s jakou pacienti hlásili nežádoucí účinky (ve vztahu k léčbě) v klinických studiích u dosud neléčených pacientů, kteří byli léčeni jeden rok. Závažnost byla vesměs mírná nebo středně závažná. Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 1** jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení a z období po uvedení přípravku na trh. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); vzácně ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); velmi vzácně ($< 1/10\,000$); není známo. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky přípravku Viraferon samotného nebo v kombinaci s ribavirinem hlášené v průběhu klinických hodnocení nebo po uvedení přípravku na trh	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a zamoření Velmi časté: Časté: Vzácně:	Faryngitida*, virová infekce* Bronchitida, sinusitida, herpes simplex (rezistence), rinitida Pneumonie [§]
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Leukopenie Trombocytopenie, lymfadenopatie, lymfopenie Aplastická anémie Čistá aplazie červených krvinek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombocytopenická purpura
Poruchy imunitního systému[§] Velmi vzácně: Není známo:	Sarkoidóza, exacerbace sarkoidózy Systémový lupus erytematodes, vaskulitida, revmatoidní artritida (nová nebo zhoršená), Vogtův-Koyanagiho- Haradův syndrom, akutní reakce přecitlivělosti včetně kopřivky, angioedému, zúžení průdušek, anafylaxe [§]
Endokrinní poruchy Časté: Velmi vzácně:	Hypotyreóza [§] , hypertyreóza [§] Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Anorexie Hypokalcemie, dehydratace, hyperurikemie, žízeň Hyperglykemie, hypertriacylglycerolemie [§] , zvýšená chuť k jídlu

Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté: Vzácně: Velmi vzácně: Není známo:	Deprese, nespavost, úzkost, emoční labilita*, agitace, nervozita Zmatenost, poruchy spánku, snížení libida Myšlenky na sebevraždu Sebevražda, pokusy o sebevraždu, agresivní chování (někdy namířené vůči jiným), psychózy včetně halucinací Změna mentálního stavu [§]
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Závrať, bolest hlavy, porucha soustředění, suchost v ústech Třes, parestézie, hypestézie, migréna, zrudnutí, spavost, porucha chuti Krvácení do mozku, mozková ischemie, záchvaty křečí, porucha vědomí, encefalopatie, neuropatie, polyneuropatie Mononeuropatie, koma [§]
Poruchy oka Velmi časté: Časté: Vzácně:	Rozmazané vidění Konjunktivitida, porucha vidění, porucha slzné žlázy, bolest oka Krvácení do sítnice [§] , retinopatie (včetně makulárního edému), ucpání retinální tepny nebo žíly [§] , neuritida optiku, edém papily, ztráta zrakové ostrosti nebo výpadky zrakového pole, vřetové skvrny [§]
Poruchy ucha a labyrintu Časté: Velmi vzácně:	Závrať, tinnitus Ztráta sluchu, porucha sluchu
Srdeční poruchy Časté: Vzácně: Velmi vzácně: Není známo:	Bušení srdce, tachykardie Kardiomyopatie Infarkt myokardu, srdeční ischemie Arytmie
Cévní poruchy Časté: Velmi vzácně	Hypertenze Periferní ischemie, hypotenze [§]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Dušnost*, kašel* Epistaxe, respirační porucha, nosní kongesce, rýma, suchý kašel Plicní infiltráty [§] , pneumonitida [§]
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Nevolnost/zvracení, bolest břicha, průjem, stomatitida, dyspepsie Ulcerózní stomatitida, bolest v pravém podžebří, glositida, gingivitida, zácpa, řídká stolice Pankreatitida, ischemická kolitida, ulcerózní kolitida, krvácení z dásní Blíže nespecifikovaná periodontální porucha, blíže nespecifikovaná zubní porucha [§]
Poruchy jater a žlučových cest Časté: Velmi vzácně:	Hepatomegalie Hepatotoxicita (včetně fatální)
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté:	Alopecie, svědění*, suchost kůže*, vyrážka*, zvýšené pocení Psoriáza (nová nebo zhoršená) [§] , makulopapulózní vyrážka, erytematózní vyrážka, ekzém, erytém, porucha kůže

Velmi vzácně:	Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, multiformní erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Myalgie, artralgie, muskuloskeletální bolest Artritida Rabdomyolýza, myositida, křeče v lýtkách, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest Časté: Velmi vzácně:	Časté močení Selhání ledvin, renální insuficience, nefrotický syndrom
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	Amenorea, bolest prsů, dysmenorea, menoragie, porucha menstruace, vaginální potíže
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu*, únava, mrazení, horečka [§] , chřipkové příznaky [§] , slabost, podrážděnost, bolest na hrudníku, malátnost Bolest v místě vpichu Nekróza v místě vpichu, otok obličeje
Vícenásobná vyšetření Velmi časté:	Pokles tělesné hmotnosti

* Tyto příhody se vyskytovaly často pouze po přípravku Viraferon samotném

§ Viz bod 4.4

Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny též s přípravkem Viraferon samotným.

Výskyt kardiovaskulárních nežádoucích účinků, zejména arytmií, koreloval převážně s již dříve přítomným kardiovaskulárním onemocněním a s předchozí léčbou kardiotoxickými léky (viz bod 4.4). U nemocných bez předchozího manifestního srdečního onemocnění byla vzácně hlášena přechodná reverzibilní kardiomyopatie, která může být po přerušení léčby interferonem alfa reverzibilní (viz bod 4.4).

U alfa interferonů bylo hlášeno široké spektrum autoimunitních a imunitou způsobených poruch, včetně poruch funkce štítné žlázy, systémového lupus erythematoses, revmatoidní artritidy (nové nebo zhoršené), idiopatické a trombotické trombocytopenické purpury, vaskulitidy, neuropatií včetně mononeuropatií (viz také bod 4.4).

Ke klinicky významným abnormálním laboratorním hodnotám, které se objevují nejčastěji při podávání přípravku v dávkách vyšších než 10 milionů IU denně, patří pokles počtu granulocytů a leukocytů, pokles koncentrace hemoglobinu a počtu trombocytů; vzestup alkalické fosfatázy, LDH, sérových koncentrací kreatininu a dusíku močoviny v séru. Vzestup ALT/AST (SGPT/SGOT) v séru byl zaznamenán jako abnormalita u některých pacientů léčených pro jiné poruchy než pro hepatitidu a rovněž u nemocných s chronickou hepatitidou B, u kterých koreloval s clearancí virových DNAp.

Bezpečnost s ohledem na původce přenosu, viz bod 4.4.

Dětsí pacienti

Děti a mladiství – Chronická hepatitis C

V klinické studii provedené u 118 dětí nebo mladistvých ve věku od 3 do 16 let přerušilo 6 % pacientů léčbu pro nežádoucí účinky. Obecně byl profil nežádoucích účinků u limitované pediatrické populace podobný profilu pozorovanému u dospělých, ačkoliv během léčby bylo pozorováno pediatrické specifikum ohledně inhibice růstu, projevující se snížením výšky (průměrné zpomalení rychlosti růstu v percentilech 9 %) a hmotnosti (průměrný pokles v percentilech 13 %) v percentilech (viz bod 4.4).

Kromě toho, byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % vs. 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů, se i u dětí a mladistvých vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost) (viz bod 4.4). Navíc se u dětí a mladistvých vyskytly častěji než u dospělých pacientů komplikace v místě vpichu, horečka, anorexie, zvracení a emoční labilita. Modifikace dávky byla požadována u 30 % pacientů, nejčastěji kvůli anémii a neutropenii.

Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 2** jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení u dětí. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky hlášené velmi často a často v klinických hodnoceních u dětí Velmi časté ($\geq 1/10$) - Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a zamoření Velmi časté: Časté:	Virová infekce, faryngitida Mykotická infekce, bakteriální infekce, plicní infekce, zánět středního ucha, zubní absces, herpes simplex, infekce močových cest, vaginitida, gastroenteritida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nespecifikované)
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté:	Anémie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopatie
Endokrinní poruchy Velmi časté: Časté:	Hypotyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilismus
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté:	Anorexie Hypertriacylglycerolemie [§] , hyperurikemie, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté:	Deprese, emoční labilita, nespavost Sebevražedné myšlenky, agresivní reakce, zmatenost, porucha chování, agitace, náměšičnost, úzkost, nervozita, porucha spánku, abnormální sny, apatie
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté:	Bolest hlavy, závrat' Hyperkinezie, třes, dysfonie, parestezie, hypestezie, hyperestezie, porucha soustředění, somnolence
Poruchy oka Časté:	Konjunktivitida, bolest oka, abnormální vidění, porucha slzné žlázy
Cévní poruchy Časté:	Raynaudův fenomén, zrudnutí, bledost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté:	Dušnost, zrychlené dýchání, epistaxe, kašel, nosní kongesce, podráždění nosu, rýma, kýchání
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté:	Průjem, zvracení, nevolnost, bolest břicha Ulcerace v ústech, ulcerózní stomatitida, stomatitida, bolest v pravém podžebří, dyspepsie, glositida, gastroezofageální reflux, rektální porucha, gastrointestinální porucha, zácpa, řídká stolice, bolest zubu, zubní potíže

Poruchy jater a žlučových cest Časté:	Abnormální funkce jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté:	Alopecie, vyrážka Fotosenzitivní reakce, makulopapulární exantém, ekzém, akné, porucha kůže, porucha nehtu, odbarvení kůže, svědění, suchost kůže, erytém, modřina, zvýšené pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté:	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest
Poruchy ledvin a močových cest Časté:	Enuréza, porucha močení, inkontinence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	<u>Ženské pohlaví:</u> amenorea, menorrhagie, porucha menstruace, vaginální porucha <u>Mužské pohlaví:</u> bolest varlat
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Velmi časté: Časté:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu, únava, mrazení, horečka [§] , příznaky podobné chřipce [§] , malátnost, podrážděnost Bolest na hrudníku, slabost, otok, bolest v místě vpichu
Vícenásobná vyšetření Velmi časté:	Snížení rychlosti růstu (nižší tělesná výška a/nebo hmotnost v daném věku) [§]
Poranění a otravy Časté:	Lacerace kůže

[§] Viz bod 4.4

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování, který by vedl k akutním klinickým projevům. Nicméně, stejně jako u kterékoli jiné farmakologicky aktivní látky, je indikována symptomatická léčba s častým monitorováním vitálních funkcí a pečlivým sledováním pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, cytokiny a imunomodulátory, interferony, interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Viraferon je sterilní, stabilní forma vysoce čištěného interferonu alfa-2b, vyráběného technologií rekombinantní DNA. Rekombinantní interferon alfa-2b je ve vodě rozpustná bílkovina s molekulovou hmotností přibližně 19 300 daltonů. Získává se z klonu bakterie E. coli, do něhož je zaveden genetickým inženýrstvím vyprodukovaný plasmidový hybrid obsahující gen interferonu alfa-2b z lidských leukocytů.

Aktivita přípravku Viraferon se vyjadřuje v IU, přičemž 1 mg rekombinantního interferonu alfa-2b odpovídá $2,6 \times 10^8$ IU. Hodnota mezinárodní jednotky je odvozena ze srovnání aktivity rekombinantního interferonu alfa-2b a aktivity mezinárodního referenčního lidského leukocytárního interferonu, schváleného Světovou zdravotnickou organizací.

Interferony tvoří rodinu proteinů o malé molekule, s molekulovou hmotností v rozmezí 15 000 - 21 000 daltonů. K jejich produkci a sekreci v buňkách dochází v reakci na virové infekce či působení různých syntetických i biologických induktorů. Dosud byly identifikovány tři hlavní třídy interferonů:

alfa, beta a gama. Ani tyto tři hlavní třídy však nejsou vnitřně homogenní a zahrnují několik různých molekulárních typů interferonu. Dosud bylo identifikováno více než 14 geneticky odlišných lidských interferonů alfa. Přípravek Viraferon je v této klasifikaci označován jako rekombinantní interferon alfa-2b.

Interferony působí na buňky prostřednictvím své vazby na specifické membránové receptory na buněčném povrchu. Lidské interferonové receptory, izolované z lidských lymfoblastů (Daudi), jsou vysoce asymetrické proteiny. Vyznačují se selektivitou vůči lidským, avšak nikoli vůči myším interferonům, což svědčí pro jejich druhovou specifitu. Studie prováděné s ostatními interferony tuto druhovou specifitu potvrdily. Nicméně některé druhy opic, např. *Macaca rhesus*, se ukázaly vůči farmakodynamické stimulaci při expozici lidským interferonům typu 1 jako citlivé.

Z výsledků řady dosud provedených studií vyplývá, že po vazbě na příslušné membránové receptory zahajuje interferon složitou sekvenci intracelulárních dějů, k nimž patří i indukce specifických enzymů. Předpokládá se, že tento proces minimálně zčásti zodpovídá za nejrozličnější buněčné reakce na interferon, a to včetně inhibice replikace viru ve virem infikovaných buňkách, suprese buněčné proliferace, jakož i takových imunomodulačních aktivit, jako je zvýšení fagocytární aktivity makrofágů a zvýšení specifických cytotoxických účinků lymfocytů vůči cílovým buňkám. Předpokládá se, že na pozitivních terapeutických účincích interferonu se podílí minimálně část, nebo spíše celý komplex těchto aktivit.

Rekombinantní interferon alfa-2b prokázal ve studiích na zvířecích i lidských buněčných kulturách, jakož i u lidských nádorových xenotransplantátů přenesených na zvířata, antiproliferativní působení. *In vitro* byla prokázána jeho významná imunomodulační aktivita.

Rekombinantní interferon alfa-2b má dále schopnost inhibovat replikaci virů *in vitro* i *in vivo*. I když přesný mechanismus protivirového působení rekombinantního interferonu alfa-2b zůstává zatím neznámý, je zřejmé, že ovlivňuje metabolismus hostitelské buňky. Tento účinek inhibuje replikaci viru, a pokud přece jen k replikaci dojde, znemožňuje nově vytvořeným virionům opustit buňku.

Chronická hepatitis B:

Současné klinické zkušenosti u pacientů, kteří byli léčeni interferonem alfa-2b 4 až 6 měsíců ukazují, že léčba může způsobit clearanci sérových HBV-DNA. Bylo pozorováno zlepšení histologického nálezu jater. U dospělých pacientů se ztrátou HbeAg a HBV-DNA se významně snížila nemocnost a mortalita.

Interferon alfa-2b (6 MIU/m² třikrát týdně po 6 měsíců) byl podáván dětem s chronickou aktivní hepatitidou B. Vzhledem k metodické chybě nebylo možné prokázat účinnost. Navíc u dětí léčených interferonem alfa-2b byla zjištěna snížená rychlost růstu a u některých případů byla pozorována deprese.

Chronická hepatitis C:

U dospělých pacientů, kteří dostávají interferon v kombinaci s ribavirinem, je dosažená četnost setrvalé odpovědi 47 %. Lepší účinnost byla prokázána u kombinace pegylovaného interferonu s ribavirinem (četnost setrvalé odpovědi 61 % dosažená ve studii prováděné u dosud neléčených pacientů s dávkou ribavirinu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Dospělí pacienti: Viraferon samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem byl studován ve 4 randomizovaných klinických studiích fáze III, které zahrnovaly 2 552 pacientů s chronickou hepatitidou C, dosud neléčených interferonem. Ve studiích byla srovnána účinnost přípravku Viraferon samotného, nebo v kombinaci s ribavirinem. Účinnost byla definována jako udržení virologické odpovědi po dobu 6-ti měsíců po ukončení léčby. Pacienti vhodní pro zařazení do těchto studií měli chronickou hepatitidu C, potvrzenou pozitivním stanovením HCV-RNA reakce polymerázového řetězce (PCR) (> 100 kopií/ml) a biopsií jater, odpovídající histologické diagnóze chronické hepatitidy, bez přítomnosti dalších příčin chronické hepatitidy, a abnormální ALT v séru.

Viraferon byl podáván v dávce 3 MIU třikrát týdně jako monoterapie nebo v kombinaci s ribavirinem. Většina pacientů v těchto klinických studiích byla léčena po dobu jednoho roku. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 6 měsíců po ukončení léčby pro stanovení setrvalé virologické odpovědi. Poměry setrvalých virologických odpovědí u skupin léčených přípravkem Viraferon samotným nebo v kombinaci s ribavirinem (ze dvou studií) jsou uvedeny v **Tabulce 3**.

Podáváním přípravku Viraferon v kombinaci s ribavirinem u dosud neléčených pacientů s chronickou hepatitidou C vzrostla účinnost přípravku Viraferon nejméně dvakrát. HCV genotyp a bazální hladina virové zátěže jsou prognostické faktory, o nichž je známo, že ovlivňují stupeň odpovědi. Zvýšená četnost odpovědi při kombinaci přípravku Viraferon + ribavirin ve srovnání s přípravkem Viraferon samotným, se udržovala u všech podskupin. Relativní prospěch kombinované terapie přípravkem Viraferon + ribavirin je zvláště signifikantní u těžce léčitelných podskupin pacientů (genotyp 1 a vysoká virová zátěž) (**Tabulka 3**).

Četnost odpovědí v těchto skupinách vzrůstala s ochotou dodržovat léčbu. Nehledě na genotyp, ti pacienti, kteří dostávali přípravek Viraferon v kombinaci s ribavirinem a dodržovali ≥ 80 % svoji léčbu, měli vyšší setrvalou odpověď 6 měsíců po roční léčbě než ti pacienti, kteří dodržovali < 80 % svoji léčbu (56 % vs. 32 % ve studii C/I 98-580).

Tabulka 3 Četnost trvalé virologické odpovědi s přípravkem Viraferon + ribavirin (jeden rok léčby) podle genotypů a virové zátěže			
HCV genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Všechny genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miliony kopií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miliony kopií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU třikrát týdně)

I/R Viraferon (3 MIU třikrát týdně) + ribavirin (1 000/1 200 mg/den)

Pacienti s koinfekcí HCV/HIV

Byly provedeny dvě studie u pacientů současně infikovaných HIV a HCV. V obou studiích měli pacienti, kteří dostávali Viraferon plus ribavirin, celkově nižší pravděpodobnost odpovědi na léčbu než pacienti, kteří dostávali pegylovaný interferon alfa-2b s ribavirinem. Odpověď na léčbu v obou těchto studiích je uvedena v **Tabulce 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) byla randomizovaná, multicentrická studie, do které bylo zařazeno 412 dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří dosud nebyli léčeni a kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupiny, ve které buď užívali pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 μ g/kg/týden) plus ribavirin (800 mg/den), nebo Viraferon (3 MIU 3krát týdně) plus ribavirin (800 mg/den) po dobu 48 týdnů s následnou fází sledování po dobu 6 měsíců. Studie 2 (P02080) byla randomizovaná studie prováděná na jednom centru a bylo do ní zařazeno 95 dosud neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupiny, ve které užívali buď pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 μ g/týden podle tělesné hmotnosti) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti), nebo Viraferon (3 MIU třikrát týdně) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle

tělesné hmotnosti). Délka léčby byla 48 týdnů s fází sledování trvající 6 měsíců kromě infikovaných pacientů s genotypy 2 nebo 3 a virovou zátěží < 800 000 IU/ml (Amplicor), kteří byli léčeni po dobu 24 týdnů s 6měsíční fází sledování.

Tabulka 4 Trvalá virologická odpověď podle genotypu po léčbě přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem versus pegylovaným interferonem alfa-2b v kombinaci s ribavirinem u pacientů se současnou infekcí HCV/HIV.						
	Studie 1¹			Studie 2²		
	pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/týden) + ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirin (800 mg)	p hodnota ^a	pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 ^c µg/týden) + ribavirin (800-1 200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirin (800-1 200 mg) ^d	p hodnota ^b
Všechny	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miliónů mezinárodních jednotek; TIW = třikrát týdně.

a: p hodnota podle Cochran-Mantelova Haenszelova Chí kvadrát testu.

b: p hodnota podle chí kvadrát testu.

c: subjekty s tělesnou hmotností < 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 100 µg/týden a subjekty s tělesnou hmotností ≥ 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 150 µg/týden.

d: dávkování ribavirinu bylo 800 mg u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg, 1 000 mg u pacientů s tělesnou hmotností 60 - 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsem: Celkem 345 pacientů s relapsem po interferonu alfa bylo léčeno ve dvou klinických studiích s přípravkem Viraferon samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem. Přidání ribavirinu k přípravku Viraferon zvýšilo u těchto pacientů účinnost přípravku Viraferon používaného samostatně při léčbě hepatitidy C až 10 krát (48,5 % vs. 4,7 %). Toto zvýšení účinnosti zahrnovalo pokles sérového HCV (< 100 kopií/ml dle PCR), zlepšení zánětu jater a normalizace ALT a bylo setrvalé při vyšetření 6 měsíců po ukončení léčby.

Údaje o dlouhodobé účinnosti

1 071 pacientů, kteří podstoupili léčbu v předchozí studii s nepegylovaným interferonem alfa-2b nebo nepegylovaným interferonem alfa-2b/ribavirinem, bylo zařazeno do rozsáhlé studie ke stanovení délky trvání setrvalé virologické odpovědi a vyhodnocení významu pokračující virové negativity na klinické parametry. 462 pacientů dokončilo alespoň 5 let dlouhodobého následného sledování a během této studie nastal relaps pouze u 12 dlouhodobě reagujících pacientů z celkového počtu 492.

Odhad časového intervalu dle Kaplan-Meiera činil u pokračující setrvalé odpovědi delší než 5 let u všech pacientů 97 %, s intervalem spolehlivosti 95 % v úrovni [95 %, 99 %].

Důsledkem SVR po léčbě chronické HCV nepegylovaným interferonem alfa-2b (s ribavirinem nebo bez něj) je dlouhodobá eradikace viru, čímž se upraví infekce jater a dojde ke klinickému 'vyléčení' chronické HCV. Není však vyloučen výskyt jaterních příhod u pacientů s cirhózou (včetně karcinomu jater).

Klinické zkoušky u pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C:

Děti a mladiství od 3 do 16 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a měřitelnými hladinami HCV RNA (hodnoceno centrální laboratoří za použití výzkumného RT-PCR stanovení) byli zařazeni do dvou multicentrických klinických studií a dostávali Viraferon 3 MIU/m² třikrát týdně a ribavirin 15 mg/kg/den po dobu jednoho roku, následováno 6 měsíci sledování po léčbě. Do studie bylo zahrnuto celkem 118 pacientů: 57 % bylo mužského pohlaví, 80 % byli běloši, 78 % genotyp 1, 64 % ≤ 12 let. Tato do sledování zahrnutá populace se skládala převážně z dětí s mírnou až středně závažnou hepatitidou C. Četnost trvalých virologických odpovědí byla podobná u dětí jako u dospělých. Vzhledem k nedostatku údajů u dětí se závažnou progresí nemoci a k potenciálu nežádoucích účinků, je nutné pečlivě zvážit poměr prospěchu/rizika kombinace ribavirinu s interferonem alfa-2b u této populace (viz body 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky studie jsou shrnuty v **Tabulce 5**.

Tabulka 5 Virologická odpověď u pediatrických pacientů bez předchozí léčby	
	Viraferon 3 mil.m.j./m² 3x týdně + ribavirin 15 mg/kg/den
Celková odpověď ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Počet (%) pacientů

1. Definována jako HCV - RNA pod hranici detekce s použitím RT-PCR stanovení na konci léčby a během dalšího sledování

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku Viraferon byla studována u zdravých dobrovolníků po podání jednotlivých dávek 5 milionů IU/m² a 10 milionů IU subkutánně, 5 milionů IU/m² intramuskulárně nebo jako 30 minut trvající intravenózní infúze. Průměrné sérové koncentrace interferonu po subkutánní a intramuskulární injekci byly srovnatelné. Maximálních sérových koncentrací se dosahuje za 3 až 12 hodin po nižší z uvedených dávek a za šest až osm hodin po vyšší z uvedených dávek. Eliminační poločas injekčně podaného interferonu činil přibližně dvě až tři, respektive šest až sedm hodin. Pod úroveň detekce poklesly sérové koncentrace za 16, respektive 24 hodin po podání. Při subkutánní i intramuskulární aplikaci se dosahovalo biologické dostupnosti vyšší než 100 %.

Po intravenózní aplikaci se dosahovalo maximálních sérových koncentrací interferonu (135 – 273 IU/ml) na konci infúze, poté byl jejich pokles poněkud rychlejší než po subkutánním nebo intramuskulárním podáním a pod úroveň detekce poklesly za čtyři hodiny po ukončení infúze. Eliminační poločas činil přibližně dvě hodiny.

Koncentrace interferonu v moči nebyly detekovatelné po žádném ze tří způsobů aplikace.

Děti a mladiství: Farmakokinetické vlastnosti přípravku Viraferon a ribavirinu tobolek podávaných ve více dávkách pediatrickým pacientům s chronickou hepatitidou C ve věku 5 až 16 let jsou shrnuty v **Tabulce 6**. Farmakokinetika přípravku Viraferon a ribavirinu (při zohlednění dávky) je podobná u dospělých i dětí nebo mladistvých.

Tabulka 6 Průměrné (% CV) farmakokinetické parametry pro Viraferon a tobolek ribavirinu podávané ve více dávkách dětem nebo mladistvým s chronickou hepatitidou C		
Parametr	Ribavirin 15 mg/kg/den jako 2 dílčí dávky (n = 17)	Viraferon 3 mil.m.j./m ² 3x týdně (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)

AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Vypočítaná clearance l/h/kg	0,27 (27)	Nehodnoceno

*AUC₁₂ (ng.h/ml) pro ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) pro Viraferon

Stanovení obsahu neutralizačního faktoru interferonu bylo provedeno ve vzorcích séra pacientů, kteří dostávali Viraferon v monitorovaných klinických studiích. Neutralizační faktory interferonu jsou protilátky, které neutralizují antivirovou aktivitu interferonu. Klinická incidence vývoje faktorů neutralizujících interferon u systémově léčených onkologických pacientů činí 2,9 %, u pacientů s chronickou hepatitidou pak 6,2 %. Detekovatelné titry byly téměř ve všech případech nízké a nebyly zpravidla spojeny s poklesem odpovědi ani s jakýmkoli projevem autoimunity. Rovněž u pacientů s hepatitidou byly titry natolik nízké, že nevedly k jakémukoli poklesu terapeutické odpovědi.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ačkoli interferony se považují za druhově specifické, byly prováděny studie toxicity u zvířat. Při aplikaci injekcí lidského rekombinantního interferonu alfa-2b po dobu až tří měsíců nebyly pozorovány žádné známky toxicity u myši, potkanů a králíků. Denní dávky 20×10^6 IU/kg/den opicím makaka jávského (*Macaca fascicularis*) po dobu 3 měsíců nezpůsobily prokazatelnou toxicitu. Toxicita u opic byla zjištěna po dávce 100×10^6 IU/kg/den, podávané po dobu 3 měsíců.

Ve studiích interferonu u primátů byly pozorovány abnormality menstruačního cyklu (viz bod 4.4).

Výsledky studií reprodukce u experimentálních zvířat ukazují, že u potkanů ani králíků nemělo podávání interferonu alfa-2b teratogenní účinky a neovlivňovalo negativně ani průběh březosti, vývoj plodu nebo reprodukční schopnosti potomků léčených potkanů. Bylo zjištěno, že interferon alfa-2b v dávkách 90 a 180 krát vyšších než doporučená intramuskulární nebo subkutánní dávka 2 miliony IU/m² působí abortivně u opic *Macaca mulatta* (makak rhesus). Potrat byl pozorován u všech dávkovacích skupin (7,5 milionů, 15 milionů a 30 milionů IU/kg) a byl statisticky signifikantní ve srovnání s kontrolou u středních a vysokých dávkových skupin (odpovídajících 90 a 180 krát vyšší dávce než doporučená intramuskulární a subkutánní dávka 2 miliony IU/m²). Je však známo, že vysoké dávky jiných forem interferonů alfa a beta vedou u opic makak rhesus k anovulaci a abortům; tyto účinky jsou závislé na velikosti dávky.

Ve studiích mutagenity prováděných s interferonem alfa-2b nebyly žádné nežádoucí účinky zjištěné.

Nebyly provedeny žádné studie sledující u mladých zvířat vliv léčby interferonem alfa-2b na růst, vývoj, sexuální dospívání a chování (viz bod 4.4 a SPC přípravku Rebetol, pokud je přípravek Viraferon podáván v kombinaci s ribavirinem).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glycin
Bezvodý hydrogenfosforečnan sodný
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Roztok lidského albuminu

Rozpouštědlo: voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po rozpuštění: Je doporučeno okamžité použití. Chemická a fyzikální stabilita po rozpuštění však byla prokázána pro 24 hodin při 25°C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Pro účely přepravy a/nebo k usnadnění ambulantního použití může být nerozpuštěný přípravek před vlastním použitím uchováván při teplotě do 25°C po dobu až 4 týdnů během své doby použitelnosti. Pokud není rozpuštěn během uvedeného 4 týdenního období, nelze jej již znovu do chladničky uložit na nové skladovací období a musí být znehodnocen.

6.5 Druh obalu a velikost balení

24 mg prášku (odpovídá 5 MIU) v injekční lahvičce (sklo typ I), se zátkou (butylová pryž) v zaklapávací pertli (hliník) s bonnetem (polypropylen)
a 1 ml vody na injekci v ampuli (sklo typ I)
s 1 injekční stříkačkou, 2 injekčními jehlami a 1 čistícím tamponem.
Velikosti balení 1.

nebo

24 mg prášku (odpovídá 5 MIU) v injekční lahvičce (sklo typ I), se zátkou (butylová pryž) v zaklapávací pertli (hliník) s bonnetem (polypropylen)
a 1 ml vody na injekci v ampuli (sklo typ I).
Velikosti balení 6.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou lékovou formu a sílu.

Rozpuštění přípravku Viraferon, prášku pro přípravu injekčního roztoku, pro parenterální podání: Viraferon je dodáván jako prášek v síle 5 milionů IU/ml pro jednorázové podání. Obsah injekční lahvičky musí být rozpuštěn s 1 ml vody na injekci. Po rozpuštění je roztok izotonický pro parenterální podání.

Pro zabránění mikrobiální kontaminaci by měla být používána během ředění správná bezpečnostní opatření (viz příbalová informace).

Pomocí sterilizované injekční stříkačky a injekční jehly injikujte 1 ml vody na injekci do injekční lahvičky s přípravkem Viraferon. Jemně třeptejte, aby se usnadnilo kompletní rozpuštění prášku. Příslušná dávka pak může být natažena sterilní injekční stříkačkou a injikována.

Podobně jako všechny ostatní přípravky pro parenterální aplikaci vizuálně zkontrolujte před podáním připravený roztok, zda neobsahuje žádné cizí částice nebo zbarvení. Rekonstituovaný roztok má být čirý a bezbarvý.

Podrobný návod pro subkutánní použití přípravku je uveden v příbalové informaci (viz „Jak si aplikovat injekci přípravku Viraferon“).

Všechn nepoužitý přípravek musí být po odebrání dávky zlikvidován.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. března 2000
Datum posledního prodloužení: 23. května 2005

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Viraferon 10 milionů IU/ml prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička prášku obsahuje 10 milionů IU interferonum alfa-2b produkovaného v *E.coli* rekombinantní DNA technologií.

Po rozpuštění, 1 ml obsahuje 10 milionů IU interferonum alfa-2b.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem

Bílý až smetanově zbarvený prášek.
Čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Chronická hepatitis B: Léčba dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B, u nichž byly zjištěny sérové markery replikace viru hepatitidy B (přítomnost HBV-DNA a HbeAg), zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) a histologicky prokázaný aktivní zánět jater a/nebo fibróza.

Chronická hepatitis C:

Dospělí pacienti:

Viraferon je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří mají zvýšené hodnoty transamináz bez jaterní dekompenzace a kteří jsou pozitivní na HCV-RNA nebo protilátky anti-HCV v séru (viz bod 4.4).

Nejlepší způsob použití přípravku Viraferon v této indikaci je v kombinaci s ribavirinem.

Děti a mladiství:

Viraferon je určen pro použití v kombinaci s ribavirinem k léčbě chronické hepatitidy C u dětí a mladistvých ve věku 3 let a starších, bez předchozí léčby, jaterní dekompenzace a s pozitivní sérovou hladinou HCV-RNA. Rozhodnutí pro zahájení léčby by se mělo učinit individuálně, případ od případu, přičemž by se měly vzít v úvahu známky progresu choroby, jako je zánět jater a fibróza, stejně jako prognostické faktory pro odpověď na léčbu, HCV genotyp a virová zátěž. Měl by se zvážit očekávaný přínos léčby v porovnání s bezpečnostními riziky pozorovanými u pediatrických pacientů v klinických studiích (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být započata lékařem, který má zkušenosti s postupem léčení nemoci.

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou lékovou formu a sílu.

Pokud se v průběhu léčby přípravkem Viraferon v jakékoli indikaci dostaví nežádoucí účinky, je třeba buď příslušným způsobem upravit dávkování nebo léčbu přechodně přerušit, dokud nežádoucí účinky

opět nevymizí. Pokud se i při adekvátní úpravě dávkování rozvine intolerance nebo choroba progreduje, je třeba podávání přípravku Viraferon přerušit. Při udržovací léčbě subkutánním podáním si podle uvážení lékaře může pacient aplikovat přípravek sám.

Chronická hepatitis B: Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí 5 – 10 milionů IU, podávaných subkutánně třikrát týdně (obden) po dobu 4 až 6 měsíců.

V případě výskytu hematologických poruch (leukocyty $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocyty $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$) by měla být podávaná dávka snížena o 50 %. Léčbu je nutno přerušit v případě vážné leukopenie ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vážné neutropenie ($< 750/\text{mm}^3$) nebo vážné trombocytopenie ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

U všech pacientů, pokud ani po 3 až 4 měsících léčby (maximální tolerovanou dávkou) nedojde ke zlepšení sérových koncentrací HBV-DNA, podávání přípravku Viraferon přerušte.

Chronická hepatitis C: Viraferon je podáván subkutánně v dávce 3 miliony IU třikrát týdně (obden) dospělým pacientům, buď jako monoterapie, nebo v kombinaci s ribavirinem.

Děti ve věku 3 let nebo starší a mladiství: Interferon alfa-2b 3 mil. IU/m² se podává subkutánně třikrát týdně (obden) v kombinaci s ribavirinem, tobolkami nebo perorálním roztokem, podávaným perorálně denně ve dvou dílčích dávkách s jídlem (ráno a večer).

(Viz SPC ribavirinu, tobolky, pro dávkování tobolek ribavirinu a návod na modifikaci dávky pro kombinovanou terapii. Pediatričtí pacienti, kteří váží < 47 kg nebo nemohou polykat tobolky, viz SPC ribavirinu, perorální roztok.).

Pacienti s relapsem (dospělí pacienti):

Viraferon se podává v kombinaci s ribavirinem.

Na základě výsledků klinických studií, u kterých jsou k dispozici data po 6 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem po dobu 6 měsíců.

Dosud neléčení pacienti:

Dospělí: Účinnost přípravku Viraferon se zvyšuje, jestliže se podává v kombinaci s ribavirinem. Viraferon by měl být podáván samostatně hlavně v případě intolerance nebo kontraindikace ribavirinu.

Viraferon v kombinaci s ribavirinem:

Na základě výsledků klinických studií, které jsou k dispozici po 12 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem po dobu nejméně 6 měsíců.

V léčbě je třeba pokračovat dalších 6 měsíců (t.j. celkem 12 měsíců léčby) u těch pacientů, kteří vykazují negativní HCV-RNA v 6. měsíci léčby, virový genotyp 1 (stanovený ve vzorku před léčbou) a vysokou virovou zátěž před léčbou.

Při rozšíření léčby na 12 měsíců je nutno vzít v úvahu další negativní prognostické faktory (věk > 40 let, muži, pacienti s přemostující fibrózou).

Pacienti, kteří v průběhu klinických studií nevykazovali po 6 měsících léčby virologickou odpověď (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce), se nestali virologicky reagujícími osobami (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce 6 měsíců po ukončení léčby).

Viraferon samostatně:

Optimální trvání léčby samotným přípravkem Viraferon není ještě definitivně stanoveno, ale doporučuje se léčba o délce 12 až 18 měsíců.

U pacientů léčených samotným přípravkem Viraferon po dobu nejméně 3 až 4 měsíců se doporučuje stanovit stav HCV-RNA. Léčba by měla pokračovat u těch pacientů, kteří mají negativní HCV-RNA.

Děti a mladiství: Účinnost a bezpečnost přípravku Viraferon v kombinaci s ribavirinem nebyla u dětí a mladistvých s dříve neléčenou chronickou hepatitidou C studována.

Genotyp 1: Doporučená délka trvání léčby je jeden rok. Pacienti, u nichž se nedosáhne virologické odpovědi po 12 týdnech léčby, se jen velmi nepravděpodobně stanou trvale odpovídajícími na léčbu (negativní prediktivní hodnota 96 %). Virologická odpověď je definována jako absence detekovatelného množství HCV-RNA po 12 týdnech léčby. U těchto pacientů by měla být léčba přerušena.

Genotyp 2/3: Doporučená délka trvání léčby je 24 týdnů.

Virologické odpovědi po 1 roce léčby a 6 měsících dalšího sledování byly 36 % u genotypu 1 a 81 % u genotypů 2/3/4.

Viraferon se aplikuje pomocí skleněné injekční stříkačky pro jednorázové použití nebo injekční stříkačky z umělé hmoty pro jednorázové použití.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.
- Preexistující závažné srdeční onemocnění v anamnéze, např. nekontrolovaná městnavá srdeční nedostatečnost, nedávný infarkt myokardu, vážné arytmiické poruchy.
- Závažné poruchy funkce jater nebo ledvin, včetně těch, jež jsou způsobeny metastázami.
- Epilepsie a/nebo narušená funkce centrálního nervového systému (CNS) (viz bod 4.4).
- Chronická hepatitida s dekompenzovanou jaterní cirhózou.
- Chronická hepatitida u pacientů, léčených v současnosti či v nedávné minulosti imunosupresivy, s výjimkou stavů po ukončení krátkodobého podávání kortikosteroidů.
- Autoimunitní hepatitida; nebo autoimunitní onemocnění v anamnéze; příjemci transplantovaných orgánů léčení imunosupresivy.
- Preexistující onemocnění štítné žlázy, pokud je nelze upravit konvenční léčbou.

Děti a mladiství:

- Existující závažné psychiatrické onemocnění nebo závažné psychiatrické onemocnění v anamnéze, zejména těžké deprese, sebevražedné myšlenky nebo pokusy o sebevraždu.

Kombinovaná terapie s ribavirinem: Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pro všechny pacienty:

Účinky na psychiku a centrální nervový systém (CNS): U některých pacientů byly během léčby přípravkem Viraferon pozorovány závažné účinky na CNS, zejména deprese, sebevražedné myšlenky a pokusy, a to i po ukončení léčby, zejména během následného 6-ti měsíčního období sledování. U dětí a mladistvých léčených přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % oproti 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů se i u dětí a mladistvých vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost). U interferonů alfa byly pozorovány další účinky na CNS, včetně agresivního chování (někdy namířeného proti druhým), zmatenosti a změn duševního stavu. Pacienti by měli být pečlivě sledováni pro případné známky nebo příznaky psychiatrických onemocnění. Pokud se takové příznaky objeví, musí ošetřující lékař brát v úvahu potenciální závažnost těchto nežádoucích účinků a měl by zvážit nutnost jejich adekvátní léčby. Pokud psychiatrické symptomy přetrvávají nebo se zhoršují, nebo jsou zjištěny sebevražedné myšlenky, doporučuje se léčbu s přípravkem Viraferon přerušit a u pacienta pokračovat s odpovídající psychiatrickou léčbou.

Pacienti s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze:

Jestliže se u dospělých pacientů s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze usoudí, že je nezbytná léčba interferonem alfa-2b, měla by být zahájena pouze po zajištění odpovídajících individuálních diagnostických a terapeutických opatření k léčbě psychiatrického stavu. U dětí a mladistvých s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze je užívání interferonu alfa-2b kontraindikováno (viz bod 4.3).

Ojedinelé byly pozorovány akutní hypersenzitivní reakce na interferon alfa-2b (např. urtikarie, angioedém, zúžení průdušek, anafylaxe) při podávání přípravku Viraferon. Pokud se takové reakce objeví, přerušete podávání léku a zahajte vhodnou medikamentózní terapii. Přechodný exantém přerušení léčby nevyžaduje.

Středně závažné až těžké nežádoucí účinky si mohou vyžádat úpravu dávkování, nebo v některých případech ukončení léčby přípravkem Viraferon. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem Viraferon objeví porucha jaterní funkce, je třeba zahájit jeho pečlivé sledování, a pokud se známky a příznaky poškození dále rozvíjejí, je nutno léčbu přerušit.

V průběhu léčby a do dvou dnů po jejím ukončení se může dostavit hypotenze, která může vyžadovat podpurnou léčbu.

V průběhu léčby přípravkem Viraferon je nutné zajistit adekvátní hydrataci pacienta, neboť u některých nemocných se v důsledku deplece tekutin projevuje hypotenze. V některých případech může být nutné i dodat tekutiny.

Protože součástí chřipkového (flu-like) syndromu, jehož výskyt je při léčbě interferonem častý, je často i horečka, je nutno vyloučit ostatní možné příčiny perzistujících febrilních stavů.

Viraferon je nutno se zvýšenou opatrností podávat u oslabených nemocných, jako např. s chorobami plic (chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální) nebo s diabetem se sklonem ke ketoacidóze. Zvýšené pozornosti je třeba též u pacientů s poruchami krevní srážlivosti (např. tromboflebitidou nebo plicními emboliemi) nebo s těžkou myelosupresí.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně nemocných léčených přípravkem Viraferon, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, včetně fatálních případů. Etiologie zatím nebyla objasněna. Je však prokázáno, že tyto symptomy se objevují častěji v souvislosti s podáváním čínského přípravku rostlinného původu Shosaikoto, pokud je podáván současně s interferonem alfa (viz bod 4.5). Každý pacient, u něhož se objeví horečka, kašel, dyspnoe nebo jiné respirační příznaky, se musí podrobit rentgenovému vyšetření hrudníku. Pokud se na rentgenovém snímku prokáží plicní infiltráty nebo pokud existují známky zhoršení plicní funkce, musí být pacient pečlivě sledován a léčba interferonem alfa v případě potřeby přerušena. Tyto problémy se při léčbě interferonem alfa vyskytují častěji u pacientů s chronickou hepatitidou C, ale byly popsány také u onkologických pacientů léčených interferonem alfa. Okamžité přerušení podávání interferonu alfa a léčba kortikosteroidy vede obvykle k ústupu plicních nežádoucích účinků.

Vzácně byly hlášeny po terapii interferony alfa nežádoucí účinky týkající se zraku (viz bod 4.8), včetně krvácení do sítnice, skvrn v podobě chomáčků vaty a obstrukce retinální tepny či žíly. Všichni pacienti by měli mít provedeno základní vyšetření zraku. U každého pacienta, který si stěžuje na změny ostrosti vidění nebo zorného pole, nebo uvádí během léčby přípravkem Viraferon jakékoli jiné oftalmologické symptomy, musí být provedeno okamžitě komplexní oční vyšetření. Pravidelná vyšetření zraku během terapie přípravkem Viraferon se doporučují zejména u pacientů s chorobami, které by mohly mít souvislost s poruchami sítnice, jako např. diabetes mellitus nebo hypertenze. Mělo by být zváženo přerušení podávání přípravku Viraferon u těch pacientů, u nichž se nově objeví nebo zhorší poruchy zraku.

U některých pacientů léčených vyššími dávkami, obvykle pak u pacientů ve vyšším věku, byla pozorována významnější otupělost a kóma, včetně případů encefalopatie. Třebaže většinou jde o účinky reverzibilní, u některých pacientů trvá úprava až tři týdny. Velmi vzácně se při léčbě velmi vysokými dávkami přípravku Viraferon objevily záchvaty.

Pokud je podávání přípravku Viraferon nutné u dospělých pacientů s anamnézou městnavé srdeční nedostatečnosti, infarktu myokardu a/nebo s dříve prodělanými nebo současnými poruchami srdečního rytmu, musí být tito pacienti během léčby pečlivě sledováni. U nemocných s preexistujícími srdečními problémy a/nebo s nádorovými chorobami v pokročilém stadiu je třeba před zahájením léčby a v jejím průběhu provádět elektrokardiografické vyšetření. Srdeční arytmie (především supraventrikulární) obvykle dobře reagují na konvenční léčbu, u některých pacientů si však mohou vyžádat přerušení podávání přípravku Viraferon. Nejsou k dispozici žádné informace u dětí a mladistvých se srdečním onemocněním v anamnéze.

Byla pozorována hypertriglyceridémie a zhoršení hypertriglyceridémie, někdy závažné. Proto se doporučuje monitorovat hladiny lipidů.

Vzhledem ke zprávám, že interferon alfa exacerbuje preexistující psoriázu a sarkoidózu, podávání přípravku Viraferon u pacientů s psoriázou nebo sarkoidózou se doporučuje pouze tehdy, převyšuje-li potenciální prospěch potenciální riziko.

Předběžné údaje ukazují, že léčba interferonem alfa může mít souvislost se zvýšeným počtem odmítnutí ledvinního štěpu. Bylo také hlášeno odmítnutí jaterního štěpu.

V průběhu léčby alfa-interferony byla pozorována tvorba autoprotilátek a rozvoj autoimunitních onemocnění. Zvýšené riziko je u pacientů, kteří jsou k rozvoji autoimunitních onemocnění predisponováni. Pacienti se známkami nebo symptomy srovnatelnými s autoimunitními onemocněními by měli být pečlivě posouzeni a prospěch-riziko pokračování léčby interferonem by mělo být přehodnoceno (viz také bod 4.4 Chronická hepatitis C, Monoterapie (abnormální funkce štítné žlázy) a bod 4.8).

Mezi pacienty s chronickou hepatitidou C léčenými interferonem byly hlášeny případy Vogtova-Koyanagiho-Haradova (VKH) syndromu. Jedná se o granulomatózní zánětlivé onemocnění postihující oči, sluchový aparát, mozkomíšní pleny a kůži. Při podezření na VKH syndrom by se měla antivirová léčba vysadit a zvážit terapie kortikosteroidy (viz bod 4.8).

Léčbu přípravkem Viraferon přerušte u těch pacientů s chronickou hepatitidou, u nichž dojde k prodloužení koagulačních parametrů, neboť to může být známka jaterní dekompenzace.

U pacientů, kteří pravidelně/opakovaně dostávají lidský plazmatický albumin, by mělo být zváženo vhodné očkování (hepatitis A a B).

Standardní opatření k prevenci infekcí pocházejících z používání léčivých přípravků připravených z lidské krve nebo plazmy zahrnují výběr dárců, vyšetřování individuální darované krve a směsí plazmy (plasma pools) na specifické markery infekce a zařazení efektivních výrobních stupňů pro inaktivaci/odstranění virů. Přesto nelze zcela vyloučit možnost přenosu původců infekce v případě, že jsou podávány léčivé přípravky připravené z lidské krve nebo plazmy. To platí též pro neznámé nebo objevené viry a ostatní patogeny.

Nebyl hlášen přenos viru albuminem vyrobeným stanovenými postupy podle specifikací Evropského lékopisu.

Velmi se doporučuje vždy zaznamenat, když je Viraferon podán pacientovi, název a číslo šarže přípravku, aby se zachovala souvislost mezi pacientem a šarží přípravku.

Chronická hepatitis C:

Kombinovaná léčba s ribavirinem: Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

Všichni sledovaní pacienti s chronickou hepatitidou C podstoupili před zavedením léčby jaterní biopsii, ale v některých případech (tj. pacienti s genotypem 2 a 3) může léčba probíhat bez histologického ověření. Běžné léčebné postupy by se měly konzultovat, zda je jaterní biopsie potřebná před zahájením léčby.

Monoterapie: Ojedinelé se u dospělých pacientů léčených přípravkem Viraferon pro chronickou hepatitidu C projeví poruchy funkce štítné žlázy (hypo- nebo hypertyreoidismus). V klinických studiích s podáváním přípravku Viraferon se tyto poruchy vyvinuly celkem u 2,8 % pacientů. Poruchy bylo možno zvládnout konvenční léčbou. Mechanismus, jímž přípravek Viraferon ovlivňuje funkce štítné žlázy, není znám. Před zahájením léčby chronické hepatitidy C přípravkem Viraferon je třeba zhodnotit hladiny tyreostimulačního hormonu (TSH). Jakékoliv eventuální zjištěné poruchy funkce štítné žlázy je nutno léčit konvenčními prostředky. Podávání přípravku Viraferon lze zahájit, je-li možné touto medikací udržet hladiny TSH v normálním rozmezí. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem Viraferon projeví příznaky svědčící o narušené funkci štítné žlázy, vyšetřete hladiny TSH. V podávání přípravku lze pokračovat pouze tehdy, je-li možné pomocí léčby udržet hladiny TSH v normálním rozmezí. Samotné přerušení léčby přípravkem Viraferon k obnovení narušené funkce štítné žlázy nevede (viz také Děti a mladiství, Monitorování štítné žlázy).

Doplňkové monitorování specifické pro děti a mladistvé

Monitorování štítné žlázy: Přibližně u 12 % dětí léčených přípravkem Viraferon došlo ke zvýšení TSH. U dalších 4 % nastal přechodný pokles pod dolní limit normálu. Před začátkem léčby přípravkem Viraferon musí být zhodnoceny hladiny TSH a jakékoli v této době zjištěné abnormality štítné žlázy musí být léčeny konvenční léčbou. Léčba přípravkem Viraferon může být zahájena, pokud lze hladiny TSH udržovat v normálním rozmezí medikací. Při léčbě interferonem alfa-2b a ribavirinem byla pozorována dysfunkce štítné žlázy. Jestliže jsou zjištěny abnormality štítné žlázy, měl by se u pacienta vyhodnotit stav štítné žlázy a adekvátně klinicky léčit. Pro zjištění dysfunkce štítné žlázy by děti a mladiství pacienti měli být monitorováni každé 3 měsíce (např. TSH).

Růst a vývoj: Během jednoho roku léčby bylo zaznamenáno zpomalení lineárního růstu (průměrný pokles v percentilech o 9 %) a pokles rychlosti přírůstku tělesné hmotnosti (průměrný pokles v percentilech o 13 %). Během 6 měsíců sledování po ukončení léčby došlo většinou k úpravě těchto změn. Nicméně na základě prozatímních výsledků pokračující dlouhodobé studie bylo u 12 (14 %) z 84 dětí zjištěno zpomalení rychlosti růstu v percentilech > 15, z toho u 5 (6 %) dětí bylo zpomalení v percentilech > 30, přestože byly bez léčby více než 1 rok. Kromě toho se v rámci preklinických výsledků studia toxicity u mláďat prokázalo mírné a na dávce závislé zpomalení celkového růstu novorozeneckých potkanů, jimž byl podáván ribavirin (viz bod 5.3). Před zahájením léčby by se tedy měl u malých dětí stanovit podíl rizika a přínosu kombinovaného použití interferonu alfa-2b s ribavirinem. Lékařům se doporučuje monitorovat růst dětí užívajících ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b. Nejsou žádné údaje o dlouhodobých účincích na růst a vývoj a na sexuální dospívání.

HCV/HIV koinfekce: U pacientů současně infikovaných HIV, kteří dostávají souběžně vysoce aktivní anti-retrovirovou léčbu (HAART) může vzrůstat riziko vývoje acidózy z nahromadění kyseliny mléčné. Opatrnosti je třeba v případě přidání přípravku Viraferon a ribavirinu k HAART terapii (viz SPC ribavirinu). U pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku Viraferon s ribavirinem a zidovudinem by mohlo být zvýšeno riziko rozvoje anémie.

U pacientů s pokročilou cirhózou, infikovaných současně HCV a HIV, kteří dostávají HAART terapii, může vzrůstat riziko jaterní dekompenzace a smrti. Přidáním léčby alfa interferony samotnými nebo v kombinaci s ribavirinem se může toto riziko u těchto pacientů zvýšit.

Onemocnění zubů a periodontu: U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku Viraferon s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku Viraferon s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznice ústní dutiny. Pacienti by si měli důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se tato reakce objeví, je vhodné doporučit důkladně si poté vypláchnout ústa.

Laboratorní vyšetření:

Před zahájením systémové léčby přípravkem Viraferon a pravidelně i v jejím průběhu je třeba u všech pacientů provádět standardní hematologická vyšetření a biochemická vyšetření krve (kompletní i diferenciální krevní obraz, počet trombocytů, elektrolyty, jaterní enzymy, sérové bílkoviny, sérový bilirubin a kreatinin).

V průběhu léčby hepatitidy B a C se doporučuje provádět vyšetření v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týdnu a poté každý druhý měsíc. Pokud se hodnoty ALT v průběhu podávání přípravku Viraferon zvýší na dvojnásobek výchozí hodnoty nebo více, lze s léčbou pokračovat pouze tehdy, neobjeví-li se známky a příznaky jaterního selhání. Při zvýšené hladině ALT je nutno provádět jaterní funkční testy: ALT, protrombinový čas, alkalická fosfatáza, albumin a bilirubin je třeba vyšetřovat ve dvoutýdenních intervalech.

Účinky na fertilitu: Interferon může poškodit fertilitu (viz body 4.6 a 5.3).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Narkotika, hypnotika a sedativa musejí být podávána s velkou opatrností, pokud jsou užívána současně s přípravkem Viraferon.

Interakce přípravku Viraferon s dalšími léky nebyly dosud zcela zhodnoceny. Doporučuje se zvýšená opatrnost při podávání přípravku Viraferon současně s jinými potenciálně myelosupresivními látkami.

Interferony mohou ovlivňovat oxidativní metabolické procesy. To je třeba vzít v úvahu v případech, kde je Viraferon podáván zároveň s léky metabolizovanými právě tímto mechanismem, jako jsou xantinové deriváty theofylinu nebo aminofylinu. V průběhu současného podávání přípravku s xantinovými přípravky je nutno monitorovat hladiny theofylinu v séru a v případě potřeby upravit dávkování.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně přípravku Viraferon, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, které byly někdy fatální. Etiologie zatím nebyla objasněna. Tyto symptomy se vyskytovaly častěji, když současně s interferonem alfa byl podáván čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto (viz bod 4.4).

(Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.)

4.6 Těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby účinnou antikoncepci. Viraferon musí být s opatrností podáván mužům ve fertilním věku. U žen léčených lidským leukocytárním interferonem byl hlášen pokles koncentrace estradiolu a progesteronu v séru.

Adekvátní údaje o podávání interferonu alfa-2b těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Viraferon by se měl používat v těhotenství pouze tehdy, jestliže potenciální prospěch ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Není dosud známo, zda je kterákoli ze složek přípravku vylučována do mateřského mléka. Kojení by se mělo před začátkem léčby přerušit, vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům u kojených dětí.

Kombinovaná léčba s ribavirinem: Ribavirin podávaný v průběhu těhotenství působí závažné vrozené vady. Léčba ribavirinem je kontraindikována u těhotných žen. U pacientek nebo u partnerek mužských pacientů, kteří užívají Viraferon v kombinaci s ribavirinem, je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění. Ženy ve fertilním věku i jejich partneři musí během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Mužští pacienti i jejich partnerky musí během léčby a 7 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci (viz SPC ribavirinu).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je třeba upozornit, že v průběhu léčby přípravkem Viraferon se může objevit zvýšená únava, ospalost či zmatenost, a proto je doporučeno vyvarovat se řízení dopravních prostředků nebo obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Pokud je přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si nežádoucí účinky ribavirinu v SPC ribavirinu.

V klinických studiích, prováděných v rozsáhlém spektru indikací a širokém spektru dávek (od 6 MIU/m²/týden u trichocelulární leukémie po 100 MIU/m²/týden u melanomu), patřily k nejčastěji uváděným nežádoucím účinkům horečka, únava, bolesti hlavy a myalgie. Horečka a únava často vymizely během 72 hodin po přerušení nebo vysazení léčby.

V klinických studiích prováděných u pacientů s hepatitidou C byli pacienti léčeni přípravkem Viraferon samotným nebo v kombinaci s ribavirinem po dobu jednoho roku. Všichni pacienti v těchto studiích dostávali 3 MIU přípravku Viraferon třikrát týdně. V **Tabulce 1** je uvedena frekvence, s jakou pacienti hlásili nežádoucí účinky (ve vztahu k léčbě) v klinických studiích u dosud neléčených pacientů, kteří byli léčeni jeden rok. Závažnost byla vesměs mírná nebo středně závažná. Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 1** jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení a z období po uvedení přípravku na trh. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); vzácně ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); velmi vzácně ($< 1/10\,000$); není známo. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky přípravku Viraferon samotného nebo v kombinaci s ribavirinem hlášené v průběhu klinických hodnocení nebo po uvedení přípravku na trh	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a zamoření Velmi časté: Časté: Vzácně:	Faryngitida*, virová infekce* Bronchitida, sinusitida, herpes simplex (rezistence), rinitida Pneumonie [§]
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Leukopenie Trombocytopenie, lymfadenopatie, lymfopenie Aplastická anémie Čistá aplazie červených krvinek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombocytopenická purpura
Poruchy imunitního systému[§] Velmi vzácně: Není známo:	Sarkoidóza, exacerbace sarkoidózy Systémový lupus erytematodes, vaskulitida, revmatoidní artritida (nová nebo zhoršená), Vogtův-Koyanagiho- Haradův syndrom, akutní reakce přecitlivělosti včetně kopřivky, angioedému, zúžení průdušek, anafylaxe [§]
Endokrinní poruchy Časté: Velmi vzácně:	Hypotyreóza [§] , hypertyreóza [§] Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Anorexie Hypokalcemie, dehydratace, hyperurikemie, žízeň Hyperglykemie, hypertriacylglycerolemie [§] , zvýšená chuť k jídlu

Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté: Vzácně: Velmi vzácně: Není známo:	Deprese, nespavost, úzkost, emoční labilita*, agitace, nervozita Zmatenost, poruchy spánku, snížení libida Myšlenky na sebevraždu Sebevražda, pokusy o sebevraždu, agresivní chování (někdy namířené vůči jiným), psychózy včetně halucinací Změna mentálního stavu [§]
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Závrať, bolest hlavy, porucha soustředění, suchost v ústech Třes, parestézie, hypestézie, migréna, zrudnutí, spavost, porucha chuti Krvácení do mozku, mozková ischemie, záchvaty křečí, porucha vědomí, encefalopatie, neuropatie, polyneuropatie Mononeuropatie, koma [§]
Poruchy oka Velmi časté: Časté: Vzácně:	Rozmazané vidění Konjunktivitida, porucha vidění, porucha slzné žlázy, bolest oka Krvácení do sítnice [§] , retinopatie (včetně makulárního edému), ucpání retinální tepny nebo žíly [§] , neuritida optiku, edém papily, ztráta zrakové ostrosti nebo výpadky zrakového pole, vřetovité skvrny [§]
Poruchy ucha a labyrintu Časté: Velmi vzácně:	Závrať, tinnitus Ztráta sluchu, porucha sluchu
Srdeční poruchy Časté: Vzácně: Velmi vzácně: Není známo:	Bušení srdce, tachykardie Kardiomyopatie Infarkt myokardu, srdeční ischemie Arytmie
Cévní poruchy Časté: Velmi vzácně	Hypertenze Periferní ischemie, hypotenze [§]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Dušnost*, kašel* Epistaxe, respirační porucha, nosní kongesce, rýma, suchý kašel Plicní infiltráty [§] , pneumonitida [§]
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Nevolnost/zvracení, bolest břicha, průjem, stomatitida, dyspepsie Ulcerózní stomatitida, bolest v pravém podžebří, glositida, gingivitida, zácpa, řídká stolice Pankreatitida, ischemická kolitida, ulcerózní kolitida, krvácení z dásní Blíže nespecifikovaná periodontální porucha, blíže nespecifikovaná zubní porucha [§]
Poruchy jater a žlučových cest Časté: Velmi vzácně:	Hepatomegalie Hepatotoxicita (včetně fatální)
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté:	Alopecie, svědění*, suchost kůže*, vyrážka*, zvýšené pocení Psoriáza (nová nebo zhoršená) [§] , makulopapulózní vyrážka, erytematózní vyrážka, ekzém, erytém, porucha kůže

Velmi vzácně:	Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, multiformní erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Myalgie, artralgie, muskuloskeletální bolest Artritida Rabdomyolýza, myositida, křeče v lýtkách, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest Časté: Velmi vzácně:	Časté močení Selhání ledvin, renální insuficience, nefrotický syndrom
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	Amenorea, bolest prsů, dysmenorea, menoragie, porucha menstruace, vaginální potíže
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu*, únava, mrazení, horečka [§] , chřipkové příznaky [§] , slabost, podrážděnost, bolest na hrudníku, malátnost Bolest v místě vpichu Nekróza v místě vpichu, otok obličeje
Vícenásobná vyšetření Velmi časté:	Pokles tělesné hmotnosti

* Tyto příhody se vyskytovaly často pouze po přípravku Viraferon samotném

§ Viz bod 4.4

Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny též s přípravkem Viraferon samotným.

Výskyt kardiovaskulárních nežádoucích účinků, zejména arytmií, koreloval převážně s již dříve přítomným kardiovaskulárním onemocněním a s předchozí léčbou kardiotoxickými léky (viz bod 4.4). U nemocných bez předchozího manifestního srdečního onemocnění byla vzácně hlášena přechodná reverzibilní kardiomyopatie, která může být po přerušení léčby interferonem alfa reverzibilní (viz bod 4.4).

U alfa interferonů bylo hlášeno široké spektrum autoimunitních a imunitou způsobených poruch, včetně poruch funkce štítné žlázy, systémového lupus erythematoses, revmatoidní artritidy (nové nebo zhoršené), idiopatické a trombotické trombocytopenické purpury, vaskulitidy, neuropatií včetně mononeuropatií (viz také bod 4.4).

Ke klinicky významným abnormálním laboratorním hodnotám, které se objevují nejčastěji při podávání přípravku v dávkách vyšších než 10 milionů IU denně, patří pokles počtu granulocytů a leukocytů, pokles koncentrace hemoglobinu a počtu trombocytů; vzestup alkalické fosfatázy, LDH, sérových koncentrací kreatininu a dusíku močoviny v séru. Vzestup ALT/AST (SGPT/SGOT) v séru byl zaznamenán jako abnormalita u některých pacientů léčených pro jiné poruchy než pro hepatitidu a rovněž u nemocných s chronickou hepatitidou B, u kterých koreloval s clearancí virových DNAp.

Bezpečnost s ohledem na původce přenosu, viz bod 4.4.

Dětsí pacienti

Děti a mladiství – Chronická hepatitis C

V klinické studii provedené u 118 dětí nebo mladistvých ve věku od 3 do 16 let přerušilo 6 % pacientů léčbu pro nežádoucí účinky. Obecně byl profil nežádoucích účinků u limitované pediatrické populace podobný profilu pozorovanému u dospělých, ačkoliv během léčby bylo pozorováno pediatrické specifikum ohledně inhibice růstu, projevující se snížením výšky (průměrné zpomalení rychlosti růstu v percentilech 9 %) a hmotnosti (průměrný pokles v percentilech 13 %) v percentilech (viz bod 4.4).

Kromě toho, byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % vs. 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů, se i u dětí a mladistvých vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost) (viz bod 4.4). Navíc se u dětí a mladistvých vyskytly častěji než u dospělých pacientů komplikace v místě vpichu, horečka, anorexie, zvracení a emoční labilita. Modifikace dávky byla požadována u 30 % pacientů, nejčastěji kvůli anémii a neutropenii.

Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 2** jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení u dětí. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky hlášené velmi často a často v klinických hodnoceních u dětí Velmi časté ($\geq 1/10$) - Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a zamoření Velmi časté: Časté:	Virová infekce, faryngitida Mykotická infekce, bakteriální infekce, plicní infekce, zánět středního ucha, zubní absces, herpes simplex, infekce močových cest, vaginitida, gastroenteritida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nespecifikované)
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté:	Anémie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopatie
Endokrinní poruchy Velmi časté: Časté:	Hypotyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilismus
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté:	Anorexie Hypertriacylglycerolemie [§] , hyperurikemie, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté:	Deprese, emoční labilita, nespavost Sebevražedné myšlenky, agresivní reakce, zmatenost, porucha chování, agitace, náměsíčnost, úzkost, nervozita, porucha spánku, abnormální sny, apatie
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté:	Bolest hlavy, závrat' Hyperkinezie, třes, dysfonie, parestezie, hypestezie, hyperestezie, porucha soustředění, somnolence
Poruchy oka Časté:	Konjunktivitida, bolest oka, abnormální vidění, porucha slzné žlázy
Cévní poruchy Časté:	Raynaudův fenomén, zrudnutí, bledost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté:	Dušnost, zrychlené dýchání, epistaxe, kašel, nosní kongesce, podráždění nosu, rýma, kýchání
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté:	Průjem, zvracení, nevolnost, bolest břicha Ulcerace v ústech, ulcerózní stomatitida, stomatitida, bolest v pravém podžebří, dyspepsie, glositida, gastroezofageální reflux, rektální porucha, gastrointestinální porucha, zácpa, řídká stolice, bolest zubu, zubní potíže

Poruchy jater a žlučových cest Časté:	Abnormální funkce jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté:	Alopecie, vyrážka Fotosenzitivní reakce, makulopapulární exantém, ekzém, akné, porucha kůže, porucha nehtu, odbarvení kůže, svědění, suchost kůže, erytém, modřina, zvýšené pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté:	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest
Poruchy ledvin a močových cest Časté:	Enuréza, porucha močení, inkontinence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	<u>Ženské pohlaví:</u> amenorea, menorrhagie, porucha menstruace, vaginální porucha <u>Mužské pohlaví:</u> bolest varlat
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Velmi časté: Časté:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu, únava, mrazení, horečka [§] , příznaky podobné chřipce [§] , malátnost, podrážděnost Bolest na hrudníku, slabost, otok, bolest v místě vpichu
Vícenásobná vyšetření Velmi časté:	Snížení rychlosti růstu (nižší tělesná výška a/nebo hmotnost v daném věku) [§]
Poranění a otravy Časté:	Lacerace kůže

[§] Viz bod 4.4

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování, který by vedl k akutním klinickým projevům. Nicméně, stejně jako u kterékoli jiné farmakologicky aktivní látky, je indikována symptomatická léčba s častým monitorováním vitálních funkcí a pečlivým sledováním pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, cytokiny a imunomodulátory, interferony, interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Viraferon je sterilní, stabilní forma vysoce čištěného interferonu alfa-2b, vyráběného technologií rekombinantní DNA. Rekombinantní interferon alfa-2b je ve vodě rozpustná bílkovina s molekulovou hmotností přibližně 19 300 daltonů. Získává se z klonu bakterie *E. coli*, do něhož je zaveden genetickým inženýrstvím vyprodukovaný plasmidový hybrid obsahující gen interferonu alfa-2b z lidských leukocytů.

Aktivita přípravku Viraferon se vyjadřuje v IU, přičemž 1 mg rekombinantního interferonu alfa-2b odpovídá $2,6 \times 10^8$ IU. Hodnota mezinárodní jednotky je odvozena ze srovnání aktivity rekombinantního interferonu alfa-2b a aktivity mezinárodního referenčního lidského leukocytárního interferonu, schváleného Světovou zdravotnickou organizací.

Interferony tvoří rodinu proteinů o malé molekule, s molekulovou hmotností v rozmezí 15 000 - 21 000 daltonů. K jejich produkci a sekreci v buňkách dochází v reakci na virové infekce či působení různých syntetických i biologických induktorů. Dosud byly identifikovány tři hlavní třídy interferonů:

alfa, beta a gama. Ani tyto tři hlavní třídy však nejsou vnitřně homogenní a zahrnují několik různých molekulárních typů interferonu. Dosud bylo identifikováno více než 14 geneticky odlišných lidských interferonů alfa. Přípravek Viraferon je v této klasifikaci označován jako rekombinantní interferon alfa-2b.

Interferony působí na buňky prostřednictvím své vazby na specifické membránové receptory na buněčném povrchu. Lidské interferonové receptory, izolované z lidských lymfoblastů (Daudi), jsou vysoce asymetrické proteiny. Vyznačují se selektivitou vůči lidským, avšak nikoli vůči myším interferonům, což svědčí pro jejich druhovou specifitu. Studie prováděné s ostatními interferony tuto druhovou specifitu potvrdily. Nicméně některé druhy opic, např. *Macaca rhesus*, se ukázaly vůči farmakodynamické stimulaci při expozici lidským interferonům typu 1 jako citlivé.

Z výsledků řady dosud provedených studií vyplývá, že po vazbě na příslušné membránové receptory zahajuje interferon složitou sekvenci intracelulárních dějů, k nimž patří i indukce specifických enzymů. Předpokládá se, že tento proces minimálně zčásti zodpovídá za nejrozumnější buněčné reakce na interferon, a to včetně inhibice replikace viru ve virem infikovaných buňkách, suprese buněčné proliferace, jakož i takových imunomodulačních aktivit, jako je zvýšení fagocytární aktivity makrofágů a zvýšení specifických cytotoxických účinků lymfocytů vůči cílovým buňkám. Předpokládá se, že na pozitivních terapeutických účincích interferonu se podílí minimálně část, nebo spíše celý komplex těchto aktivit.

Rekombinantní interferon alfa-2b prokázal ve studiích na zvířecích i lidských buněčných kulturách, jakož i u lidských nádorových xenotransplantátů přenesených na zvířata, antiproliferativní působení. *In vitro* byla prokázána jeho významná imunomodulační aktivita.

Rekombinantní interferon alfa-2b má dále schopnost inhibovat replikaci virů *in vitro* i *in vivo*. I když přesný mechanismus protivirového působení rekombinantního interferonu alfa-2b zůstává zatím neznámý, je zřejmé, že ovlivňuje metabolismus hostitelské buňky. Tento účinek inhibuje replikaci viru, a pokud přece jen k replikaci dojde, znemožňuje nově vytvořeným virionům opustit buňku.

Chronická hepatitis B:

Současné klinické zkušenosti u pacientů, kteří byli léčeni interferonem alfa-2b 4 až 6 měsíců ukazují, že léčba může způsobit clearanci sérových HBV-DNA. Bylo pozorováno zlepšení histologického nálezu jater. U dospělých pacientů se ztrátou HBeAg a HBV-DNA se významně snížila nemocnost a mortalita.

Interferon alfa-2b (6 MIU/m² třikrát týdně po 6 měsíců) byl podáván dětem s chronickou aktivní hepatitidou B. Vzhledem k metodické chybě nebylo možné prokázat účinnost. Navíc u dětí léčených interferonem alfa-2b byla zjištěna snížená rychlost růstu a u některých případů byla pozorována deprese.

Chronická hepatitis C:

U dospělých pacientů, kteří dostávají interferon v kombinaci s ribavirinem, je dosažená četnost setrvalé odpovědi 47 %. Lepší účinnost byla prokázána u kombinace pegylovaného interferonu s ribavirinem (četnost setrvalé odpovědi 61 % dosažená ve studii prováděné u dosud neléčených pacientů s dávkou ribavirinu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Dospělí pacienti: Viraferon samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem byl studován ve 4 randomizovaných klinických studiích fáze III, které zahrnovaly 2 552 pacientů s chronickou hepatitidou C, dosud neléčených interferonem. Ve studiích byla srovnána účinnost přípravku Viraferon samotného, nebo v kombinaci s ribavirinem. Účinnost byla definována jako udržení virologické odpovědi po dobu 6-ti měsíců po ukončení léčby. Pacienti vhodní pro zařazení do těchto studií měli chronickou hepatitidu C, potvrzenou pozitivním stanovením HCV-RNA reakce polymerázového řetězce (PCR) (> 100 kopií/ml) a biopsií jater, odpovídající histologické diagnóze chronické hepatitidy, bez přítomnosti dalších příčin chronické hepatitidy, a abnormální ALT v séru.

Viraferon byl podáván v dávce 3 MIU třikrát týdně jako monoterapie nebo v kombinaci s ribavirinem. Většina pacientů v těchto klinických studiích byla léčena po dobu jednoho roku. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 6 měsíců po ukončení léčby pro stanovení setrvalé virologické odpovědi. Poměry setrvalých virologických odpovědí u skupin léčených přípravkem Viraferon samotným nebo v kombinaci s ribavirinem (ze dvou studií) jsou uvedeny v **Tabulce 3**.

Podáváním přípravku Viraferon v kombinaci s ribavirinem u dosud neléčených pacientů s chronickou hepatitidou C vzrostla účinnost přípravku Viraferon nejméně dvakrát. HCV genotyp a bazální hladina virové zátěže jsou prognostické faktory, o nichž je známo, že ovlivňují stupeň odpovědi. Zvýšená četnost odpovědi při kombinaci přípravku Viraferon + ribavirin ve srovnání s přípravkem Viraferon samotným, se udržovala u všech podskupin. Relativní prospěch kombinované terapie přípravkem Viraferon + ribavirin je zvláště signifikantní u těžce léčitelných podskupin pacientů (genotyp 1 a vysoká virová zátěž) (**Tabulka 3**).

Četnost odpovědí v těchto skupinách vzrůstala s ochotou dodržovat léčbu. Nehledě na genotyp, ti pacienti, kteří dostávali přípravek Viraferon v kombinaci s ribavirinem a dodržovali ≥ 80 % svoji léčbu, měli vyšší setrvalou odpověď 6 měsíců po roční léčbě než ti pacienti, kteří dodržovali < 80 % svoji léčbu (56 % vs. 32 % ve studii C/I 98-580).

Tabulka 3 Četnost trvalé virologické odpovědi s přípravkem Viraferon + ribavirin (jeden rok léčby) podle genotypů a virové zátěže			
HCV genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Všechny genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miliony kopií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miliony kopií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU třikrát týdně)

I/R Viraferon (3 MIU třikrát týdně) + ribavirin (1 000/1 200 mg/den)

Pacienti s koinfekcí HCV/HIV

Byly provedeny dvě studie u pacientů současně infikovaných HIV a HCV. V obou studiích měli pacienti, kteří dostávali Viraferon plus ribavirin, celkově nižší pravděpodobnost odpovědi na léčbu než pacienti, kteří dostávali pegylovaný interferon alfa-2b s ribavirinem. Odpověď na léčbu v obou těchto studiích je uvedena v **Tabulce 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) byla randomizovaná, multicentrická studie, do které bylo zařazeno 412 dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří dosud nebyli léčeni a kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupiny, ve které buď užívali pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 μ g/kg/týden) plus ribavirin (800 mg/den), nebo Viraferon (3 MIU 3krát týdně) plus ribavirin (800 mg/den) po dobu 48 týdnů s následnou fází sledování po dobu 6 měsíců. Studie 2 (P02080) byla randomizovaná studie prováděná na jednom centru a bylo do ní zařazeno 95 dosud neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupiny, ve které užívali buď pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 μ g/týden podle tělesné hmotnosti) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti), nebo Viraferon (3 MIU třikrát týdně) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle

tělesné hmotnosti). Délka léčby byla 48 týdnů s fází sledování trvající 6 měsíců kromě infikovaných pacientů s genotypy 2 nebo 3 a virovou zátěží < 800 000 IU/ml (Amplicor), kteří byli léčeni po dobu 24 týdnů s 6měsíční fází sledování.

Tabulka 4 Trvalá virologická odpověď podle genotypu po léčbě přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem versus pegylovaným interferonem alfa-2b v kombinaci s ribavirinem u pacientů se současnou infekcí HCV/HIV.						
	Studie 1¹			Studie 2²		
	pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ týden) + ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirin (800 mg)	p hodnota ^a	pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 ^c µg/týd en) + ribavirin (800- 1 200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirin (800- 1 200 mg) ^d	p hodnota ^b
Všechny	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miliónů mezinárodních jednotek; TIW = třikrát týdně.

a: p hodnota podle Cochran-Mantelova Haenszelova Chí kvadrát testu.

b: p hodnota podle chí kvadrát testu.

c: subjekty s tělesnou hmotností < 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 100 µg/týden a subjekty s tělesnou hmotností ≥ 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 150 µg/týden.

d: dávkování ribavirinu bylo 800 mg u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg, 1 000 mg u pacientů s tělesnou hmotností 60 - 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsem: Celkem 345 pacientů s relapsem po interferonu alfa bylo léčeno ve dvou klinických studiích s přípravkem Viraferon samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem. Přidání ribavirinu k přípravku Viraferon zvýšilo u těchto pacientů účinnost přípravku Viraferon používaného samostatně při léčbě hepatitidy C až 10 krát (48,5 % vs. 4,7 %). Toto zvýšení účinnosti zahrnovalo pokles sérového HCV (< 100 kopií/ml dle PCR), zlepšení zánětu jater a normalizace ALT a bylo setrvalé při vyšetření 6 měsíců po ukončení léčby.

Údaje o dlouhodobé účinnosti

1 071 pacientů, kteří podstoupili léčbu v předchozí studii s nepegylovaným interferonem alfa-2b nebo nepegylovaným interferonem alfa-2b/ribavirinem, bylo zařazeno do rozsáhlé studie ke stanovení délky trvání setrvalé virologické odpovědi a vyhodnocení významu pokračující virové negativity na klinické parametry. 462 pacientů dokončilo alespoň 5 let dlouhodobého následného sledování a během této studie nastal relaps pouze u 12 dlouhodobě reagujících pacientů z celkového počtu 492.

Odhad časového intervalu dle Kaplan-Meiera činil u pokračující setrvalé odpovědi delší než 5 let u všech pacientů 97 %, s intervalem spolehlivosti 95 % v úrovni [95 %, 99 %].

Důsledkem SVR po léčbě chronické HCV nepegylovaným interferonem alfa-2b (s ribavirinem nebo bez něj) je dlouhodobá eradikace viru, čímž se upraví infekce jater a dojde ke klinickému 'vyléčení' chronické HCV. Není však vyloučen výskyt jaterních příhod u pacientů s cirhózou (včetně karcinomu jater).

Klinické zkoušky u pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C:

Děti a mladiství od 3 do 16 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a měřitelnými hladinami HCV RNA (hodnoceno centrální laboratoří za použití výzkumného RT-PCR stanovení) byli zařazeni do dvou multicentrických klinických studií a dostávali Viraferon 3 MIU/m² třikrát týdně a ribavirin 15 mg/kg/den po dobu jednoho roku, následováno 6 měsíci sledování po léčbě. Do studie bylo zahrnuto celkem 118 pacientů: 57 % bylo mužského pohlaví, 80 % byli běloši, 78 % genotyp 1, 64 % ≤ 12 let. Tato do sledování zahrnutá populace se skládala převážně z dětí s mírnou až středně závažnou hepatitidou C. Četnost trvalých virologických odpovědí byla podobná u dětí jako u dospělých. Vzhledem k nedostatku údajů u dětí se závažnou progresí nemoci a k potenciálu nežádoucích účinků, je nutné pečlivě zvážit poměr prospěchu/rizika kombinace ribavirinu s interferonem alfa-2b u této populace (viz body 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky studie jsou shrnuty v **Tabulce 5**.

Tabulka 5 Virologická odpověď u pediatrických pacientů bez předchozí léčby	
	Viraferon 3 mil.m.j./m² 3x týdně + ribavirin 15 mg/kg/den
Celková odpověď ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Počet (%) pacientů

1. Definována jako HCV - RNA pod hranici detekce s použitím RT-PCR stanovení na konci léčby a během dalšího sledování

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku Viraferon byla studována u zdravých dobrovolníků po podání jednotlivých dávek 5 milionů IU/m² a 10 milionů IU subkutánně, 5 milionů IU/m² intramuskulárně nebo jako 30 minut trvající intravenózní infúze. Průměrné sérové koncentrace interferonu po subkutánní a intramuskulární injekci byly srovnatelné. Maximálních sérových koncentrací se dosahuje za 3 až 12 hodin po nižší z uvedených dávek a za šest až osm hodin po vyšší z uvedených dávek. Eliminační poločas injekčně podaného interferonu činil přibližně dvě až tři, respektive šest až sedm hodin. Pod úroveň detekce poklesly sérové koncentrace za 16, respektive 24 hodin po podání. Při subkutánní i intramuskulární aplikaci se dosahovalo biologické dostupnosti vyšší než 100 %.

Po intravenózní aplikaci se dosahovalo maximálních sérových koncentrací interferonu (135 – 273 IU/ml) na konci infúze, poté byl jejich pokles poněkud rychlejší než po subkutánním nebo intramuskulárním podáním a pod úroveň detekce poklesly za čtyři hodiny po ukončení infúze. Eliminační poločas činil přibližně dvě hodiny.

Koncentrace interferonu v moči nebyly detekovatelné po žádném ze tří způsobů aplikace.

Děti a mladiství: Farmakokinetické vlastnosti přípravku Viraferon a ribavirinu tobolek podávaných ve více dávkách pediatrickým pacientům s chronickou hepatitidou C ve věku 5 až 16 let jsou shrnuty v **Tabulce 6**. Farmakokinetika přípravku Viraferon a ribavirinu (při zohlednění dávky) je podobná u dospělých i dětí nebo mladistvých.

Tabulka 6 Průměrné (% CV) farmakokinetické parametry pro Viraferon a tobolek ribavirinu podávané ve více dávkách dětem nebo mladistvým s chronickou hepatitidou C		
Parametr	Ribavirin 15 mg/kg/den jako 2 dílčí dávky (n = 17)	Viraferon 3 mil.m.j./m ² 3x týdně (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)

AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Vypočítaná clearance l/h/kg	0,27 (27)	Nehodnoceno

*AUC₁₂ (ng.h/ml) pro ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) pro Viraferon

Stanovení obsahu neutralizačního faktoru interferonu bylo provedeno ve vzorcích séra pacientů, kteří dostávali Viraferon v monitorovaných klinických studiích. Neutralizační faktory interferonu jsou protilátky, které neutralizují antivirovou aktivitu interferonu. Klinická incidence vývoje faktorů neutralizujících interferon u systémově léčených onkologických pacientů činí 2,9 %, u pacientů s chronickou hepatitidou pak 6,2 %. Detekovatelné titry byly téměř ve všech případech nízké a nebyly zpravidla spojeny s poklesem odpovědi ani s jakýmkoli projevem autoimunity. Rovněž u pacientů s hepatitidou byly titry natolik nízké, že nevedly k jakémukoli poklesu terapeutické odpovědi.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ačkoli interferony se považují za druhově specifické, byly prováděny studie toxicity u zvířat. Při aplikaci injekcí lidského rekombinantního interferonu alfa-2b po dobu až tří měsíců nebyly pozorovány žádné známky toxicity u myši, potkanů a králíků. Denní dávky 20×10^6 IU/kg/den opicím makaka jávského (*Macaca fascicularis*) po dobu 3 měsíců nezpůsobily prokazatelnou toxicitu. Toxicita u opic byla zjištěna po dávce 100×10^6 IU/kg/den, podávané po dobu 3 měsíců.

Ve studiích interferonu u primátů byly pozorovány abnormality menstruačního cyklu (viz bod 4.4).

Výsledky studií reprodukce u experimentálních zvířat ukazují, že u potkanů ani králíků nemělo podávání interferonu alfa-2b teratogenní účinky a neovlivňovalo negativně ani průběh březosti, vývoj plodu nebo reprodukční schopnosti potomků léčených potkanů. Bylo zjištěno, že interferon alfa-2b v dávkách 90 a 180 krát vyšších než doporučená intramuskulární nebo subkutánní dávka 2 miliony IU/m² působí abortivně u opic *Macaca mulatta* (makak rhesus). Potrat byl pozorován u všech dávkovacích skupin (7,5 milionů, 15 milionů a 30 milionů IU/kg) a byl statisticky signifikantní ve srovnání s kontrolou u středních a vysokých dávkových skupin (odpovídajících 90 a 180 krát vyšší dávce než doporučená intramuskulární a subkutánní dávka 2 miliony IU/m²). Je však známo, že vysoké dávky jiných forem interferonů alfa a beta vedou u opic makak rhesus k anovulaci a abortům; tyto účinky jsou závislé na velikosti dávky.

Ve studiích mutagenity prováděných s interferonem alfa-2b nebyly žádné nežádoucí účinky zjištěné.

Nebyly provedeny žádné studie sledující u mladých zvířat vliv léčby interferonem alfa-2b na růst, vývoj, sexuální dospívání a chování (viz bod 4.4 a SPC přípravku Rebetol, pokud je přípravek Viraferon podáván v kombinaci s ribavirinem).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glycin
Bezvodý hydrogenfosforečnan sodný
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Roztok lidského albuminu

Rozpouštědlo: voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po rozpuštění: Je doporučeno okamžité použití. Chemická a fyzikální stabilita po rozpuštění byla však prokázána pro 24 hodin při 25°C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Pro účely přepravy a/nebo k usnadnění ambulantního použití může být nerozpuštěný přípravek před vlastním použitím uchováván při teplotě do 25°C po dobu až 4 týdnů během své doby použitelnosti. Pokud není rozpuštěn během uvedeného 4 týdenního období, nelze jej již znovu do chladničky uložit na nové skladovací období a musí být znehodnocen.

6.5 Druh obalu a velikost balení

24 mg prášku (odpovídá 10 MIU) v injekční lahvičce (sklo typ I), se zátkou (butylová pryž) v zaklapávací pertli (hliník) s bonnetem (polypropylen)
a 1 ml vody na injekci v ampuli (sklo typ I)
s 1 injekční stříkačkou, 2 injekčními jehlami a 1 čistícím tamponem.
Velikosti balení 1 a 10.

nebo

24 mg prášku (odpovídá 10 MIU) v injekční lahvičce (sklo typ I), se zátkou (butylová pryž) v zaklapávací pertli (hliník) s bonnetem (polypropylen)
a 1 ml vody na injekci v ampuli (sklo typ I).
Velikosti balení 6.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou lékovou formu a sílu.

Rozpuštění přípravku Viraferon, prášku pro přípravu injekčního roztoku, pro parenterální podání: Viraferon je dodáván jako prášek v síle 10 milionů IU/ml pro jednorázové podání. Obsah injekční lahvičky musí být rozpuštěn s 1 ml vody na injekci. Po rozpuštění je roztok izotonický pro parenterální podání.

Pro zabránění mikrobiální kontaminaci by měla být používána během ředění správná bezpečnostní opatření (viz příbalová informace).

Pomocí sterilizované injekční stříkačky a injekční jehly injikujte 1 ml vody na injekci do injekční lahvičky s přípravkem Viraferon. Jemně třeptejte, aby se usnadnilo kompletní rozpuštění prášku. Příslušná dávka pak může být natažena sterilní injekční stříkačkou a injikována.

Podobně jako všechny ostatní přípravky pro parenterální aplikaci vizuálně zkontrolujte před podáním připravený roztok, zda neobsahuje žádné cizí částice nebo zbarvení. Rekonstituovaný roztok má být čirý a bezbarvý.

Podrobný návod pro subkutánní použití přípravku je uveden v příbalové informaci (viz „Jak si aplikovat injekci přípravku Viraferon“).

Všechny nepoužitý přípravek musí být po odebrání dávky zlikvidován.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. března 2000
Datum posledního prodloužení: 23. května 2005

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Viraferon 3 miliony IU/0,5 ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička injekčního roztoku Viraferon, injekční lahvička pro jednorázové podání, obsahuje 3 miliony IU rekombinantního interferonu alfa-2b produkovaného v *E.coli* rekombinantní DNA technologií, v 0,5 ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Roztok je čirý a bezbarvý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Chronická hepatitis B: Léčba dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B, u nichž byly zjištěny sérové markery replikace viru hepatitidy B (přítomnost HBV-DNA a HbeAg), zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) a histologicky prokázaný aktivní zánět jater a/nebo fibróza.

Chronická hepatitis C:

Dospělí pacienti:

Viraferon je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří mají zvýšené hodnoty transamináz bez jaterní dekompenzace a kteří jsou pozitivní na HCV-RNA nebo protilátky anti-HCV v séru (viz bod 4.4).

Nejlepší způsob použití přípravku Viraferon v této indikaci je v kombinaci s ribavirinem.

Děti a mladiství:

Viraferon je určen pro použití v kombinaci s ribavirinem k léčbě chronické hepatitidy C u dětí a mladistvých ve věku 3 let a starších, bez předchozí léčby, jaterní dekompenzace a s pozitivní sérovou hladinou HCV-RNA. Rozhodnutí pro zahájení léčby by se mělo učinit individuálně, případ od případu, přičemž by se měly vzít v úvahu známky progresu choroby, jako je zánět jater a fibróza, stejně jako prognostické faktory pro odpověď na léčbu, HCV genotyp a virová zátěž. Měl by se zvážit očekávaný přínos léčby v porovnání s bezpečnostními riziky pozorovanými u pediatrických pacientů v klinických studiích (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být započata lékařem, který má zkušenosti s postupem léčení nemoci.

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou lékovou formu a sílu.

Pokud se v průběhu léčby přípravkem Viraferon v jakékoli indikaci dostaví nežádoucí účinky, je třeba buď příslušným způsobem upravit dávkování nebo léčbu přechodně přerušit, dokud nežádoucí účinky opět nevymizí. Pokud se i při adekvátní úpravě dávkování rozvine intolerance nebo choroba progreduje, je třeba podávání přípravku Viraferon přerušit. Při udržovací léčbě subkutánním podáním si podle uvážení lékaře může pacient aplikovat přípravek sám.

Chronická hepatitis B: Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí 5 – 10 milionů IU, podávaných subkutánně třikrát týdně (obden) po dobu 4 až 6 měsíců.

V případě výskytu hematologických poruch (leukocyty $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocyty $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$) by měla být podávaná dávka snížena o 50 %. Léčbu je nutno přerušit v případě vážné leukopenie ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vážné neutropenie ($< 750/\text{mm}^3$) nebo vážné trombocytopenie ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

U všech pacientů, pokud ani po 3 až 4 měsících léčby (maximální tolerovanou dávkou) nedojde ke zlepšení sérových koncentrací HBV-DNA, podávání přípravku Viraferon přerušte.

Chronická hepatitis C: Viraferon je podáván subkutánně v dávce 3 miliony IU třikrát týdně (obden) dospělým pacientům, buď jako monoterapie, nebo v kombinaci s ribavirinem.

Děti ve věku 3 let nebo starší a mladiství: Interferon alfa-2b 3 mil. IU/m² se podává subkutánně třikrát týdně (obden) v kombinaci s ribavirinem, tobolkami nebo perorálním roztokem, podávaným perorálně denně ve dvou dílčích dávkách s jídlem (ráno a večer).

(Viz SPC ribavirinu, tobolky, pro dávkování tobolek ribavirinu a návod na modifikaci dávky pro kombinovanou terapii. Pediatričtí pacienti, kteří váží < 47 kg nebo nemohou polykat tobolky, viz SPC ribavirinu, perorální roztok.).

Pacienti s relapsem (dospělí pacienti):

Viraferon se podává v kombinaci s ribavirinem.

Na základě výsledků klinických studií, u kterých jsou k dispozici data po 6 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem po dobu 6 měsíců.

Dosud neléčení pacienti:

Dospělí: Účinnost přípravku Viraferon se zvyšuje, jestliže se podává v kombinaci s ribavirinem. Viraferon by měl být podáván samostatně hlavně v případě intolerance nebo kontraindikace ribavirinu.

Viraferon v kombinaci s ribavirinem:

Na základě výsledků klinických studií, které jsou k dispozici po 12 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem po dobu nejméně 6 měsíců.

V léčbě je třeba pokračovat dalších 6 měsíců (t.j. celkem 12 měsíců léčby) u těch pacientů, kteří vykazují negativní HCV-RNA v 6. měsíci léčby, virový genotyp 1 (stanovený ve vzorku před léčbou) a vysokou virovou zátěž před léčbou.

Při rozšíření léčby na 12 měsíců je nutno vzít v úvahu další negativní prognostické faktory (věk > 40 let, muži, pacienti s přemostující fibrózou).

Pacienti, kteří v průběhu klinických studií nevykazovali po 6 měsících léčby virologickou odpověď (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce), se nestali virologicky reagujícími osobami (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce 6 měsíců po ukončení léčby).

Viraferon samostatně:

Optimální trvání léčby samotným přípravkem Viraferon není ještě definitivně stanoveno, ale doporučuje se léčba o délce 12 až 18 měsíců.

U pacientů léčených samotným přípravkem Viraferon po dobu nejméně 3 až 4 měsíců se doporučuje stanovit stav HCV-RNA. Léčba by měla pokračovat u těch pacientů, kteří mají negativní HCV-RNA.

Děti a mladiství: Účinnost a bezpečnost přípravku Viraferon v kombinaci s ribavirinem nebyla u dětí a mladistvých s dříve neléčenou chronickou hepatitidou C studována.

Genotyp 1: Doporučená délka trvání léčby je jeden rok. Pacienti, u nichž se nedosáhne virologické odpovědi po 12 týdnech léčby, se jen velmi nepravděpodobně stanou trvale odpovídajícími na léčbu (negativní prediktivní hodnota 96 %). Virologická odpověď je definovaná jako absence detekovatelného množství HCV-RNA po 12 týdnech léčby. U těchto pacientů by měla být léčba přerušena.

Genotyp 2/3: Doporučená délka trvání léčby je 24 týdnů.

Virologické odpovědi po 1 roce léčby a 6 měsících dalšího sledování byly 36 % u genotypu 1 a 81 % u genotypů 2/3/4.

Viraferon se aplikuje pomocí skleněné injekční stříkačky pro jednorázové použití nebo injekční stříkačky z umělé hmoty pro jednorázové použití.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.
- Preexistující závažné srdeční onemocnění v anamnéze, např. nekontrolovaná městnavá srdeční nedostatečnost, nedávný infarkt myokardu, vážné arytmiické poruchy.
- Závažné poruchy funkce jater nebo ledvin, včetně těch, jež jsou způsobeny metastázami.
- Epilepsie a/nebo narušená funkce centrálního nervového systému (CNS) (viz bod 4.4).
- Chronická hepatitida s dekompenzovanou jaterní cirhózou.
- Chronická hepatitida u pacientů, léčených v současnosti či v nedávné minulosti imunosupresivy, s výjimkou stavů po ukončení krátkodobého podávání kortikosteroidů.
- Autoimunitní hepatitida; nebo autoimunitní onemocnění v anamnéze; příjemci transplantovaných orgánů léčení imunosupresivy.
- Preexistující onemocnění štítné žlázy, pokud je nelze upravit konvenční léčbou.

Děti a mladiství:

- Existující závažné psychiatrické onemocnění nebo závažné psychiatrické onemocnění v anamnéze, zejména těžké deprese, sebevražedné myšlenky nebo pokusy o sebevraždu.

Kombinovaná terapie s ribavirinem: Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pro všechny pacienty:

Účinky na psychiku a centrální nervový systém (CNS): U některých pacientů byly během léčby přípravkem Viraferon pozorovány závažné účinky na CNS, zejména deprese, sebevražedné myšlenky a pokusy, a to i po ukončení léčby, zejména během následného 6-ti měsíčního období sledování. U dětí a mladistvých léčených přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % oproti 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů se i u dětí a mladistvých vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost). U interferonů alfa byly pozorovány další účinky na CNS, včetně agresivního chování (někdy namířeného proti druhým), zmatenosti a změn duševního stavu. Pacienti by měli být pečlivě sledováni pro případné známky nebo příznaky psychiatrických onemocnění. Pokud se takové příznaky objeví, musí ošetřující lékař brát v úvahu potenciální závažnost těchto nežádoucích účinků a měl by zvážit nutnost jejich adekvátní léčby. Pokud psychiatrické symptomy přetrvávají nebo se zhoršují, nebo jsou zjištěny sebevražedné myšlenky, doporučuje se léčbu s přípravkem Viraferon přerušit a u pacienta pokračovat s odpovídající psychiatrickou léčbou.

Pacienti s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze:

Jestliže se u dospělých pacientů s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze usoudí, že je nezbytná léčba interferonem alfa-

2b, měla by být zahájena pouze po zajištění odpovídajících individuálních diagnostických a terapeutických opatření k léčbě psychiatrického stavu. U dětí a mladistvých s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze je užívání interferonu alfa-2b kontraindikováno (viz bod 4.3).

Ojedinele byly pozorovány akutní hypersenzitivní reakce na interferon alfa-2b (např. urtikarie, angioedém, zúžení průdušek, anafylaxe) při podávání přípravku Viraferon. Pokud se takové reakce objeví, přerušete podávání léku a zahajte vhodnou medikamentózní terapii. Přechodný exantém přerušení léčby nevyžaduje.

Středně závažné až těžké nežádoucí účinky si mohou vyžádat úpravu dávkování, nebo v některých případech ukončení léčby přípravkem Viraferon. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem Viraferon objeví porucha jaterní funkce, je třeba zahájit jeho pečlivé sledování, a pokud se známky a příznaky poškození dále rozvíjejí, je nutno léčbu přerušit.

V průběhu léčby a do dvou dnů po jejím ukončení se může dostavit hypotenze, která může vyžadovat podpurnou léčbu.

V průběhu léčby přípravkem Viraferon je nutné zajistit adekvátní hydrataci pacienta, neboť u některých nemocných se v důsledku deplece tekutin projevuje hypotenze. V některých případech může být nutné i dodat tekutiny.

Protože součástí chřipkového (flu-like) syndromu, jehož výskyt je při léčbě interferonem častý, je často i horečka, je nutno vyloučit ostatní možné příčiny perzistujících febrilních stavů.

Viraferon je nutno se zvýšenou opatrností podávat u oslabených nemocných, jako např. s chorobami plic (chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální) nebo s diabetem se sklonem ke ketoacidóze. Zvýšené pozornosti je třeba též u pacientů s poruchami krevní srážlivosti (např. tromboflebitidou nebo plicními emboliemi) nebo s těžkou myelosupresí.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně nemocných léčených přípravkem Viraferon, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, včetně fatálních případů. Etiologie zatím nebyla objasněna. Je však prokázáno, že tyto symptomy se objevují častěji v souvislosti s podáváním čínského přípravku rostlinného původu Shosaikoto, pokud je podáván současně s interferonem alfa (viz bod 4.5). Každý pacient, u něhož se objeví horečka, kašel, dyspnoe nebo jiné respirační příznaky, se musí podrobit rentgenovému vyšetření hrudníku. Pokud se na rentgenovém snímku prokáží plicní infiltráty nebo pokud existují známky zhoršení plicní funkce, musí být pacient pečlivě sledován a léčba interferonem alfa v případě potřeby přerušena. Tyto problémy se při léčbě interferonem alfa vyskytují častěji u pacientů s chronickou hepatitidou C, ale byly popsány také u onkologických pacientů léčených interferonem alfa. Okamžité přerušení podávání interferonu alfa a léčba kortikosteroidy vede obvykle k ústupu plicních nežádoucích účinků.

Vzácně byly hlášeny po terapii interferony alfa nežádoucí účinky týkající se zraku (viz bod 4.8), včetně krvácení do sítnice, skvrn v podobě chomáčků vaty a obstrukce retinální tepny či žíly. Všichni pacienti by měli mít provedeno základní vyšetření zraku. U každého pacienta, který si stěžuje na změny ostrosti vidění nebo zorného pole, nebo uvádí během léčby přípravkem Viraferon jakékoli jiné oftalmologické symptomy, musí být provedeno okamžitě komplexní oční vyšetření. Pravidelná vyšetření zraku během terapie přípravkem Viraferon se doporučují zejména u pacientů s chorobami, které by mohly mít souvislost s poruchami sítnice, jako např. diabetes mellitus nebo hypertenze. Mělo by být zváženo přerušení podávání přípravku Viraferon u těch pacientů, u nichž se nově objeví nebo zhorší poruchy zraku.

U některých pacientů léčených vyššími dávkami, obvykle pak u pacientů ve vyšším věku, byla pozorována významnější otupělost a kóma, včetně případů encefalopatie. Třebaže většinou jde o účinky reverzibilní, u některých pacientů trvá úprava až tři týdny. Velmi vzácně se při léčbě velmi vysokými dávkami přípravku Viraferon objevily záchvaty.

Pokud je podávání přípravku Viraferon nutné u dospělých pacientů s anamnézou městnavé srdeční nedostatečnosti, infarktu myokardu a/nebo s dříve prodělanými nebo současnými poruchami srdečního rytmu, musí být tito pacienti během léčby pečlivě sledováni. U nemocných s preexistujícími srdečními problémy a/nebo s nádorovými chorobami v pokročilém stadiu je třeba před zahájením léčby a v jejím průběhu provádět elektrokardiografické vyšetření. Srdeční arytmie (především supraventrikulární) obvykle dobře reagují na konvenční léčbu, u některých pacientů si však mohou vyžádat přerušení podávání přípravku Viraferon. Nejsou k dispozici žádné informace u dětí a mladistvých se srdečním onemocněním v anamnéze.

Byla pozorována hypertriglyceridémie a zhoršení hypertriglyceridémie, někdy závažné. Proto se doporučuje monitorovat hladiny lipidů.

Vzhledem ke zprávám, že interferon alfa exacerbuje preexistující psoriázu a sarkoidózu, podávání přípravku Viraferon u pacientů s psoriázou nebo sarkoidózou se doporučuje pouze tehdy, převyšuje-li potenciální prospěch potenciální riziko.

Předběžné údaje ukazují, že léčba interferonem alfa může mít souvislost se zvýšeným počtem odmítnutí ledvinního štěpu. Bylo také hlášeno odmítnutí jaterního štěpu.

V průběhu léčby alfa-interferony byla pozorována tvorba autoprotilátek a rozvoj autoimunitních onemocnění. Zvýšené riziko je u pacientů, kteří jsou k rozvoji autoimunitních onemocnění predisponováni. Pacienti se známkami nebo symptomy srovnatelnými s autoimunitními onemocněními by měli být pečlivě posouzeni a prospěch-riziko pokračování léčby interferonem by mělo být přehodnoceno (viz také bod 4.4 Chronická hepatitida C, Monoterapie (abnormální funkce štítné žlázy) a bod 4.8).

Mezi pacienty s chronickou hepatitidou C léčenými interferonem byly hlášeny případy Vogtova-Koyanagiho-Haradova (VKH) syndromu. Jedná se o granulomatózní zánětlivé onemocnění postihující oči, sluchový aparát, mozkomíšní pleny a kůži. Při podezření na VKH syndrom by se měla antivirová léčba vysadit a zvážit terapie kortikosteroidy (viz bod 4.8).

Léčbu přípravkem Viraferon přerušte u těch pacientů s chronickou hepatitidou, u nichž dojde k prodloužení koagulačních parametrů, neboť to může být známka jaterní dekompenzace.

Chronická hepatitida C:

Kombinovaná léčba s ribavirinem: Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

Všichni sledovaní pacienti s chronickou hepatitidou C podstoupili před zavedením léčby jaterní biopsii, ale v některých případech (tj. pacienti s genotypem 2 a 3) může léčba probíhat bez histologického ověření. Běžné léčebné postupy by se měly konzultovat, zda je jaterní biopsie potřebná před zahájením léčby.

Monoterapie: Ojediněle se u dospělých pacientů léčených přípravkem Viraferon pro chronickou hepatitidu C projeví poruchy funkce štítné žlázy (hypo- nebo hypertyreoidismus). V klinických studiích s podáváním přípravku Viraferon se tyto poruchy vyvinuly celkem u 2,8 % pacientů. Poruchy bylo možno zvládnout konvenční léčbou. Mechanismus, jímž přípravek Viraferon ovlivňuje funkce štítné žlázy, není znám. Před zahájením léčby chronické hepatitidy C přípravkem Viraferon je třeba zhodnotit hladiny tyreostimulačního hormonu (TSH). Jakékoliv eventuální zjištěné poruchy funkce štítné žlázy je nutno léčit konvenčními prostředky. Podávání přípravku Viraferon lze zahájit, je-li možné touto medikací udržet hladiny TSH v normálním rozmezí. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem Viraferon projeví příznaky svědčící o narušené funkci štítné žlázy, vyšetřete hladiny TSH. V podávání přípravku lze pokračovat pouze tehdy, je-li možné pomocí léčby udržet hladiny TSH v normálním rozmezí. Samotné přerušení léčby přípravkem Viraferon k obnovení narušené funkce štítné žlázy nevede (viz také Děti a mladiství, Monitorování štítné žlázy).

Doplňkové monitorování specifické pro děti a mladistvé

Monitorování štítné žlázy: Přibližně u 12 % dětí léčených přípravkem Viraferon došlo ke zvýšení TSH. U dalších 4 % nastal přechodný pokles pod dolní limit normálu. Před začátkem léčby přípravkem Viraferon musí být zhodnoceny hladiny TSH a jakékoli v této době zjištěné abnormality štítné žlázy musí být léčeny konvenční léčbou. Léčba přípravkem Viraferon může být zahájena, pokud lze hladiny TSH udržovat v normálním rozmezí medikací. Při léčbě interferonem alfa-2b a ribavirinem byla pozorována dysfunkce štítné žlázy. Jestliže jsou zjištěny abnormality štítné žlázy, měl by se u pacienta vyhodnotit stav štítné žlázy a adekvátně klinicky léčit. Pro zjištění dysfunkce štítné žlázy by děti a mladiství pacienti měli být monitorováni každé 3 měsíce (např. TSH).

Růst a vývoj: Během jednoho roku léčby bylo zaznamenáno zpomalení lineárního růstu (průměrný pokles v percentilech o 9 %) a pokles rychlosti přírůstku tělesné hmotnosti (průměrný pokles v percentilech o 13 %). Během 6 měsíců sledování po ukončení léčby došlo většinou k úpravě těchto změn. Nicméně na základě prozatímních výsledků pokračující dlouhodobé studie bylo u 12 (14 %) z 84 dětí zjištěno zpomalení rychlosti růstu v percentilech > 15, z toho u 5 (6 %) dětí bylo zpomalení v percentilech > 30, přestože byly bez léčby více než 1 rok. Kromě toho se v rámci preklinických výsledků studia toxicity u mláďat prokázalo mírné a na dávce závislé zpomalení celkového růstu novorozeneckých potkanů, jimž byl podáván ribavirin (viz bod 5.3). Před zahájením léčby by se tedy měl u malých dětí stanovit podíl rizika a přínosu kombinovaného použití interferonu alfa-2b s ribavirinem. Lékařům se doporučuje monitorovat růst dětí užívajících ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b. Nejsou žádné údaje o dlouhodobých účincích na růst a vývoj a na sexuální dospívání.

HCV/HIV koinfekce: U pacientů současně infikovaných HIV, kteří dostávají souběžně vysoce aktivní anti-retrovirovou léčbu (HAART) může vzrůstat riziko vývoje acidózy z nahromadění kyseliny mléčné. Opatrnosti je třeba v případě přidání přípravku Viraferon a ribavirinu k HAART terapii (viz SPC ribavirinu). U pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku Viraferon s ribavirinem a zidovudinem by mohlo být zvýšeno riziko rozvoje anémie.

U pacientů s pokročilou cirhózou, infikovaných současně HCV a HIV, kteří dostávají HAART terapii, může vzrůstat riziko jaterní dekompenzace a smrti. Přidáním léčby alfa interferony samotnými nebo v kombinaci s ribavirinem se může toto riziko u těchto pacientů zvýšit.

Onemocnění zubů a periodontu: U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku Viraferon s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku Viraferon s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznice ústní dutiny. Pacienti by si měli důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se tato reakce objeví, je vhodné doporučit důkladně si poté vypláchnout ústa.

Laboratorní vyšetření:

Před zahájením systémové léčby přípravkem Viraferon a pravidelně i v jejím průběhu je třeba u všech pacientů provádět standardní hematologická vyšetření a biochemická vyšetření krve (kompletní i diferenciální krevní obraz, počet trombocytů, elektrolyty, jaterní enzymy, sérové bílkoviny, sérový bilirubin a kreatinin).

V průběhu léčby hepatitidy B a C se doporučuje provádět vyšetření v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týdnu a poté každý druhý měsíc. Pokud se hodnoty ALT v průběhu podávání přípravku Viraferon zvýší na dvojnásobek výchozí hodnoty nebo více, lze s léčbou pokračovat pouze tehdy, neobjeví-li se známky a příznaky jaterního selhání. Při zvýšené hladině ALT je nutno provádět jaterní funkční testy: ALT, protrombinový čas, alkalická fosfatáza, albumin a bilirubin je třeba vyšetřovat ve dvoutýdenních intervalech.

Účinky na fertilitu: Interferon může poškodit fertilitu (viz body 4.6 a 5.3).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Narkotika, hypnotika a sedativa musejí být podávána s velkou opatrností, pokud jsou užívána současně s přípravkem Viraferon.

Interakce přípravku Viraferon s dalšími léky nebyly dosud zcela zhodnoceny. Doporučuje se zvýšená opatrnost při podávání přípravku Viraferon současně s jinými potenciálně myelosupresivními látkami.

Interferony mohou ovlivňovat oxidativní metabolické procesy. To je třeba vzít v úvahu v případech, kde je Viraferon podáván zároveň s léky metabolizovanými právě tímto mechanismem, jako jsou xantinové deriváty theofylinu nebo aminofylinu. V průběhu současného podávání přípravku s xantinovými přípravky je nutno monitorovat hladiny theofylinu v séru a v případě potřeby upravit dávkování.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně přípravku Viraferon, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, které byly někdy fatální. Etiologie zatím nebyla objasněna. Tyto symptomy se vyskytovaly častěji, když současně s interferonem alfa byl podáván čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto (viz bod 4.4).

(Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.)

4.6 Těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby účinnou antikoncepci. Viraferon musí být s opatrností podáván mužům ve fertilním věku. U žen léčených lidským leukocytárním interferonem byl hlášen pokles koncentrace estradiolu a progesteronu v séru.

Adekvátní údaje o podávání interferonu alfa-2b těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Viraferon by se měl používat v těhotenství pouze tehdy, jestliže potenciální prospěch ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Není dosud známo, zda je kterákoli ze složek přípravku vylučována do mateřského mléka. Kojení by se mělo před začátkem léčby přerušit, vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům u kojených dětí.

Kombinovaná léčba s ribavirinem: Ribavirin podávaný v průběhu těhotenství působí závažné vrozené vady. Léčba ribavirinem je kontraindikována u těhotných žen. U pacientek nebo u partnerek mužských pacientů, kteří užívají Viraferon v kombinaci s ribavirinem, je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění. Ženy ve fertilním věku i jejich partneři musí během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Mužští pacienti i jejich partnerky musí během léčby a 7 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci (viz SPC ribavirinu).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je třeba upozornit, že v průběhu léčby přípravkem Viraferon se může objevit zvýšená únava, ospalost či zmatenost, a proto je doporučeno vyvarovat se řízení dopravních prostředků nebo obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Pokud je přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si nežádoucí účinky ribavirinu v SPC ribavirinu.

V klinických studiích, prováděných v rozsáhlém spektru indikací a širokém spektru dávek (od 6 MIU/m²/týden u trichocelulární leukémie po 100 MIU/m²/týden u melanomu), patřily k nejčastěji uváděným nežádoucím účinkům horečka, únava, bolesti hlavy a myalgie. Horečka a únava často vymizely během 72 hodin po přerušení nebo vysazení léčby.

V klinických studiích prováděných u pacientů s hepatitidou C byli pacienti léčeni přípravkem Viraferon samotným nebo v kombinaci s ribavirinem po dobu jednoho roku. Všichni pacienti v těchto studiích dostávali 3 MIU přípravku Viraferon třikrát týdně. V **Tabulce 1** je uvedena frekvence, s jakou

pacienti hlásili nežádoucí účinky (ve vztahu k léčbě) v klinických studiích u dosud neléčených pacientů, kteří byli léčeni jeden rok. Závažnost byla vesměs mírná nebo středně závažná. Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 1** jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení a z období po uvedení přípravku na trh. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); vzácně ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); velmi vzácně ($< 1/10\,000$); není známo. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky přípravku Viraferon samotného nebo v kombinaci s ribavirinem hlášené v průběhu klinických hodnocení nebo po uvedení přípravku na trh	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a zamoření Velmi časté: Časté: Vzácně:	Faryngitida*, virová infekce* Bronchitida, sinusitida, herpes simplex (rezistence), rinitida Pneumonie [§]
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Leukopenie Trombocytopenie, lymfadenopatie, lymfopenie Aplastická anémie Čistá aplazie červených krvinek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitního systému[§] Velmi vzácně: Není známo:	Sarkoidóza, exacerbace sarkoidózy Systémový lupus erytematodes, vaskulitida, revmatoidní artritida (nová nebo zhoršená), Vogtův-Koyanagiho- Haradův syndrom, akutní reakce přecitlivělosti včetně kopřivky, angioedému, zúžení průdušek, anafylaxe [§]
Endokrinní poruchy Časté: Velmi vzácně:	Hypotyreóza [§] , hypertyreóza [§] Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Anorexie Hypokalcemie, dehydratace, hyperurikemie, žízeň Hyperglykemie, hypertriacylglycerolemie [§] , zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté: Vzácně: Velmi vzácně: Není známo:	Deprese, nespavost, úzkost, emoční labilita*, agitace, nervozita Zmatenost, poruchy spánku, snížení libida Myšlenky na sebevraždu Sebevražda, pokusy o sebevraždu, agresivní chování (někdy namířené vůči jiným), psychózy včetně halucinací Změna mentálního stavu [§]
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Závrať, bolest hlavy, porucha soustředění, suchost v ústech Třes, parestézie, hypestézie, migréna, zrudnutí, spavost, porucha chuti Krvácení do mozku, mozková ischemie, záchvaty křečí, porucha vědomí, encefalopatie, neuropatie, polyneuropatie Mononeuropatie, koma [§]
Poruchy oka Velmi časté: Časté: Vzácně:	Rozmazané vidění Konjunktivitida, porucha vidění, porucha slzné žlázy, bolest oka Krvácení do sítnice [§] , retinopatie (včetně makulárního edému), ucpání retinální tepny nebo žíly [§] , neuritida optiku,

	edém papily, ztráta zrakové ostrosti nebo výpadky zrakového pole, vatové skvrny [§]
Poruchy ucha a labyrintu Časté: Velmi vzácně:	Závrať, tinnitus Ztráta sluchu, porucha sluchu
Srdeční poruchy Časté: Vzácně: Velmi vzácně: Není známo:	Bušení srdce, tachykardie Kardiomyopatie Infarkt myokardu, srdeční ischemie Arytmie
Cévní poruchy Časté: Velmi vzácně	Hypertenze Periferní ischemie, hypotenze [§]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Dušnost*, kašel* Epistaxe, respirační porucha, nosní kongesce, rýma, suchý kašel Plicní infiltráty [§] , pneumonitida [§]
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Nevolnost/zvracení, bolest břicha, průjem, stomatitida, dyspepsie Ulcerózní stomatitida, bolest v pravém podžebří, glositida, gingivitida, zácpa, řídká stolice Pankreatitida, ischemická kolitida, ulcerózní kolitida, krvácení z dásní Blíže nespecifikovaná periodontální porucha, blíže nespecifikovaná zubní porucha [§]
Poruchy jater a žlučových cest Časté: Velmi vzácně:	Hepatomegalie Hepatotoxicita (včetně fatální)
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Alopecie, svědění*, suchost kůže*, vyrážka*, zvýšené pocení Psoriáza (nová nebo zhoršená) [§] , makulopapulózní vyrážka, erytematózní vyrážka, ekzém, erytém, porucha kůže Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, multiformní erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Myalgie, artralgie, muskuloskeletální bolest Artritida Rabdomyolýza, myositida, křeče v lýtkách, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest Časté: Velmi vzácně:	Časté močení Selhání ledvin, renální insuficience, nefrotický syndrom
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	Amenorea, bolest prsů, dysmenorea, menoragie, porucha menstruace, vaginální potíže
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Velmi časté:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu*, únava,

Časté: Velmi vzácně:	mrazení, horečka [§] , chřipkové příznaky [§] , slabost, podrážděnost, bolest na hrudníku, malátnost Bolest v místě vpichu Nekróza v místě vpichu, otok obličeje
Vícenásobná vyšetření Velmi časté:	Pokles tělesné hmotnosti

* Tyto příhody se vyskytovaly často pouze po přípravku Viraferon samotném

[§] Viz bod 4.4

Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny též s přípravkem Viraferon samotným.

Výskyt kardiovaskulárních nežádoucích účinků, zejména arytmií, koreloval převážně s již dříve přítomným kardiovaskulárním onemocněním a s předchozí léčbou kardiotoxickými léky (viz bod 4.4). U nemocných bez předchozího manifestního srdečního onemocnění byla vzácně hlášena přechodná reverzibilní kardiomyopatie, která může být po přerušení léčby interferonem alfa reverzibilní (viz bod 4.4).

U alfa interferonů bylo hlášeno široké spektrum autoimunitních a imunitou způsobených poruch, včetně poruch funkce štítné žlázy, systémového lupus erythematoses, revmatoidní artritidy (nové nebo zhoršené), idiopatické a trombotické trombocytopenické purpury, vaskulitidy, neuropatií včetně mononeuropatií (viz také bod 4.4).

Ke klinicky významným abnormálním laboratorním hodnotám, které se objevují nejčastěji při podávání přípravku v dávkách vyšších než 10 milionů IU denně, patří pokles počtu granulocytů a leukocytů, pokles koncentrace hemoglobinu a počtu trombocytů; vzestup alkalické fosfatázy, LDH, sérových koncentrací kreatininu a dusíku močoviny v séru. Vzestup ALT/AST (SGPT/SGOT) v séru byl zaznamenán jako abnormalita u některých pacientů léčených pro jiné poruchy než pro hepatitidu a rovněž u nemocných s chronickou hepatitidou B, u kterých koreloval s clearancí virových DNAp.

Dětsí pacienti

Děti a mladiství – Chronická hepatitis C

V klinické studii provedené u 118 dětí nebo mladistvých ve věku od 3 do 16 let přerušilo 6 % pacientů léčbu pro nežádoucí účinky. Obecně byl profil nežádoucích účinků u limitované pediatrické populace podobný profilu pozorovanému u dospělých, ačkoliv během léčby bylo pozorováno pediatrické specifikum ohledně inhibice růstu, projevující se snížením výšky (průměrné zpomalení rychlosti růstu v percentilech 9 %) a hmotnosti (průměrný pokles v percentilech 13 %) v percentilech (viz bod 4.4). Kromě toho, byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % vs. 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů, se i u dětí a mladistvých vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost) (viz bod 4.4). Navíc se u dětí a mladistvých vyskytly častěji než u dospělých pacientů komplikace v místě vpichu, horečka, anorexie, zvracení a emoční labilita. Modifikace dávky byla požadována u 30 % pacientů, nejčastěji kvůli anémii a neutropenii.

Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 2** jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení u dětí. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky hlášené velmi často a často v klinických hodnoceních u dětí Velmi časté ($\geq 1/10$) - Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a zamoření Velmi časté: Časté:	Virová infekce, faryngitida Mykotická infekce, bakteriální infekce, plicní infekce, zánět středního ucha, zubní absces, herpes simplex, infekce

	močových cest, vaginitida, gastroenteritida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nespecifikované)
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté:	Anémie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopatie
Endokrinní poruchy Velmi časté: Časté:	Hypotyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilizmus
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté:	Anorexie Hypertriacylglycerolemie [§] , hyperurikemie, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté:	Deprese, emoční labilita, nespavost Sebevražedné myšlenky, agresivní reakce, zmatenost, porucha chování, agitace, náměšičnost, úzkost, nervozita, porucha spánku, abnormální sny, apatie
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté:	Bolest hlavy, závrať Hyperkinezie, třes, dysfonie, parestezie, hypestezie, hyperstezie, porucha soustředění, somnolence
Poruchy oka Časté:	Konjunktivitida, bolest oka, abnormální vidění, porucha slzné žlázy
Cévní poruchy Časté:	Raynaudův fenomén, zrudnutí, bledost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté:	Dušnost, zrychlené dýchání, epistaxe, kašel, nosní kongesce, podráždění nosu, rýma, kýchání
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté:	Průjem, zvracení, nevolnost, bolest břicha Ulcerace v ústech, ulcerózní stomatitida, stomatitida, bolest v pravém podžebří, dyspepsie, glositida, gastroezofageální reflux, rektální porucha, gastrointestinální porucha, zácpa, řídká stolice, bolest zubu, zubní potíže
Poruchy jater a žlučových cest Časté:	Abnormální funkce jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté:	Alopecie, vyrážka Fotosenzitivní reakce, makulopapulární exantém, ekzém, akné, porucha kůže, porucha nehtu, odbarvení kůže, svědění, suchost kůže, erytém, modřina, zvýšené pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté:	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest
Poruchy ledvin a močových cest Časté:	Enuréza, porucha močení, inkontinence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	<u>Ženské pohlaví</u> : amenorea, menorrhagie, porucha menstruace, vaginální porucha <u>Mužské pohlaví</u> : bolest varlat
Celkové poruchy a reakce v místě	

aplikace Velmi časté:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu, únava, mrazení, horečka [§] , příznaky podobné chřipce [§] , malátnost, podrážděnost
Časté:	Bolest na hrudníku, slabost, otok, bolest v místě vpichu
Vícenásobná vyšetření Velmi časté:	Snížení rychlosti růstu (nižší tělesná výška a/nebo hmotnost v daném věku) [§]
Poranění a otravy Časté:	Lacerace kůže

[§] Viz bod 4.4

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování, který by vedl k akutním klinickým projevům. Nicméně, stejně jako u kterékoli jiné farmakologicky aktivní látky, je indikována symptomatická léčba s častým monitorováním vitálních funkcí a pečlivým sledováním pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, cytokiny a imunomodulátory, interferony, interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Viraferon je sterilní, stabilní forma vysoce čištěného interferonu alfa-2b, vyráběného technologií rekombinantní DNA. Rekombinantní interferon alfa-2b je ve vodě rozpustná bílkovina s molekulovou hmotností přibližně 19 300 daltonů. Získává se z klonu bakterie *E. coli*, do něhož je zaveden genetickým inženýrstvím vyprodukovaný plasmidový hybrid obsahující gen interferonu alfa-2b z lidských leukocytů.

Aktivita přípravku Viraferon se vyjadřuje v IU, přičemž 1 mg rekombinantního interferonu alfa-2b odpovídá $2,6 \times 10^8$ IU. Hodnota mezinárodní jednotky je odvozena ze srovnání aktivity rekombinantního interferonu alfa-2b a aktivity mezinárodního referenčního lidského leukocytárního interferonu, schváleného Světovou zdravotnickou organizací.

Interferony tvoří rodinu proteinů o malé molekule, s molekulovou hmotností v rozmezí 15 000 - 21 000 daltonů. K jejich produkci a sekreci v buňkách dochází v reakci na virové infekce či působení různých syntetických i biologických induktorů. Dosud byly identifikovány tři hlavní třídy interferonů: alfa, beta a gama. Ani tyto tři hlavní třídy však nejsou vnitřně homogenní a zahrnují několik různých molekulárních typů interferonu. Dosud bylo identifikováno více než 14 geneticky odlišných lidských interferonů alfa. Přípravek Viraferon je v této klasifikaci označován jako rekombinantní interferon alfa-2b.

Interferony působí na buňky prostřednictvím své vazby na specifické membránové receptory na buněčném povrchu. Lidské interferonové receptory, izolované z lidských lymfoblastů (Daudi), jsou vysoce asymetrické proteiny. Vyznačují se selektivitou vůči lidským, avšak nikoli vůči myším interferonům, což svědčí pro jejich druhovou specifitu. Studie prováděné s ostatními interferony tuto druhovou specifitu potvrdily. Nicméně některé druhy opic, např. *Macaca rhesus*, se ukázaly vůči farmakodynamické stimulaci při expozici lidským interferonům typu 1 jako citlivé.

Z výsledků řady dosud provedených studií vyplývá, že po vazbě na příslušné membránové receptory zahajuje interferon složitou sekvenci intracelulárních dějů, k nimž patří i indukce specifických enzymů. Předpokládá se, že tento proces minimálně zčásti zodpovídá za nejružnější buněčné reakce na interferon, a to včetně inhibice replikace viru ve virem infikovaných buňkách, suprese buněčné proliferace, jakož i takových imunomodulačních aktivit, jako je zvýšení fagocytární aktivity

makrofágů a zvýšení specifických cytotoxických účinků lymfocytů vůči cílovým buňkám. Předpokládá se, že na pozitivních terapeutických účincích interferonu se podílí minimálně část, nebo spíše celý komplex těchto aktivit.

Rekombinantní interferon alfa-2b prokázal ve studiích na zvířecích i lidských buněčných kulturách, jakož i u lidských nádorových xenotransplantátů přenesených na zvířata, antiproliferativní působení. *In vitro* byla prokázána jeho významná imunomodulační aktivita.

Rekombinantní interferon alfa-2b má dále schopnost inhibovat replikaci virů *in vitro* i *in vivo*. I když přesný mechanismus protivirového působení rekombinantního interferonu alfa-2b zůstává zatím neznámý, je zřejmé, že ovlivňuje metabolismus hostitelské buňky. Tento účinek inhibuje replikaci viru, a pokud přece jen k replikaci dojde, znemožňuje nově vytvořeným virionům opustit buňku.

Chronická hepatitis B:

Současné klinické zkušenosti u pacientů, kteří byli léčeni interferonem alfa-2b 4 až 6 měsíců ukazují, že léčba může způsobit clearanci sérových HBV-DNA. Bylo pozorováno zlepšení histologického nálezu jater. U dospělých pacientů se ztrátou HBeAg a HBV-DNA se významně snížila nemocnost a mortalita.

Interferon alfa-2b (6 MIU/m² třikrát týdně po 6 měsících) byl podáván dětem s chronickou aktivní hepatitidou B. Vzhledem k metodické chybě nebylo možné prokázat účinnost. Navíc u dětí léčených interferonem alfa-2b byla zjištěna snížená rychlost růstu a u některých případů byla pozorována deprese.

Chronická hepatitis C:

U dospělých pacientů, kteří dostávají interferon v kombinaci s ribavirinem, je dosažená četnost setrvalé odpovědi 47 %. Lepší účinnost byla prokázána u kombinace pegylovaného interferonu s ribavirinem (četnost setrvalé odpovědi 61 % dosažená ve studii prováděné u dosud neléčených pacientů s dávkou ribavirinu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Dospělí pacienti: Viraferon samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem byl studován ve 4 randomizovaných klinických studiích fáze III, které zahrnovaly 2 552 pacientů s chronickou hepatitidou C, dosud neléčených interferonem. Ve studiích byla srovnána účinnost přípravku Viraferon samotného, nebo v kombinaci s ribavirinem. Účinnost byla definována jako udržení virologické odpovědi po dobu 6-ti měsíců po ukončení léčby. Pacienti vhodní pro zařazení do těchto studií měli chronickou hepatitidu C, potvrzenou pozitivním stanovením HCV-RNA reakce polymerázového řetězce (PCR) (> 100 kopií/ml) a biopsií jater, odpovídající histologické diagnóze chronické hepatitidy, bez přítomnosti dalších příčin chronické hepatitidy, a abnormální ALT v séru.

Viraferon byl podáván v dávce 3 MIU třikrát týdně jako monoterapie nebo v kombinaci s ribavirinem. Většina pacientů v těchto klinických studiích byla léčena po dobu jednoho roku. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 6 měsíců po ukončení léčby pro stanovení trvalé virologické odpovědi. Poměry setrvalých virologických odpovědí u skupin léčených přípravkem Viraferon samotným nebo v kombinaci s ribavirinem (ze dvou studií) jsou uvedeny v **Tabulce 3**.

Podáváním přípravku Viraferon v kombinaci s ribavirinem u dosud neléčených pacientů s chronickou hepatitidou C vzrostla účinnost přípravku Viraferon nejméně dvakrát. HCV genotyp a bazální hladina virové zátěže jsou prognostické faktory, o nichž je známo, že ovlivňují stupeň odpovědi. Zvýšená četnost odpovědi při kombinaci přípravku Viraferon + ribavirin ve srovnání s přípravkem Viraferon samotným, se udržovala u všech podskupin. Relativní prospěch kombinované terapie přípravkem Viraferon + ribavirin je zvláště signifikantní u těžce léčitelných podskupin pacientů (genotyp 1 a vysoká virová zátěž) (**Tabulka 3**).

Četnost odpovědí v těchto skupinách vzrůstala s ochotou dodržovat léčbu. Nehledě na genotyp, ti pacienti, kteří dostávali přípravek Viraferon v kombinaci s ribavirinem a dodržovali ≥ 80 % svoji léčbu, měli vyšší setrvalou odpověď 6 měsíců po roční léčbě než ti pacienti, kteří dodržovali < 80 % svoji léčbu (56 % vs. 32 % ve studii C/I 98-580).

Tabulka 3 Četnost trvalé virologické odpovědi s přípravkem Viraferon + ribavirin (jeden rok léčby) podle genotypů a virové zátěže			
HCV genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Všechny genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miliony kopií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miliony kopií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU třikrát týdně)

I/R Viraferon (3 MIU třikrát týdně) + ribavirin (1 000/1 200 mg/den)

Pacienti s koinfekcí HCV/HIV

Byly provedeny dvě studie u pacientů současně infikovaných HIV a HCV. V obou studiích měli pacienti, kteří dostávali Viraferon plus ribavirin, celkově nižší pravděpodobnost odpovědi na léčbu než pacienti, kteří dostávali pegylovaný interferon alfa-2b s ribavirinem. Odpověď na léčbu v obou těchto studiích je uvedena v **Tabulce 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) byla randomizovaná, multicentrická studie, do které bylo zařazeno 412 dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří dosud nebyli léčeni a kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupiny, ve které buď užívali pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/týden) plus ribavirin (800 mg/den), nebo Viraferon (3 MIU 3krát týdně) plus ribavirin (800 mg/den) po dobu 48 týdnů s následnou fází sledování po dobu 6 měsíců. Studie 2 (P02080) byla randomizovaná studie prováděná na jednom centru a bylo do ní zařazeno 95 dosud neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupiny, ve které užívali buď pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 µg/týden podle tělesné hmotnosti) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti), nebo Viraferon (3 MIU třikrát týdně) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti). Délka léčby byla 48 týdnů s fází sledování trvající 6 měsíců kromě infikovaných pacientů s genotypy 2 nebo 3 a virovou zátěží < 800 000 IU/ml (Amplicor), kteří byli léčeni po dobu 24 týdnů s 6měsíční fází sledování.

Tabulka 4 Trvalá virologická odpověď podle genotypu po léčbě přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem versus pegylovaným interferonem alfa-2b v kombinaci s ribavirinem u pacientů se současnou infekcí HCV/HIV.						
Studie 1¹				Studie 2²		
	pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ týden) + ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirin (800 mg)	p hodnota ^a	pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 ^c µg/týd en) + ribavirin (800- 1 200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirin (800- 1 200 mg) ^d	p hodnota ^b

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

MIU = miliónů mezinárodních jednotek; TIW = třikrát týdně.

a: p hodnota podle Cochran-Mantelova Haenszelova Chí kvadrát testu.

b: p hodnota podle chí kvadrát testu.

c: subjekty s tělesnou hmotností < 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 100 µg/týden a subjekty s tělesnou hmotností ≥ 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 150 µg/týden.

d: dávkování ribavirinu bylo 800 mg u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg, 1 000 mg u pacientů s tělesnou hmotností 60 - 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsem: Celkem 345 pacientů s relapsem po interferonu alfa bylo léčeno ve dvou klinických studiích s přípravkem Viraferon samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem. Přidání ribavirinu k přípravku Viraferon zvýšilo u těchto pacientů účinnost přípravku Viraferon používaného samostatně při léčbě hepatitidy C až 10 krát (48,5 % vs. 4,7 %). Toto zvýšení účinnosti zahrnovalo pokles sérového HCV (< 100 kopií/ml dle PCR), zlepšení zánětu jater a normalizace ALT a bylo setrvalé při vyšetření 6 měsíců po ukončení léčby.

Údaje o dlouhodobé účinnosti

1 071 pacientů, kteří podstoupili léčbu v předchozí studii s nepegylovaným interferonem alfa-2b nebo nepegylovaným interferonem alfa-2b/ribavirinem, bylo zařazeno do rozsáhlé studie ke stanovení délky trvání setrvalé virologické odpovědi a vyhodnocení významu pokračující virové negativity na klinické parametry. 462 pacientů dokončilo alespoň 5 let dlouhodobého následného sledování a během této studie nastal relaps pouze u 12 dlouhodobě reagujících pacientů z celkového počtu 492.

Odhad časového intervalu dle Kaplan-Meiera činil u pokračující setrvalé odpovědi delší než 5 let u všech pacientů 97 %, s intervalem spolehlivosti 95 % v úrovni [95 %, 99 %].

Důsledkem SVR po léčbě chronické HCV nepegylovaným interferonem alfa-2b (s ribavirinem nebo bez něj) je dlouhodobá eradikace viru, čímž se upraví infekce jater a dojde ke klinickému 'vyléčení' chronické HCV. Není však vyloučen výskyt jatrních příhod u pacientů s cirhózou (včetně karcinomu jater).

Klinické zkoušky u pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C:

Děti a mladiství od 3 do 16 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a měřitelnými hladinami HCV RNA (hodnoceno centrální laboratoří za použití výzkumného RT-PCR stanovení) byli zařazeni do dvou multicentrických klinických studií a dostávali Viraferon 3 MIU/m² třikrát týdně a ribavirin 15 mg/kg/den po dobu jednoho roku, následováno 6 měsíci sledování po léčbě. Do studie bylo zahrnuto celkem 118 pacientů: 57 % bylo mužského pohlaví, 80 % byli běloši, 78 % genotyp 1, 64 % ≤ 12 let. Tato do sledování zahrnutá populace se skládala převážně z dětí s mírnou až středně závažnou hepatitidou C. Četnost trvalých virologických odpovědí byla podobná u dětí jako u dospělých. Vzhledem k nedostatku údajů u dětí se závažnou progresí nemoci a k potenciálu nežádoucích účinků, je nutné pečlivě zvážit poměr prospěchu/rizika kombinace ribavirinu s interferonem alfa-2b u této populace (viz body 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky studie jsou shrnuty v **Tabulce 5**.

Tabulka 5 Virologická odpověď u pediatrických pacientů bez předchozí léčby	
	Viraferon 3 mil.m.j./m² 3x týdně + ribavirin 15 mg/kg/den

Celková odpověď ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Počet (%) pacientů

1. Definována jako HCV - RNA pod hranici detekce s použitím RT-PCR stanovení na konci léčby a během dalšího sledování

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku Viraferon byla studována u zdravých dobrovolníků po podání jednotlivých dávek 5 milionů IU/m² a 10 milionů IU subkutánně, 5 milionů IU/m² intramuskulárně nebo jako 30 minut trvající intravenózní infúze. Průměrné sérové koncentrace interferonu po subkutánní a intramuskulární injekci byly srovnatelné. Maximálních sérových koncentrací se dosahuje za 3 až 12 hodin po nižší z uvedených dávek a za šest až osm hodin po vyšší z uvedených dávek. Eliminační poločas injekčně podaného interferonu činil přibližně dvě až tři, respektive šest až sedm hodin. Pod úroveň detekce poklesly sérové koncentrace za 16, respektive 24 hodin po podání. Při subkutánní i intramuskulární aplikaci se dosahovalo biologické dostupnosti vyšší než 100 %.

Po intravenózní aplikaci se dosahovalo maximálních sérových koncentrací interferonu (135 – 273 IU/ml) na konci infúze, poté byl jejich pokles poněkud rychlejší než po subkutánním nebo intramuskulárním podáním a pod úroveň detekce poklesly za čtyři hodiny po ukončení infúze. Eliminační poločas činil přibližně dvě hodiny.

Koncentrace interferonu v moči nebyly detekovatelné po žádném ze tří způsobů aplikace.

Děti a mladiství: Farmakokinetické vlastnosti přípravku Viraferon a ribavirinu tobolek podávaných ve více dávkách pediatrickým pacientům s chronickou hepatitidou C ve věku 5 až 16 let jsou shrnuty v **Tabulce 6**. Farmakokinetika přípravku Viraferon a ribavirinu (při zohlednění dávky) je podobná u dospělých i dětí nebo mladistvých.

Tabulka 6 Průměrné (% CV) farmakokinetické parametry pro Viraferon a tobolek ribavirin podávané ve více dávkách dětem nebo mladistvým s chronickou hepatitidou C		
Parametr	Ribavirin 15 mg/kg/den jako 2 dílčí dávky (n = 17)	Viraferon 3 mil.m.j./m ² 3x týdně (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Vypočítaná clearance l/h/kg	0,27 (27)	Nehodnoceno

*AUC₁₂ (ng.h/ml) pro ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) pro Viraferon

Stanovení obsahu neutralizačního faktoru interferonu bylo provedeno ve vzorcích séra pacientů, kteří dostávali Viraferon v monitorovaných klinických studiích. Neutralizační faktory interferonu jsou protilátky, které neutralizují antivirovou aktivitu interferonu. Klinická incidence vývoje faktorů neutralizujících interferon u systémově léčených onkologických pacientů činí 2,9 %, u pacientů s chronickou hepatitidou pak 6,2 %. Detekovatelné titry byly téměř ve všech případech nízké a nebyly zpravidla spojeny s poklesem odpovědi ani s jakýmkoli projevem autoimunity. Rovněž u pacientů s hepatitidou byly titry natolik nízké, že nevedly k jakémukoli poklesu terapeutické odpovědi.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ačkoli interferony se považují za druhově specifické, byly prováděny studie toxicity u zvířat. Při aplikaci injekcí lidského rekombinantního interferonu alfa-2b po dobu až tří měsíců nebyly pozorovány žádné známky toxicity u myši, potkanů a králíků. Denní dávky 20 x 10⁶ IU/kg/den opicím makaka jávského (*Macaca fascicularis*) po dobu 3 měsíců nezpůsobily prokazatelnou toxicitu. Toxicita u opic byla zjištěna po dávce 100 x 10⁶ IU/kg/den, podávané po dobu 3 měsíců.

Ve studiích interferonu u primátů byly pozorovány abnormality menstruačního cyklu (viz bod 4.4).

Výsledky studií reprodukce u experimentálních zvířat ukazují, že u potkanů ani králíků nemělo podávání interferonu alfa-2b teratogenní účinky a neovlivňovalo negativně ani průběh březosti, vývoj plodu nebo reprodukční schopnosti potomků léčených potkanů. Bylo zjištěno, že interferon alfa-2b v dávkách 90 a 180 krát vyšších než doporučená intramuskulární nebo subkutánní dávka 2 miliony IU/m² působí abortivně u opic *Macaca mulatta* (makak rhesus). Potrat byl pozorován u všech dávkovacích skupin (7,5 milionů, 15 milionů a 30 milionů IU/kg) a byl statisticky signifikantní ve srovnání s kontrolou u středních a vysokých dávkových skupin (odpovídajících 90 a 180 krát vyšší dávce než doporučená intramuskulární a subkutánní dávka 2 miliony IU/m²). Je však známo, že vysoké dávky jiných forem interferonů alfa a beta vedou u opic makak rhesus k anovulaci a abortům; tyto účinky jsou závislé na velikosti dávky.

Ve studiích mutagenity prováděných s interferonem alfa-2b nebyly žádné nežádoucí účinky zjištěné.

Nebyly provedeny žádné studie sledující u mladých zvířat vliv léčby interferonem alfa-2b na růst, vývoj, sexuální dospívání a chování (viz bod 4.4 a SPC přípravku Rebetol, pokud je přípravek Viraferon podáván v kombinaci s ribavirinem).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bezvodný hydrogenfosforečnan sodný
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát edetanu disodného
Chlorid sodný
Metakresol
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibilita

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Při transportu může být roztok před vlastním použitím uchováván při teplotě do 25°C po dobu až 7 dnů během své doby použitelnosti. V průběhu tohoto období může být Viraferon kdykoli znovu uložen do chladničky. Pokud není přípravek během uvedeného sedmidenního období použit, nelze jej již znovu do chladničky uložit na nové skladovací období a musí být znehodnocen.

6.5 Druh obalu a velikost balení

0,5 ml roztoku (odpovídá 3 MIU) v injekční lahvičce (sklo typ I), se zátkou (halobutylová pryž) v zaklapávací pertli (hliník) s bonnetem (polypropylen).

Velikosti balení 1.

nebo

0,5 ml roztoku (odpovídá 3 MIU) v injekční lahvičce (sklo typ I), se zátkou (halobutylová pryž) v zaklapávací pertli (hliník) s bonnetem (polypropylen)
s 1 injekční stříkačkou, 1 injekční jehlou a 1 čistícím tamponem.

Velikosti balení 1, 6 nebo 12.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou lékovou formu a sílu.

Viraferon musí být injikován bezprostředně poté, kdy je sterilní injekční stříkačkou z injekční lahvičky natažena odpovídající dávka.

Podobně jako všechny ostatní léčivé přípravky pro parenterální aplikaci je třeba také přípravek Viraferon před použitím pečlivě vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizí částice nebo zabarvení. Roztok má být čirý a bezbarvý.

Podrobný návod pro subkutánní použití přípravku je uveden v příbalové informaci (viz „Jak si aplikovat injekci přípravku Viraferon“).

Všechny nepoužité přípravky musí být po odebrání dávky zlikvidovány.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/99/128/009
EU/1/99/128/010
EU/1/99/128/011
EU/1/99/128/012

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. března 2000
Datum posledního prodloužení: 23. května 2005

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Viraferon 5 milionů IU/0,5 ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička injekčního roztoku Viraferon, injekční lahvička pro jednorázové podání, obsahuje 5 milionů IU rekombinantního interferonu alfa-2b produkovaného v E.coli rekombinantní DNA technologií, v 0,5 ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Roztok je čirý a bezbarvý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Chronická hepatitis B: Léčba dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B, u nichž byly zjištěny sérové markery replikace viru hepatitidy B (přítomnost HBV-DNA a HbeAg), zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) a histologicky prokázaný aktivní zánět jater a/nebo fibróza.

Chronická hepatitis C:

Dospělí pacienti:

Viraferon je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří mají zvýšené hodnoty transamináz bez jaterní dekompenzace a kteří jsou pozitivní na HCV-RNA nebo protilátky anti-HCV v séru (viz bod 4.4).

Nejlepší způsob použití přípravku Viraferon v této indikaci je v kombinaci s ribavirinem.

Děti a mladiství:

Viraferon je určen pro použití v kombinaci s ribavirinem k léčbě chronické hepatitidy C u dětí a mladistvých ve věku 3 let a starších, bez předchozí léčby, jaterní dekompenzace a s pozitivní sérovou hladinou HCV-RNA. Rozhodnutí pro zahájení léčby by se mělo učinit individuálně, případ od případu, přičemž by se měly vzít v úvahu známky progresu choroby, jako je zánět jater a fibróza, stejně jako prognostické faktory pro odpověď na léčbu, HCV genotyp a virová zátěž. Měl by se zvážit očekávaný přínos léčby v porovnání s bezpečnostními riziky pozorovanými u pediatrických pacientů v klinických studiích (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být započata lékařem, který má zkušenosti s postupem léčení nemoci.

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou lékovou formu a sílu.

Pokud se v průběhu léčby přípravkem Viraferon v jakékoli indikaci dostaví nežádoucí účinky, je třeba buď příslušným způsobem upravit dávkování nebo léčbu přechodně přerušit, dokud nežádoucí účinky opět nevymizí. Pokud se i při adekvátní úpravě dávkování rozvine intolerance nebo choroba progreduje, je třeba podávání přípravku Viraferon přerušit. Při udržovací léčbě subkutánním podáním si podle uvážení lékaře může pacient aplikovat preparát sám.

Chronická hepatitis B: Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí 5 – 10 milionů IU, podávaných subkutánně třikrát týdně (obden) po dobu 4 až 6 měsíců.

V případě výskytu hematologických poruch (leukocyty $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocyty $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$) by měla být podávaná dávka snížena o 50 %. Léčbu je nutno přerušit v případě vážné leukopenie ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vážné neutropenie ($< 750/\text{mm}^3$) nebo vážné trombocytopenie ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

U všech pacientů, pokud ani po 3 až 4 měsících léčby (maximální tolerovanou dávkou) nedojde ke zlepšení sérových koncentrací HBV-DNA, podávání přípravku Viraferon přerušit.

Chronická hepatitis C: Viraferon je podáván subkutánně v dávce 3 miliony IU třikrát týdně (obden) dospělým pacientům, buď jako monoterapie, nebo v kombinaci s ribavirinem.

Děti ve věku 3 let nebo starší a mladiství: Interferon alfa-2b 3 mil. IU/m² se podává subkutánně třikrát týdně (obden) v kombinaci s ribavirinem, tobolkami nebo perorálním roztokem, podávaným perorálně denně ve dvou dílčích dávkách s jídlem (ráno a večer).

(Viz SPC ribavirinu, tobolky, pro dávkování tobolek ribavirinu a návod na modifikaci dávky pro kombinovanou terapii. Pediatričtí pacienti, kteří váží < 47 kg nebo nemohou polykat tobolky, viz SPC ribavirinu, perorální roztok.).

Pacienti s relapsem (dospělí pacienti):

Viraferon se podává v kombinaci s ribavirinem.

Na základě výsledků klinických studií, u kterých jsou k dispozici data po 6 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem po dobu 6 měsíců.

Dosud neléčení pacienti:

Dospělí: Účinnost přípravku Viraferon se zvyšuje, jestliže se podává v kombinaci s ribavirinem. Viraferon by měl být podáván samostatně hlavně v případě intolerance nebo kontraindikace ribavirinu.

Viraferon v kombinaci s ribavirinem:

Na základě výsledků klinických studií, které jsou k dispozici po 12 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem po dobu nejméně 6 měsíců.

V léčbě je třeba pokračovat dalších 6 měsíců (t.j. celkem 12 měsíců léčby) u těch pacientů, kteří vykazují negativní HCV-RNA v 6. měsíci léčby, virový genotyp 1 (stanovený ve vzorku před léčbou) a vysokou virovou zátěž před léčbou.

Při rozšíření léčby na 12 měsíců je nutno vzít v úvahu další negativní prognostické faktory (věk > 40 let, muži, pacienti s přemostující fibrózou).

Pacienti, kteří v průběhu klinických studií nevykazovali po 6 měsících léčby virologickou odpověď (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce), se nestali virologicky reagujícími osobami (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce 6 měsíců po ukončení léčby).

Viraferon samostatně:

Optimální trvání léčby samotným přípravkem Viraferon není ještě definitivně stanoveno, ale doporučuje se léčba o délce 12 až 18 měsíců.

U pacientů léčených samotným přípravkem Viraferon po dobu nejméně 3 až 4 měsíců se doporučuje stanovit stav HCV-RNA. Léčba by měla pokračovat u těch pacientů, kteří mají negativní HCV-RNA.

Děti a mladiství: Účinnost a bezpečnost přípravku Viraferon v kombinaci s ribavirinem nebyla u dětí a mladistvých s dříve neléčenou chronickou hepatitidou C studována.

Genotyp 1: Doporučená délka trvání léčby je jeden rok. Pacienti, u nichž se nedosáhne virologické odpovědi po 12 týdnech léčby, se jen velmi nepravděpodobně stanou trvale odpovídajícími na léčbu (negativní prediktivní hodnota 96 %). Virologická odpověď je definovaná jako absence detekovatelného množství HCV-RNA po 12 týdnech léčby. U těchto pacientů by měla být léčba přerušena.

Genotyp 2/3: Doporučená délka trvání léčby je 24 týdnů.

Virologické odpovědi po 1 roce léčby a 6 měsících dalšího sledování byly 36 % u genotypu 1 a 81 % u genotypů 2/3/4.

Viraferon se aplikuje pomocí skleněné injekční stříkačky pro jednorázové použití nebo injekční stříkačky z umělé hmoty pro jednorázové použití.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.
- Preexistující závažné srdeční onemocnění v anamnéze, např. nekontrolovaná městnavá srdeční nedostatečnost, nedávný infarkt myokardu, vážné arytmiické poruchy.
- Závažné poruchy funkce jater nebo ledvin, včetně těch, jež jsou způsobeny metastázami.
- Epilepsie a/nebo narušená funkce centrálního nervového systému (CNS) (viz bod 4.4).
- Chronická hepatitida s dekompenzovanou jaterní cirhózou.
- Chronická hepatitida u pacientů, léčených v současnosti či v nedávné minulosti imunosupresivy, s výjimkou stavů po ukončení krátkodobého podávání kortikosteroidů.
- Autoimunitní hepatitida; nebo autoimunitní onemocnění v anamnéze; příjemci transplantovaných orgánů léčení imunosupresivy.
- Preexistující onemocnění štítné žlázy, pokud je nelze upravit konvenční léčbou.

Děti a mladiství:

- Existující závažné psychiatrické onemocnění nebo závažné psychiatrické onemocnění v anamnéze, zejména těžké deprese, sebevražedné myšlenky nebo pokusy o sebevraždu.

Kombinovaná terapie s ribavirinem: Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pro všechny pacienty:

Účinky na psychiku a centrální nervový systém (CNS): U některých pacientů byly během léčby přípravkem Viraferon pozorovány závažné účinky na CNS, zejména deprese, sebevražedné myšlenky a pokusy, a to i po ukončení léčby, zejména během následného 6-ti měsíčního období sledování. U dětí a mladistvých léčených přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % oproti 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů se i u dětí a mladistvých vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost). U interferonů alfa byly pozorovány další účinky na CNS, včetně agresivního chování (někdy namířeného proti druhým), zmatenosti a změn duševního stavu. Pacienti by měli být pečlivě sledováni pro případné známky nebo příznaky psychiatrických onemocnění. Pokud se takové příznaky objeví, musí ošetřující lékař brát v úvahu potenciální závažnost těchto nežádoucích účinků a měl by zvážit nutnost jejich adekvátní léčby. Pokud psychiatrické symptomy přetrvávají nebo se zhoršují, nebo jsou zjištěny sebevražedné myšlenky, doporučuje se léčbu s přípravkem Viraferon přerušit a u pacienta pokračovat s odpovídající psychiatrickou léčbou.

Pacienti s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze:

Jestliže se u dospělých pacientů s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze usoudí, že je nezbytná léčba interferonem alfa-

2b, měla by být zahájena pouze po zajištění odpovídajících individuálních diagnostických a terapeutických opatření k léčbě psychiatrického stavu. U dětí a mladistvých s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze je užívání interferonu alfa-2b kontraindikováno (viz bod 4.3).

Ojedinelé byly pozorovány akutní hypersenzitivní reakce na interferon alfa-2b (např. urtikarie, angioedém, zúžení průdušek, anafylaxe) při podávání přípravku Viraferon. Pokud se takové reakce objeví, přerušete podávání léku a zahajte vhodnou medikamentózní terapii. Přechodný exantém přerušení léčby nevyžaduje.

Středně závažné až těžké nežádoucí účinky si mohou vyžádat úpravu dávkování, nebo v některých případech ukončení léčby přípravkem Viraferon. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem Viraferon objeví porucha jaterní funkce, je třeba zahájit jeho pečlivé sledování, a pokud se známky a příznaky poškození dále rozvíjejí, je nutno léčbu přerušit.

V průběhu léčby a do dvou dnů po jejím ukončení se může dostavit hypotenze, která může vyžadovat podpurnou léčbu.

V průběhu léčby přípravkem Viraferon je nutné zajistit adekvátní hydrataci pacienta, neboť u některých nemocných se v důsledku deplece tekutin projevuje hypotenze. V některých případech může být nutné i dodat tekutiny.

Protože součástí chřipkového (flu-like) syndromu, jehož výskyt je při léčbě interferonem častý, je často i horečka, je nutno vyloučit ostatní možné příčiny perzistujících febrilních stavů.

Viraferon je nutno se zvýšenou opatrností podávat u oslabených nemocných, jako např. s chorobami plic (chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální) nebo s diabetem se sklonem ke ketoacidóze. Zvýšené pozornosti je třeba též u pacientů s poruchami krevní srážlivosti (např. tromboflebitidou nebo plicními emboliemi) nebo s těžkou myelosupresí.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně nemocných léčených přípravkem Viraferon, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, včetně fatálních případů. Etiologie zatím nebyla objasněna. Je však prokázáno, že tyto symptomy se objevují častěji v souvislosti s podáváním čínského přípravku rostlinného původu Shosaikoto, pokud je podáván současně s interferonem alfa (viz bod 4.5). Každý pacient, u něhož se objeví horečka, kašel, dyspnoe nebo jiné respirační příznaky, se musí podrobit rentgenovému vyšetření hrudníku. Pokud se na rentgenovém snímku prokáží plicní infiltráty nebo pokud existují známky zhoršení plicní funkce, musí být pacient pečlivě sledován a léčba interferonem alfa v případě potřeby přerušena. Tyto problémy se při léčbě interferonem alfa vyskytují častěji u pacientů s chronickou hepatitidou C, ale byly popsány také u onkologických pacientů léčených interferonem alfa. Okamžité přerušení podávání interferonu alfa a léčba kortikosteroidy vede obvykle k ústupu plicních nežádoucích účinků.

Vzácně byly hlášeny po terapii interferony alfa nežádoucí účinky týkající se zraku (viz bod 4.8), včetně krvácení do sítnice, skvrn v podobě chomáčků vaty a obstrukce retinální tepny či žíly. Všichni pacienti by měli mít provedeno základní vyšetření zraku. U každého pacienta, který si stěžuje na změny ostrosti vidění nebo zorného pole, nebo uvádí během léčby přípravkem Viraferon jakékoli jiné oftalmologické symptomy, musí být provedeno okamžitě komplexní oční vyšetření. Pravidelná vyšetření zraku během terapie přípravkem Viraferon se doporučují zejména u pacientů s chorobami, které by mohly mít souvislost s poruchami sítnice, jako např. diabetes mellitus nebo hypertenze. Mělo by být zváženo přerušení podávání přípravku Viraferon u těch pacientů, u nichž se nově objeví nebo zhorší poruchy zraku.

U některých pacientů léčených vyššími dávkami, obvykle pak u pacientů ve vyšším věku, byla pozorována významnější otupělost a kóma, včetně případů encefalopatie. Třebaže většinou jde o účinky reverzibilní, u některých pacientů trvá úprava až tři týdny. Velmi vzácně se při léčbě velmi vysokými dávkami přípravku Viraferon objevily záchvaty.

Pokud je podávání přípravku Viraferon nutné u dospělých pacientů s anamnézou městnavé srdeční nedostatečnosti, infarktu myokardu a/nebo s dříve prodělanými nebo současnými poruchami srdečního rytmu, musí být tito pacienti během léčby pečlivě sledováni. U nemocných s preexistujícími srdečními problémy a/nebo s nádorovými chorobami v pokročilém stadiu je třeba před zahájením léčby a v jejím průběhu provádět elektrokardiografické vyšetření. Srdeční arytmie (především supraventrikulární) obvykle dobře reagují na konvenční léčbu, u některých pacientů si však mohou vyžádat přerušení podávání přípravku Viraferon. Nejsou k dispozici žádné informace u dětí a mladistvých se srdečním onemocněním v anamnéze.

Byla pozorována hypertriglyceridémie a zhoršení hypertriglyceridémie, někdy závažné. Proto se doporučuje monitorovat hladiny lipidů.

Vzhledem ke zprávám, že interferon alfa exacerbuje preexistující psoriázu a sarkoidózu, podávání přípravku Viraferon u pacientů s psoriázou nebo sarkoidózou se doporučuje pouze tehdy, převyšuje-li potenciální prospěch potenciální riziko.

Předběžné údaje ukazují, že léčba interferonem alfa může mít souvislost se zvýšeným počtem odmítnutí ledvinního štěpu. Bylo také hlášeno odmítnutí jaterního štěpu.

V průběhu léčby alfa-interferony byla pozorována tvorba autoprotilátek a rozvoj autoimunitních onemocnění. Zvýšené riziko je u pacientů, kteří jsou k rozvoji autoimunitních onemocnění predisponováni. Pacienti se známkami nebo symptomy srovnatelnými s autoimunitními onemocněními by měli být pečlivě posouzeni a prospěch-riziko pokračování léčby interferonem by mělo být přehodnoceno (viz také bod 4.4 Chronická hepatitida C, Monoterapie (abnormální funkce štítné žlázy) a bod 4.8).

Mezi pacienty s chronickou hepatitidou C léčenými interferonem byly hlášeny případy Vogtova-Koyanagiho-Haradova (VKH) syndromu. Jedná se o granulomatózní zánětlivé onemocnění postihující oči, sluchový aparát, mozkomíšní pleny a kůži. Při podezření na VKH syndrom by se měla antivirová léčba vysadit a zvážit terapie kortikosteroidy (viz bod 4.8).

Léčbu přípravkem Viraferon přerušte u těch pacientů s chronickou hepatitidou, u nichž dojde k prodloužení koagulačních parametrů, neboť to může být známka jaterní dekompenzace.

Chronická hepatitida C:

Kombinovaná léčba s ribavirinem: Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

Všichni sledovaní pacienti s chronickou hepatitidou C podstoupili před zavedením léčby jaterní biopsii, ale v některých případech (tj. pacienti s genotypem 2 a 3) může léčba probíhat bez histologického ověření. Běžné léčebné postupy by se měly konzultovat, zda je jaterní biopsie potřebná před zahájením léčby.

Monoterapie: Ojediněle se u dospělých pacientů léčených přípravkem Viraferon pro chronickou hepatitidu C projeví poruchy funkce štítné žlázy (hypo- nebo hypertyreoidismus). V klinických studiích s podáváním přípravku Viraferon se tyto poruchy vyvinuly celkem u 2,8 % pacientů. Poruchy bylo možno zvládnout konvenční léčbou. Mechanismus, jímž přípravek Viraferon ovlivňuje funkce štítné žlázy, není znám. Před zahájením léčby chronické hepatitidy C přípravkem Viraferon je třeba zhodnotit hladiny tyreostimulačního hormonu (TSH). Jakékoliv eventuální zjištěné poruchy funkce štítné žlázy je nutno léčit konvenčními prostředky. Podávání přípravku Viraferon lze zahájit, je-li možné touto medikací udržet hladiny TSH v normálním rozmezí. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem Viraferon projeví příznaky svědčící o narušené funkci štítné žlázy, vyšetřete hladiny TSH. V podávání přípravku lze pokračovat pouze tehdy, je-li možné pomocí léčby udržet hladiny TSH v normálním rozmezí. Samotné přerušení léčby přípravkem Viraferon k obnovení narušené funkce štítné žlázy nevede (viz také Děti a mladiství, Monitorování štítné žlázy).

Doplňkové monitorování specifické pro děti a mladistvé

Monitorování štítné žlázy: Přibližně u 12 % dětí léčených přípravkem Viraferon došlo ke zvýšení TSH. U dalších 4 % nastal přechodný pokles pod dolní limit normálu. Před začátkem léčby přípravkem Viraferon musí být zhodnoceny hladiny TSH a jakékoli v této době zjištěné abnormality štítné žlázy musí být léčeny konvenční léčbou. Léčba přípravkem Viraferon může být zahájena, pokud lze hladiny TSH udržovat v normálním rozmezí medikací. Při léčbě interferonem alfa-2b a ribavirinem byla pozorována dysfunkce štítné žlázy. Jestliže jsou zjištěny abnormality štítné žlázy, měl by se u pacienta vyhodnotit stav štítné žlázy a adekvátně klinicky léčit. Pro zjištění dysfunkce štítné žlázy by děti a mladiství pacienti měli být monitorováni každé 3 měsíce (např. TSH).

Růst a vývoj: Během jednoho roku léčby bylo zaznamenáno zpomalení lineárního růstu (průměrný pokles v percentilech o 9 %) a pokles rychlosti přírůstku tělesné hmotnosti (průměrný pokles v percentilech o 13 %). Během 6 měsíců sledování po ukončení léčby došlo většinou k úpravě těchto změn. Nicméně na základě prozatímních výsledků pokračující dlouhodobé studie bylo u 12 (14 %) z 84 dětí zjištěno zpomalení rychlosti růstu v percentilech > 15, z toho u 5 (6 %) dětí bylo zpomalení v percentilech > 30, přestože byly bez léčby více než 1 rok. Kromě toho se v rámci preklinických výsledků studia toxicity u mláďat prokázalo mírné a na dávce závislé zpomalení celkového růstu novorozeneckých potkanů, jimž byl podáván ribavirin (viz bod 5.3). Před zahájením léčby by se tedy měl u malých dětí stanovit podíl rizika a přínosu kombinovaného použití interferonu alfa-2b s ribavirinem. Lékařům se doporučuje monitorovat růst dětí užívajících ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b. Nejsou žádné údaje o dlouhodobých účincích na růst a vývoj a na sexuální dospívání.

HCV/HIV koinfekce: U pacientů současně infikovaných HIV, kteří dostávají souběžně vysoce aktivní anti-retrovirovou léčbu (HAART) může vzrůstat riziko vývoje acidózy z nahromadění kyseliny mléčné. Opatrnosti je třeba v případě přidání přípravku Viraferon a ribavirinu k HAART terapii (viz SPC ribavirinu). U pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku Viraferon s ribavirinem a zidovudinem by mohlo být zvýšeno riziko rozvoje anémie.

U pacientů s pokročilou cirhózou, infikovaných současně HCV a HIV, kteří dostávají HAART terapii, může vzrůstat riziko jaterní dekompenzace a smrti. Přidáním léčby alfa interferony samotnými nebo v kombinaci s ribavirinem se může toto riziko u těchto pacientů zvýšit.

Onemocnění zubů a periodontu: U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku Viraferon s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku Viraferon s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznice ústní dutiny. Pacienti by si měli důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se tato reakce objeví, je vhodné doporučit důkladně si poté vypláchnout ústa.

Laboratorní vyšetření:

Před zahájením systémové léčby přípravkem Viraferon a pravidelně i v jejím průběhu je třeba u všech pacientů provádět standardní hematologická vyšetření a biochemická vyšetření krve (kompletní i diferenciální krevní obraz, počet trombocytů, elektrolyty, jaterní enzymy, sérové bílkoviny, sérový bilirubin a kreatinin).

V průběhu léčby hepatitidy B a C se doporučuje provádět vyšetření v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týdnu a poté každý druhý měsíc. Pokud se hodnoty ALT v průběhu podávání přípravku Viraferon zvýší na dvojnásobek výchozí hodnoty nebo více, lze s léčbou pokračovat pouze tehdy, neobjeví-li se známky a příznaky jaterního selhání. Při zvýšené hladině ALT je nutno provádět jaterní funkční testy: ALT, protrombinový čas, alkalická fosfatáza, albumin a bilirubin je třeba vyšetřovat ve dvoutýdenních intervalech.

Účinky na fertilitu: Interferon může poškodit fertilitu (viz body 4.6 a 5.3).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Narkotika, hypnotika a sedativa musejí být podávána s velkou opatrností, pokud jsou užívána současně s přípravkem Viraferon.

Interakce přípravku Viraferon s dalšími léky nebyly dosud zcela zhodnoceny. Doporučuje se zvýšená opatrnost při podávání přípravku Viraferon současně s jinými potenciálně myelosupresivními látkami.

Interferony mohou ovlivňovat oxidativní metabolické procesy. To je třeba vzít v úvahu v případech, kde je Viraferon podáván zároveň s léky metabolizovanými právě tímto mechanismem, jako jsou xantinové deriváty theofylinu nebo aminofylinu. V průběhu současného podávání přípravku s xantinovými přípravky je nutno monitorovat hladiny theofylinu v séru a v případě potřeby upravit dávkování.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně přípravku Viraferon, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, které byly někdy fatální. Etiologie zatím nebyla objasněna. Tyto symptomy se vyskytovaly častěji, když současně s interferonem alfa byl podáván čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto (viz bod 4.4).

(Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.)

4.6 Těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby účinnou antikoncepci. Viraferon musí být s opatrností podáván mužům ve fertilním věku. U žen léčených lidským leukocytárním interferonem byl hlášen pokles koncentrace estradiolu a progesteronu v séru.

Adekvátní údaje o podávání interferonu alfa-2b těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Viraferon by se měl používat v těhotenství pouze tehdy, jestliže potenciální prospěch ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Není dosud známo, zda je kterákoli ze složek přípravku vylučována do mateřského mléka. Kojení by se mělo před začátkem léčby přerušit, vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům u kojených dětí.

Kombinovaná léčba s ribavirinem: Ribavirin podávaný v průběhu těhotenství působí závažné vrozené vady. Léčba ribavirinem je kontraindikována u těhotných žen. U pacientek nebo u partnerek mužských pacientů, kteří užívají Viraferon v kombinaci s ribavirinem, je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění. Ženy ve fertilním věku i jejich partneři musí během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Mužští pacienti i jejich partnerky musí během léčby a 7 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci (viz SPC ribavirinu).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je třeba upozornit, že v průběhu léčby přípravkem Viraferon se může objevit zvýšená únava, ospalost či zmatenost, a proto je doporučeno vyvarovat se řízení dopravních prostředků nebo obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Pokud je přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si nežádoucí účinky ribavirinu v SPC ribavirinu.

V klinických studiích, prováděných v rozsáhlém spektru indikací a širokém spektru dávek (od 6 MIU/m²/týden u trichocelulární leukémie po 100 MIU/m²/týden u melanomu), patřily k nejčastěji uváděným nežádoucím účinkům horečka, únava, bolesti hlavy a myalgie. Horečka a únava často vymizely během 72 hodin po přerušení nebo vysazení léčby.

V klinických studiích prováděných u pacientů s hepatitidou C byli pacienti léčeni přípravkem Viraferon samotným nebo v kombinaci s ribavirinem po dobu jednoho roku. Všichni pacienti v těchto studiích dostávali 3 MIU přípravku Viraferon třikrát týdně. V **Tabulce 1** je uvedena frekvence, s jakou

pacienti hlásili nežádoucí účinky (ve vztahu k léčbě) v klinických studiích u dosud neléčených pacientů, kteří byli léčeni jeden rok. Závažnost byla vesměs mírná nebo středně závažná. Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 1** jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení a z období po uvedení přípravku na trh. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); vzácně ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); velmi vzácně ($< 1/10\,000$); není známo. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky přípravku Viraferon samotného nebo v kombinaci s ribavirinem hlášené v průběhu klinických hodnocení nebo po uvedení přípravku na trh	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a zamoření Velmi časté: Časté: Vzácně:	Faryngitida*, virová infekce* Bronchitida, sinusitida, herpes simplex (rezistence), rinitida Pneumonie [§]
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Leukopenie Trombocytopenie, lymfadenopatie, lymfopenie Aplastická anémie Čistá aplazie červených krvinek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitního systému[§] Velmi vzácně: Není známo:	Sarkoidóza, exacerbace sarkoidózy Systémový lupus erytematodes, vaskulitida, revmatoidní artritida (nová nebo zhoršená), Vogtův-Koyanagiho- Haradův syndrom, akutní reakce přecitlivělosti včetně kopřivky, angioedému, zúžení průdušek, anafylaxe [§]
Endokrinní poruchy Časté: Velmi vzácně:	Hypotyreóza [§] , hypertyreóza [§] Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Anorexie Hypokalcemie, dehydratace, hyperurikemie, žízeň Hyperglykemie, hypertriacylglycerolemie [§] , zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté: Vzácně: Velmi vzácně: Není známo:	Deprese, nespavost, úzkost, emoční labilita*, agitace, nervozita Zmatenost, poruchy spánku, snížení libida Myšlenky na sebevraždu Sebevražda, pokusy o sebevraždu, agresivní chování (někdy namířené vůči jiným), psychózy včetně halucinací Změna mentálního stavu [§]
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Závrať, bolest hlavy, porucha soustředění, suchost v ústech Třes, parestézie, hypestézie, migréna, zrudnutí, spavost, porucha chuti Krvácení do mozku, mozková ischemie, záchvaty křečí, porucha vědomí, encefalopatie, neuropatie, polyneuropatie Mononeuropatie, koma [§]
Poruchy oka Velmi časté: Časté: Vzácně:	Rozmazané vidění Konjunktivitida, porucha vidění, porucha slzné žlázy, bolest oka Krvácení do sítnice [§] , retinopatie (včetně makulárního edému), ucpání retinální tepny nebo žíly [§] , neuritida optiku,

	edém papily, ztráta zrakové ostrosti nebo výpadky zrakového pole, vatové skvrny [§]
Poruchy ucha a labyrintu Časté: Velmi vzácně:	Závrať, tinnitus Ztráta sluchu, porucha sluchu
Srdeční poruchy Časté: Vzácně: Velmi vzácně: Není známo:	Bušení srdce, tachykardie Kardiomyopatie Infarkt myokardu, srdeční ischemie Arytmie
Cévní poruchy Časté: Velmi vzácně	Hypertenze Periferní ischemie, hypotenze [§]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Dušnost*, kašel* Epistaxe, respirační porucha, nosní kongesce, rýma, suchý kašel Plicní infiltráty [§] , pneumonitida [§]
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Nevolnost/zvracení, bolest břicha, průjem, stomatitida, dyspepsie Ulcerózní stomatitida, bolest v pravém podžebří, glositida, gingivitida, zácpa, řídká stolice Pankreatitida, ischemická kolitida, ulcerózní kolitida, krvácení z dásní Blíže nespecifikovaná periodontální porucha, blíže nespecifikovaná zubní porucha [§]
Poruchy jater a žlučových cest Časté: Velmi vzácně:	Hepatomegalie Hepatotoxicita (včetně fatální)
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Alopecie, svědění*, suchost kůže*, vyrážka*, zvýšené pocení Psoriáza (nová nebo zhoršená) [§] , makulopapulózní vyrážka, erytematózní vyrážka, ekzém, erytém, porucha kůže Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, multiformní erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Myalgie, artralgie, muskuloskeletální bolest Artritida Rabdomyolýza, myositida, křeče v lýtkách, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest Časté: Velmi vzácně:	Časté močení Selhání ledvin, renální insuficience, nefrotický syndrom
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	Amenorea, bolest prsů, dysmenorea, menoragie, porucha menstruace, vaginální potíže
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Velmi časté:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu*, únava,

Časté: Velmi vzácně:	mrazení, horečka [§] , chřipkové příznaky [§] , slabost, podrážděnost, bolest na hrudníku, malátnost Bolest v místě vpichu Nekróza v místě vpichu, otok obličeje
Vícenásobná vyšetření Velmi časté:	Pokles tělesné hmotnosti

* Tyto příhody se vyskytovaly často pouze po přípravku Viraferon samotném

[§] Viz bod 4.4

Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny též s přípravkem Viraferon samotným.

Výskyt kardiovaskulárních nežádoucích účinků, zejména arytmií, koreloval převážně s již dříve přítomným kardiovaskulárním onemocněním a s předchozí léčbou kardiotoxickými léky (viz bod 4.4). U nemocných bez předchozího manifestního srdečního onemocnění byla vzácně hlášena přechodná reverzibilní kardiomyopatie, která může být po přerušení léčby interferonem alfa reverzibilní (viz bod 4.4).

U alfa interferonů bylo hlášeno široké spektrum autoimunitních a imunitou způsobených poruch, včetně poruch funkce štítné žlázy, systémového lupus erythematoses, revmatoidní artritidy (nové nebo zhoršené), idiopatické a trombotické trombocytopenické purpury, vaskulitidy, neuropatií včetně mononeuropatií (viz také bod 4.4).

Ke klinicky významným abnormálním laboratorním hodnotám, které se objevují nejčastěji při podávání přípravku v dávkách vyšších než 10 milionů IU denně, patří pokles počtu granulocytů a leukocytů, pokles koncentrace hemoglobinu a počtu trombocytů; vzestup alkalické fosfatázy, LDH, sérových koncentrací kreatininu a dusíku močoviny v séru. Vzestup ALT/AST (SGPT/SGOT) v séru byl zaznamenán jako abnormalita u některých pacientů léčených pro jiné poruchy než pro hepatitidu a rovněž u nemocných s chronickou hepatitidou B, u kterých koreloval s clearancí virových DNAp.

Dětsí pacienti

Děti a mladiství – Chronická hepatitis C

V klinické studii provedené u 118 dětí nebo mladistvých ve věku od 3 do 16 let přerušilo 6 % pacientů léčbu pro nežádoucí účinky. Obecně byl profil nežádoucích účinků u limitované pediatrické populace podobný profilu pozorovanému u dospělých, ačkoliv během léčby bylo pozorováno pediatrické specifikum ohledně inhibice růstu, projevující se snížením výšky (průměrné zpomalení rychlosti růstu v percentilech 9 %) a hmotnosti (průměrný pokles v percentilech 13 %) v percentilech (viz bod 4.4). Kromě toho, byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % vs. 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů, se i u dětí a mladistvých vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost) (viz bod 4.4). Navíc se u dětí a mladistvých vyskytly častěji než u dospělých pacientů komplikace v místě vpichu, horečka, anorexie, zvracení a emoční labilita. Modifikace dávky byla požadována u 30 % pacientů, nejčastěji kvůli anémii a neutropenii.

Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 2** jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení u dětí. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky hlášené velmi často a často v klinických hodnoceních u dětí Velmi časté ($\geq 1/10$) - Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a zamoření Velmi časté: Časté:	Virová infekce, faryngitida Mykotická infekce, bakteriální infekce, plicní infekce, zánět středního ucha, zubní absces, herpes simplex, infekce

	močových cest, vaginitida, gastroenteritida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nespecifikované)
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté:	Anémie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopatie
Endokrinní poruchy Velmi časté: Časté:	Hypotyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilizmus
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté:	Anorexie Hypertriacylglycerolemie [§] , hyperurikemie, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté:	Deprese, emoční labilita, nespavost Sebevražedné myšlenky, agresivní reakce, zmatenost, porucha chování, agitace, náměšičnost, úzkost, nervozita, porucha spánku, abnormální sny, apatie
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté:	Bolest hlavy, závrať Hyperkinezie, třes, dysfonie, parestezie, hypestezie, hyperstezie, porucha soustředění, somnolence
Poruchy oka Časté:	Konjunktivitida, bolest oka, abnormální vidění, porucha slzné žlázy
Cévní poruchy Časté:	Raynaudův fenomén, zrudnutí, bledost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté:	Dušnost, zrychlené dýchání, epistaxe, kašel, nosní kongesce, podráždění nosu, rýma, kýchání
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté:	Průjem, zvracení, nevolnost, bolest břicha Ulcerace v ústech, ulcerózní stomatitida, stomatitida, bolest v pravém podžebří, dyspepsie, glositida, gastroezofageální reflux, rektální porucha, gastrointestinální porucha, zácpa, řídká stolice, bolest zubu, zubní potíže
Poruchy jater a žlučových cest Časté:	Abnormální funkce jater
Poruchy kůže a podkožní tkáň Velmi časté: Časté:	Alopecie, vyrážka Fotosenzitivní reakce, makulopapulární exantém, ekzém, akné, porucha kůže, porucha nehtu, odbarvení kůže, svědění, suchost kůže, erytém, modřina, zvýšené pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň Velmi časté:	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest
Poruchy ledvin a močových cest Časté:	Enuréza, porucha močení, inkontinence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	<u>Ženské pohlaví</u> : amenorea, menorrhagie, porucha menstruace, vaginální porucha <u>Mužské pohlaví</u> : bolest varlat
Celkové poruchy a reakce v místě	

aplikace Velmi časté:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu, únava, mrazení, horečka [§] , příznaky podobné chřipce [§] , malátnost, podrážděnost
Časté:	Bolest na hrudníku, slabost, otok, bolest v místě vpichu
Vícenásobná vyšetření Velmi časté:	Snížení rychlosti růstu (nižší tělesná výška a/nebo hmotnost v daném věku) [§]
Poranění a otravy Časté:	Lacerace kůže

[§] Viz bod 4.4

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování, který by vedl k akutním klinickým projevům. Nicméně, stejně jako u kterékoli jiné farmakologicky aktivní látky, je indikována symptomatická léčba s častým monitorováním vitálních funkcí a pečlivým sledováním pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, cytokiny a imunomodulátory, interferony, interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Viraferon je sterilní, stabilní forma vysoce čištěného interferonu alfa-2b, vyráběného technologií rekombinantní DNA. Rekombinantní interferon alfa-2b je ve vodě rozpustná bílkovina s molekulovou hmotností přibližně 19 300 daltonů. Získává se z klonu bakterie *E. coli*, do něhož je zaveden genetickým inženýrstvím vyprodukovaný plasmidový hybrid obsahující gen interferonu alfa-2b z lidských leukocytů.

Aktivita přípravku Viraferon se vyjadřuje v IU, přičemž 1 mg rekombinantního interferonu alfa-2b odpovídá $2,6 \times 10^8$ IU. Hodnota mezinárodní jednotky je odvozena ze srovnání aktivity rekombinantního interferonu alfa-2b a aktivity mezinárodního referenčního lidského leukocytárního interferonu, schváleného Světovou zdravotnickou organizací.

Interferony tvoří rodinu proteinů o malé molekule, s molekulovou hmotností v rozmezí 15 000 - 21 000 daltonů. K jejich produkci a sekreci v buňkách dochází v reakci na virové infekce či působení různých syntetických i biologických induktorů. Dosud byly identifikovány tři hlavní třídy interferonů: alfa, beta a gama. Ani tyto tři hlavní třídy však nejsou vnitřně homogenní a zahrnují několik různých molekulárních typů interferonu. Dosud bylo identifikováno více než 14 geneticky odlišných lidských interferonů alfa. Přípravek Viraferon je v této klasifikaci označován jako rekombinantní interferon alfa-2b.

Interferony působí na buňky prostřednictvím své vazby na specifické membránové receptory na buněčném povrchu. Lidské interferonové receptory, izolované z lidských lymfoblastů (Daudi), jsou vysoce asymetrické proteiny. Vyznačují se selektivitou vůči lidským, avšak nikoli vůči myším interferonům, což svědčí pro jejich druhovou specifitu. Studie prováděné s ostatními interferony tuto druhovou specifitu potvrdily. Nicméně některé druhy opic, např. *Macaca rhesus*, se ukázaly vůči farmakodynamické stimulaci při expozici lidským interferonům typu 1 jako citlivé.

Z výsledků řady dosud provedených studií vyplývá, že po vazbě na příslušné membránové receptory zahajuje interferon složitou sekvenci intracelulárních dějů, k nimž patří i indukce specifických enzymů. Předpokládá se, že tento proces minimálně zčásti zodpovídá za nejružnější buněčné reakce na interferon, a to včetně inhibice replikace viru ve virem infikovaných buňkách, suprese buněčné proliferace, jakož i takových imunomodulačních aktivit, jako je zvýšení fagocytární aktivity

makrofágů a zvýšení specifických cytotoxických účinků lymfocytů vůči cílovým buňkám. Předpokládá se, že na pozitivních terapeutických účincích interferonu se podílí minimálně část, nebo spíše celý komplex těchto aktivit.

Rekombinantní interferon alfa-2b prokázal ve studiích na zvířecích i lidských buněčných kulturách, jakož i u lidských nádorových xenotransplantátů přenesených na zvířata, antiproliferativní působení. *In vitro* byla prokázána jeho významná imunomodulační aktivita.

Rekombinantní interferon alfa-2b má dále schopnost inhibovat replikaci virů *in vitro* i *in vivo*. I když přesný mechanismus protivirového působení rekombinantního interferonu alfa-2b zůstává zatím neznámý, je zřejmé, že ovlivňuje metabolismus hostitelské buňky. Tento účinek inhibuje replikaci viru, a pokud přece jen k replikaci dojde, znemožňuje nově vytvořeným virionům opustit buňku.

Chronická hepatitis B:

Současné klinické zkušenosti u pacientů, kteří byli léčeni interferonem alfa-2b 4 až 6 měsíců ukazují, že léčba může způsobit clearanci sérových HBV-DNA. Bylo pozorováno zlepšení histologického nálezu jater. U dospělých pacientů se ztrátou HbeAg a HBV-DNA se významně snížila nemocnost a mortalita.

Interferon alfa-2b (6 MIU/m² třikrát týdně po 6 měsících) byl podáván dětem s chronickou aktivní hepatidou B. Vzhledem k metodické chybě nebylo možné prokázat účinnost. Navíc u dětí léčených interferonem alfa-2b byla zjištěna snížená rychlost růstu a u některých případů byla pozorována deprese.

Chronická hepatitis C:

U dospělých pacientů, kteří dostávají interferon v kombinaci s ribavirinem, je dosažená četnost setrvalé odpovědi 47 %. Lepší účinnost byla prokázána u kombinace pegylovaného interferonu s ribavirinem (četnost setrvalé odpovědi 61 % dosažená ve studii prováděné u dosud neléčených pacientů s dávkou ribavirinu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Dospělí pacienti: Viraferon samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem byl studován ve 4 randomizovaných klinických studiích fáze III, které zahrnovaly 2 552 pacientů s chronickou hepatidou C, dosud neléčených interferonem. Ve studiích byla srovnána účinnost přípravku Viraferon samotného, nebo v kombinaci s ribavirinem. Účinnost byla definována jako udržení virologické odpovědi po dobu 6-ti měsíců po ukončení léčby. Pacienti vhodní pro zařazení do těchto studií měli chronickou hepatidu C, potvrzenou pozitivním stanovením HCV-RNA reakce polymerázového řetězce (PCR) (> 100 kopií/ml) a biopsií jater, odpovídající histologické diagnóze chronické hepatitidy, bez přítomnosti dalších příčin chronické hepatitidy, a abnormální ALT v séru.

Viraferon byl podáván v dávce 3 MIU třikrát týdně jako monoterapie nebo v kombinaci s ribavirinem. Většina pacientů v těchto klinických studiích byla léčena po dobu jednoho roku. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 6 měsíců po ukončení léčby pro stanovení setrvalé virologické odpovědi. Poměry setrvalých virologických odpovědí u skupin léčených přípravkem Viraferon samotným nebo v kombinaci s ribavirinem (ze dvou studií) jsou uvedeny v **Tabulce 3**.

Podáváním přípravku Viraferon v kombinaci s ribavirinem u dosud neléčených pacientů s chronickou hepatidou C vzrostla účinnost přípravku Viraferon nejméně dvakrát. HCV genotyp a bazální hladina virové zátěže jsou prognostické faktory, o nichž je známo, že ovlivňují stupeň odpovědi. Zvýšená četnost odpovědi při kombinaci přípravku Viraferon + ribavirin ve srovnání s přípravkem Viraferon samotným, se udržovala u všech podskupin. Relativní prospěch kombinované terapie přípravkem Viraferon + ribavirin je zvláště signifikantní u těžce léčitelných podskupin pacientů (genotyp 1 a vysoká virová zátěž) (**Tabulka 3**).

Četnost odpovědí v těchto skupinách vzrůstala s ochotou dodržovat léčbu. Nehledě na genotyp, ti pacienti, kteří dostávali přípravek Viraferon v kombinaci s ribavirinem a dodržovali ≥ 80 % svoji léčbu, měli vyšší setrvalou odpověď 6 měsíců po roční léčbě než ti pacienti, kteří dodržovali < 80 % svoji léčbu (56 % vs. 32 % ve studii C/I 98-580).

Tabulka 3 Četnost trvalé virologické odpovědi s přípravkem Viraferon + ribavirin (jeden rok léčby) podle genotypů a virové zátěže			
HCV genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Všechny genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miliony kopií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miliony kopií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU třikrát týdně)

I/R Viraferon (3 MIU třikrát týdně) + ribavirin (1 000/1 200 mg/den)

Pacienti s koinfekcí HCV/HIV

Byly provedeny dvě studie u pacientů současně infikovaných HIV a HCV. V obou studiích měli pacienti, kteří dostávali Viraferon plus ribavirin, celkově nižší pravděpodobnost odpovědi na léčbu než pacienti, kteří dostávali pegylovaný interferon alfa-2b s ribavirinem. Odpověď na léčbu v obou těchto studiích je uvedena v **Tabulce 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) byla randomizovaná, multicentrická studie, do které bylo zařazeno 412 dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří dosud nebyli léčeni a kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupiny, ve které buď užívali pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/týden) plus ribavirin (800 mg/den), nebo Viraferon (3 MIU 3krát týdně) plus ribavirin (800 mg/den) po dobu 48 týdnů s následnou fází sledování po dobu 6 měsíců. Studie 2 (P02080) byla randomizovaná studie prováděná na jednom centru a bylo do ní zařazeno 95 dosud neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupiny, ve které užívali buď pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 µg/týden podle tělesné hmotnosti) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti), nebo Viraferon (3 MIU třikrát týdně) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti). Délka léčby byla 48 týdnů s fází sledování trvající 6 měsíců kromě infikovaných pacientů s genotypy 2 nebo 3 a virovou zátěží < 800 000 IU/ml (Amplicor), kteří byli léčeni po dobu 24 týdnů s 6měsíční fází sledování.

Tabulka 4 Trvalá virologická odpověď podle genotypu po léčbě přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem versus pegylovaným interferonem alfa-2b v kombinaci s ribavirinem u pacientů se současnou infekcí HCV/HIV.						
Studie 1¹				Studie 2²		
	pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ týden) + ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirin (800 mg)	p hodnota ^a	pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 ^c µg/týd en) + ribavirin (800- 1 200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirin (800- 1 200 mg) ^d	p hodnota ^b

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

MIU = miliónů mezinárodních jednotek; TIW = třikrát týdně.

a: p hodnota podle Cochran-Mantelova Haenszelova Chí kvadrát testu.

b: p hodnota podle chí kvadrát testu.

c: subjekty s tělesnou hmotností < 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 100 µg/týden a subjekty s tělesnou hmotností ≥ 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 150 µg/týden.

d: dávkování ribavirinu bylo 800 mg u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg, 1 000 mg u pacientů s tělesnou hmotností 60 - 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsem: Celkem 345 pacientů s relapsem po interferonu alfa bylo léčeno ve dvou klinických studiích s přípravkem Viraferon samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem. Přidání ribavirinu k přípravku Viraferon zvýšilo u těchto pacientů účinnost přípravku Viraferon používaného samostatně při léčbě hepatitidy C až 10 krát (48,5 % vs. 4,7 %). Toto zvýšení účinnosti zahrnovalo pokles sérového HCV (< 100 kopií/ml dle PCR), zlepšení zánětu jater a normalizace ALT a bylo setrvalé při vyšetření 6 měsíců po ukončení léčby.

Údaje o dlouhodobé účinnosti

1 071 pacientů, kteří podstoupili léčbu v předchozí studii s nepegylovaným interferonem alfa-2b nebo nepegylovaným interferonem alfa-2b/ribavirinem, bylo zařazeno do rozsáhlé studie ke stanovení délky trvání setrvalé virologické odpovědi a vyhodnocení významu pokračující virové negativity na klinické parametry. 462 pacientů dokončilo alespoň 5 let dlouhodobého následného sledování a během této studie nastal relaps pouze u 12 dlouhodobě reagujících pacientů z celkového počtu 492.

Odhad časového intervalu dle Kaplan-Meiera činil u pokračující setrvalé odpovědi delší než 5 let u všech pacientů 97 %, s intervalem spolehlivosti 95 % v úrovni [95 %, 99 %].

Důsledkem SVR po léčbě chronické HCV nepegylovaným interferonem alfa-2b (s ribavirinem nebo bez něj) je dlouhodobá eradikace viru, čímž se upraví infekce jater a dojde ke klinickému 'vyléčení' chronické HCV. Není však vyloučen výskyt jatrních příhod u pacientů s cirhózou (včetně karcinomu jater).

Klinické zkoušky u pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C:

Děti a mladiství od 3 do 16 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a měřitelnými hladinami HCV RNA (hodnoceno centrální laboratoří za použití výzkumného RT-PCR stanovení) byli zařazeni do dvou multicentrických klinických studií a dostávali Viraferon 3 MIU/m² třikrát týdně a ribavirin 15 mg/kg/den po dobu jednoho roku, následováno 6 měsíci sledování po léčbě. Do studie bylo zahrnuto celkem 118 pacientů: 57 % bylo mužského pohlaví, 80 % byli běloši, 78 % genotyp 1, 64 % ≤ 12 let. Tato do sledování zahrnutá populace se skládala převážně z dětí s mírnou až středně závažnou hepatitidou C. Četnost trvalých virologických odpovědí byla podobná u dětí jako u dospělých. Vzhledem k nedostatku údajů u dětí se závažnou progresí nemoci a k potenciálu nežádoucích účinků, je nutné pečlivě zvážit poměr prospěchu/rizika kombinace ribavirinu s interferonem alfa-2b u této populace (viz body 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky studie jsou shrnuty v **Tabulce 5**.

Tabulka 5 Virologická odpověď u pediatrických pacientů bez předchozí léčby	
	Viraferon 3 mil.m.j./m² 3x týdně + ribavirin 15 mg/kg/den

Celková odpověď ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Počet (%) pacientů

1. Definována jako HCV - RNA pod hranici detekce s použitím RT-PCR stanovení na konci léčby a během dalšího sledování

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku Viraferon byla studována u zdravých dobrovolníků po podání jednotlivých dávek 5 milionů IU/m² a 10 milionů IU subkutánně, 5 milionů IU/m² intramuskulárně nebo jako 30 minut trvající intravenózní infúze. Průměrné sérové koncentrace interferonu po subkutánní a intramuskulární injekci byly srovnatelné. Maximálních sérových koncentrací se dosahuje za 3 až 12 hodin po nižší z uvedených dávek a za šest až osm hodin po vyšší z uvedených dávek. Eliminační poločas injekčně podaného interferonu činil přibližně dvě až tři, respektive šest až sedm hodin. Pod úroveň detekce poklesly sérové koncentrace za 16, respektive 24 hodin po podání. Při subkutánní i intramuskulární aplikaci se dosahovalo biologické dostupnosti vyšší než 100 %.

Po intravenózní aplikaci se dosahovalo maximálních sérových koncentrací interferonu (135 – 273 IU/ml) na konci infúze, poté byl jejich pokles poněkud rychlejší než po subkutánním nebo intramuskulárním podáním a pod úroveň detekce poklesly za čtyři hodiny po ukončení infúze. Eliminační poločas činil přibližně dvě hodiny.

Koncentrace interferonu v moči nebyly detekovatelné po žádném ze tří způsobů aplikace.

Děti a mladiství: Farmakokinetické vlastnosti přípravku Viraferon a ribavirinu tobolek podávaných ve více dávkách pediatrickým pacientům s chronickou hepatitidou C ve věku 5 až 16 let jsou shrnuty v **Tabulce 6**. Farmakokinetika přípravku Viraferon a ribavirinu (při zohlednění dávky) je podobná u dospělých i dětí nebo mladistvých.

Tabulka 6 Průměrné (% CV) farmakokinetické parametry pro Viraferon a tobolek ribavirin podávané ve více dávkách dětem nebo mladistvým s chronickou hepatitidou C		
Parametr	Ribavirin 15 mg/kg/den jako 2 dílčí dávky (n = 17)	Viraferon 3 mil.m.j./m ² 3x týdně (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Vypočítaná clearance l/h/kg	0,27 (27)	Nehodnoceno

*AUC₁₂ (ng.h/ml) pro ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) pro Viraferon

Stanovení obsahu neutralizačního faktoru interferonu bylo provedeno ve vzorcích séra pacientů, kteří dostávali Viraferon v monitorovaných klinických studiích. Neutralizační faktory interferonu jsou protilátky, které neutralizují antivirovou aktivitu interferonu. Klinická incidence vývoje faktorů neutralizujících interferon u systémově léčených onkologických pacientů činí 2,9 %, u pacientů s chronickou hepatitidou pak 6,2 %. Detekovatelné titry byly téměř ve všech případech nízké a nebyly zpravidla spojeny s poklesem odpovědi ani s jakýmkoli projevem autoimunity. Rovněž u pacientů s hepatitidou byly titry natolik nízké, že nevedly k jakémukoli poklesu terapeutické odpovědi.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ačkoli interferony se považují za druhově specifické, byly prováděny studie toxicity u zvířat. Při aplikaci injekcí lidského rekombinantního interferonu alfa-2b po dobu až tří měsíců nebyly pozorovány žádné známky toxicity u myši, potkanů a králíků. Denní dávky 20 x 10⁶ IU/kg/den opicím makaka jávského (*Macaca fascicularis*) po dobu 3 měsíců nezpůsobily prokazatelnou toxicitu. Toxicita u opic byla zjištěna po dávce 100 x 10⁶ IU/kg/den, podávané po dobu 3 měsíců.

Ve studiích interferonu u primátů byly pozorovány abnormality menstruačního cyklu (viz bod 4.4).

Výsledky studií reprodukce u experimentálních zvířat ukazují, že u potkanů ani králíků nemělo podávání interferonu alfa-2b teratogenní účinky a neovlivňovalo negativně ani průběh březosti, vývoj plodu nebo reprodukční schopnosti potomků léčených potkanů. Bylo zjištěno, že interferon alfa-2b v dávkách 90 a 180 krát vyšších než doporučená intramuskulární nebo subkutánní dávka 2 miliony IU/m² působí abortivně u opic *Macaca mulatta* (makak rhesus). Potrat byl pozorován u všech dávkovacích skupin (7,5 milionů, 15 milionů a 30 milionů IU/kg) a byl statisticky signifikantní ve srovnání s kontrolou u středních a vysokých dávkových skupin (odpovídajících 90 a 180 krát vyšší dávce než doporučená intramuskulární a subkutánní dávka 2 miliony IU/m²). Je však známo, že vysoké dávky jiných forem interferonů alfa a beta vedou u opic makak rhesus k anovulaci a abortům; tyto účinky jsou závislé na velikosti dávky.

Ve studiích mutagenity prováděných s interferonem alfa-2b nebyly žádné nežádoucí účinky zjištěné.

Nebyly provedeny žádné studie sledující u mladých zvířat vliv léčby interferonem alfa-2b na růst, vývoj, sexuální dospívání a chování (viz bod 4.4 a SPC přípravku Rebetol, pokud je přípravek Viraferon podáván v kombinaci s ribavirinem).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bezvodný hydrogenfosforečnan sodný
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát edetanu disodného
Chlorid sodný
Metakresol
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibilita

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Při transportu může být roztok před vlastním použitím uchováván při teplotě do 25°C po dobu až 7 dnů během své doby použitelnosti. V průběhu tohoto období může být Viraferon kdykoli znovu uložen do chladničky. Pokud není přípravek během uvedeného sedmidenního období použit, nelze jej již znovu do chladničky uložit na nové skladovací období a musí být znehodnocen.

6.5 Druh obalu a velikost balení

0,5 ml roztoku (odpovídá 5 MIU) v injekční lahvičce (sklo typ I), se zátkou (halobutylová pryž) v zaklapávací pertli (hliník) s bonnetem (polypropylen).

Velikosti balení 1.

nebo

0,5 ml roztoku (odpovídá 5 MIU) v injekční lahvičce (sklo typ I), se zátkou (halobutylová pryž) v zaklapávací pertli (hliník) s bonnetem (polypropylen) s 1 injekční stříkačkou, 1 injekční jehlou a 1 čistícím tamponem.

Velikosti balení 1, 6 nebo 12.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Ne všechny léčkové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou léčkovou formu a sílu.

Viraferon musí být injikován bezprostředně poté, kdy je sterilní injekční stříkačkou z injekční lahvičky natažena odpovídající dávka.

Podobně jako všechny ostatní léčivé přípravky pro parenterální aplikaci je třeba také přípravek Viraferon před použitím pečlivě vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizí částice nebo zabarvení. Roztok má být čirý a bezbarvý.

Podrobný návod pro subkutánní použití přípravku je uveden v příbalové informaci (viz „Jak si aplikovat injekci přípravku Viraferon“).

Všechny nepoužitý přípravek musí být po odebrání dávky zlikvidován.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/99/128/013
EU/1/99/128/014
EU/1/99/128/015
EU/1/99/128/016

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. března 2000

Datum posledního prodloužení: 23. května 2005

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské léčkové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Viraferon 10 milionů IU/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička injekčního roztoku Viraferon, injekční lahvička pro jednorázové podání, obsahuje 10 milionů IU rekombinantního interferonu alfa-2b produkovaného v *E.coli* rekombinantní DNA technologií, v 1 ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Roztok je čirý a bezbarvý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Chronická hepatitis B: Léčba dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B, u nichž byly zjištěny sérové markery replikace viru hepatitidy B (přítomnost HBV-DNA a HbeAg), zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) a histologicky prokázáný aktivní zánět jater a/nebo fibróza.

Chronická hepatitis C:

Dospělí pacienti:

Viraferon je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří mají zvýšené hodnoty transamináz bez jaterní dekompenzace a kteří jsou pozitivní na HCV-RNA nebo protilátky anti-HCV v séru (viz bod 4.4).

Nejlepší způsob použití přípravku Viraferon v této indikaci je v kombinaci s ribavirinem.

Děti a mladiství:

Viraferon je určen pro použití v kombinaci s ribavirinem k léčbě chronické hepatitidy C u dětí a mladistvých ve věku 3 let a starších, bez předchozí léčby, jaterní dekompenzace a s pozitivní sérovou hladinou HCV-RNA. Rozhodnutí pro zahájení léčby by se mělo učinit individuálně, případ od případu, přičemž by se měly vzít v úvahu známky progresu choroby, jako je zánět jater a fibróza, stejně jako prognostické faktory pro odpověď na léčbu, HCV genotyp a virová zátěž. Měl by se zvážit očekávaný přínos léčby v porovnání s bezpečnostními riziky pozorovanými u pediatrických pacientů v klinických studiích (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být započata lékařem, který má zkušenosti s postupem léčení nemoci.

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou lékovou formu a sílu.

Pokud se v průběhu léčby přípravkem Viraferon v jakékoli indikaci dostaví nežádoucí účinky, je třeba buď příslušným způsobem upravit dávkování nebo léčbu přechodně přerušit, dokud nežádoucí účinky opět nevymizí. Pokud se i při adekvátní úpravě dávkování rozvine intolerance nebo choroba progreduje, je třeba podávání přípravku Viraferon přerušit. Při udržovací léčbě subkutánním podáním si podle uvážení lékaře může pacient aplikovat přípravek sám.

Chronická hepatitis B: Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí 5 – 10 milionů IU, podávaných subkutánně třikrát týdně (obden) po dobu 4 až 6 měsíců.

V případě výskytu hematologických poruch (leukocyty $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocyty $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$) by měla být podávaná dávka snížena o 50 %. Léčbu je nutno přerušit v případě vážné leukopenie ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vážné neutropenie ($< 750/\text{mm}^3$) nebo vážné trombocytopenie ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

U všech pacientů, pokud ani po 3 až 4 měsících léčby (maximální tolerovanou dávkou) nedojde ke zlepšení sérových koncentrací HBV-DNA, podávání přípravku Viraferon přerušte.

Chronická hepatitis C: Viraferon je podáván subkutánně v dávce 3 miliony IU třikrát týdně (obden) dospělým pacientům, buď jako monoterapie, nebo v kombinaci s ribavirinem.

Děti ve věku 3 let nebo starší a mladiství: Interferon alfa-2b 3 mil. IU/m² se podává subkutánně třikrát týdně (obden) v kombinaci s ribavirinem, tobolkami nebo perorálním roztokem, podávaným perorálně denně ve dvou dílčích dávkách s jídlem (ráno a večer).

(Viz SPC ribavirinu, tobolky, pro dávkování tobolek ribavirinu a návod na modifikaci dávky pro kombinovanou terapii. Pediatričtí pacienti, kteří váží < 47 kg nebo nemohou polykat tobolky, viz SPC ribavirinu, perorální roztok.).

Pacienti s relapsem (dospělí pacienti):

Viraferon se podává v kombinaci s ribavirinem.

Na základě výsledků klinických studií, u kterých jsou k dispozici data po 6 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem po dobu 6 měsíců.

Dosud neléčení pacienti:

Dospělí: Účinnost přípravku Viraferon se zvyšuje, jestliže se podává v kombinaci s ribavirinem. Viraferon by měl být podáván samostatně hlavně v případě intolerance nebo kontraindikace ribavirinu.

Viraferon v kombinaci s ribavirinem:

Na základě výsledků klinických studií, které jsou k dispozici po 12 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem po dobu nejméně 6 měsíců.

V léčbě je třeba pokračovat dalších 6 měsíců (t.j. celkem 12 měsíců léčby) u těch pacientů, kteří vykazují negativní HCV-RNA v 6. měsíci léčby, virový genotyp 1 (stanovený ve vzorku před léčbou) a vysokou virovou zátěž před léčbou.

Při rozšíření léčby na 12 měsíců je nutno vzít v úvahu další negativní prognostické faktory (věk > 40 let, muži, pacienti s přemostující fibrózou).

Pacienti, kteří v průběhu klinických studií nevykazovali po 6 měsících léčby virologickou odpověď (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce), se nestali virologicky reagujícími osobami (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce 6 měsíců po ukončení léčby).

Viraferon samostatně:

Optimální trvání léčby samotným přípravkem Viraferon není ještě definitivně stanoveno, ale doporučuje se léčba o délce 12 až 18 měsíců.

U pacientů léčených samotným přípravkem Viraferon po dobu nejméně 3 až 4 měsíců se doporučuje stanovit stav HCV-RNA. Léčba by měla pokračovat u těch pacientů, kteří mají negativní HCV-RNA.

Děti a mladiství: Účinnost a bezpečnost přípravku Viraferon v kombinaci s ribavirinem nebyla u dětí a mladistvých s dříve neléčenou chronickou hepatitidou C studována.

Genotyp 1: Doporučená délka trvání léčby je jeden rok. Pacienti, u nichž se nedosáhne virologické odpovědi po 12 týdnech léčby, se jen velmi nepravděpodobně stanou trvale odpovídajícími na léčbu (negativní prediktivní hodnota 96 %). Virologická odpověď je definovaná jako absence detekovatelného množství HCV-RNA po 12 týdnech léčby. U těchto pacientů by měla být léčba přerušena.

Genotyp 2/3: Doporučená délka trvání léčby je 24 týdnů.

Virologické odpovědi po 1 roce léčby a 6 měsících dalšího sledování byly 36 % u genotypu 1 a 81 % u genotypů 2/3/4.

Viraferon se aplikuje pomocí skleněné injekční stříkačky pro jednorázové použití nebo injekční stříkačky z umělé hmoty pro jednorázové použití.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.
- Preexistující závažné srdeční onemocnění v anamnéze, např. nekontrolovaná městnavá srdeční nedostatečnost, nedávný infarkt myokardu, vážné arytmiické poruchy.
- Závažné poruchy funkce jater nebo ledvin, včetně těch, jež jsou způsobeny metastázami.
- Epilepsie a/nebo narušená funkce centrálního nervového systému (CNS) (viz bod 4.4).
- Chronická hepatitida s dekompenzovanou jaterní cirhózou.
- Chronická hepatitida u pacientů, léčených v současnosti či v nedávné minulosti imunosupresivy, s výjimkou stavů po ukončení krátkodobého podávání kortikosteroidů.
- Autoimunitní hepatitida; nebo autoimunitní onemocnění v anamnéze; příjemci transplantovaných orgánů léčení imunosupresivy.
- Preexistující onemocnění štítné žlázy, pokud je nelze upravit konvenční léčbou.

Děti a mladiství:

- Existující závažné psychiatrické onemocnění nebo závažné psychiatrické onemocnění v anamnéze, zejména těžké deprese, sebevražedné myšlenky nebo pokusy o sebevraždu.

Kombinovaná terapie s ribavirinem: Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pro všechny pacienty:

Účinky na psychiku a centrální nervový systém (CNS): U některých pacientů byly během léčby přípravkem Viraferon pozorovány závažné účinky na CNS, zejména deprese, sebevražedné myšlenky a pokusy, a to i po ukončení léčby, zejména během následného 6-ti měsíčního období sledování. U dětí a mladistvých léčených přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % oproti 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů se i u dětí a mladistvých vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost). U interferonů alfa byly pozorovány další účinky na CNS, včetně agresivního chování (někdy namířeného proti druhým), zmatenosti a změn duševního stavu. Pacienti by měli být pečlivě sledováni pro případné známky nebo příznaky psychiatrických onemocnění. Pokud se takové příznaky objeví, musí ošetřující lékař brát v úvahu potenciální závažnost těchto nežádoucích účinků a měl by zvážit nutnost jejich adekvátní léčby. Pokud psychiatrické symptomy přetrvávají nebo se zhoršují, nebo jsou zjištěny sebevražedné myšlenky, doporučuje se léčbu s přípravkem Viraferon přerušit a u pacienta pokračovat s odpovídající psychiatrickou léčbou.

Pacienti s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze:

Jestliže se u dospělých pacientů s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze usoudí, že je nezbytná léčba interferonem alfa-

2b, měla by být zahájena pouze po zajištění odpovídajících individuálních diagnostických a terapeutických opatření k léčbě psychiatrického stavu. U dětí a mladistvých s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze je užívání interferonu alfa-2b kontraindikováno (viz bod 4.3).

Ojedinele byly pozorovány akutní hypersenzitivní reakce na interferon alfa-2b (např. urtikarie, angioedém, zúžení průdušek, anafylaxe) při podávání přípravku Viraferon. Pokud se takové reakce objeví, přerušete podávání léku a zahajte vhodnou medikamentózní terapii. Přechodný exantém přerušení léčby nevyžaduje.

Středně závažné až těžké nežádoucí účinky si mohou vyžádat úpravu dávkování, nebo v některých případech ukončení léčby přípravkem Viraferon. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem Viraferon objeví porucha jaterní funkce, je třeba zahájit jeho pečlivé sledování, a pokud se známky a příznaky poškození dále rozvíjejí, je nutno léčbu přerušit.

V průběhu léčby a do dvou dnů po jejím ukončení se může dostavit hypotenze, která může vyžadovat podpurnou léčbu.

V průběhu léčby přípravkem Viraferon je nutné zajistit adekvátní hydrataci pacienta, neboť u některých nemocných se v důsledku deplece tekutin projevuje hypotenze. V některých případech může být nutné i dodat tekutiny.

Protože součástí chřipkového (flu-like) syndromu, jehož výskyt je při léčbě interferonem častý, je často i horečka, je nutno vyloučit ostatní možné příčiny perzistujících febrilních stavů.

Viraferon je nutno se zvýšenou opatrností podávat u oslabených nemocných, jako např. s chorobami plic (chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální) nebo s diabetem se sklonem ke ketoacidóze. Zvýšené pozornosti je třeba též u pacientů s poruchami krevní srážlivosti (např. tromboflebitidou nebo plicními emboliemi) nebo s těžkou myelosupresí.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně nemocných léčených přípravkem Viraferon, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, včetně fatálních případů. Etiologie zatím nebyla objasněna. Je však prokázáno, že tyto symptomy se objevují častěji v souvislosti s podáváním čínského přípravku rostlinného původu Shosaikoto, pokud je podáván současně s interferonem alfa (viz bod 4.5). Každý pacient, u něhož se objeví horečka, kašel, dyspnoe nebo jiné respirační příznaky, se musí podrobit rentgenovému vyšetření hrudníku. Pokud se na rentgenovém snímku prokáží plicní infiltráty nebo pokud existují známky zhoršení plicní funkce, musí být pacient pečlivě sledován a léčba interferonem alfa v případě potřeby přerušena. Tyto problémy se při léčbě interferonem alfa vyskytují častěji u pacientů s chronickou hepatitidou C, ale byly popsány také u onkologických pacientů léčených interferonem alfa. Okamžité přerušení podávání interferonu alfa a léčba kortikosteroidy vede obvykle k ústupu plicních nežádoucích účinků.

Vzácně byly hlášeny po terapii interferony alfa nežádoucí účinky týkající se zraku (viz bod 4.8), včetně krvácení do sítnice, skvrn v podobě chomáčků vaty a obstrukce retinální tepny či žíly. Všichni pacienti by měli mít provedeno základní vyšetření zraku. U každého pacienta, který si stěžuje na změny ostrosti vidění nebo zorného pole, nebo uvádí během léčby přípravkem Viraferon jakékoli jiné oftalmologické symptomy, musí být provedeno okamžitě komplexní oční vyšetření. Pravidelná vyšetření zraku během terapie přípravkem Viraferon se doporučují zejména u pacientů s chorobami, které by mohly mít souvislost s poruchami sítnice, jako např. diabetes mellitus nebo hypertenze. Mělo by být zváženo přerušení podávání přípravku Viraferon u těch pacientů, u nichž se nově objeví nebo zhorší poruchy zraku.

U některých pacientů léčených vyššími dávkami, obvykle pak u pacientů ve vyšším věku, byla pozorována významnější otupělost a kóma, včetně případů encefalopatie. Třebaže většinou jde o účinky reverzibilní, u některých pacientů trvá úprava až tři týdny. Velmi vzácně se při léčbě velmi vysokými dávkami přípravku Viraferon objevily záchvaty.

Pokud je podávání přípravku Viraferon nutné u dospělých pacientů s anamnézou městnavé srdeční nedostatečnosti, infarktu myokardu a/nebo s dříve prodělanými nebo současnými poruchami srdečního rytmu, musí být tito pacienti během léčby pečlivě sledováni. U nemocných s preexistujícími srdečními problémy a/nebo s nádorovými chorobami v pokročilém stadiu je třeba před zahájením léčby a v jejím průběhu provádět elektrokardiografické vyšetření. Srdeční arytmie (především supraventrikulární) obvykle dobře reagují na konvenční léčbu, u některých pacientů si však mohou vyžádat přerušeni podávání přípravku Viraferon. Nejsou k dispozici žádné informace u dětí a mladistvých se srdečním onemocněním v anamnéze.

Byla pozorována hypertriglyceridémie a zhoršující se hypertriglyceridémie, někdy závažné. Proto se doporučuje monitorovat hladiny lipidů.

Vzhledem ke zprávám, že interferon alfa exacerbuje preexistující psoriázu a sarkoidózu, podávání přípravku Viraferon u pacientů s psoriázou nebo sarkoidózou se doporučuje pouze tehdy, převyšuje-li potenciální prospěch potenciální riziko.

Předběžné údaje ukazují, že léčba interferonem alfa může mít souvislost se zvýšeným počtem odmítnutí ledvinního štěpu. Bylo také hlášeno odmítnutí jaterního štěpu.

V průběhu léčby alfa-interferony byla pozorována tvorba autoprotilátek a rozvoj autoimunitních onemocnění. Zvýšené riziko je u pacientů, kteří jsou k rozvoji autoimunitních onemocnění predisponováni. Pacienti se známkami nebo symptomy srovnatelnými s autoimunitními onemocněními by měli být pečlivě posouzeni a prospěch-riziko pokračování léčby interferonem by mělo být přehodnoceno (viz také bod 4.4 Chronická hepatitida C, Monoterapie (abnormální funkce štítné žlázy) a bod 4.8).

Mezi pacienty s chronickou hepatitidou C léčenými interferonem byly hlášeny případy Vogtova-Koyanagiho-Haradova (VKH) syndromu. Jedná se o granulomatózní zánětlivé onemocnění postihující oči, sluchový aparát, mozkomíšni pleny a kůži. Při podezření na VKH syndrom by se měla antivirová léčba vysadit a zvážit terapie kortikosteroidy (viz bod 4.8).

Léčbu přípravkem Viraferon přerušte u těch pacientů s chronickou hepatitidou, u nichž dojde k prodloužení koagulačních parametrů, neboť to může být známka jaterní dekompenzace.

Chronická hepatitida C:

Kombinovaná léčba s ribavirinem: Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

Všichni sledovaní pacienti s chronickou hepatitidou C podstoupili před zavedením léčby jaterní biopsii, ale v některých případech (tj. pacienti s genotypem 2 a 3) může léčba probíhat bez histologického ověření. Běžné léčebné postupy by se měly konzultovat, zda je jaterní biopsie potřebná před zahájením léčby.

Monoterapie: Ojediněle se u dospělých pacientů léčených přípravkem Viraferon pro chronickou hepatitidu C projevily poruchy funkce štítné žlázy (hypo- nebo hypertyreoidismus). V klinických studiích s podáváním přípravku Viraferon se tyto poruchy vyvinuly celkem u 2,8 % pacientů. Poruchy bylo možno zvládnout konvenční léčbou. Mechanismus, jímž přípravek Viraferon ovlivňuje funkce štítné žlázy, není znám. Před zahájením léčby chronické hepatitidy C přípravkem Viraferon je třeba zhodnotit hladiny tyreostimulačního hormonu (TSH). Jakékoliv eventuální zjištěné poruchy funkce štítné žlázy je nutno léčit konvenčními prostředky. Podávání přípravku Viraferon lze zahájit, je-li možné touto medikací udržet hladiny TSH v normálním rozmezí. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem Viraferon projeví příznaky svědčící o narušené funkci štítné žlázy, vyšetřete hladiny TSH. V podávání přípravku lze pokračovat pouze tehdy, je-li možné pomocí léčby udržet hladiny TSH v normálním rozmezí. Samotné přerušeni léčby přípravkem Viraferon k obnovení narušené funkce štítné žlázy nevede (viz také Děti a mladiství, Monitorování štítné žlázy).

Doplňkové monitorování specifické pro děti a mladistvé

Monitorování štítné žlázy: Přibližně u 12 % dětí léčených přípravkem Viraferon došlo ke zvýšení TSH. U dalších 4 % nastal přechodný pokles pod dolní limit normálu. Před začátkem léčby přípravkem Viraferon musí být zhodnoceny hladiny TSH a jakékoli v této době zjištěné abnormality štítné žlázy musí být léčeny konvenční léčbou. Léčba přípravkem Viraferon může být zahájena, pokud lze hladiny TSH udržovat v normálním rozmezí medikací. Při léčbě interferonem alfa-2b a ribavirinem byla pozorována dysfunkce štítné žlázy. Jestliže jsou zjištěny abnormality štítné žlázy, měl by se u pacienta vyhodnotit stav štítné žlázy a adekvátně klinicky léčit. Pro zjištění dysfunkce štítné žlázy by děti a mladiství pacienti měli být monitorováni každé 3 měsíce (např. TSH).

Růst a vývoj: Během jednoho roku léčby bylo zaznamenáno zpomalení lineárního růstu (průměrný pokles v percentilech o 9 %) a pokles rychlosti přírůstku tělesné hmotnosti (průměrný pokles v percentilech o 13 %). Během 6 měsíců sledování po ukončení léčby došlo většinou k úpravě těchto změn. Nicméně na základě prozatímních výsledků pokračující dlouhodobé studie bylo u 12 (14 %) z 84 dětí zjištěno zpomalení rychlosti růstu v percentilech > 15, z toho u 5 (6 %) dětí bylo zpomalení v percentilech > 30, přestože byly bez léčby více než 1 rok. Kromě toho se v rámci preklinických výsledků studia toxicity u mláďat prokázalo mírné a na dávce závislé zpomalení celkového růstu novorozeneckých potkanů, jimž byl podáván ribavirin (viz bod 5.3). Před zahájením léčby by se tedy měl u malých dětí stanovit podíl rizika a přínosu kombinovaného použití interferonu alfa-2b s ribavirinem. Lékařům se doporučuje monitorovat růst dětí užívajících ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b. Nejsou žádné údaje o dlouhodobých účincích na růst a vývoj a na sexuální dospívání.

HCV/HIV koinfekce: U pacientů současně infikovaných HIV, kteří dostávají souběžně vysoce aktivní anti-retrovirovou léčbu (HAART) může vzrůstat riziko vývoje acidózy z nahromadění kyseliny mléčné. Opatrnosti je třeba v případě přidání přípravku Viraferon a ribavirinu k HAART terapii (viz SPC ribavirinu). U pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku Viraferon s ribavirinem a zidovudinem by mohlo být zvýšeno riziko rozvoje anémie.

U pacientů s pokročilou cirhózou, infikovaných současně HCV a HIV, kteří dostávají HAART terapii, může vzrůstat riziko jaterní dekompenzace a smrti. Přidáním léčby alfa interferony samotnými nebo v kombinaci s ribavirinem se může toto riziko u těchto pacientů zvýšit.

Onemocnění zubů a periodontu: U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku Viraferon s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku Viraferon s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznice ústní dutiny. Pacienti by si měli důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se tato reakce objeví, je vhodné doporučit důkladně si poté vypláchnout ústa.

Laboratorní vyšetření:

Před zahájením systémové léčby přípravkem Viraferon a pravidelně i v jejím průběhu je třeba u všech pacientů provádět standardní hematologická vyšetření a biochemická vyšetření krve (kompletní i diferenciální krevní obraz, počet trombocytů, elektrolyty, jaterní enzymy, sérové bílkoviny, sérový bilirubin a kreatinin).

V průběhu léčby hepatitidy B a C se doporučuje provádět vyšetření v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týdnu a poté každý druhý měsíc. Pokud se hodnoty ALT v průběhu podávání přípravku Viraferon zvýší na dvojnásobek výchozí hodnoty nebo více, lze s léčbou pokračovat pouze tehdy, neobjeví-li se známky a příznaky jaterního selhání. Při zvýšené hladině ALT je nutno provádět jaterní funkční testy: ALT, protrombinový čas, alkalická fosfatáza, albumin a bilirubin je třeba vyšetřovat ve dvoutýdenních intervalech.

Účinky na fertilitu: Interferon může poškodit fertilitu (viz body 4.6 a 5.3).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Narkotika, hypnotika a sedativa musejí být podávána s velkou opatrností, pokud jsou užívána současně s přípravkem Viraferon.

Interakce přípravku Viraferon s dalšími léky nebyly dosud zcela zhodnoceny. Doporučuje se zvýšená opatrnost při podávání přípravku Viraferon současně s jinými potenciálně myelosupresivními látkami.

Interferony mohou ovlivňovat oxidativní metabolické procesy. To je třeba vzít v úvahu v případech, kde je Viraferon podáván zároveň s léky metabolizovanými právě tímto mechanismem, jako jsou xantinové deriváty theofylinu nebo aminofylinu. V průběhu současného podávání přípravku s xantinovými přípravky je nutno monitorovat hladiny theofylinu v séru a v případě potřeby upravit dávkování.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně přípravku Viraferon, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, které byly někdy fatální. Etiologie zatím nebyla objasněna. Tyto symptomy se vyskytovaly častěji, když současně s interferonem alfa byl podáván čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto (viz bod 4.4).

(Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.)

4.6 Těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby účinnou antikoncepci. Viraferon musí být s opatrností podáván mužům ve fertilním věku. U žen léčených lidským leukocytárním interferonem byl hlášen pokles koncentrace estradiolu a progesteronu v séru.

Adekvátní údaje o podávání interferonu alfa-2b těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Viraferon by se měl používat v těhotenství pouze tehdy, jestliže potenciální prospěch ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Není dosud známo, zda je kterákoli ze složek přípravku vylučována do mateřského mléka. Kojení by se mělo před začátkem léčby přerušit, vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům u kojených dětí.

Kombinovaná léčba s ribavirinem: Ribavirin podávaný v průběhu těhotenství působí závažné vrozené vady. Léčba ribavirinem je kontraindikována u těhotných žen. U pacientek nebo u partnerek mužských pacientů, kteří užívají Viraferon v kombinaci s ribavirinem, je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění. Ženy ve fertilním věku i jejich partneři musí během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Mužští pacienti i jejich partnerky musí během léčby a 7 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci (viz SPC ribavirinu).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je třeba upozornit, že v průběhu léčby přípravkem Viraferon se může objevit zvýšená únava, ospalost či zmatenost, a proto je doporučeno vyvarovat se řízení dopravních prostředků nebo obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Pokud je přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si nežádoucí účinky ribavirinu v SPC ribavirinu.

V klinických studiích, prováděných v rozsáhlém spektru indikací a širokém spektru dávek (od 6 MIU/m²/týden u trichocelulární leukémie po 100 MIU/m²/týden u melanomu), patřily k nejčastěji uváděným nežádoucím účinkům horečka, únava, bolesti hlavy a myalgie. Horečka a únava často vymizely během 72 hodin po přerušení nebo vysazení léčby.

V klinických studiích prováděných u pacientů s hepatitidou C byli pacienti léčeni přípravkem Viraferon samotným nebo v kombinaci s ribavirinem po dobu jednoho roku. Všichni pacienti v těchto studiích dostávali 3 MIU přípravku Viraferon třikrát týdně. V **Tabulce 1** je uvedena frekvence, s jakou

pacienti hlásili nežádoucí účinky (ve vztahu k léčbě) v klinických studiích u dosud neléčených pacientů, kteří byli léčeni jeden rok. Závažnost byla vesměs mírná nebo středně závažná. Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 1** jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení a z období po uvedení přípravku na trh. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); vzácně ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); velmi vzácně ($< 1/10\,000$); není známo. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky přípravku Viraferon samotného nebo v kombinaci s ribavirinem hlášené v průběhu klinických hodnocení nebo po uvedení přípravku na trh	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a zamoření Velmi časté: Časté: Vzácně:	Faryngitida*, virová infekce* Bronchitida, sinusitida, herpes simplex (rezistence), rinitida Pneumonie [§]
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Leukopenie Trombocytopenie, lymfadenopatie, lymfopenie Aplastická anémie Čistá aplazie červených krvinek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitního systému[§] Velmi vzácně: Není známo:	Sarkoidóza, exacerbace sarkoidózy Systémový lupus erytematodes, vaskulitida, revmatoidní artritida (nová nebo zhoršená), Vogtův-Koyanagiho- Haradův syndrom, akutní reakce přecitlivělosti včetně kopřivky, angioedému, zúžení průdušek, anafylaxe [§]
Endokrinní poruchy Časté: Velmi vzácně:	Hypotyreóza [§] , hypertyreóza [§] Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Anorexie Hypokalcemie, dehydratace, hyperurikemie, žízeň Hyperglykemie, hypertriacylglycerolemie [§] , zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté: Vzácně: Velmi vzácně: Není známo:	Deprese, nespavost, úzkost, emoční labilita*, agitace, nervozita Zmatenost, poruchy spánku, snížení libida Myšlenky na sebevraždu Sebevražda, pokusy o sebevraždu, agresivní chování (někdy namířené vůči jiným), psychózy včetně halucinací Změna mentálního stavu [§]
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Závrať, bolest hlavy, porucha soustředění, suchost v ústech Třes, parestézie, hypestézie, migréna, zrudnutí, spavost, porucha chuti Krvácení do mozku, mozková ischemie, záchvaty křečí, porucha vědomí, encefalopatie, neuropatie, polyneuropatie Mononeuropatie, koma [§]
Poruchy oka Velmi časté: Časté: Vzácně:	Rozmazané vidění Konjunktivitida, porucha vidění, porucha slzné žlázy, bolest oka Krvácení do sítnice [§] , retinopatie (včetně makulárního edému), ucpání retinální tepny nebo žíly [§] , neuritida optiku,

	edém papily, ztráta zrakové ostrosti nebo výpadky zrakového pole, vátové skvrny [§]
Poruchy ucha a labyrintu Časté: Velmi vzácně:	Závrať, tinnitus Ztráta sluchu, porucha sluchu
Srdeční poruchy Časté: Vzácně: Velmi vzácně: Není známo:	Bušení srdce, tachykardie Kardiomyopatie Infarkt myokardu, srdeční ischemie Arytmie
Cévní poruchy Časté: Velmi vzácně	Hypertenze Periferní ischemie, hypotenze [§]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Dušnost*, kašel* Epistaxe, respirační porucha, nosní kongesce, rýma, suchý kašel Plicní infiltráty [§] , pneumonitida [§]
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Nevolnost/zvracení, bolest břicha, průjem, stomatitida, dyspepsie Ulcerózní stomatitida, bolest v pravém podžebří, glositida, gingivitida, zácpa, řídká stolice Pankreatitida, ischemická kolitida, ulcerózní kolitida, krvácení z dásní Blíže nespecifikovaná periodontální porucha, blíže nespecifikovaná zubní porucha [§]
Poruchy jater a žlučových cest Časté: Velmi vzácně:	Hepatomegalie Hepatotoxicita (včetně fatální)
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Alopecie, svědění*, suchost kůže*, vyrážka*, zvýšené pocení Psoriáza (nová nebo zhoršená) [§] , makulopapulózní vyrážka, erytematózní vyrážka, ekzém, erytém, porucha kůže Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, multiformní erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Myalgie, artralgie, muskuloskeletální bolest Artritida Rabdomyolýza, myositida, křeče v lýtkách, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest Časté: Velmi vzácně:	Časté močení Selhání ledvin, renální insuficience, nefrotický syndrom
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	Amenorea, bolest prsů, dysmenorea, menoragie, porucha menstruace, vaginální potíže
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Velmi časté:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu*, únava,

Časté: Velmi vzácně:	mrazení, horečka [§] , chřipkové příznaky [§] , slabost, podrážděnost, bolest na hrudníku, malátnost Bolest v místě vpichu Nekróza v místě vpichu, otok obličeje
Vícenásobná vyšetření Velmi časté:	Pokles tělesné hmotnosti

* Tyto příhody se vyskytovaly často pouze po přípravku Viraferon samotném

§ Viz bod 4.4

Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny též s přípravkem Viraferon samotným.

Výskyt kardiovaskulárních nežádoucích účinků, zejména arytmií, koreloval převážně s již dříve přítomným kardiovaskulárním onemocněním a s předchozí léčbou kardiotoxickými léky (viz bod 4.4). U nemocných bez předchozího manifestního srdečního onemocnění byla vzácně hlášena přechodná reverzibilní kardiomyopatie, která může být po přerušení léčby interferonem alfa reverzibilní (viz bod 4.4).

U alfa interferonů bylo hlášeno široké spektrum autoimunitních a imunitou způsobených poruch, včetně poruch funkce štítné žlázy, systémového lupus erythematosus, revmatoidní artritidy (nové nebo zhoršené), idiopatické a trombotické trombocytopenické purpury, vaskulitidy, neuropatií včetně mononeuropatií (viz také bod 4.4).

Ke klinicky významným abnormálním laboratorním hodnotám, které se objevují nejčastěji při podávání přípravku v dávkách vyšších než 10 milionů IU denně, patří pokles počtu granulocytů a leukocytů, pokles koncentrace hemoglobinu a počtu trombocytů; vzestup alkalické fosfatázy, LDH, sérových koncentrací kreatininu a dusíku močoviny v séru. Vzestup ALT/AST (SGPT/SGOT) v séru byl zaznamenán jako abnormalita u některých pacientů léčených pro jiné poruchy než pro hepatitidu a rovněž u nemocných s chronickou hepatitidou B, u kterých koreloval s clearancí virových DNAP.

Dětsí pacienti

Děti a mladiství – Chronická hepatitis C

V klinické studii provedené u 118 dětí nebo mladistvých ve věku od 3 do 16 let přerušilo 6 % pacientů léčbu pro nežádoucí účinky. Obecně byl profil nežádoucích účinků u limitované pediatrické populace podobný profilu pozorovanému u dospělých, ačkoliv během léčby bylo pozorováno pediatrické specifikum ohledně inhibice růstu, projevující se snížením výšky (průměrné zpomalení rychlosti růstu v percentilech 9 %) a hmotnosti (průměrný pokles v percentilech 13 %) v percentilech (viz bod 4.4). Kromě toho, byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % vs. 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů, se i u dětí a mladistvých vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost) (viz bod 4.4). Navíc se u dětí a mladistvých vyskytly častěji než u dospělých pacientů komplikace v místě vpichu, horečka, anorexie, zvracení a emoční labilita. Modifikace dávky byla požadována u 30 % pacientů, nejčastěji kvůli anémii a neutropenii.

Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 2** jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení u dětí. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky hlášené velmi často a často v klinických hodnoceních u dětí Velmi časté ($\geq 1/10$) - Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a zamoření Velmi časté: Časté:	Virová infekce, faryngitida Mykotická infekce, bakteriální infekce, plicní infekce, zánět středního ucha, zubní absces, herpes simplex, infekce

	močových cest, vaginitida, gastroenteritida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nespecifikované)
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté:	Anémie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopatie
Endokrinní poruchy Velmi časté: Časté:	Hypotyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilizmus
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté:	Anorexie Hypertriacylglycerolemie [§] , hyperurikemie, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté:	Deprese, emoční labilita, nespavost Sebevražedné myšlenky, agresivní reakce, zmatenost, porucha chování, agitace, náměšičnost, úzkost, nervozita, porucha spánku, abnormální sny, apatie
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté:	Bolest hlavy, závrať Hyperkinezie, třes, dysfonie, parestezie, hypestezie, hyperstezie, porucha soustředění, somnolence
Poruchy oka Časté:	Konjunktivitida, bolest oka, abnormální vidění, porucha slzné žlázy
Cévní poruchy Časté:	Raynaudův fenomén, zrudnutí, bledost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté:	Dušnost, zrychlené dýchání, epistaxe, kašel, nosní kongesce, podráždění nosu, rýma, kýchání
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté:	Průjem, zvracení, nevolnost, bolest břicha Ulcerace v ústech, ulcerózní stomatitida, stomatitida, bolest v pravém podžebří, dyspepsie, glositida, gastroezofageální reflux, rektální porucha, gastrointestinální porucha, zácpa, řídká stolice, bolest zubu, zubní potíže
Poruchy jater a žlučových cest Časté:	Abnormální funkce jater
Poruchy kůže a podkožní tkáň Velmi časté: Časté:	Alopecie, vyrážka Fotosenzitivní reakce, makulopapulární exantém, ekzém, akné, porucha kůže, porucha nehtu, odbarvení kůže, svědění, suchost kůže, erytém, modřina, zvýšené pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň Velmi časté:	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest
Poruchy ledvin a močových cest Časté:	Enuréza, porucha močení, inkontinence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	<u>Ženské pohlaví</u> : amenorea, menorrhagie, porucha menstruace, vaginální porucha <u>Mužské pohlaví</u> : bolest varlat
Celkové poruchy a reakce v místě	

aplikace Velmi časté:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu, únava, mrazení, horečka [§] , příznaky podobné chřipce [§] , malátnost, podrážděnost
Časté:	Bolest na hrudníku, slabost, otok, bolest v místě vpichu
Vícenásobná vyšetření Velmi časté:	Snížení rychlosti růstu (nižší tělesná výška a/nebo hmotnost v daném věku) [§]
Poranění a otravy Časté:	Lacerace kůže

[§] Viz bod 4.4

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování, který by vedl k akutním klinickým projevům. Nicméně, stejně jako u kterékoli jiné farmakologicky aktivní látky, je indikována symptomatická léčba s častým monitorováním vitálních funkcí a pečlivým sledováním pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, cytokiny a imunomodulátory, interferony, interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Viraferon je sterilní, stabilní forma vysoce čištěného interferonu alfa-2b, vyráběného technologií rekombinantní DNA. Rekombinantní interferon alfa-2b je ve vodě rozpustná bílkovina s molekulovou hmotností přibližně 19 300 daltonů. Získává se z klonu bakterie *E. coli*, do něhož je zaveden genetickým inženýrstvím vyprodukovaný plasmidový hybrid obsahující gen interferonu alfa-2b z lidských leukocytů.

Aktivita přípravku Viraferon se vyjadřuje v IU, přičemž 1 mg rekombinantního interferonu alfa-2b odpovídá $2,6 \times 10^8$ IU. Hodnota mezinárodní jednotky je odvozena ze srovnání aktivity rekombinantního interferonu alfa-2b a aktivity mezinárodního referenčního lidského leukocytárního interferonu, schváleného Světovou zdravotnickou organizací.

Interferony tvoří rodinu proteinů o malé molekule, s molekulovou hmotností v rozmezí 15 000 - 21 000 daltonů. K jejich produkci a sekreci v buňkách dochází v reakci na virové infekce či působení různých syntetických i biologických induktorů. Dosud byly identifikovány tři hlavní třídy interferonů: alfa, beta a gama. Ani tyto tři hlavní třídy však nejsou vnitřně homogenní a zahrnují několik různých molekulárních typů interferonu. Dosud bylo identifikováno více než 14 geneticky odlišných lidských interferonů alfa. Přípravek Viraferon je v této klasifikaci označován jako rekombinantní interferon alfa-2b.

Interferony působí na buňky prostřednictvím své vazby na specifické membránové receptory na buněčném povrchu. Lidské interferonové receptory, izolované z lidských lymfoblastů (Daudi), jsou vysoce asymetrické proteiny. Vyznačují se selektivitou vůči lidským, avšak nikoli vůči myším interferonům, což svědčí pro jejich druhovou specifitu. Studie prováděné s ostatními interferony tuto druhovou specifitu potvrdily. Nicméně některé druhy opic, např. *Macaca rhesus*, se ukázaly vůči farmakodynamické stimulaci při expozici lidským interferonům typu 1 jako citlivé.

Z výsledků řady dosud provedených studií vyplývá, že po vazbě na příslušné membránové receptory zahajuje interferon složitou sekvenci intracelulárních dějů, k nimž patří i indukce specifických enzymů. Předpokládá se, že tento proces minimálně zčásti zodpovídá za nejružnější buněčné reakce na interferon, a to včetně inhibice replikace viru ve virem infikovaných buňkách, suprese buněčné proliferace, jakož i takových imunomodulačních aktivit, jako je zvýšení fagocytární aktivity

makrofágů a zvýšení specifických cytotoxických účinků lymfocytů vůči cílovým buňkám. Předpokládá se, že na pozitivních terapeutických účincích interferonu se podílí minimálně část, nebo spíše celý komplex těchto aktivit.

Rekombinantní interferon alfa-2b prokázal ve studiích na zvířecích i lidských buněčných kulturách, jakož i u lidských nádorových xenotransplantátů přenesených na zvířata, antiproliferativní působení. *In vitro* byla prokázána jeho významná imunomodulační aktivita.

Rekombinantní interferon alfa-2b má dále schopnost inhibovat replikaci virů *in vitro* i *in vivo*. I když přesný mechanismus protivirového působení rekombinantního interferonu alfa-2b zůstává zatím neznámý, je zřejmé, že ovlivňuje metabolismus hostitelské buňky. Tento účinek inhibuje replikaci viru, a pokud přece jen k replikaci dojde, znemožňuje nově vytvořeným virionům opustit buňku.

Chronická hepatitis B:

Současné klinické výsledky u pacientů, kteří byli léčeni interferonem alfa-2b 4 až 6 měsíců ukazují, že léčba může způsobit clearanci sérových HBV-DNA. Bylo pozorováno zlepšení histologického nálezu jater. U dospělých pacientů se ztrátou HBeAg a HBV-DNA se významně snížila nemocnost a mortalita.

Interferon alfa-2b (6 MIU/m² třikrát týdně po 6 měsících) byl podáván dětem s chronickou aktivní hepatidou B. Vzhledem k metodické chybě nebylo možné prokázat účinnost. Navíc u dětí léčených interferonem alfa-2b byla zjištěna snížená rychlost růstu a u některých případů byla pozorována deprese.

Chronická hepatitis C:

U dospělých pacientů, kteří dostávají interferon v kombinaci s ribavirinem, je dosažená četnost setrvalé odpovědi 47 %. Lepší účinnost byla prokázána u kombinace pegylovaného interferonu s ribavirinem (četnost setrvalé odpovědi 61 % dosažená ve studii prováděné u dosud neléčených pacientů s dávkou ribavirinu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Dospělí pacienti: Viraferon samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem byl studován ve 4 randomizovaných klinických studiích fáze III, které zahrnovaly 2 552 pacientů s chronickou hepatidou C, dosud neléčených interferonem. Ve studiích byla srovnána účinnost přípravku Viraferon samotného, nebo v kombinaci s ribavirinem. Účinnost byla definována jako udržení virologické odpovědi po dobu 6-ti měsíců po ukončení léčby. Pacienti vhodní pro zařazení do těchto studií měli chronickou hepatidu C, potvrzenou pozitivním stanovením HCV-RNA reakce polymerázového řetězce (PCR) (> 100 kopií/ml) a biopsií jater, odpovídající histologické diagnóze chronické hepatitidy, bez přítomnosti dalších příčin chronické hepatitidy, a abnormální ALT v séru.

Viraferon byl podáván v dávce 3 MIU třikrát týdně jako monoterapie nebo v kombinaci s ribavirinem. Většina pacientů v těchto klinických studiích byla léčena po dobu jednoho roku. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 6 měsíců po ukončení léčby pro stanovení setrvalé virologické odpovědi. Poměry setrvalých virologických odpovědí u skupin léčených přípravkem Viraferon samotným nebo v kombinaci s ribavirinem (ze dvou studií) jsou uvedeny v **Tabulce 3**.

Podáváním přípravku Viraferon v kombinaci s ribavirinem u dosud neléčených pacientů s chronickou hepatidou C vzrostla účinnost přípravku Viraferon nejméně dvakrát. HCV genotyp a bazální hladina virové zátěže jsou prognostické faktory, o nichž je známo, že ovlivňují stupeň odpovědi. Zvýšená četnost odpovědi při kombinaci přípravku Viraferon + ribavirin ve srovnání s přípravkem Viraferon samotným, se udržovala u všech podskupin. Relativní prospěch kombinované terapie přípravkem Viraferon + ribavirin je zvláště signifikantní u těžce léčitelných podskupin pacientů (genotyp 1 a vysoká virová zátěž) (**Tabulka 3**).

Četnost odpovědí v těchto skupinách vzrůstala s ochotou dodržovat léčbu. Nehledě na genotyp, ti pacienti, kteří dostávali přípravek Viraferon v kombinaci s ribavirinem a dodržovali ≥ 80 % svoji léčbu, měli vyšší setrvalou odpověď 6 měsíců po roční léčbě než ti pacienti, kteří dodržovali < 80 % svoji léčbu (56 % vs. 32 % ve studii C/I 98-580).

Tabulka 3 Četnost trvalé virologické odpovědi s přípravkem Viraferon + ribavirin (jeden rok léčby) podle genotypů a virové zátěže			
HCV genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Všechny genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miliony kopií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miliony kopií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU třikrát týdně)

I/R Viraferon (3 MIU třikrát týdně) + ribavirin (1 000/1 200 mg/den)

Pacienti s koinfekcí HCV/HIV

Byly provedeny dvě studie u pacientů současně infikovaných HIV a HCV. V obou studiích měli pacienti, kteří dostávali Viraferon plus ribavirin, celkově nižší pravděpodobnost odpovědi na léčbu než pacienti, kteří dostávali pegylovaný interferon alfa-2b s ribavirinem. Odpověď na léčbu v obou těchto studiích je uvedena v **Tabulce 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) byla randomizovaná, multicentrická studie, do které bylo zařazeno 412 dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří dosud nebyli léčeni a kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupiny, ve které buď užívali pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/týden) plus ribavirin (800 mg/den), nebo Viraferon (3 MIU 3krát týdně) plus ribavirin (800 mg/den) po dobu 48 týdnů s následnou fází sledování po dobu 6 měsíců. Studie 2 (P02080) byla randomizovaná studie prováděná na jednom centru a bylo do ní zařazeno 95 dosud neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupiny, ve které užívali buď pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 µg/týden podle tělesné hmotnosti) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti), nebo Viraferon (3 MIU třikrát týdně) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti). Délka léčby byla 48 týdnů s fází sledování trvající 6 měsíců kromě infikovaných pacientů s genotypy 2 nebo 3 a virovou zátěží < 800 000 IU/ml (Amplicor), kteří byli léčeni po dobu 24 týdnů s 6měsíční fází sledování.

Tabulka 4 Trvalá virologická odpověď podle genotypu po léčbě přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem versus pegylovaným interferonem alfa-2b v kombinaci s ribavirinem u pacientů se současnou infekcí HCV/HIV.						
Studie 1¹				Studie 2²		
	pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ týden) + ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirin (800 mg)	p hodnota ^a	pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 ^c µg/týd en) + ribavirin (800- 1 200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirin (800- 1 200 mg) ^d	p hodnota ^b

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

MIU = miliónů mezinárodních jednotek; TIW = třikrát týdně.

a: p hodnota podle Cochran-Mantelova Haenszelova Chí kvadrát testu.

b: p hodnota podle chí kvadrát testu.

c: subjekty s tělesnou hmotností < 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 100 µg/týden a subjekty s tělesnou hmotností ≥ 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 150 µg/týden.

d: dávkování ribavirinu bylo 800 mg u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg, 1 000 mg u pacientů s tělesnou hmotností 60 - 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsem: Celkem 345 pacientů s relapsem po interferonu alfa bylo léčeno ve dvou klinických studiích s přípravkem Viraferon samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem. Přidání ribavirinu k přípravku Viraferon zvýšilo u těchto pacientů účinnost přípravku Viraferon používaného samostatně při léčbě hepatitidy C až 10 krát (48,5 % vs. 4,7 %). Toto zvýšení účinnosti zahrnovalo pokles sérového HCV (< 100 kopií/ml dle PCR), zlepšení zánětu jater a normalizace ALT a bylo setrvalé při vyšetření 6 měsíců po ukončení léčby.

Údaje o dlouhodobé účinnosti

1 071 pacientů, kteří podstoupili léčbu v předchozí studii s nepegylovaným interferonem alfa-2b nebo nepegylovaným interferonem alfa-2b/ribavirinem, bylo zařazeno do rozsáhlé studie ke stanovení délky trvání setrvalé virologické odpovědi a vyhodnocení významu pokračující virové negativity na klinické parametry. 462 pacientů dokončilo alespoň 5 let dlouhodobého následného sledování a během této studie nastal relaps pouze u 12 dlouhodobě reagujících pacientů z celkového počtu 492.

Odhad časového intervalu dle Kaplan-Meiera činil u pokračující setrvalé odpovědi delší než 5 let u všech pacientů 97 %, s intervalem spolehlivosti 95 % v úrovni [95 %, 99 %].

Důsledkem SVR po léčbě chronické HCV nepegylovaným interferonem alfa-2b (s ribavirinem nebo bez něj) je dlouhodobá eradikace viru, čímž se upraví infekce jater a dojde ke klinickému 'vyléčení' chronické HCV. Není však vyloučen výskyt jatrních příhod u pacientů s cirhózou (včetně karcinomu jater).

Klinické zkoušky u pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C:

Děti a mladiství od 3 do 16 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a měřitelnými hladinami HCV RNA (hodnoceno centrální laboratoří za použití výzkumného RT-PCR stanovení) byli zařazeni do dvou multicentrických klinických studií a dostávali Viraferon 3 MIU/m² třikrát týdně a ribavirin 15 mg/kg/den po dobu jednoho roku, následováno 6 měsíci sledování po léčbě. Do studie bylo zahrnuto celkem 118 pacientů: 57 % bylo mužského pohlaví, 80 % byli běloši, 78 % genotyp 1, 64 % ≤ 12 let. Tato do sledování zahrnutá populace se skládala převážně z dětí s mírnou až středně závažnou hepatitidou C. Četnost trvalých virologických odpovědí byla podobná u dětí jako u dospělých. Vzhledem k nedostatku údajů u dětí se závažnou progresí nemoci a k potenciálu nežádoucích účinků, je nutné pečlivě zvážit poměr prospěchu/rizika kombinace ribavirinu s interferonem alfa-2b u této populace (viz body 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky studie jsou shrnuty v **Tabulce 5**.

Tabulka 5 Virologická odpověď u pediatrických pacientů bez předchozí léčby	
	Viraferon 3 mil.m.j./m² 3x týdně + ribavirin 15 mg/kg/den

Celková odpověď ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Počet (%) pacientů

1. Definována jako HCV - RNA pod hranici detekce s použitím RT-PCR stanovení na konci léčby a během dalšího sledování

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku Viraferon byla studována u zdravých dobrovolníků po podání jednotlivých dávek 5 milionů IU/m² a 10 milionů IU subkutánně, 5 milionů IU/m² intramuskulárně nebo jako 30 minut trvající intravenózní infúze. Průměrné sérové koncentrace interferonu po subkutánní a intramuskulární injekci byly srovnatelné. Maximálních sérových koncentrací se dosahuje za 3 až 12 hodin po nižší z uvedených dávek a za šest až osm hodin po vyšší z uvedených dávek. Eliminační poločas injekčně podaného interferonu činil přibližně dvě až tři, respektive šest až sedm hodin. Pod úroveň detekce poklesly sérové koncentrace za 16, respektive 24 hodin po podání. Při subkutánní i intramuskulární aplikaci se dosahovalo biologické dostupnosti vyšší než 100 %.

Po intravenózní aplikaci se dosahovalo maximálních sérových koncentrací interferonu (135 – 273 IU/ml) na konci infúze, poté byl jejich pokles poněkud rychlejší než po subkutánním nebo intramuskulárním podáním a pod úroveň detekce poklesly za čtyři hodiny po ukončení infúze. Eliminační poločas činil přibližně dvě hodiny.

Koncentrace interferonu v moči nebyly detekovatelné po žádném ze tří způsobů aplikace.

Děti a mladiství: Farmakokinetické vlastnosti přípravku Viraferon a ribavirinu tobolek podávaných ve více dávkách pediatrickým pacientům s chronickou hepatitidou C ve věku 5 až 16 let jsou shrnuty v **Tabulce 6**. Farmakokinetika přípravku Viraferon a ribavirinu (při zohlednění dávky) je podobná u dospělých i dětí nebo mladistvých.

Tabulka 6 Průměrné (% CV) farmakokinetické parametry pro Viraferon a tobolek ribavirinu podávané ve více dávkách dětem nebo mladistvým s chronickou hepatitidou C		
Parametr	Ribavirin 15 mg/kg/den jako 2 dílčí dávky (n = 17)	Viraferon 3 mil.m.j./m ² 3x týdně (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Vypočítaná clearance l/h/kg	0,27 (27)	Nehodnoceno

*AUC₁₂ (ng.h/ml) pro ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) pro Viraferon

Stanovení obsahu neutralizačního faktoru interferonu bylo provedeno ve vzorcích séra pacientů, kteří dostávali Viraferon v monitorovaných klinických studiích. Neutralizační faktory interferonu jsou protilátky, které neutralizují antivirovou aktivitu interferonu. Klinická incidence vývoje faktorů neutralizujících interferon u systémově léčených onkologických pacientů činí 2,9 %, u pacientů s chronickou hepatitidou pak 6,2 %. Detekovatelné titry byly téměř ve všech případech nízké a nebyly zpravidla spojeny s poklesem odpovědi ani s jakýmkoli projevem autoimunity. Rovněž u pacientů s hepatitidou byly titry natolik nízké, že nevedly k jakémukoli poklesu terapeutické odpovědi.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ačkoli interferony se považují za druhově specifické, byly prováděny studie toxicity u zvířat. Při aplikaci injekcí lidského rekombinantního interferonu alfa-2b po dobu až tří měsíců nebyly pozorovány žádné známky toxicity u myši, potkanů a králíků. Denní dávky 20 x 10⁶ IU/kg/den opicím makaka jávského (*Macaca fascicularis*) po dobu 3 měsíců nezpůsobily prokazatelnou toxicitu. Toxicita u opic byla zjištěna po dávce 100 x 10⁶ IU/kg/den, podávané po dobu 3 měsíců.

Ve studiích interferonu u primátů byly pozorovány abnormality menstruačního cyklu (viz bod 4.4).

Výsledky studií reprodukce u experimentálních zvířat ukazují, že u potkanů ani králíků nemělo podávání interferonu alfa-2b teratogenní účinky a neovlivňovalo negativně ani průběh březosti, vývoj plodu nebo reprodukční schopnosti potomků léčených potkanů. Bylo zjištěno, že interferon alfa-2b v dávkách 90 a 180 krát vyšších než doporučená intramuskulární nebo subkutánní dávka 2 miliony IU/m² působí abortivně u opic *Macaca mulatta* (makak rhesus). Potrat byl pozorován u všech dávkovacích skupin (7,5 milionů, 15 milionů a 30 milionů IU/kg) a byl statisticky signifikantní ve srovnání s kontrolou u středních a vysokých dávkových skupin (odpovídajících 90 a 180 krát vyšší dávce než doporučená intramuskulární a subkutánní dávka 2 miliony IU/m²). Je však známo, že vysoké dávky jiných forem interferonů alfa a beta vedou u opic makak rhesus k anovulaci a abortům; tyto účinky jsou závislé na velikosti dávky.

Ve studiích mutagenity prováděných s interferonem alfa-2b nebyly žádné nežádoucí účinky zjištěné.

Nebyly provedeny žádné studie sledující u mladých zvířat vliv léčby interferonem alfa-2b na růst, vývoj, sexuální dospívání a chování (viz bod 4.4 a SPC přípravku Rebetol, pokud je přípravek Viraferon podáván v kombinaci s ribavirinem).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bezvodný hydrogenfosforečnan sodný
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát edetanu disodného
Chlorid sodný
Metakresol
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Při transportu může být roztok před vlastním použitím uchováván při teplotě do 25°C po dobu až 7 dnů během své doby použitelnosti. V průběhu tohoto období může být Viraferon kdykoli znovu uložen do chladničky. Pokud není přípravek během uvedeného sedmidenního období použit, nelze jej již znovu do chladničky uložit na nové skladovací období a musí být znehodnocen.

6.5 Druh obalu a velikost balení

1 ml roztoku (odpovídá 10 MIU) v injekční lahvičce (sklo typ I), se zátkou (halobutylová pryž) v zaklapávací pertli (hliník) s bonnetem (polypropylen).

Velikosti balení 1.

nebo

1 ml roztoku (odpovídá 10 MIU) v injekční lahvičce (sklo typ I), se zátkou (halobutylová pryž) v zaklapávací pertli (hliník) s bonnetem (polypropylen)
s 1 injekční stříkačkou, 1 injekční jehlou a 1 čistícím tamponem.
Velikosti balení 1, 6 nebo 12.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou lékovou formu a sílu.

Injekční roztok Viraferon musí být injikován bezprostředně poté, kdy je sterilní injekční stříkačkou z lahvičky natažena odpovídající dávka.

Podobně jako všechny ostatní léčivé přípravky pro parenterální aplikaci je třeba také přípravek Viraferon před použitím pečlivě vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizí částice nebo zabarvení. Roztok má být čirý a bezbarvý.

Podrobný návod pro subkutánní použití přípravku je uveden v příbalové informaci (viz „Jak si aplikovat injekci přípravku Viraferon“).

Všechny nepoužitý přípravek musí být po odebrání dávky zlikvidován.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/99/128/017
EU/1/99/128/018
EU/1/99/128/019
EU/1/99/128/020

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. března 2000
Datum posledního prodloužení: 23. května 2005

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Viraferon 18 milionů IU/3 ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička injekčního roztoku Viraferon, injekční lahvička pro vícedávkové podání, obsahuje 18 milionů IU rekombinantního interferonu alfa-2b produkovaného v *E.coli* rekombinantní DNA technologií, v 3 ml roztoku.

Jeden ml roztoku obsahuje 6 milionů IU interferonu alfa-2b.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Roztok je čirý a bezbarvý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Chronická hepatitis B: Léčba dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B, u nichž byly zjištěny sérové markery replikace viru hepatitidy B (přítomnost HBV-DNA a HbeAg), zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) a histologicky prokázaný aktivní zánět jater a/nebo fibróza.

Chronická hepatitis C:

Dospělí pacienti:

Viraferon je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří mají zvýšené hodnoty transamináz bez jaterní dekompenzace a kteří jsou pozitivní na HCV-RNA nebo protilátky anti-HCV v séru (viz bod 4.4).

Nejlepší způsob použití přípravku Viraferon v této indikaci je v kombinaci s ribavirinem.

Děti a mladiství:

Viraferon je určen pro použití v kombinaci s ribavirinem k léčbě chronické hepatitidy C u dětí a mladistvých ve věku 3 let a starších, bez předchozí léčby, jaterní dekompenzace a s pozitivní sérovou hladinou HCV-RNA. Rozhodnutí pro zahájení léčby by se mělo učinit individuálně, případ od případu, přičemž by se měly vzít v úvahu známky progresu choroby, jako je zánět jater a fibróza, stejně jako prognostické faktory pro odpověď na léčbu, HCV genotyp a virová zátěž. Měl by se zvážit očekávaný přínos léčby v porovnání s bezpečnostními riziky pozorovanými u pediatrických pacientů v klinických studiích (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být započata lékařem, který má zkušenosti s postupem léčení nemoci.

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou lékovou formu a sílu.

Pokud se v průběhu léčby přípravkem Viraferon v jakékoli indikaci dostaví nežádoucí účinky, je třeba buď příslušným způsobem upravit dávkování nebo léčbu přechodně přerušit, dokud nežádoucí účinky opět nevymizí. Pokud se i při adekvátní úpravě dávkování rozvine intolerance nebo choroba

progreduje, je třeba podávání přípravku Viraferon přerušit. Při udržovací léčbě subkutánním podáním si podle uvážení lékaře může pacient aplikovat přípravek sám.

Chronická hepatitis B: Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí 5 – 10 milionů IU, podávaných subkutánně třikrát týdně (obden) po dobu 4 až 6 měsíců.

V případě výskytu hematologických poruch (leukocyty $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocyty $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$) by měla být podávaná dávka snížena o 50 %. Léčbu je nutno přerušit v případě vážné leukopenie ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vážné neutropenie ($< 750/\text{mm}^3$) nebo vážné trombocytopenie ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

U všech pacientů, pokud ani po 3 až 4 měsících léčby (maximální tolerovanou dávkou) nedojde ke zlepšení sérových koncentrací HBV-DNA, podávání přípravku Viraferon přerušte.

Chronická hepatitis C: Viraferon je podáván subkutánně v dávce 3 miliony IU třikrát týdně (obden) dospělým pacientům, buď jako monoterapie, nebo v kombinaci s ribavirinem.

Děti ve věku 3 let nebo starší a mladiství: Interferon alfa-2b 3 mil. IU/m² se podává subkutánně třikrát týdně (obden) v kombinaci s ribavirinem, tobolkami nebo perorálním roztokem, podávaným perorálně denně ve dvou dílčích dávkách s jídlem (ráno a večer).

(Viz SPC ribavirinu, tobolky, pro dávkování tobolek ribavirinu a návod na modifikaci dávky pro kombinovanou terapii. Pediatričtí pacienti, kteří váží $< 47\text{ kg}$ nebo nemohou polykat tobolky, viz SPC ribavirinu, perorální roztok.).

Pacienti s relapsem (dospělí pacienti):

Viraferon se podává v kombinaci s ribavirinem.

Na základě výsledků klinických studií, u kterých jsou k dispozici data po 6 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem po dobu 6 měsíců.

Dosud neléčení pacienti:

Dospělí: Účinnost přípravku Viraferon se zvyšuje, jestliže se podává v kombinaci s ribavirinem. Viraferon by měl být podáván samostatně hlavně v případě intolerance nebo kontraindikace ribavirinu.

Viraferon v kombinaci s ribavirinem:

Na základě výsledků klinických studií, které jsou k dispozici po 12 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem po dobu nejméně 6 měsíců.

V léčbě je třeba pokračovat dalších 6 měsíců (t.j. celkem 12 měsíců léčby) u těch pacientů, kteří vykazují negativní HCV-RNA v 6. měsíci léčby, virový genotyp 1 (stanovený ve vzorku před léčbou) a vysokou virovou zátěž před léčbou.

Při rozšíření léčby na 12 měsíců je nutno vzít v úvahu další negativní prognostické faktory (věk > 40 let, muži, pacienti s přemostující fibrózou).

Pacienti, kteří v průběhu klinických studií nevykazovali po 6 měsících léčby virologickou odpověď (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce), se nestali virologicky reagujícími osobami (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce 6 měsíců po ukončení léčby).

Viraferon samostatně:

Optimální trvání léčby samotným přípravkem Viraferon není ještě definitivně stanoveno, ale doporučuje se léčba o délce 12 až 18 měsíců.

U pacientů léčených samotným přípravkem Viraferon po dobu nejméně 3 až 4 měsíců se doporučuje stanovit stav HCV-RNA. Léčba by měla pokračovat u těch pacientů, kteří mají negativní HCV-RNA.

Děti a mladiství: Účinnost a bezpečnost přípravku Viraferon v kombinaci s ribavirinem nebyla u dětí a mladistvých s dříve neléčenou chronickou hepatitidou C studována.

Genotyp 1: Doporučená délka trvání léčby je jeden rok. Pacienti, u nichž se nedosáhne virologické odpovědi po 12 týdnech léčby, se jen velmi nepravděpodobně stanou trvale odpovídajícími na léčbu (negativní prediktivní hodnota 96 %). Virologická odpověď je definovaná jako absence detekovatelného množství HCV-RNA po 12 týdnech léčby. U těchto pacientů by měla být léčba přerušena.

Genotyp 2/3: Doporučená délka trvání léčby je 24 týdnů.

Virologické odpovědi po 1 roce léčby a 6 měsících dalšího sledování byly 36 % u genotypu 1 a 81 % u genotypů 2/3/4.

Viraferon se aplikuje pomocí skleněné injekční stříkačky pro jednorázové použití nebo injekční stříkačky z umělé hmoty pro jednorázové použití.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.
- Preexistující závažné srdeční onemocnění v anamnéze, např. nekontrolovaná městnavá srdeční nedostatečnost, nedávný infarkt myokardu, vážné arytmiické poruchy.
- Závažné poruchy funkce jater nebo ledvin, včetně těch, jež jsou způsobeny metastázami.
- Epilepsie a/nebo narušená funkce centrálního nervového systému (CNS) (viz bod 4.4).
- Chronická hepatitida s dekompenzovanou jaterní cirhózou.
- Chronická hepatitida u pacientů, léčených v současnosti či v nedávné minulosti imunosupresivou, s výjimkou stavů po ukončení krátkodobého podávání kortikosteroidů.
- Autoimunitní hepatitida; nebo autoimunitní onemocnění v anamnéze; příjemci transplantovaných orgánů léčení imunosupresivou.
- Preexistující onemocnění štítné žlázy, pokud je nelze upravit konvenční léčbou.

Děti a mladiství:

- Existující závažné psychiatrické onemocnění nebo závažné psychiatrické onemocnění v anamnéze, zejména těžké deprese, sebevražedné myšlenky nebo pokusy o sebevraždu.

Kombinovaná terapie s ribavirinem: Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pro všechny pacienty:

Účinky na psychiku a centrální nervový systém (CNS): U některých pacientů byly během léčby přípravkem Viraferon pozorovány závažné účinky na CNS, zejména deprese, sebevražedné myšlenky a pokusy, a to i po ukončení léčby, zejména během následného 6-ti měsíčního období sledování. U dětí a mladistvých léčených přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % oproti 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů se i u dětí a mladistvých vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost). U interferonů alfa byly pozorovány další účinky na CNS, včetně agresivního chování (někdy namířeného proti druhým), zmatenosti a změn duševního stavu. Pacienti by měli být pečlivě sledováni pro případné známky nebo příznaky psychiatrických onemocnění. Pokud se takové příznaky objeví, musí ošetřující lékař brát v úvahu potenciální závažnost těchto nežádoucích účinků a měl by zvážit nutnost jejich adekvátní léčby. Pokud psychiatrické symptomy přetrvávají nebo se zhoršují, nebo jsou zjištěny sebevražedné myšlenky, doporučuje se léčbu s přípravkem Viraferon přerušit a u pacienta pokračovat s odpovídající psychiatrickou léčbou.

Pacienti s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze:

Jestliže se u dospělých pacientů s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze usoudí, že je nezbytná léčba interferonem alfa-2b, měla by být zahájena pouze po zajištění odpovídajících individuálních diagnostických a terapeutických opatření k léčbě psychiatrického stavu. U dětí a mladistvých s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze je užívání interferonu alfa-2b kontraindikováno (viz bod 4.3).

Ojedinelé byly pozorovány akutní hypersenzitivní reakce na interferon alfa-2b (např. urtikarie, angioedém, zúžení průdušek, anafylaxe) při podávání přípravku Viraferon. Pokud se takové reakce objeví, přerušete podávání léku a zahajte vhodnou medikamentózní terapii. Přechodný exantém přerušení léčby nevyžaduje.

Středně závažné až těžké nežádoucí účinky si mohou vyžádat úpravu dávkování, nebo v některých případech ukončení léčby přípravkem Viraferon. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem Viraferon objeví porucha jaterní funkce, je třeba zahájit jeho pečlivé sledování, a pokud se známky a příznaky poškození dále rozvíjejí, je nutno léčbu přerušit.

V průběhu léčby a do dvou dnů po jejím ukončení se může dostavit hypotenze, která může vyžadovat podpurnou léčbu.

V průběhu léčby přípravkem Viraferon je nutné zajistit adekvátní hydrataci pacienta, neboť u některých nemocných se v důsledku deplece tekutin projevuje hypotenze. V některých případech může být nutné i dodat tekutiny.

Protože součástí chřipkového (flu-like) syndromu, jehož výskyt je při léčbě interferonem častý, je často i horečka, je nutno vyloučit ostatní možné příčiny perzistujících febrilních stavů.

Viraferon je nutno se zvýšenou opatrností podávat u oslabených nemocných, jako např. s chorobami plic (chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální) nebo s diabetem se sklonem ke ketoacidóze. Zvýšené pozornosti je třeba též u pacientů s poruchami krevní srážlivosti (např. tromboflebitidou nebo plicními emboliemi) nebo s těžkou myelosupresí.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně nemocných léčených přípravkem Viraferon, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, včetně fatálních případů. Etiologie zatím nebyla objasněna. Je však prokázáno, že tyto symptomy se objevují častěji v souvislosti s podáváním čínského přípravku rostlinného původu Shosaikoto, pokud je podáván současně s interferonem alfa (viz bod 4.5). Každý pacient, u něhož se objeví horečka, kašel, dyspnoe nebo jiné respirační příznaky, se musí podrobit rentgenovému vyšetření hrudníku. Pokud se na rentgenovém snímku prokáží plicní infiltráty nebo pokud existují známky zhoršení plicní funkce, musí být pacient pečlivě sledován a léčba interferonem alfa v případě potřeby přerušena. Tyto problémy se při léčbě interferonem alfa vyskytují častěji u pacientů s chronickou hepatitidou C, ale byly popsány také u onkologických pacientů léčených interferonem alfa. Okamžité přerušení podávání interferonu alfa a léčba kortikosteroidy vede obvykle k ústupu plicních nežádoucích účinků.

Vzácně byly hlášeny po terapii interferony alfa nežádoucí účinky týkající se zraku (viz bod 4.8), včetně krvácení do sítnice, skvrn v podobě chomáčků vaty a obstrukce retinální tepny či žíly. Všichni pacienti by měli mít provedeno základní vyšetření zraku. U každého pacienta, který si stěžuje na změny ostrosti vidění nebo zorného pole, nebo uvádí během léčby přípravkem Viraferon jakékoli jiné oftalmologické symptomy, musí být provedeno okamžitě komplexní oční vyšetření. Pravidelná vyšetření zraku během terapie přípravkem Viraferon se doporučují zejména u pacientů s chorobami, které by mohly mít souvislost s poruchami sítnice, jako např. diabetes mellitus nebo hypertenze. Mělo by být zváženo přerušení podávání přípravku Viraferon u těch pacientů, u nichž se nově objeví nebo zhorší poruchy zraku.

U některých pacientů léčených vyššími dávkami, obvykle pak u pacientů ve vyšším věku, byla pozorována významnější otupělost a kóma, včetně případů encefalopatie. Třebaže většinou jde o

účinky reverzibilní, u některých pacientů trvá úprava až tři týdny. Velmi vzácně se při léčbě velmi vysokými dávkami přípravku Viraferon objevily záchvaty.

Pokud je podávání přípravku Viraferon nutné u dospělých pacientů s anamnézou městnavé srdeční nedostatečnosti, infarktu myokardu a/nebo s dříve prodělanými nebo současnými poruchami srdečního rytmu, musí být tito pacienti během léčby pečlivě sledováni. U nemocných s preexistujícími srdečními problémy a/nebo s nádorovými chorobami v pokročilém stadiu je třeba před zahájením léčby a v jejím průběhu provádět elektrokardiografické vyšetření. Srdeční arytmie (především supraventrikulární) obvykle dobře reagují na konvenční léčbu, u některých pacientů si však mohou vyžádat přerušení podávání přípravku Viraferon. Nejsou k dispozici žádné informace u dětí a mladistvých se srdečním onemocněním v anamnéze.

Byla pozorována hypertriglyceridémie a zhoršení hypertriglyceridémie, někdy závažné. Proto se doporučuje monitorovat hladiny lipidů.

Vzhledem ke zprávám, že interferon alfa exacerbuje preexistující psoriázu a sarkoidózu, podávání přípravku Viraferon u pacientů s psoriázou nebo sarkoidózou se doporučuje pouze tehdy, převyšuje-li potenciální prospěch potenciální riziko.

Předběžné údaje ukazují, že léčba interferonem alfa může mít souvislost se zvýšeným počtem odmítnutí ledvinního štěpu. Bylo také hlášeno odmítnutí jaterního štěpu.

V průběhu léčby alfa-interferony byla pozorována tvorba autoprotilátek a rozvoj autoimunitních onemocnění. Zvýšené riziko je u pacientů, kteří jsou k rozvoji autoimunitních onemocnění predisponováni. Pacienti se známkami nebo symptomy srovnatelnými s autoimunitními onemocněními by měli být pečlivě posouzeni a prospěch-riziko pokračování léčby interferonem by mělo být přehodnoceno (viz také bod 4.4 Chronická hepatitis C, Monoterapie (abnormální funkce štítné žlázy) a bod 4.8).

Mezi pacienty s chronickou hepatitidou C léčenými interferonem byly hlášeny případy Vogtova-Koyanagiho-Haradova (VKH) syndromu. Jedná se o granulomatózní zánětlivé onemocnění postihující oči, sluchový aparát, mozkomíšní pleny a kůži. Při podezření na VKH syndrom by se měla antivirová léčba vysadit a zvážit terapie kortikosteroidy (viz bod 4.8).

Léčbu přípravkem Viraferon přerušte u těch pacientů s chronickou hepatitidou, u nichž dojde k prodloužení koagulačních parametrů, neboť to může být známka jaterní dekompenzace.

Chronická hepatitis C:

Kombinovaná léčba s ribavirinem: Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

Všichni sledovaní pacienti s chronickou hepatitidou C podstoupili před zavedením léčby jaterní biopsii, ale v některých případech (tj. pacienti s genotypem 2 a 3) může léčba probíhat bez histologického ověření. Běžné léčebné postupy by se měly konzultovat, zda je jaterní biopsie potřebná před zahájením léčby.

Monoterapie: Ojedinelé se u dospělých pacientů léčených přípravkem Viraferon pro chronickou hepatitidu C projeví poruchy funkce štítné žlázy (hypo- nebo hypertyreoidismus). V klinických studiích s podáváním přípravku Viraferon se tyto poruchy vyvinuly celkem u 2,8 % pacientů. Poruchy bylo možno zvládnout konvenční léčbou. Mechanismus, jímž přípravek Viraferon ovlivňuje funkce štítné žlázy, není znám. Před zahájením léčby chronické hepatitidy C přípravkem Viraferon je třeba zhodnotit hladiny tyreostimulačního hormonu (TSH). Jakékoliv eventuální zjištěné poruchy funkce štítné žlázy je nutno léčit konvenčními prostředky. Podávání přípravku Viraferon lze zahájit, je-li možné touto medikací udržet hladiny TSH v normálním rozmezí. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem Viraferon projeví příznaky svědčící o narušené funkci štítné žlázy, vyšetřete hladiny TSH. V podávání přípravku lze pokračovat pouze tehdy, je-li možné pomocí léčby udržet hladiny TSH v normálním rozmezí. Samotné přerušení léčby přípravkem Viraferon k obnovení narušené funkce štítné žlázy nevede (viz také Děti a mladiství, Monitorování štítné žlázy).

Doplňkové monitorování specifické pro děti a mladistvé

Monitorování štítné žlázy: Přibližně u 12 % dětí léčených přípravkem Viraferon došlo ke zvýšení TSH. U dalších 4 % nastal přechodný pokles pod dolní limit normálu. Před začátkem léčby přípravkem Viraferon musí být zhodnoceny hladiny TSH a jakékoli v této době zjištěné abnormality štítné žlázy musí být léčeny konvenční léčbou. Léčba přípravkem Viraferon může být zahájena, pokud lze hladiny TSH udržovat v normálním rozmezí medikací. Při léčbě interferonem alfa-2b a ribavirinem byla pozorována dysfunkce štítné žlázy. Jestliže jsou zjištěny abnormality štítné žlázy, měl by se u pacienta vyhodnotit stav štítné žlázy a adekvátně klinicky léčit. Pro zjištění dysfunkce štítné žlázy by děti a mladiství pacienti měli být monitorováni každé 3 měsíce (např. TSH).

Růst a vývoj: Během jednoho roku léčby bylo zaznamenáno zpomalení lineárního růstu (průměrný pokles v percentilech o 9 %) a pokles rychlosti přírůstku tělesné hmotnosti (průměrný pokles v percentilech o 13 %). Během 6 měsíců sledování po ukončení léčby došlo většinou k úpravě těchto změn. Nicméně na základě prozatímních výsledků pokračující dlouhodobé studie bylo u 12 (14 %) z 84 dětí zjištěno zpomalení rychlosti růstu v percentilech > 15, z toho u 5 (6 %) dětí bylo zpomalení v percentilech > 30, přestože byly bez léčby více než 1 rok. Kromě toho se v rámci preklinických výsledků studia toxicity u mláďat prokázalo mírné a na dávce závislé zpomalení celkového růstu novorozeneckých potkanů, jimž byl podáván ribavirin (viz bod 5.3). Před zahájením léčby by se tedy měl u malých dětí stanovit podíl rizika a přínosu kombinovaného použití interferonu alfa-2b s ribavirinem. Lékařům se doporučuje monitorovat růst dětí užívajících ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b. Nejsou žádné údaje o dlouhodobých účincích na růst a vývoj a na sexuální dospívání.

HCV/HIV koinfekce: U pacientů současně infikovaných HIV, kteří dostávají souběžně vysoce aktivní anti-retrovirovou léčbu (HAART) může vzrůstat riziko vývoje acidózy z nahromadění kyseliny mléčné. Opatrnosti je třeba v případě přidání přípravku Viraferon a ribavirinu k HAART terapii (viz SPC ribavirinu). U pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku Viraferon s ribavirinem a zidovudinem by mohlo být zvýšeno riziko rozvoje anémie.

U pacientů s pokročilou cirhózou, infikovaných současně HCV a HIV, kteří dostávají HAART terapii, může vzrůstat riziko jaterní dekompenzace a smrti. Přidáním léčby alfa interferony samotnými nebo v kombinaci s ribavirinem se může toto riziko u těchto pacientů zvýšit.

Onemocnění zubů a periodontu: U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku Viraferon s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku Viraferon s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznice ústní dutiny. Pacienti by si měli důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se tato reakce objeví, je vhodné doporučit důkladně si poté vypláchnout ústa.

Laboratorní vyšetření:

Před zahájením systémové léčby přípravkem Viraferon a pravidelně i v jejím průběhu je třeba u všech pacientů provádět standardní hematologická vyšetření a biochemická vyšetření krve (kompletní i diferenciální krevní obraz, počet trombocytů, elektrolyty, jaterní enzymy, sérové bílkoviny, sérový bilirubin a kreatinin).

V průběhu léčby hepatitidy B a C se doporučuje provádět vyšetření v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týdnu a poté každý druhý měsíc. Pokud se hodnoty ALT v průběhu podávání přípravku Viraferon zvýší na dvojnásobek výchozí hodnoty nebo více, lze s léčbou pokračovat pouze tehdy, neobjeví-li se známky a příznaky jaterního selhání. Při zvýšené hladině ALT je nutno provádět jaterní funkční testy: ALT, protrombinový čas, alkalická fosfatáza, albumin a bilirubin je třeba vyšetřovat ve dvoutýdenních intervalech.

Účinky na fertilitu: Interferon může zhoršit fertilitu (viz body 4.6 a 5.3).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Narkotika, hypnotika a sedativa musejí být podávána s velkou opatrností, pokud jsou užívána současně s přípravkem Viraferon.

Interakce přípravku Viraferon s dalšími léky nebyly dosud zcela zhodnoceny. Doporučuje se zvýšená opatrnost při podávání přípravku Viraferon současně s jinými potenciálně myelosupresivními látkami.

Interferony mohou ovlivňovat oxidativní metabolické procesy. To je třeba vzít v úvahu v případech, kde je Viraferon podáván zároveň s léky metabolizovanými právě tímto mechanismem, jako jsou xantinové deriváty theofylinu nebo aminofylinu. V průběhu současného podávání přípravku s xantinovými přípravky je nutno monitorovat hladiny theofylinu v séru a v případě potřeby upravit dávkování.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně přípravku Viraferon, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, které byly někdy fatální. Etiologie zatím nebyla objasněna. Tyto symptomy se vyskytovaly častěji, když současně s interferonem alfa byl podáván čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto (viz bod 4.4).

(Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.)

4.6 Těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby účinnou antikoncepci. Viraferon musí být s opatrností podáván mužům ve fertilním věku. U žen léčených lidským leukocytárním interferonem byl hlášen pokles koncentrace estradiolu a progesteronu v séru.

Adekvátní údaje o podávání interferonu alfa-2b těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Viraferon by se měl používat v těhotenství pouze tehdy, jestliže potenciální prospěch ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Není dosud známo, zda je kterákoli ze složek přípravku vylučována do mateřského mléka. Kojení by se mělo před začátkem léčby přerušit, vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům u kojených dětí.

Kombinovaná léčba s ribavirinem: Ribavirin podávaný v průběhu těhotenství působí závažné vrozené vady. Léčba ribavirinem je kontraindikována u těhotných žen. U pacientek nebo u partnerek mužských pacientů, kteří užívají Viraferon v kombinaci s ribavirinem, je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění. Ženy ve fertilním věku i jejich partneři musí během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Mužští pacienti i jejich partnerky musí během léčby a 7 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci (viz SPC ribavirinu).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je třeba upozornit, že v průběhu léčby přípravkem Viraferon se může objevit zvýšená únava, ospalost či zmatenost, a proto je doporučeno vyvarovat se řízení dopravních prostředků nebo obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Pokud je přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si nežádoucí účinky ribavirinu v SPC ribavirinu.

V klinických studiích, prováděných v rozsáhlém spektru indikací a širokém spektru dávek (od 6 MIU/m²/týden u trichocelulární leukémie po 100 MIU/m²/týden u melanomu), patřily k nejčastěji uváděným nežádoucím účinkům horečka, únava, bolesti hlavy a myalgie. Horečka a únava často vymizely během 72 hodin po přerušení nebo vysazení léčby.

V klinických studiích prováděných u pacientů s hepatitidou C byli pacienti léčeni přípravkem Viraferon samotným nebo v kombinaci s ribavirinem po dobu jednoho roku. Všichni pacienti v těchto studiích dostávali 3 MIU přípravku Viraferon třikrát týdně. V **Tabulce 1** je uvedena frekvence, s jakou pacienti hlásili nežádoucí účinky (ve vztahu k léčbě) v klinických studiích u dosud neléčených pacientů, kteří byli léčeni jeden rok. Závažnost byla vesměs mírná nebo středně závažná. Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 1** jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení a z období po uvedení přípravku na trh. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); vzácně ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); velmi vzácně ($< 1/10\,000$); není známo. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky přípravku Viraferon samotného nebo v kombinaci s ribavirinem hlášené v průběhu klinických hodnocení nebo po uvedení přípravku na trh	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a zamoření Velmi časté: Časté: Vzácně:	Faryngitida*, virová infekce* Bronchitida, sinusitida, herpes simplex (rezistence), rinitida Pneumonie [§]
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Leukopenie Trombocytopenie, lymfadenopatie, lymfopenie Aplastická anémie Čistá aplazie červených krvinek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitního systému[§] Velmi vzácně: Není známo:	Sarkoidóza, exacerbace sarkoidózy Systémový lupus erytematodes, vaskulitida, revmatoidní artritida (nová nebo zhoršená), Vogtův-Koyanagiho- Haradův syndrom, akutní reakce přecitlivělosti včetně kopřivky, angioedému, zúžení průdušek, anafylaxe [§]
Endokrinní poruchy Časté: Velmi vzácně:	Hypotyreóza [§] , hypertyreóza [§] Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Anorexie Hypokalcemie, dehydratace, hyperurikemie, žízeň Hyperglykemie, hypertriacylglycerolemie [§] , zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté: Vzácně: Velmi vzácně: Není známo:	Deprese, nespavost, úzkost, emoční labilita*, agitace, nervozita Zmatenost, poruchy spánku, snížení libida Myšlenky na sebevraždu Sebevražda, pokusy o sebevraždu, agresivní chování (někdy namířené vůči jiným), psychózy včetně halucinací Změna mentálního stavu [§]
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Závrať, bolest hlavy, porucha soustředění, suchost v ústech Třes, parestézie, hypestézie, migréna, zrudnutí, spavost, porucha chuti Krvácení do mozku, mozková ischemie, záchvaty křečí, porucha vědomí, encefalopatie, neuropatie, polyneuropatie Mononeuropatie, koma [§]

Poruchy oka Velmi časté: Časté: Vzácně:	Rozmazané vidění Konjunktivitida, porucha vidění, porucha slzné žlázy, bolest oka Krvácení do sítnice [§] , retinopatie (včetně makulárního edému), ucpání retinální tepny nebo žíly [§] , neuritida optiku, edém papily, ztráta zrakové ostrosti nebo výpadky zrakového pole, vátové skvrny [§]
Poruchy ucha a labyrintu Časté: Velmi vzácně:	Závrat', tinnitus Ztráta sluchu, porucha sluchu
Srdeční poruchy Časté: Vzácně: Velmi vzácně: Není známo:	Bušení srdce, tachykardie Kardiomyopatie Infarkt myokardu, srdeční ischemie Arytmie
Cévní poruchy Časté: Velmi vzácně	Hypertenze Periferní ischemie, hypotenze [§]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Dušnost*, kašel* Epistaxe, respirační porucha, nosní kongesce, rýma, suchý kašel Plicní infiltráty [§] , pneumonitida [§]
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Nevolnost/zvracení, bolest břicha, průjem, stomatitida, dyspepsie Ulcerózní stomatitida, bolest v pravém podžebří, glositida, gingivitida, zácpa, řídká stolice Pankreatitida, ischemická kolitida, ulcerózní kolitida, krvácení z dásní Blíže nespecifikovaná periodontální porucha, blíže nespecifikovaná zubní porucha [§]
Poruchy jater a žlučových cest Časté: Velmi vzácně:	Hepatomegalie Hepatotoxicita (včetně fatální)
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Alopecie, svědění*, suchost kůže*, vyrážka*, zvýšené pocení Psoriáza (nová nebo zhoršená) [§] , makulopapulózní vyrážka, erytematózní vyrážka, ekzém, erytém, porucha kůže Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, multiformní erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Myalgie, artralgie, muskuloskeletální bolest Artritida Rabdomyolýza, myositida, křeče v lýtkách, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest Časté: Velmi vzácně:	Časté močení Selhání ledvin, renální insuficience, nefrotický syndrom
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	Amenorea, bolest prsů, dysmenorea, menoragie, porucha menstruace, vaginální potíže
Celkové poruchy a reakce v místě	

aplikace Velmi časté:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu*, únava, mrazení, horečka [§] , chřipkové příznaky [§] , slabost, podrážděnost, bolest na hrudníku, malátnost
Časté: Velmi vzácné:	Bolest v místě vpichu Nekróza v místě vpichu, otok obličeje
Vícenásobná vyšetření Velmi časté:	Pokles tělesné hmotnosti

* Tyto příhody se vyskytovaly často pouze po přípravku Viraferon samotném

§ Viz bod 4.4

Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny též s přípravkem Viraferon samotným.

Výskyt kardiovaskulárních nežádoucích účinků, zejména arytmií, koreloval převážně s již dříve přítomným kardiovaskulárním onemocněním a s předchozí léčbou kardiotoxickými léky (viz bod 4.4). U nemocných bez předchozího manifestního srdečního onemocnění byla vzácně hlášena přechodná reverzibilní kardiomyopatie, která může být po přerušení léčby interferonem alfa reverzibilní (viz bod 4.4).

U alfa interferonů bylo hlášeno široké spektrum autoimunitních a imunitou způsobených poruch, včetně poruch funkce štítné žlázy, systémového lupus erythematoses, revmatoidní artritidy (nové nebo zhoršené), idiopatické a trombotické trombocytopenické purpury, vaskulitidy, neuropatií včetně mononeuropatií (viz také bod 4.4).

Ke klinicky významným abnormálním laboratorním hodnotám, které se objevují nejčastěji při podávání přípravku v dávkách vyšších než 10 milionů IU denně, patří pokles počtu granulocytů a leukocytů, pokles koncentrace hemoglobinu a počtu trombocytů; vzestup alkalické fosfatázy, LDH, sérových koncentrací kreatininu a dusíku močoviny v séru. Vzestup ALT/AST (SGPT/SGOT) v séru byl zaznamenán jako abnormalita u některých pacientů léčených pro jiné poruchy než pro hepatitidu a rovněž u nemocných s chronickou hepatitidou B, u kterých koreloval s clearancí virových DNAP.

Dětsí pacienti

Děti a mladiství – Chronická hepatitis C

V klinické studii provedené u 118 dětí nebo mladistvých ve věku od 3 do 16 let přerušilo 6 % pacientů léčbu pro nežádoucí účinky. Obecně byl profil nežádoucích účinků u limitované pediatrické populace podobný profilu pozorovanému u dospělých, ačkoliv během léčby bylo pozorováno pediatrické specifikum ohledně inhibice růstu, projevující se snížením výšky (průměrné zpomalení rychlosti růstu v percentilech 9 %) a hmotnosti (průměrný pokles v percentilech 13 %) v percentilech (viz bod 4.4). Kromě toho, byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % vs. 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů, se i u dětí a mladistvých vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost) (viz bod 4.4). Navíc se u dětí a mladistvých vyskytly častěji než u dospělých pacientů komplikace v místě vpichu, horečka, anorexie, zvracení a emoční labilita. Modifikace dávky byla požadována u 30 % pacientů, nejčastěji kvůli anémii a neutropenii.

Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 2** jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení u dětí. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky hlášené velmi často a často v klinických hodnoceních u dětí
Velmi časté ($\geq 1/10$) - Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a zamoření Velmi časté: Časté:	Virová infekce, faryngitida Mykotická infekce, bakteriální infekce, plicní infekce, zánět středního ucha, zubní absces, herpes simplex, infekce močových cest, vaginitida, gastroenteritida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nespecifikované)
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté:	Anémie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopatie
Endokrinní poruchy Velmi časté: Časté:	Hypothyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilismus
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté:	Anorexie Hypertriacylglycerolemie [§] , hyperurikemie, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté:	Deprese, emoční labilita, nespavost Sebevražedné myšlenky, agresivní reakce, zmatenost, porucha chování, agitace, náměšičnost, úzkost, nervozita, porucha spánku, abnormální sny, apatie
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté:	Bolest hlavy, závrať Hyperkinezie, třes, dysfonie, parestezie, hypestezie, hyperestezie, porucha soustředění, somnolence
Poruchy oka Časté:	Konjunktivitida, bolest oka, abnormální vidění, porucha slzné žlázy
Cévní poruchy Časté:	Raynaudův fenomén, zrudnutí, bledost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté:	Dušnost, zrychlené dýchání, epistaxe, kašel, nosní kongesce, podráždění nosu, rýma, kýchání
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté:	Průjem, zvracení, nevolnost, bolest břicha Ulcerace v ústech, ulcerózní stomatitida, stomatitida, bolest v pravém podžebří, dyspepsie, glositida, gastroezofageální reflux, rektální porucha, gastrointestinální porucha, zácpa, řídká stolice, bolest zubu, zubní potíže
Poruchy jater a žlučových cest Časté:	Abnormální funkce jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté:	Alopecie, vyrážka Fotosenzitivní reakce, makulopapulární exantém, ekzém, akné, porucha kůže, porucha nehtu, odbarvení kůže, svědění, suchost kůže, erytém, modřina, zvýšené pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté:	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest
Poruchy ledvin a močových cest Časté:	Enuréza, porucha močení, inkontinence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu	

Časté:	<u>Ženské pohlaví:</u> amenorea, menorrhagie, porucha menstruace, vaginální porucha <u>Mužské pohlaví:</u> bolest varlat
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Velmi časté:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu, únava, mrazení, horečka [§] , příznaky podobné chřipce [§] , malátnost, podrážděnost
Časté:	Bolest na hrudníku, slabost, otok, bolest v místě vpichu
Vícenásobná vyšetření Velmi časté:	Snížení rychlosti růstu (nižší tělesná výška a/nebo hmotnost v daném věku) [§]
Poranění a otravy Časté:	Lacerace kůže

[§] Viz bod 4.4

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování, který by vedl k akutním klinickým projevům. Nicméně, stejně jako u kterékoli jiné farmakologicky aktivní látky, je indikována symptomatická léčba s častým monitorováním vitálních funkcí a pečlivým sledováním pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, cytokiny a imunomodulátory, interferony, interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Viraferon je sterilní, stabilní forma vysoce čištěného interferonu alfa-2b, vyráběného technologií rekombinantní DNA. Rekombinantní interferon alfa-2b je ve vodě rozpustná bílkovina s molekulovou hmotností přibližně 19 300 daltonů. Získává se z klonu bakterie E. coli, do něhož je zaveden genetickým inženýrstvím vyprodukovaný plasmidový hybrid obsahující gen interferonu alfa-2b z lidských leukocytů.

Aktivita přípravku Viraferon se vyjadřuje v IU, přičemž 1 mg rekombinantního interferonu alfa-2b odpovídá $2,6 \times 10^8$ IU. Hodnota mezinárodní jednotky je odvozena ze srovnání aktivity rekombinantního interferonu alfa-2b a aktivity mezinárodního referenčního lidského leukocytárního interferonu, schváleného Světovou zdravotnickou organizací.

Interferony tvoří rodinu proteinů o malé molekule, s molekulovou hmotností v rozmezí 15 000 - 21 000 daltonů. K jejich produkci a sekreci v buňkách dochází v reakci na virové infekce či působení různých syntetických i biologických induktorů. Dosud byly identifikovány tři hlavní třídy interferonů: alfa, beta a gama. Ani tyto tři hlavní třídy však nejsou vnitřně homogenní a zahrnují několik různých molekulárních typů interferonu. Dosud bylo identifikováno více než 14 geneticky odlišných lidských interferonů alfa. Přípravek Viraferon je v této klasifikaci označován jako rekombinantní interferon alfa-2b.

Interferony působí na buňky prostřednictvím své vazby na specifické membránové receptory na buněčném povrchu. Lidské interferonové receptory, izolované z lidských lymfoblastů (Daudi), jsou vysoce asymetrické proteiny. Vyznačují se selektivitou vůči lidským, avšak nikoli vůči myším interferonům, což svědčí pro jejich druhovou specifitu. Studie prováděné s ostatními interferony tuto druhovou specifitu potvrdily. Nicméně některé druhy opic, např. Macaca rhesus, se ukázaly vůči farmakodynamické stimulaci při expozici lidským interferonům typu I jako citlivé.

Z výsledků řady dosud provedených studií vyplývá, že po vazbě na příslušné membránové receptory zahajuje interferon složitou sekvenci intracelulárních dějů, k nimž patří i indukce specifických enzymů. Předpokládá se, že tento proces minimálně zčásti zodpovídá za nejrůznější buněčné reakce na interferon, a to včetně inhibice replikace viru ve virem infikovaných buňkách, suprese buněčné proliferace, jakož i takových imunomodulačních aktivit, jako je zvýšení fagocytární aktivity makrofágů a zvýšení specifických cytotoxických účinků lymfocytů vůči cílovým buňkám. Předpokládá se, že na pozitivních terapeutických účincích interferonu se podílí minimálně část, nebo spíše celý komplex těchto aktivit.

Rekombinantní interferon alfa-2b prokázal ve studiích na zvířecích i lidských buněčných kulturách, jakož i u lidských nádorových xenotransplantátů přenesených na zvířata, antiproliferativní působení. *In vitro* byla prokázána jeho významná imunomodulační aktivita.

Rekombinantní interferon alfa-2b má dále schopnost inhibovat replikaci virů *in vitro* i *in vivo*. I když přesný mechanismus protivirového působení rekombinantního interferonu alfa-2b zůstává zatím neznámý, je zřejmé, že ovlivňuje metabolismus hostitelské buňky. Tento účinek inhibuje replikaci viru, a pokud přece jen k replikaci dojde, znemožňuje nově vytvořeným virionům opustit buňku.

Chronická hepatitida B:

Současné klinické zkušenosti u pacientů, kteří byli léčeni interferonem alfa-2b 4 až 6 měsíců ukazují, že léčba může způsobit clearanci sérových HBV-DNA. Bylo pozorováno zlepšení histologického nálezu jater. U dospělých pacientů se ztrátou HBeAg a HBV-DNA se významně snížila nemocnost a mortalita.

Interferon alfa-2b (6 MIU/m² třikrát týdně po 6 měsících) byl podáván dětem s chronickou aktivní hepatitidou B. Vzhledem k metodické chybě nebylo možné prokázat účinnost. Navíc u dětí léčených interferonem alfa-2b byla zjištěna snížená rychlost růstu a u některých případů byla pozorována deprese.

Chronická hepatitis C:

U dospělých pacientů, kteří dostávají interferon v kombinaci s ribavirinem, je dosažená četnost setrvalé odpovědi 47 %. Lepší účinnost byla prokázána u kombinace pegylovaného interferonu s ribavirinem (četnost setrvalé odpovědi 61 % dosažená ve studii prováděné u dosud neléčených pacientů s dávkou ribavirinu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Dospělí pacienti: Viraferon samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem byl studován ve 4 randomizovaných klinických studiích fáze III, které zahrnovaly 2 552 pacientů s chronickou hepatitidou C, dosud neléčených interferonem. Ve studiích byla srovnána účinnost přípravku Viraferon samotného, nebo v kombinaci s ribavirinem. Účinnost byla definována jako udržení virologické odpovědi po dobu 6-ti měsíců po ukončení léčby. Pacienti vhodní pro zařazení do těchto studií měli chronickou hepatitidu C, potvrzenou pozitivním stanovením HCV-RNA reakce polymerázového řetězce (PCR) (> 100 kopií/ml) a biopsií jater, odpovídající histologické diagnóze chronické hepatitidy, bez přítomnosti dalších příčin chronické hepatitidy, a abnormální ALT v séru.

Viraferon byl podáván v dávce 3 MIU třikrát týdně jako monoterapie nebo v kombinaci s ribavirinem. Většina pacientů v těchto klinických studiích byla léčena po dobu jednoho roku. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 6 měsíců po ukončení léčby pro stanovení setrvalé virologické odpovědi. Poměr setrvalých virologických odpovědí u skupin léčených přípravkem Viraferon samotným nebo v kombinaci s ribavirinem (ze dvou studií) jsou uvedeny v **Tabulce 3**.

Podáváním přípravku Viraferon v kombinaci s ribavirinem u dosud neléčených pacientů s chronickou hepatitidou C vzrostla účinnost přípravku Viraferon nejméně dvakrát. HCV genotyp a bazální hladina virové zátěže jsou prognostické faktory, o nichž je známo, že ovlivňují stupeň odpovědi. Zvýšená četnost odpovědi při kombinaci přípravku Viraferon + ribavirin ve srovnání s přípravkem Viraferon samotným, se udržovala u všech podskupin. Relativní prospěch kombinované terapie přípravkem Viraferon + ribavirin je zvláště signifikantní u těžce léčitelných podskupin pacientů (genotyp 1 a vysoká virová zátěž) (**Tabulka 3**).

Četnost odpovědí v těchto skupinách vzrůstala s ochotou dodržovat léčbu. Nehledě na genotyp, ti pacienti, kteří dostávali přípravek Viraferon v kombinaci s ribavirinem a dodržovali ≥ 80 % svoji léčbu, měli vyšší setrvalou odpověď 6 měsíců po roční léčbě než ti pacienti, kteří dodržovali < 80 % svoji léčbu (56 % vs. 32 % ve studii C/I 98-580).

Přípavek již není registrován

Tabulka 3 Četnost trvalé virologické odpovědi s přípravkem Viraferon + ribavirin (jeden rok léčby) podle genotypů a virové zátěže			
HCV genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Všechny genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miliony kopií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miliony kopií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU třikrát týdně)

I/R Viraferon (3 MIU třikrát týdně) + ribavirin (1 000/1 200 mg/den)

Pacienti s koinfekcí HCV/HIV

Byly provedeny dvě studie u pacientů současně infikovaných HIV a HCV. V obou studiích měli pacienti, kteří dostávali Viraferon plus ribavirin, celkově nižší pravděpodobnost odpovědi na léčbu než pacienti, kteří dostávali pegylovaný interferon alfa-2b s ribavirinem. Odpověď na léčbu v obou těchto studiích je uvedena v **Tabulce 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) byla randomizovaná, multicentrická studie, do které bylo zařazeno 412 dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří dosud nebyli léčeni a kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupiny, ve které buď užívali pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/týden) plus ribavirin (800 mg/den), nebo Viraferon (3 MIU 3krát týdně) plus ribavirin (800 mg/den) po dobu 48 týdnů s následnou fází sledování po dobu 6 měsíců. Studie 2 (P02080) byla randomizovaná studie prováděná na jednom centru a bylo do ní zařazeno 95 dosud neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupiny, ve které užívali buď pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 µg/týden podle tělesné hmotnosti) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti), nebo Viraferon (3 MIU třikrát týdně) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti). Délka léčby byla 48 týdnů s fází sledování trvající 6 měsíců kromě infikovaných pacientů s genotypy 2 nebo 3 a virovou zátěží < 800 000 IU/ml (Amplicor), kteří byli léčeni po dobu 24 týdnů s 6měsíční fází sledování.

Tabulka 4 Trvalá virologická odpověď podle genotypu po léčbě přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem versus pegylovaným interferonem alfa-2b v kombinaci s ribavirinem u pacientů se současnou infekcí HCV/HIV.						
Studie 1¹				Studie 2²		
	peglylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ týden) + ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirin (800 mg)	p hodnota ^a	peglylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 ^c µg/týd en) + ribavirin (800- 1 200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirin (800- 1 200 mg) ^d	p hodnota ^b

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

MIU = miliónů mezinárodních jednotek; TIW = třikrát týdně.

a: p hodnota podle Cochran-Mantelova Haenszelova Chí kvadrát testu.

b: p hodnota podle chí kvadrát testu.

c: subjekty s tělesnou hmotností < 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 100 µg/týden a subjekty s tělesnou hmotností ≥ 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 150 µg/týden.

d: dávkování ribavirinu bylo 800 mg u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg, 1 000 mg u pacientů s tělesnou hmotností 60 - 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsem: Celkem 345 pacientů s relapsem po interferonu alfa bylo léčeno ve dvou klinických studiích s přípravkem Viraferon samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem. Přidání ribavirinu k přípravku Viraferon zvýšilo u těchto pacientů účinnost přípravku Viraferon používaného samostatně při léčbě hepatitidy C až 10 krát (48,5 % vs. 4,7 %). Toto zvýšení účinnosti zahrnovalo pokles sérového HCV (< 100 kopií/ml dle PCR), zlepšení zánětu jater a normalizace ALT a bylo setrvalé při vyšetření 6 měsíců po ukončení léčby.

Údaje o dlouhodobé účinnosti

1 071 pacientů, kteří podstoupili léčbu v předchozí studii s nepegylovaným interferonem alfa-2b nebo nepegylovaným interferonem alfa-2b/ribavirinem, bylo zařazeno do rozsáhlé studie ke stanovení délky trvání setrvalé virologické odpovědi a vyhodnocení významu pokračující virové negativity na klinické parametry. 462 pacientů dokončilo alespoň 5 let dlouhodobého následného sledování a během této studie nastal relaps pouze u 12 dlouhodobě reagujících pacientů z celkového počtu 492.

Odhad časového intervalu dle Kaplan-Meiera činil u pokračující setrvalé odpovědi delší než 5 let u všech pacientů 97 %, s intervalem spolehlivosti 95 % v úrovni [95 %, 99 %].

Důsledkem SVR po léčbě chronické HCV nepegylovaným interferonem alfa-2b (s ribavirinem nebo bez něj) je dlouhodobá eradikace viru, čímž se upraví infekce jater a dojde ke klinickému 'vyléčení' chronické HCV. Není však vyloučen výskyt jaterních příhod u pacientů s cirhózou (včetně karcinomu jater).

Klinické zkoušky u pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C:

Děti a mladiství od 3 do 16 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a měřitelnými hladinami HCV RNA (hodnoceno centrální laboratoří za použití výzkumného RT-PCR stanovení) byli zařazeni do dvou multicentrických klinických studií a dostávali Viraferon 3 MIU/m² třikrát týdně a ribavirin 15 mg/kg/den po dobu jednoho roku, následováno 6 měsíci sledování po léčbě. Do studie bylo zahrnuto celkem 118 pacientů: 57 % bylo mužského pohlaví, 80 % byli běloši, 78 % genotyp 1, 64 % ≤ 12 let. Tato do sledování zahrnutá populace se skládala převážně z dětí s mírnou až středně závažnou hepatitidou C. Četnost trvalých virologických odpovědí byla podobná u dětí jako u dospělých. Vzhledem k nedostatku údajů u dětí se závažnou progresí nemoci a k potenciálu nežádoucích účinků, je nutné pečlivě zvážit poměr prospěchu/rizika kombinace ribavirinu s interferonem alfa-2b u této populace (viz body 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky studie jsou shrnuty v **Tabulce 5**.

Tabulka 5 Virologická odpověď u pediatrických pacientů bez předchozí léčby	
	Viraferon 3 mil.m.j./m² 3x týdně + ribavirin 15 mg/kg/den

Celková odpověď ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Počet (%) pacientů

1. Definována jako HCV - RNA pod hranici detekce s použitím RT-PCR stanovení na konci léčby a během dalšího sledování

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku Viraferon byla studována u zdravých dobrovolníků po podání jednotlivých dávek 5 milionů IU/m² a 10 milionů IU subkutánně, 5 milionů IU/m² intramuskulárně nebo jako 30 minut trvající intravenózní infúze. Průměrné sérové koncentrace interferonu po subkutánní a intramuskulární injekci byly srovnatelné. Maximálních sérových koncentrací se dosahuje za 3 až 12 hodin po nižší z uvedených dávek a za šest až osm hodin po vyšší z uvedených dávek. Eliminační poločas injekčně podaného interferonu činil přibližně dvě až tři, respektive šest až sedm hodin. Pod úroveň detekce poklesly sérové koncentrace za 16, respektive 24 hodin po podání. Při subkutánní i intramuskulární aplikaci se dosahovalo biologické dostupnosti vyšší než 100 %.

Po intravenózní aplikaci se dosahovalo maximálních sérových koncentrací interferonu (135 – 273 IU/ml) na konci infúze, poté byl jejich pokles poněkud rychlejší než po subkutánním nebo intramuskulárním podáním a pod úroveň detekce poklesly za čtyři hodiny po ukončení infúze. Eliminační poločas činil přibližně dvě hodiny.

Koncentrace interferonu v moči nebyly detekovatelné po žádném ze tří způsobů aplikace.

Děti a mladiství: Farmakokinetické vlastnosti přípravku Viraferon a ribavirinu tobolek podávaných ve více dávkách pediatrickým pacientům s chronickou hepatitidou C ve věku 5 až 16 let jsou shrnuty v **Tabulce 6**. Farmakokinetika přípravku Viraferon a ribavirinu (při zohlednění dávky) je podobná u dospělých i dětí nebo mladistvých.

Tabulka 6 Průměrné (% CV) farmakokinetické parametry pro Viraferon a tobolek ribavirin podávané ve více dávkách dětem nebo mladistvým s chronickou hepatitidou C		
Parametr	Ribavirin 15 mg/kg/den jako 2 dílčí dávky (n = 17)	Viraferon 3 mil.m.j./m ² 3x týdně (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Vypočítaná clearance l/h/kg	0,27 (27)	Nehodnoceno

*AUC₁₂ (ng.h/ml) pro ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) pro Viraferon

Stanovení obsahu neutralizačního faktoru interferonu bylo provedeno ve vzorcích séra pacientů, kteří dostávali Viraferon v monitorovaných klinických studiích. Neutralizační faktory interferonu jsou protilátky, které neutralizují antivirovou aktivitu interferonu. Klinická incidence vývoje faktorů neutralizujících interferon u systémově léčených onkologických pacientů činí 2,9 %, u pacientů s chronickou hepatitidou pak 6,2 %. Detekovatelné titry byly téměř ve všech případech nízké a nebyly zpravidla spojeny s poklesem odpovědi ani s jakýmkoli projevem autoimunity. Rovněž u pacientů s hepatitidou byly titry natolik nízké, že nevedly k jakémukoli poklesu terapeutické odpovědi.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ačkoli interferony se považují za druhově specifické, byly prováděny studie toxicity u zvířat. Při aplikaci injekcí lidského rekombinantního interferonu alfa-2b po dobu až tří měsíců nebyly pozorovány žádné známky toxicity u myši, potkanů a králíků. Denní dávky 20 x 10⁶ IU/kg/den opicím makaka jávského (*Macaca fascicularis*) po dobu 3 měsíců nezpůsobily prokazatelnou toxicitu. Toxicita u opic byla zjištěna po dávce 100 x 10⁶ IU/kg/den, podávané po dobu 3 měsíců.

Ve studiích interferonu u primátů byly pozorovány abnormality menstruačního cyklu (viz bod 4.4).

Výsledky studií reprodukce u experimentálních zvířat ukazují, že u potkanů ani králíků nemělo podávání interferonu alfa-2b teratogenní účinky a neovlivňovalo negativně ani průběh březosti, vývoj plodu nebo reprodukční schopnosti potomků léčených potkanů. Bylo zjištěno, že interferon alfa-2b v dávkách 90 a 180 krát vyšších než doporučená intramuskulární nebo subkutánní dávka 2 miliony IU/m² působí abortivně u opic *Macaca mulatta* (makak rhesus). Potrat byl pozorován u všech dávkovacích skupin (7,5 milionů, 15 milionů a 30 milionů IU/kg) a byl statisticky signifikantní ve srovnání s kontrolou u středních a vysokých dávkových skupin (odpovídajících 90 a 180 krát vyšší dávce než doporučená intramuskulární a subkutánní dávka 2 miliony IU/m²). Je však známo, že vysoké dávky jiných forem interferonů alfa a beta vedou u opic makak rhesus k anovulaci a abortům; tyto účinky jsou závislé na velikosti dávky.

Ve studiích mutagenity prováděných s interferonem alfa-2b nebyly žádné nežádoucí účinky zjištěné.

Nebyly provedeny žádné studie sledující u mladých zvířat vliv léčby interferonem alfa-2b na růst, vývoj, sexuální dospívání a chování (viz bod 4.4 a SPC přípravku Rebetol, pokud je přípravek Viraferon podáván v kombinaci s ribavirinem).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bezvodný hydrogenfosforečnan sodný
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát edetanu disodného
Chlorid sodný
Metakresol
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibilita

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním otevření injekční lahvičky: Chemická a fyzikální stabilita po otevření byla prokázána po 28 dní při 2°C – 8°C.
Z mikrobiologického hlediska může být přípravek po otevření uchováván maximálně po dobu 28 dní při 2°C – 8°C. Jiný čas a podmínky uchovávání jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Při transportu může být roztok před vlastním použitím uchováván při teplotě do 25°C po dobu až 7 dnů během své doby použitelnosti. V průběhu tohoto období může být Viraferon kdykoli znovu uložen do chladničky. Pokud není přípravek během uvedeného sedmidenního období použit, nelze jej již znovu do chladničky uložit na nové skladovací období a musí být znehodnocen.

6.5 Druh obalu a velikost balení

3 ml roztoku (odpovídá 18 MIU) v injekční lahvičce (sklo typ I), se zátkou (halobutylová pryž) v zaklapávací pertli (hliník) s bonnetem (polypropylen).
Velikosti balení 1, 2 nebo 12.

nebo

3 ml roztoku (odpovídá 18 MIU) v injekční lahvičce (sklo typ I), se zátkou (halobutylová pryž) v zaklapávací pertli (hliník) s bonnetem (polypropylen)
s 6 injekčními stříkačkami, 6 injekčními jehlami a 12 čistícími tampony.
Velikosti balení 1.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou lékovou formu a sílu.

Injekční roztok Viraferon musí být injikován bezprostředně poté, kdy je sterilní injekční stříkačkou z injekční lahvičky natažena odpovídající dávka.

Podobně jako všechny ostatní léčivé přípravky pro parenterální aplikaci je třeba také přípravek Viraferon před použitím pečlivě vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizí částice nebo zabarvení. Roztok má být čirý a bezbarvý.

Podrobný návod pro subkutánní použití přípravku je uveden v příbalové informaci (viz „Jak si aplikovat injekci přípravku Viraferon“).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/99/128/021
EU/1/99/128/022
EU/1/99/128/023
EU/1/99/128/024

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. března 2000
Datum posledního prodloužení: 23. května 2005

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Viraferon 25 milionů IU/2,5 ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička injekčního roztoku Viraferon, injekční lahvička pro vícedávkové podání, obsahuje 25 milionů IU rekombinantního interferonu alfa-2b produkovaného v *E.coli* rekombinantní DNA technologií, v 2,5 ml roztoku.

Jeden ml roztoku obsahuje 10 milionů IU interferonu alfa-2b.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Roztok je čirý a bezbarvý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Chronická hepatitis B: Léčba dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B, u nichž byly zjištěny sérové markery replikace viru hepatitidy B (přítomnost HBV-DNA a HbeAg), zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) a histologicky prokázaný aktivní zánět jater a/nebo fibróza.

Chronická hepatitis C:

Dospělí pacienti:

Viraferon je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří mají zvýšené hodnoty transamináz bez jaterní dekompenzace a kteří jsou pozitivní na HCV-RNA nebo protilátky anti-HCV v séru (viz bod 4.4).

Nejlepší způsob použití přípravku Viraferon v této indikaci je v kombinaci s ribavirinem.

Děti a mladiství:

Viraferon je určen pro použití v kombinaci s ribavirinem k léčbě chronické hepatitidy C u dětí a mladistvých ve věku 3 let a starších, bez předchozí léčby, jaterní dekompenzace a s pozitivní sérovou hladinou HCV-RNA. Rozhodnutí pro zahájení léčby by se mělo učinit individuálně, případ od případu, přičemž by se měly vzít v úvahu známky progresu choroby, jako je zánět jater a fibróza, stejně jako prognostické faktory pro odpověď na léčbu, HCV genotyp a virová zátěž. Měl by se zvážit očekávaný přínos léčby v porovnání s bezpečnostními riziky pozorovanými u pediatrických pacientů v klinických studiích (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být započata lékařem, který má zkušenosti s postupem léčení nemoci.

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou lékovou formu a sílu.

Pokud se v průběhu léčby přípravkem Viraferon v jakékoli indikaci dostaví nežádoucí účinky, je třeba buď příslušným způsobem upravit dávkování nebo léčbu přechodně přerušit, dokud nežádoucí účinky opět nevymizí. Pokud se i při adekvátní úpravě dávkování, rozvine intolerance nebo choroba

progreduje, je třeba podávání přípravku Viraferon přerušit. Při udržovací léčbě subkutánním podáním si podle uvážení lékaře může pacient aplikovat přípravek sám.

Chronická hepatitis B: Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí 5 – 10 milionů IU, podávaných subkutánně třikrát týdně (obden) po dobu 4 až 6 měsíců.

V případě výskytu hematologických poruch (leukocyty $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocyty $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$) by měla být podávaná dávka snížena o 50 %. Léčbu je nutno přerušit v případě vážné leukopenie ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vážné neutropenie ($< 750/\text{mm}^3$) nebo vážné trombocytopenie ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

U všech pacientů, pokud ani po 3 až 4 měsících léčby (maximální tolerovanou dávkou) nedojde ke zlepšení sérových koncentrací HBV-DNA, podávání přípravku Viraferon přerušte.

Chronická hepatitis C: Viraferon je podáván subkutánně v dávce 3 miliony IU třikrát týdně (obden) dospělým pacientům, buď jako monoterapie, nebo v kombinaci s ribavirinem.

Děti ve věku 3 let nebo starší a mladiství: Interferon alfa-2b 3 mil. IU/m² se podává subkutánně třikrát týdně (obden) v kombinaci s ribavirinem, tobolkami nebo perorálním roztokem, podávaným perorálně denně ve dvou dílčích dávkách s jídlem (ráno a večer).

(Viz SPC ribavirinu, tobolky, pro dávkování tobolek ribavirinu a návod na modifikaci dávky pro kombinovanou terapii. Pediatřičtí pacienti, kteří váží < 47 kg nebo nemohou polykat tobolky, viz SPC ribavirinu, perorální roztok.).

Pacienti s relapsem (dospělí pacienti):

Viraferon se podává v kombinaci s ribavirinem.

Na základě výsledků klinických studií, u kterých jsou k dispozici data po 6 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem po dobu 6 měsíců.

Dosud neléčení pacienti:

Dospělí: Účinnost přípravku Viraferon se zvyšuje, jestliže se podává v kombinaci s ribavirinem. Viraferon by měl být podáván samostatně hlavně v případě intolerance nebo kontraindikace ribavirinu.

Viraferon v kombinaci s ribavirinem:

Na základě výsledků klinických studií, které jsou k dispozici po 12 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem po dobu nejméně 6 měsíců.

V léčbě je třeba pokračovat dalších 6 měsíců (t.j. celkem 12 měsíců léčby) u těch pacientů, kteří vykazují negativní HCV-RNA v 6. měsíci léčby, virový genotyp 1 (stanovený ve vzorku před léčbou) a vysokou virovou zátěž před léčbou.

Při rozšíření léčby na 12 měsíců je nutno vzít v úvahu další negativní prognostické faktory (věk > 40 let, muži, pacienti s přemostující fibrózou).

Pacienti, kteří v průběhu klinických studií nevykazovali po 6 měsících léčby virologickou odpověď (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce), se nestali virologicky reagujícími osobami (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce 6 měsíců po ukončení léčby).

Viraferon samostatně:

Optimální trvání léčby samotným přípravkem Viraferon není ještě definitivně stanoveno, ale doporučuje se léčba o délce 12 až 18 měsíců.

U pacientů léčených samotným přípravkem Viraferon po dobu nejméně 3 až 4 měsíců se doporučuje stanovit stav HCV-RNA. Léčba by měla pokračovat u těch pacientů, kteří mají negativní HCV-RNA.

Děti a mladiství: Účinnost a bezpečnost přípravku Viraferon v kombinaci s ribavirinem nebyla u dětí a mladistvých s dříve neléčenou chronickou hepatitidou C studována.

Genotyp 1: Doporučená délka trvání léčby je jeden rok. Pacienti, u nichž se nedosáhne virologické odpovědi po 12 týdnech léčby, se jen velmi nepravděpodobně stanou trvale odpovídajícími na léčbu (negativní prediktivní hodnota 96 %). Virologická odpověď je definovaná jako absence detekovatelného množství HCV-RNA po 12 týdnech léčby. U těchto pacientů by měla být léčba přerušena.

Genotyp 2/3: Doporučená délka trvání léčby je 24 týdnů.

Virologické odpovědi po 1 roce léčby a 6 měsících dalšího sledování byly 36 % u genotypu 1 a 81 % u genotypů 2/3/4.

Viraferon se aplikuje pomocí skleněné injekční stříkačky pro jednorázové použití nebo injekční stříkačky z umělé hmoty pro jednorázové použití.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.
- Preexistující závažné srdeční onemocnění v anamnéze, např. nekontrolovaná městnavá srdeční nedostatečnost, nedávný infarkt myokardu, vážné arytmiické poruchy.
- Závažné poruchy funkce jater nebo ledvin, včetně těch, jež jsou způsobeny metastázami.
- Epilepsie a/nebo narušená funkce centrálního nervového systému (CNS) (viz bod 4.4).
- Chronická hepatitida s dekompenzovanou jaterní cirhózou.
- Chronická hepatitida u pacientů, léčených v současnosti či v nedávné minulosti imunosupresivou, s výjimkou stavů po ukončení krátkodobého podávání kortikosteroidů.
- Autoimunitní hepatitida; nebo autoimunitní onemocnění v anamnéze; příjemci transplantovaných orgánů léčení imunosupresivou.
- Preexistující onemocnění štítné žlázy, pokud je nelze upravit konvenční léčbou.

Děti a mladiství:

- Existující závažné psychiatrické onemocnění nebo závažné psychiatrické onemocnění v anamnéze, zejména těžké deprese, sebevražedné myšlenky nebo pokusy o sebevraždu.

Kombinovaná terapie s ribavirinem: Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pro všechny pacienty:

Účinky na psychiku a centrální nervový systém (CNS): U některých pacientů byly během léčby přípravkem Viraferon pozorovány závažné účinky na CNS, zejména deprese, sebevražedné myšlenky a pokusy, a to i po ukončení léčby, zejména během následného 6-ti měsíčního období sledování. U dětí a mladistvých léčených přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % oproti 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů se i u dětí a mladistvých vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost). U interferonů alfa byly pozorovány další účinky na CNS, včetně agresivního chování (někdy namířeného proti druhým), zmatenosti a změn duševního stavu. Pacienti by měli být pečlivě sledováni pro případné známky nebo příznaky psychiatrických onemocnění. Pokud se takové příznaky objeví, musí ošetřující lékař brát v úvahu potenciální závažnost těchto nežádoucích účinků a měl by zvážit nutnost jejich adekvátní léčby. Pokud psychiatrické symptomy přetrvávají nebo se zhoršují, nebo jsou zjištěny sebevražedné myšlenky, doporučuje se léčbu s přípravkem Viraferon přerušit a u pacienta pokračovat s odpovídající psychiatrickou léčbou.

Pacienti s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze:

Jestliže se u dospělých pacientů s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze usoudí, že je nezbytná léčba interferonem alfa-2b, měla by být zahájena pouze po zajištění odpovídajících individuálních diagnostických a terapeutických opatření k léčbě psychiatrického stavu. U dětí a mladistvých s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze je užívání interferonu alfa-2b kontraindikováno (viz bod 4.3).

Ojedinelé byly pozorovány akutní hypersenzitivní reakce na interferon alfa-2b (např. urtikarie, angioedém, zúžení průdušek, anafylaxe) při podávání přípravku Viraferon. Pokud se takové reakce objeví, přerušete podávání léku a zahajte vhodnou medikamentózní terapii. Přechodný exantém přerušení léčby nevyžaduje.

Středně závažné až těžké nežádoucí účinky si mohou vyžádat úpravu dávkování, nebo v některých případech ukončení léčby přípravkem Viraferon. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem Viraferon objeví porucha jaterní funkce, je třeba zahájit jeho pečlivé sledování, a pokud se známky a příznaky poškození dále rozvíjejí, je nutno léčbu přerušit.

V průběhu léčby a do dvou dnů po jejím ukončení se může dostavit hypotenze, která může vyžadovat podpurnou léčbu.

V průběhu léčby přípravkem Viraferon je nutné zajistit adekvátní hydrataci pacienta, neboť u některých nemocných se v důsledku deplece tekutin projevuje hypotenze. V některých případech může být nutné i dodat tekutiny.

Protože součástí chřipkového (flu-like) syndromu, jehož výskyt je při léčbě interferonem častý, je často i horečka, je nutno vyloučit ostatní možné příčiny perzistujících febrilních stavů.

Viraferon je nutno se zvýšenou opatrností podávat u oslabených nemocných jako např. s chorobami plic (chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální) nebo s diabetem se sklonem ke ketoacidóze. Zvýšené pozornosti je třeba též u pacientů s poruchami krevní srážlivosti (např. tromboflebitidou nebo plicními emboliemi) nebo s těžkou myelosupresí.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně nemocných léčených přípravkem Viraferon, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, včetně fatálních případů. Etiologie zatím nebyla objasněna. Je však prokázáno, že tyto symptomy se objevují častěji v souvislosti s podáváním čínského přípravku rostlinného původu Shosaikoto, pokud je podáván současně s interferonem alfa (viz bod 4.5). Každý pacient, u něhož se objeví horečka, kašel, dyspnoe nebo jiné respirační příznaky, se musí podrobit rentgenovému vyšetření hrudníku. Pokud se na rentgenovém snímku prokáží plicní infiltráty nebo pokud existují známky zhoršení plicní funkce, musí být pacient pečlivě sledován a léčba interferonem alfa v případě potřeby přerušena. Tyto problémy se při léčbě interferonem alfa vyskytují častěji u pacientů s chronickou hepatitidou C, ale byly popsány také u onkologických pacientů léčených interferonem alfa. Okamžité přerušení podávání interferonu alfa a léčba kortikosteroidy vede obvykle k ústupu plicních nežádoucích účinků.

Vzácně byly hlášeny po terapii interferony alfa nežádoucí účinky týkající se zraku (viz bod 4.8), včetně krvácení do sítnice, skvrn v podobě chomáčků vaty a obstrukce retinální tepny či žíly. Všichni pacienti by měli mít provedeno základní vyšetření zraku. U každého pacienta, který si stěžuje na změny ostrosti vidění nebo zorného pole, nebo uvádí během léčby přípravkem Viraferon jakékoli jiné oftalmologické symptomy, musí být provedeno okamžitě komplexní oční vyšetření. Pravidelná vyšetření zraku během terapie přípravkem Viraferon se doporučují zejména u pacientů s chorobami, které by mohly mít souvislost s poruchami sítnice, jako např. diabetes mellitus nebo hypertenze. Mělo by být zváženo přerušení podávání přípravku Viraferon u těch pacientů, u nichž se nově objeví nebo zhorší poruchy zraku.

U některých pacientů léčených vyššími dávkami, obvykle pak u pacientů ve vyšším věku, byla pozorována významnější otupělost a kóma, včetně případů encefalopatie. Třebaže většinou jde o

účinky reverzibilní, u některých pacientů trvá úprava až tři týdny. Velmi vzácně se při léčbě velmi vysokými dávkami přípravku Viraferon objevily záchvaty.

Pokud je podávání přípravku Viraferon nutné u dospělých pacientů s anamnézou městnavé srdeční nedostatečnosti, infarktu myokardu a/nebo s dříve prodělanými nebo současnými poruchami srdečního rytmu, musí být tito pacienti během léčby pečlivě sledováni. U nemocných s preexistujícími srdečními problémy a/nebo s nádorovými chorobami v pokročilém stadiu je třeba před zahájením léčby a v jejím průběhu provádět elektrokardiografické vyšetření. Srdeční arytmie (především supraventrikulární) obvykle dobře reagují na konvenční léčbu, u některých pacientů si však mohou vyžádat přerušení podávání přípravku Viraferon. Nejsou k dispozici žádné informace u dětí a mladistvých se srdečním onemocněním v anamnéze.

Byla pozorována hypertriglyceridémie a zhoršení hypertriglyceridémie, někdy závažné. Proto se doporučuje monitorovat hladiny lipidů.

Vzhledem ke zprávám, že interferon alfa exacerbuje preexistující psoriázu a sarkoidózu, podávání přípravku Viraferon u pacientů s psoriázou nebo sarkoidózou se doporučuje pouze tehdy, převyšuje-li potenciální prospěch potenciální riziko.

Předběžné údaje ukazují, že léčba interferonem alfa může mít souvislost se zvýšeným počtem odmítnutí ledvinního štěpu. Bylo také hlášeno odmítnutí jaterního štěpu.

V průběhu léčby alfa-interferony byla pozorována tvorba autoprotilátek a rozvoj autoimunitních onemocnění. Zvýšené riziko je u pacientů, kteří jsou k rozvoji autoimunitních onemocnění predisponováni. Pacienti se známkami nebo symptomy srovnatelnými s autoimunitními onemocněními by měli být pečlivě posouzeni a prospěch-riziko pokračování léčby interferonem by mělo být přehodnoceno (viz také bod 4.4 Chronická hepatitis C, Monoterapie (abnormální funkce štítné žlázy) a bod 4.8).

Mezi pacienty s chronickou hepatitidou C léčenými interferonem byly hlášeny případy Vogtova-Koyanagiho-Haradova (VKH) syndromu. Jedná se o granulomatózní zánětlivé onemocnění postihující oči, sluchový aparát, mozkomíšní pleny a kůži. Při podezření na VKH syndrom by se měla antivirová léčba vysadit a zvážit terapie kortikosteroidy (viz bod 4.8).

Léčbu přípravkem Viraferon přerušte u těch pacientů s chronickou hepatitidou, u nichž dojde k prodloužení koagulačních parametrů, neboť to může být známka jaterní dekompenzace.

Chronická hepatitis C:

Kombinovaná léčba s ribavirinem: Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

Všichni sledovaní pacienti s chronickou hepatitidou C podstoupili před zavedením léčby jaterní biopsii, ale v některých případech (tj. pacienti s genotypem 2 a 3) může léčba probíhat bez histologického ověření. Běžné léčebné postupy by se měly konzultovat, zda je jaterní biopsie potřebná před zahájením léčby.

Monoterapie: Ojedinelé se u dospělých pacientů léčených přípravkem Viraferon pro chronickou hepatitidu C projeví poruchy funkce štítné žlázy (hypo- nebo hypertyreoidismus). V klinických studiích s podáváním přípravku Viraferon se tyto poruchy vyvinuly celkem u 2,8 % pacientů. Poruchy bylo možno zvládnout konvenční léčbou. Mechanismus, jímž přípravek Viraferon ovlivňuje funkce štítné žlázy, není znám. Před zahájením léčby chronické hepatitidy C přípravkem Viraferon je třeba zhodnotit hladiny tyreostimulačního hormonu (TSH). Jakékoliv eventuální zjištěné poruchy funkce štítné žlázy je nutno léčit konvenčními prostředky. Podávání přípravku Viraferon lze zahájit, je-li možné touto medikací udržet hladiny TSH v normálním rozmezí. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem Viraferon projeví příznaky svědčící o narušené funkci štítné žlázy, vyšetřete hladiny TSH. V podávání přípravku lze pokračovat pouze tehdy, je-li možné pomocí léčby udržet hladiny TSH v normálním rozmezí. Samotné přerušení léčby přípravkem Viraferon k obnovení narušené funkce štítné žlázy nevede (viz také Děti a mladiství, Monitorování štítné žlázy).

Doplňkové monitorování specifické pro děti a mladistvé

Monitorování štítné žlázy: Přibližně u 12 % dětí léčených přípravkem Viraferon došlo ke zvýšení TSH. U dalších 4 % nastal přechodný pokles pod dolní limit normálu. Před začátkem léčby přípravkem Viraferon musí být zhodnoceny hladiny TSH a jakékoli v této době zjištěné abnormality štítné žlázy musí být léčeny konvenční léčbou. Léčba přípravkem Viraferon může být zahájena, pokud lze hladiny TSH udržovat v normálním rozmezí medikací. Při léčbě interferonem alfa-2b a ribavirinem byla pozorována dysfunkce štítné žlázy. Jestliže jsou zjištěny abnormality štítné žlázy, měl by se u pacienta vyhodnotit stav štítné žlázy a adekvátně klinicky léčit. Pro zjištění dysfunkce štítné žlázy by děti a mladiství pacienti měli být monitorováni každé 3 měsíce (např. TSH).

Růst a vývoj: Během jednoho roku léčby bylo zaznamenáno zpomalení lineárního růstu (průměrný pokles v percentilech o 9 %) a pokles rychlosti přírůstku tělesné hmotnosti (průměrný pokles v percentilech o 13 %). Během 6 měsíců sledování po ukončení léčby došlo většinou k úpravě těchto změn. Nicméně na základě prozatímních výsledků pokračující dlouhodobé studie bylo u 12 (14 %) z 84 dětí zjištěno zpomalení rychlosti růstu v percentilech > 15, z toho u 5 (6 %) dětí bylo zpomalení v percentilech > 30, přestože byly bez léčby více než 1 rok. Kromě toho se v rámci preklinických výsledků studia toxicity u mláďat prokázalo mírné a na dávce závislé zpomalení celkového růstu novorozeneckých potkanů, jimž byl podáván ribavirin (viz bod 5.3). Před zahájením léčby by se tedy měl u malých dětí stanovit podíl rizika a přínosu kombinovaného použití interferonu alfa-2b s ribavirinem. Lékařům se doporučuje monitorovat růst dětí užívajících ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b. Nejsou žádné údaje o dlouhodobých účincích na růst a vývoj a na sexuální dospívání.

HCV/HIV koinfekce: U pacientů současně infikovaných HIV, kteří dostávají souběžně vysoce aktivní anti-retrovirovou léčbu (HAART) může vzrůstat riziko vývoje acidózy z nahromadění kyseliny mléčné. Opatrnosti je třeba v případech přidání přípravku Viraferon a ribavirinu k HAART terapii (viz SPC ribavirinu). U pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku Viraferon s ribavirinem a zidovudinem by mohlo být zvýšeno riziko rozvoje anémie.

U pacientů s pokročilou cirhózou, infikovaných současně HCV a HIV, kteří dostávají HAART terapii, může vzrůstat riziko jaterní dekompenzace a smrti. Přidáním léčby alfa interferony samotnými nebo v kombinaci s ribavirinem se může toto riziko u těchto pacientů zvýšit.

Onemocnění zubů a periodontu: U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku Viraferon s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku Viraferon s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznice ústní dutiny. Pacienti by si měli důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se tato reakce objeví, je vhodné doporučit důkladně si poté vypláchnout ústa.

Laboratorní vyšetření:

Před zahájením systémové léčby přípravkem Viraferon a pravidelně i v jejím průběhu je třeba u všech pacientů provádět standardní hematologická vyšetření a biochemická vyšetření krve (kompletní i diferenciální krevní obraz, počet trombocytů, elektrolyty, jaterní enzymy, sérové bílkoviny, sérový bilirubin a kreatinin).

V průběhu léčby hepatitidy B a C se doporučuje provádět vyšetření v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týdnu a poté každý druhý měsíc během celé léčby. Pokud se hodnoty ALT v průběhu podávání přípravku Viraferon zvýší na dvojnásobek výchozí hodnoty nebo více, lze s léčbou pokračovat pouze tehdy, neobjeví-li se známky a příznaky jaterního selhání. Při zvýšené hladině ALT je nutno provádět jaterní funkční testy: ALT, protrombinový čas, alkalická fosfatáza, albumin a bilirubin je třeba vyšetřovat ve dvoutýdenních intervalech.

Účinky na fertilitu: Interferon může poškodit fertilitu (viz body 4.6 a 5.3).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Narkotika, hypnotika a sedativa musejí být podávána s velkou opatrností, pokud jsou užívána současně s přípravkem Viraferon.

Interakce přípravku Viraferon s dalšími léky nebyly dosud zcela zhodnoceny. Doporučuje se zvýšená opatrnost při podávání přípravku Viraferon současně s jinými potenciálně myelosupresivními látkami.

Interferony mohou ovlivňovat oxidativní metabolické procesy. To je třeba vzít v úvahu v případech, kde je Viraferon podáván zároveň s léky metabolizovanými právě tímto mechanismem, jako jsou xantinové deriváty theofylinu nebo aminofylinu. V průběhu současného podávání přípravku s xantinovými přípravky je nutno monitorovat hladiny theofylinu v séru a v případě potřeby upravit dávkování.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně přípravku Viraferon, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, které byly někdy fatální. Etiologie zatím nebyla objasněna. Tyto symptomy se vyskytovaly častěji, když současně s interferonem alfa byl podáván čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto (viz bod 4.4).

(Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.)

4.6 Těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby účinnou antikoncepci. Viraferon musí být s opatrností podáván mužům ve fertilním věku. U žen léčených lidským leukocytárním interferonem byl hlášen pokles koncentrace estradiolu a progesteronu v séru.

Adekvátní údaje o podávání interferonu alfa-2b těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Viraferon by se měl používat v těhotenství pouze tehdy, jestliže potenciální prospěch ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Není dosud známo, zda je kterákoli ze složek přípravku vylučována do mateřského mléka. Kojení by se mělo před začátkem léčby přerušit, vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům u kojených dětí.

Kombinovaná léčba s ribavirinem: Ribavirin podávaný v průběhu těhotenství působí závažné vrozené vady. Léčba ribavirinem je kontraindikována u těhotných žen. U pacientek nebo u partnerek mužských pacientů, kteří užívají Viraferon v kombinaci s ribavirinem, je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění. Ženy ve fertilním věku i jejich partneři musí během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Mužští pacienti i jejich partnerky musí během léčby a 7 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci (viz SPC ribavirinu).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je třeba upozornit, že v průběhu léčby přípravkem Viraferon se může objevit zvýšená únava, ospalost či zmatenost, a proto je doporučeno vyvarovat se řízení dopravních prostředků nebo obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Pokud je přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si nežádoucí účinky ribavirinu v SPC ribavirinu.

V klinických studiích, prováděných v rozsáhlém spektru indikací a širokém spektru dávek (od 6 MIU/m²/týden u trichocelulární leukémie po 100 MIU/m²/týden u melanomu), patřily k nejčastěji uváděným nežádoucím účinkům horečka, únava, bolesti hlavy a myalgie. Horečka a únava často vymizely během 72 hodin po přerušení nebo vysazení léčby.

V klinických studiích prováděných u pacientů s hepatitidou C byli pacienti léčeni přípravkem Viraferon samotným nebo v kombinaci s ribavirinem po dobu jednoho roku. Všichni pacienti v těchto studiích dostávali 3 MIU přípravku Viraferon třikrát týdně. V **Tabulce 1** je uvedena frekvence, s jakou pacienti hlásili nežádoucí účinky (ve vztahu k léčbě) v klinických studiích u dosud neléčených pacientů, kteří byli léčeni jeden rok. Závažnost byla vesměs mírná nebo středně závažná. Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 1** jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení a z období po uvedení přípravku na trh. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); vzácně ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); velmi vzácně ($< 1/10\,000$); není známo. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky přípravku Viraferon samotného nebo v kombinaci s ribavirinem hlášené v průběhu klinických hodnocení nebo po uvedení přípravku na trh	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a zamoření Velmi časté: Časté: Vzácně:	Faryngitida*, virová infekce* Bronchitida, sinusitida, herpes simplex (rezistence), rinitida Pneumonie [§]
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Leukopenie Trombocytopenie, lymfadenopatie, lymfopenie Aplastická anémie Čistá aplazie červených krvinek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitního systému[§] Velmi vzácně: Není známo:	Sarkoidóza, exacerbace sarkoidózy Systémový lupus erytematodes, vaskulitida, revmatoidní artritida (nová nebo zhoršená), Vogtův-Koyanagiho- Haradův syndrom, akutní reakce přecitlivělosti včetně kopřivky, angioedému, zúžení průdušek, anafylaxe [§]
Endokrinní poruchy Časté: Velmi vzácně:	Hypotyreóza [§] , hypertyreóza [§] Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Anorexie Hypokalcemie, dehydratace, hyperurikemie, žízeň Hyperglykemie, hypertriacylglycerolemie [§] , zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté: Vzácně: Velmi vzácně: Není známo:	Deprese, nespavost, úzkost, emoční labilita*, agitace, nervozita Zmatenost, poruchy spánku, snížení libida Myšlenky na sebevraždu Sebevražda, pokusy o sebevraždu, agresivní chování (někdy namířené vůči jiným), psychózy včetně halucinací Změna mentálního stavu [§]
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Závrať, bolest hlavy, porucha soustředění, suchost v ústech Třes, parestézie, hypestézie, migréna, zrudnutí, spavost, porucha chuti Krvácení do mozku, mozková ischemie, záchvaty křečí, porucha vědomí, encefalopatie, neuropatie, polyneuropatie Mononeuropatie, koma [§]

Poruchy oka Velmi časté: Časté: Vzácně:	Rozmazané vidění Konjunktivitida, porucha vidění, porucha slzné žlázy, bolest oka Krvácení do sítnice [§] , retinopatie (včetně makulárního edému), ucpání retinální tepny nebo žíly [§] , neuritida optiku, edém papily, ztráta zrakové ostrosti nebo výpadky zrakového pole, vátové skvrny [§]
Poruchy ucha a labyrintu Časté: Velmi vzácně:	Závrat', tinnitus Ztráta sluchu, porucha sluchu
Srdeční poruchy Časté: Vzácně: Velmi vzácně: Není známo:	Bušení srdce, tachykardie Kardiomyopatie Infarkt myokardu, srdeční ischemie Arytmie
Cévní poruchy Časté: Velmi vzácně	Hypertenze Periferní ischemie, hypotenze [§]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Dušnost*, kašel* Epistaxe, respirační porucha, nosní kongesce, rýma, suchý kašel Plicní infiltráty [§] , pneumonitida [§]
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Nevolnost/zvracení, bolest břicha, průjem, stomatitida, dyspepsie Ulcerózní stomatitida, bolest v pravém podžebří, glositida, gingivitida, zácpa, řídká stolice Pankreatitida, ischemická kolitida, ulcerózní kolitida, krvácení z dásní Blíže nespecifikovaná periodontální porucha, blíže nespecifikovaná zubní porucha [§]
Poruchy jater a žlučových cest Časté: Velmi vzácně:	Hepatomegalie Hepatotoxicita (včetně fatální)
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Alopecie, svědění*, suchost kůže*, vyrážka*, zvýšené pocení Psoriáza (nová nebo zhoršená) [§] , makulopapulózní vyrážka, erytematózní vyrážka, ekzém, erytém, porucha kůže Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, multiformní erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Myalgie, artralgie, muskuloskeletální bolest Artritida Rabdomyolýza, myositida, křeče v lýtkách, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest Časté: Velmi vzácně:	Časté močení Selhání ledvin, renální insuficience, nefrotický syndrom
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	Amenorea, bolest prsů, dysmenorea, menoragie, porucha menstruace, vaginální potíže
Celkové poruchy a reakce v místě	

aplikace Velmi časté:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu*, únava, mrazení, horečka [§] , chřipkové příznaky [§] , slabost, podrážděnost, bolest na hrudníku, malátnost
Časté: Velmi vzácné:	Bolest v místě vpichu Nekróza v místě vpichu, otok obličeje
Vícenásobná vyšetření Velmi časté:	Pokles tělesné hmotnosti

* Tyto příhody se vyskytovaly často pouze po přípravku Viraferon samotném

§ Viz bod 4.4

Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny též s přípravkem Viraferon samotným.

Výskyt kardiovaskulárních nežádoucích účinků, zejména arytmií, koreloval převážně s již dříve přítomným kardiovaskulárním onemocněním a s předchozí léčbou kardiotoxickými léky (viz bod 4.4). U nemocných bez předchozího manifestního srdečního onemocnění byla vzácně hlášena přechodná reverzibilní kardiomyopatie, která může být po přerušení léčby interferonem alfa reverzibilní (viz bod 4.4).

U alfa interferonů bylo hlášeno široké spektrum autoimunitních a imunitou způsobených poruch, včetně poruch funkce štítné žlázy, systémového lupus erythematoses, revmatoidní artritidy (nové nebo zhoršené), idiopatické a trombotické trombocytopenické purpury, vaskulitidy, neuropatií včetně mononeuropatií (viz také bod 4.4).

Ke klinicky významným abnormálním laboratorním hodnotám, které se objevují nejčastěji při podávání přípravku v dávkách vyšších než 10 milionů IU denně, patří pokles počtu granulocytů a leukocytů, pokles koncentrace hemoglobinu a počtu trombocytů; vzestup alkalické fosfatázy, LDH, sérových koncentrací kreatininu a dusíku močovinový v séru. Vzestup ALT/AST (SGPT/SGOT) v séru byl zaznamenán jako abnormalita u některých pacientů léčených pro jiné poruchy než pro hepatitidu a rovněž u nemocných s chronickou hepatitidou B, u kterých koreloval s clearancí virových DNAP.

Dětsí pacienti

Děti a mladiství – Chronická hepatitis C

V klinické studii provedené u 118 dětí nebo mladistvých ve věku od 3 do 16 let přerušilo 6 % pacientů léčbu pro nežádoucí účinky. Obecně byl profil nežádoucích účinků u limitované pediatrické populace podobný profilu pozorovanému u dospělých, ačkoliv během léčby bylo pozorováno pediatrické specifikum ohledně inhibice růstu, projevující se snížením výšky (průměrné zpomalení rychlosti růstu v percentilech 9 %) a hmotnosti (průměrný pokles v percentilech 13 %) v percentilech (viz bod 4.4). Kromě toho, byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % vs. 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů, se i u dětí a mladistvých vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost) (viz bod 4.4). Navíc se u dětí a mladistvých vyskytly častěji než u dospělých pacientů komplikace v místě vpichu, horečka, anorexie, zvracení a emoční labilita. Modifikace dávky byla požadována u 30 % pacientů, nejčastěji kvůli anémii a neutropenii.

Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 2** jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení u dětí. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky hlášené velmi často a často v klinických hodnoceních u dětí
Velmi časté ($\geq 1/10$) - Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a zamoření Velmi časté: Časté:	Virová infekce, faryngitida Mykotická infekce, bakteriální infekce, plicní infekce, zánět středního ucha, zubní absces, herpes simplex, infekce močových cest, vaginitida, gastroenteritida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nespecifikované)
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté:	Anémie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopatie
Endokrinní poruchy Velmi časté: Časté:	Hypotyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilismus
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté:	Anorexie Hypertriacylglycerolemie [§] , hyperurikemie, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté:	Deprese, emoční labilita, nespavost Sebevražedné myšlenky, agresivní reakce, zmatenost, porucha chování, agitace, náměšičnost, úzkost, nervozita, porucha spánku, abnormální sny, apatie
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté:	Bolest hlavy, závrať Hyperkinezie, třes, dysfonie, parestezie, hypestezie, hyperestezie, porucha soustředění, somnolence
Poruchy oka Časté:	Konjunktivitida, bolest oka, abnormální vidění, porucha slzné žlázy
Cévní poruchy Časté:	Raynaudův fenomén, zrudnutí, bledost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté:	Dušnost, zrychlené dýchání, epistaxe, kašel, nosní kongesce, podráždění nosu, rýma, kýchání
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté:	Průjem, zvracení, nevolnost, bolest břicha Ulcerace v ústech, ulcerózní stomatitida, stomatitida, bolest v pravém podžebří, dyspepsie, glositida, gastroezofageální reflux, rektální porucha, gastrointestinální porucha, zácpa, řídká stolice, bolest zubu, zubní potíže
Poruchy jater a žlučových cest Časté:	Abnormální funkce jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté:	Alopecie, vyrážka Fotosenzitivní reakce, makulopapulární exantém, ekzém, akné, porucha kůže, porucha nehtu, odbarvení kůže, svědění, suchost kůže, erytém, modřina, zvýšené pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté:	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest
Poruchy ledvin a močových cest Časté:	Enuréza, porucha močení, inkontinence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu	

Časté:	<u>Ženské pohlaví:</u> amenorea, menorrhagie, porucha menstruace, vaginální porucha <u>Mužské pohlaví:</u> bolest varlat
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Velmi časté:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu, únava, mrazení, horečka [§] , příznaky podobné chřipce [§] , malátnost, podrážděnost
Časté:	Bolest na hrudníku, slabost, otok, bolest v místě vpichu
Vícenásobná vyšetření Velmi časté:	Snížení rychlosti růstu (nižší tělesná výška a/nebo hmotnost v daném věku) [§]
Poranění a otravy Časté:	Lacerace kůže

[§] Viz bod 4.4

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování, který by vedl k akutním klinickým projevům. Nicméně, stejně jako u kterékoli jiné farmakologicky aktivní látky, je indikována symptomatická léčba s častým monitorováním vitálních funkcí a pečlivým sledováním pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, cytokiny a imunomodulátory, interferony, interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Viraferon je sterilní, stabilní forma vysoce čištěného interferonu alfa-2b, vyráběného technologií rekombinantní DNA. Rekombinantní interferon alfa-2b je ve vodě rozpustná bílkovina s molekulovou hmotností přibližně 19 300 daltonů. Získává se z klonu bakterie E. coli, do něhož je zaveden genetickým inženýrstvím vyprodukovaný plasmidový hybrid obsahující gen interferonu alfa-2b z lidských leukocytů.

Aktivita přípravku Viraferon se vyjadřuje v IU, přičemž 1 mg rekombinantního interferonu alfa-2b odpovídá $2,6 \times 10^8$ IU. Hodnota mezinárodní jednotky je odvozena ze srovnání aktivity rekombinantního interferonu alfa-2b a aktivity mezinárodního referenčního lidského leukocytárního interferonu, schváleného Světovou zdravotnickou organizací.

Interferony tvoří rodinu proteinů o malé molekule, s molekulovou hmotností v rozmezí 15 000 - 21 000 daltonů. K jejich produkci a sekreci v buňkách dochází v reakci na virové infekce či působení různých syntetických i biologických induktorů. Dosud byly identifikovány tři hlavní třídy interferonů: alfa, beta a gama. Ani tyto tři hlavní třídy však nejsou vnitřně homogenní a zahrnují několik různých molekulárních typů interferonu. Dosud bylo identifikováno více než 14 geneticky odlišných lidských interferonů alfa. Přípravek Viraferon je v této klasifikaci označován jako rekombinantní interferon alfa-2b.

Interferony působí na buňky prostřednictvím své vazby na specifické membránové receptory na buněčném povrchu. Lidské interferonové receptory, izolované z lidských lymfoblastů (Daudi), jsou vysoce asymetrické proteiny. Vyznačují se selektivitou vůči lidským, avšak nikoli vůči myším interferonům, což svědčí pro jejich druhovou specifitu. Studie prováděné s ostatními interferony tuto druhovou specifitu potvrdily. Nicméně některé druhy opic, např. Macaca rhesus, se ukázaly vůči farmakodynamické stimulaci při expozici lidským interferonům typu I jako citlivé.

Z výsledků řady dosud provedených studií vyplývá, že po vazbě na příslušné membránové receptory zahajuje interferon složitou sekvenci intracelulárních dějů, k nimž patří i indukce specifických enzymů. Předpokládá se, že tento proces minimálně zčásti zodpovídá za nejrůznější buněčné reakce na interferon, a to včetně inhibice replikace viru ve virem infikovaných buňkách, suprese buněčné proliferace, jakož i takových imunomodulačních aktivit, jako je zvýšení fagocytární aktivity makrofágů a zvýšení specifických cytotoxických účinků lymfocytů vůči cílovým buňkám. Předpokládá se, že na pozitivních terapeutických účincích interferonu se podílí minimálně část, nebo spíše celý komplex těchto aktivit.

Rekombinantní interferon alfa-2b prokázal ve studiích na zvířecích i lidských buněčných kulturách, jakož i u lidských nádorových xenotransplantátů přenesených na zvířata, antiproliferativní působení. *In vitro* byla prokázána jeho významná imunomodulační aktivita.

Rekombinantní interferon alfa-2b má dále schopnost inhibovat replikaci virů *in vitro* i *in vivo*. I když přesný mechanismus protivirového působení rekombinantního interferonu alfa-2b zůstává zatím neznámý, je zřejmé, že ovlivňuje metabolismus hostitelské buňky. Tento účinek inhibuje replikaci viru, a pokud přece jen k replikaci dojde, znemožňuje nově vytvořeným virionům opustit buňku.

Chronická hepatitis B:

Současné klinické zkušenosti u pacientů, kteří byli léčeni interferonem alfa-2b 4 až 6 měsíců ukazují, že léčba může způsobit clearanci sérových HBV-DNA. Bylo pozorováno zlepšení histologického nálezu jater. U dospělých pacientů se ztrátou HBeAg a HBV-DNA se významně snížila nemocnost a mortalita.

Interferon alfa-2b (6 MIU/m² třikrát týdně po 6 měsících) byl podáván dětem s chronickou aktivní hepatitidou B. Vzhledem k metodické chybě nebylo možné prokázat účinnost. Navíc u dětí léčených interferonem alfa-2b byla zjištěna snížená rychlost růstu a u některých případů byla pozorována deprese.

Chronická hepatitis C:

U dospělých pacientů, kteří dostávají interferon v kombinaci s ribavirinem, je dosažená četnost setrvalé odpovědi 47 %. Lepší účinnost byla prokázána u kombinace pegylovaného interferonu s ribavirinem (četnost setrvalé odpovědi 61 % dosažená ve studii prováděné u dosud neléčených pacientů s dávkou ribavirinu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Dospělí pacienti: Viraferon samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem byl studován ve 4 randomizovaných klinických studiích fáze III, které zahrnovaly 2 552 pacientů s chronickou hepatitidou C, dosud neléčených interferonem. Ve studiích byla srovnána účinnost přípravku Viraferon samotného, nebo v kombinaci s ribavirinem. Účinnost byla definována jako udržení virologické odpovědi po dobu 6-ti měsíců po ukončení léčby. Pacienti vhodní pro zařazení do těchto studií měli chronickou hepatitidu C, potvrzenou pozitivním stanovením HCV-RNA reakce polymerázového řetězce (PCR) (> 100 kopií/ml) a biopsií jater, odpovídající histologické diagnóze chronické hepatitidy, bez přítomnosti dalších příčin chronické hepatitidy, a abnormální ALT v séru.

Viraferon byl podáván v dávce 3 MIU třikrát týdně jako monoterapie nebo v kombinaci s ribavirinem. Většina pacientů v těchto klinických studiích byla léčena po dobu jednoho roku. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 6 měsíců po ukončení léčby pro stanovení setrvalé virologické odpovědi. Poměry setrvalých virologických odpovědí u skupin léčených přípravkem Viraferon samotným nebo v kombinaci s ribavirinem (ze dvou studií) jsou uvedeny v **Tabulce 3**.

Podáváním přípravku Viraferon v kombinaci s ribavirinem u dosud neléčených pacientů s chronickou hepatitidou C vzrostla účinnost přípravku Viraferon nejméně dvakrát. HCV genotyp a bazální hladina virové zátěže jsou prognostické faktory, o nichž je známo, že ovlivňují stupeň odpovědi. Zvýšená četnost odpovědi při kombinaci přípravku Viraferon + ribavirin ve srovnání s přípravkem Viraferon samotným, se udržovala u všech podskupin. Relativní prospěch kombinované terapie přípravkem Viraferon + ribavirin je zvláště signifikantní u těžce léčitelných podskupin pacientů (genotyp 1 a vysoká virová zátěž) (**Tabulka 3**).

Četnost odpovědí v těchto skupinách vzrůstala s ochotou dodržovat léčbu. Nehledě na genotyp, ti pacienti, kteří dostávali přípravek Viraferon v kombinaci s ribavirinem a dodržovali ≥ 80 % svoji léčbu, měli vyšší setrvalou odpověď 6 měsíců po roční léčbě než ti pacienti, kteří dodržovali < 80 % svoji léčbu (56 % vs. 32 % ve studii C/I 98-580).

Přípavek již není registrován

Tabulka 3 Četnost trvalé virologické odpovědi s přípravkem Viraferon + ribavirin (jeden rok léčby) podle genotypů a virové zátěže			
HCV genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Všechny genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miliony kopií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miliony kopií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU třikrát týdně)

I/R Viraferon (3 MIU třikrát týdně) + ribavirin (1 000/1 200 mg/den)

Pacienti s koinfekcí HCV/HIV

Byly provedeny dvě studie u pacientů současně infikovaných HIV a HCV. V obou studiích měli pacienti, kteří dostávali Viraferon plus ribavirin, celkově nižší pravděpodobnost odpovědi na léčbu než pacienti, kteří dostávali pegylovaný interferon alfa-2b s ribavirinem. Odpověď na léčbu v obou těchto studiích je uvedena v **Tabulce 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) byla randomizovaná, multicentrická studie, do které bylo zařazeno 412 dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří dosud nebyli léčeni a kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupiny, ve které buď užívali pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/týden) plus ribavirin (800 mg/den), nebo Viraferon (3 MIU 3krát týdně) plus ribavirin (800 mg/den) po dobu 48 týdnů s následnou fází sledování po dobu 6 měsíců. Studie 2 (P02080) byla randomizovaná studie prováděná na jednom centru a bylo do ní zařazeno 95 dosud neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupiny, ve které užívali buď pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 µg/týden podle tělesné hmotnosti) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti), nebo Viraferon (3 MIU třikrát týdně) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti). Délka léčby byla 48 týdnů s fází sledování trvající 6 měsíců kromě infikovaných pacientů s genotypy 2 nebo 3 a virovou zátěží < 800 000 IU/ml (Amplicor), kteří byli léčeni po dobu 24 týdnů s 6měsíční fází sledování.

Tabulka 4 Trvalá virologická odpověď podle genotypu po léčbě přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem versus pegylovaným interferonem alfa-2b v kombinaci s ribavirinem u pacientů se současnou infekcí HCV/HIV.						
Studie 1¹				Studie 2²		
	pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ týden) + ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirin (800 mg)	p hodnota ^a	pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 ^c µg/týd en) + ribavirin (800- 1 200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirin (800- 1 200 mg) ^d	p hodnota ^b

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

MIU = miliónů mezinárodních jednotek; TIW = třikrát týdně.

a: p hodnota podle Cochran-Mantelova Haenszelova Chí kvadrát testu.

b: p hodnota podle chí kvadrát testu.

c: subjekty s tělesnou hmotností < 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 100 µg/týden a subjekty s tělesnou hmotností ≥ 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 150 µg/týden.

d: dávkování ribavirinu bylo 800 mg u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg, 1 000 mg u pacientů s tělesnou hmotností 60 - 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsem: Celkem 345 pacientů s relapsem po interferonu alfa bylo léčeno ve dvou klinických studiích s přípravkem Viraferon samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem. Přidání ribavirinu k přípravku Viraferon zvýšilo u těchto pacientů účinnost přípravku Viraferon používaného samostatně při léčbě hepatitidy C až 10 krát (48,5 % vs. 4,7 %). Toto zvýšení účinnosti zahrnovalo pokles sérového HCV (< 100 kopií/ml dle PCR), zlepšení zánětu jater a normalizace ALT a bylo setrvalé při vyšetření 6 měsíců po ukončení léčby.

Údaje o dlouhodobé účinnosti

1 071 pacientů, kteří podstoupili léčbu v předchozí studii s nepegylovaným interferonem alfa-2b nebo nepegylovaným interferonem alfa-2b/ribavirinem, bylo zařazeno do rozsáhlé studie ke stanovení délky trvání setrvalé virologické odpovědi a vyhodnocení významu pokračující virové negativity na klinické parametry. 462 pacientů dokončilo alespoň 5 let dlouhodobého následného sledování a během této studie nastal relaps pouze u 12 dlouhodobě reagujících pacientů z celkového počtu 492.

Odhad časového intervalu dle Kaplan-Meiera činil u pokračující setrvalé odpovědi delší než 5 let u všech pacientů 97 %, s intervalem spolehlivosti 95 % v úrovni [95 %, 99 %].

Důsledkem SVR po léčbě chronické HCV nepegylovaným interferonem alfa-2b (s ribavirinem nebo bez něj) je dlouhodobá eradikace viru, čímž se upraví infekce jater a dojde ke klinickému 'vyléčení' chronické HCV. Není však vyloučen výskyt jatrních příhod u pacientů s cirhózou (včetně karcinomu jater).

Klinické zkoušky u pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C:

Děti a mladiství od 3 do 16 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a měřitelnými hladinami HCV RNA (hodnoceno centrální laboratoří za použití výzkumného RT-PCR stanovení) byli zařazeni do dvou multicentrických klinických studií a dostávali Viraferon 3 MIU/m² třikrát týdně a ribavirin 15 mg/kg/den po dobu jednoho roku, následováno 6 měsíci sledování po léčbě. Do studie bylo zahrnuto celkem 118 pacientů: 57 % bylo mužského pohlaví, 80 % byli běloši, 78 % genotyp 1, 64 % ≤ 12 let. Tato do sledování zahrnutá populace se skládala převážně z dětí s mírnou až středně závažnou hepatitidou C. Četnost trvalých virologických odpovědí byla podobná u dětí jako u dospělých. Vzhledem k nedostatku údajů u dětí se závažnou progresí nemoci a k potenciálu nežádoucích účinků, je nutné pečlivě zvážit poměr prospěchu/rizika kombinace ribavirinu s interferonem alfa-2b u této populace (viz body 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky studie jsou shrnuty v **Tabulce 5**.

Tabulka 5 Virologická odpověď u pediatrických pacientů bez předchozí léčby	
	Viraferon 3 mil.m.j./m² 3x týdně + ribavirin 15 mg/kg/den

Celková odpověď ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Počet (%) pacientů

1. Definována jako HCV - RNA pod hranici detekce s použitím RT-PCR stanovení na konci léčby a během dalšího sledování

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku Viraferon byla studována u zdravých dobrovolníků po podání jednotlivých dávek 5 milionů IU/m² a 10 milionů IU subkutánně, 5 milionů IU/m² intramuskulárně nebo jako 30 minut trvající intravenózní infúze. Průměrné sérové koncentrace interferonu po subkutánní a intramuskulární injekci byly srovnatelné. Maximálních sérových koncentrací se dosahuje za 3 až 12 hodin po nižší z uvedených dávek a za šest až osm hodin po vyšší z uvedených dávek. Eliminační poločas injekčně podaného interferonu činil přibližně dvě až tři, respektive šest až sedm hodin. Pod úroveň detekce poklesly sérové koncentrace za 16, respektive 24 hodin po podání. Při subkutánní i intramuskulární aplikaci se dosahovalo biologické dostupnosti vyšší než 100 %.

Po intravenózní aplikaci se dosahovalo maximálních sérových koncentrací interferonu (135 – 273 IU/ml) na konci infúze, poté byl jejich pokles poněkud rychlejší než po subkutánním nebo intramuskulárním podáním a pod úroveň detekce poklesly za čtyři hodiny po ukončení infúze. Eliminační poločas činil přibližně dvě hodiny.

Koncentrace interferonu v moči nebyly detekovatelné po žádném ze tří způsobů aplikace.

Děti a mladiství: Farmakokinetické vlastnosti přípravku Viraferon a ribavirinu tobolek podávaných ve více dávkách pediatrickým pacientům s chronickou hepatitidou C ve věku 5 až 16 let jsou shrnuty v **Tabulce 6**. Farmakokinetika přípravku Viraferon a ribavirinu (při zohlednění dávky) je podobná u dospělých i dětí nebo mladistvých.

Tabulka 6 Průměrné (% CV) farmakokinetické parametry pro Viraferon a tobolek ribavirin podávané ve více dávkách dětem nebo mladistvým s chronickou hepatitidou C		
Parametr	Ribavirin 15 mg/kg/den jako 2 dílčí dávky (n = 17)	Viraferon 3 mil.m.j./m ² 3x týdně (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Vypočítaná clearance l/h/kg	0,27 (27)	Nehodnoceno

*AUC₁₂ (ng.h/ml) pro ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) pro Viraferon

Stanovení obsahu neutralizačního faktoru interferonu bylo provedeno ve vzorcích séra pacientů, kteří dostávali Viraferon v monitorovaných klinických studiích. Neutralizační faktory interferonu jsou protilátky, které neutralizují antivirovou aktivitu interferonu. Klinická incidence vývoje faktorů neutralizujících interferon u systémově léčených onkologických pacientů činí 2,9 %, u pacientů s chronickou hepatitidou pak 6,2 %. Detekovatelné titry byly téměř ve všech případech nízké a nebyly zpravidla spojeny s poklesem odpovědi ani s jakýmkoli projevem autoimunity. Rovněž u pacientů s hepatitidou byly titry natolik nízké, že nevedly k jakémukoli poklesu terapeutické odpovědi.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ačkoli interferony se považují za druhově specifické, byly prováděny studie toxicity u zvířat. Při aplikaci injekcí lidského rekombinantního interferonu alfa-2b po dobu až tří měsíců nebyly pozorovány žádné známky toxicity u myši, potkanů a králíků. Denní dávky 20 x 10⁶ IU/kg/den opicím makaka jávského (*Macaca fascicularis*) po dobu 3 měsíců nezpůsobily prokazatelnou toxicitu. Toxicita u opic byla zjištěna po dávce 100 x 10⁶ IU/kg/den, podávané po dobu 3 měsíců.

Ve studiích interferonu u primátů byly pozorovány abnormality menstruačního cyklu (viz bod 4.4).

Výsledky studií reprodukce u experimentálních zvířat ukazují, že u potkanů ani králíků nemělo podávání interferonu alfa-2b teratogenní účinky a neovlivňovalo negativně ani průběh březosti, vývoj plodu nebo reprodukční schopnosti potomků léčených potkanů. Bylo zjištěno, že interferon alfa-2b v dávkách 90 a 180 krát vyšších než doporučená intramuskulární nebo subkutánní dávka 2 miliony IU/m² působí abortivně u opic *Macaca mulatta* (makak rhesus). Potrat byl pozorován u všech dávkovacích skupin (7,5 milionů, 15 milionů a 30 milionů IU/kg) a byl statisticky signifikantní ve srovnání s kontrolou u středních a vysokých dávkových skupin (odpovídajících 90 a 180 krát vyšší dávce než doporučená intramuskulární a subkutánní dávka 2 miliony IU/m²). Je však známo, že vysoké dávky jiných forem interferonů alfa a beta vedou u opic makak rhesus k anovulaci a abortům; tyto účinky jsou závislé na velikosti dávky.

Ve studiích mutagenity prováděných s interferonem alfa-2b nebyly žádné nežádoucí účinky zjištěné.

Nebyly provedeny žádné studie sledující u mladých zvířat vliv léčby interferonem alfa-2b na růst, vývoj, sexuální dospívání a chování (viz bod 4.4 a SPC přípravku Rebetol, pokud je přípravek Viraferon podáván v kombinaci s ribavirinem).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bezvodný hydrogenfosforečnan sodný
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát edetanu disodného
Chlorid sodný
Metakresol
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibilita

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním otevření lahvičky: Chemická a fyzikální stabilita po otevření byla prokázána pro 28 dní při 2°C – 8°C.

Z mikrobiologického hlediska může být přípravek po otevření uchováván maximálně po dobu 28 dní při 2°C – 8°C. Jiný čas a podmínky uchovávání jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Při transportu může být roztok před vlastním použitím uchováván při teplotě do 25°C po dobu až 7 dnů během své doby použitelnosti. V průběhu tohoto období může být Viraferon kdykoli znovu uložen do chladničky. Pokud není přípravek během uvedeného sedmidenního období použit, nelze jej již znovu do chladničky uložit na nové skladovací období a musí být znehodnocen.

6.5 Druh obalu a velikost balení

2,5 ml roztoku (odpovídá 25 MIU) v injekční lahvičce (sklo typ I), se zátkou (halobutylová pryž) v zaklapávací pertli (hliník) s bonnetem (polypropylen).
Velikosti balení 1, 2 nebo 12.

nebo

2,5 ml roztoku (odpovídá 25 MIU) v injekční lahvičce (sklo typ I), se zátkou (halobutylová pryž) v zaklapávací pertli (hliník) s bonnetem (polypropylen)
s 6 injekčními stříkačkami, 6 injekčními jehlami a 12 čistícími tampony.
Velikosti balení 1.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou lékovou formu a sílu.

Viraferon musí být injikován bezprostředně poté, kdy je sterilní injekční stříkačkou z injekční lahvičky natažena odpovídající dávka.

Podobně jako všechny ostatní léčivé přípravky pro parenterální aplikaci je třeba také přípravek Viraferon před použitím pečlivě vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice nebo zabarvení. Roztok má být čirý a bezbarvý.

Podrobný návod pro subkutánní použití přípravku je uveden v příbalové informaci (viz „Jak si aplikovat injekci přípravku Viraferon“).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/99/128/025
EU/1/99/128/026
EU/1/99/128/027
EU/1/99/128/028

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. března 2000
Datum posledního prodloužení: 23. května 2005

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Viraferon 18 milionů IU injekční roztok, vícedávkové pero

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna zásobní vložka obsahuje 18 milionů IU rekombinantního interferonu alfa-2b produkovaného v *E.coli* rekombinantní DNA technologií, v 1,2 ml.

Jeden ml obsahuje 15 milionů IU interferonu alfa-2b.

Pero je navrženo tak, aby dodalo obsah 18 milionů IU v dávkách odstupňovaných od 1,5 až do 6 milionů IU. Pero dodá maximálně 12 dávek po 1,5 milionu IU po dobu nepřesahující 4 týdny.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Roztok je čirý a bezbarvý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Chronická hepatitis B: Léčba dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B, u nichž byly zjištěny sérové markery replikace viru hepatitidy B (přítomnost HBV-DNA a HbeAg), zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) a histologicky prokázaný aktivní zánět jater a/nebo fibróza.

Chronická hepatitis C:

Dospělí pacienti:

Viraferon je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří mají zvýšené hodnoty transamináz bez jaterní dekompenzace a kteří jsou pozitivní na HCV-RNA nebo protilátky anti-HCV v séru (viz bod 4.4).

Nejlepší způsob použití přípravku Viraferon v této indikaci je v kombinaci s ribavirinem.

Děti a mladiství:

Viraferon je určen pro použití v kombinaci s ribavirinem k léčbě chronické hepatitidy C u dětí a mladistvých ve věku 3 let a starších, bez předchozí léčby, jaterní dekompenzace a s pozitivní sérovou hladinou HCV-RNA. Rozhodnutí pro zahájení léčby by se mělo učinit individuálně, případ od případu, přičemž by se měly vzít v úvahu známky progresu choroby, jako je zánět jater a fibróza, stejně jako prognostické faktory pro odpověď na léčbu, HCV genotyp a virová zátěž. Měl by se zvážit očekávaný přínos léčby v porovnání s bezpečnostními riziky pozorovanými u pediatrických pacientů v klinických studiích (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být započata lékařem, který má zkušenosti s postupem léčení nemoci.

Vícedávková balení musí být používána pouze jedním pacientem.

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou lékovou formu a sílu.

Pokud se v průběhu léčby přípravkem Viraferon v jakékoli indikaci dostaví nežádoucí účinky, je třeba buď příslušným způsobem upravit dávkování nebo léčbu přechodně přerušit, dokud nežádoucí účinky opět nevymizí. Pokud se i při adekvátní úpravě dávkování rozvine intolerance nebo choroba progreduje, je třeba podávání přípravku Viraferon přerušit. Při udržovací léčbě subkutánním podáním si podle uvážení lékaře může pacient aplikovat přípravek sám.

Chronická hepatitis B: Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí 5 – 10 milionů IU, podávaných subkutánně třikrát týdně (obden) po dobu 4 až 6 měsíců.

V případě výskytu hematologických poruch (leukocyty $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocyty $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$) by měla být podávaná dávka snížena o 50 %. Léčbu je nutno přerušit v případě vážné leukopenie ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vážné neutropenie ($< 750/\text{mm}^3$) nebo vážné trombocytopenie ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

U všech pacientů, pokud ani po 3 až 4 měsících léčby (maximální tolerovanou dávkou) nedojde ke zlepšení sérových koncentrací HBV-DNA, podávání přípravku Viraferon přerušte.

Chronická hepatitis C: Viraferon je podáván subkutánně v dávce 3 miliony IU třikrát týdně (obden) dospělým pacientům, buď jako monoterapie, nebo v kombinaci s ribavirinem

Děti ve věku 3 let nebo starší a mladiství: Interferon alfa-2b 3 mil. IU/m² se podává subkutánně třikrát týdně (obden) v kombinaci s ribavirinem, tobolkami nebo perorálním roztokem, podávaným perorálně denně ve dvou dílčích dávkách s jídlem (ráno a večer).

(Viz SPC ribavirinu, tobolky, pro dávkování tobolek ribavirinu a návod na modifikaci dávky pro kombinovanou terapii. Pediatřičtí pacienti, kteří váží < 47 kg nebo nemohou polykat tobolky, viz SPC ribavirinu, perorální roztok.).

Pacienti s relapsem (dospělí pacienti):

Viraferon se podává v kombinaci s ribavirinem.

Na základě výsledků klinických studií, u kterých jsou k dispozici data po 6 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem po dobu 6 měsíců.

Dosud neléčení pacienti:

Dospělí: Účinnost přípravku Viraferon se zvyšuje, jestliže se podává v kombinaci s ribavirinem. Viraferon by měl být podáván samostatně hlavně v případě intolerance nebo kontraindikace ribavirinu.

Viraferon v kombinaci s ribavirinem:

Na základě výsledků klinických studií, které jsou k dispozici po 12 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem po dobu nejméně 6 měsíců.

V léčbě je třeba pokračovat dalších 6 měsíců (t.j. celkem 12 měsíců léčby) u těch pacientů, kteří vykazují negativní HCV-RNA v 6. měsíci léčby, virový genotyp 1 (stanovený ve vzorku před léčbou) a vysokou virovou zátěž před léčbou.

Při rozšíření léčby na 12 měsíců je nutno vzít v úvahu další negativní prognostické faktory (věk > 40 let, muži, pacienti s přemostující fibrózou).

Pacienti, kteří v průběhu klinických studií nevykazovali po 6 měsících léčby virologickou odpověď (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce), se nestali virologicky reagujícími osobami (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce 6 měsíců po ukončení léčby).

Viraferon samostatně:

Optimální trvání léčby samotným přípravkem Viraferon není ještě definitivně stanoveno, ale doporučuje se léčba o délce 12 až 18 měsíců.

U pacientů léčených samotným přípravkem Viraferon po dobu nejméně 3 až 4 měsíců se doporučuje stanovit stav HCV-RNA. Léčba by měla pokračovat u těch pacientů, kteří mají negativní HCV-RNA.

Děti a mladiství: Účinnost a bezpečnost přípravku Viraferon v kombinaci s ribavirinem nebyla u dětí a mladistvých s dříve neléčenou chronickou hepatitidou C studována.

Genotyp 1: Doporučená délka trvání léčby je jeden rok. Pacienti, u nichž se nedosáhne virologické odpovědi po 12 týdnech léčby, se jen velmi nepravděpodobně stanou trvale odpovídajícími na léčbu (negativní prediktivní hodnota 96 %). Virologická odpověď je definovaná jako absence detekovatelného množství HCV-RNA po 12 týdnech léčby. U těchto pacientů by měla být léčba přerušena.

Genotyp 2/3: Doporučená délka trvání léčby je 24 týdnů.

Virologické odpovědi po 1 roce léčby a 6 měsících dalšího sledování byly 36 % u genotypu 1 a 81 % u genotypů 2/3/4.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.
- Preexistující závažné srdeční onemocnění v anamnéze, např. nekontrolovaná městnavá srdeční nedostatečnost, nedávný infarkt myokardu, vážné arytmiické poruchy.
- Závažné poruchy funkce jater nebo ledvin, včetně těch, jež jsou způsobeny metastázami.
- Epilepsie a/nebo narušená funkce centrálního nervového systému (CNS) (viz bod 4.4).
- Chronická hepatitida s dekompenzovanou jaterní cirhózou.
- Chronická hepatitida u pacientů, léčených v současnosti či v nedávné minulosti imunosupresivou, s výjimkou stavů po ukončení krátkodobého podávání kortikosteroidů.
- Autoimunitní hepatitida; nebo autoimunitní onemocnění v anamnéze; příjemci transplantovaných orgánů léčení imunosupresivou.
- Preexistující onemocnění štítné žlázy, pokud je nelze upravit konvenční léčbou.

Děti a mladiství:

- Existující závažné psychiatrické onemocnění nebo závažné psychiatrické onemocnění v anamnéze, zejména těžké deprese, sebevražedné myšlenky nebo pokusy o sebevraždu.

Kombinovaná terapie s ribavirinem: Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pro všechny pacienty:

Účinky na psychiku a centrální nervový systém (CNS): U některých pacientů byly během léčby přípravkem Viraferon pozorovány závažné účinky na CNS, zejména deprese, sebevražedné myšlenky a pokusy, a to i po ukončení léčby, zejména během následného 6-ti měsíčního období sledování. U dětí a mladistvých léčených přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % oproti 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů se i u dětí a mladistvých vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost). U interferonů alfa byly pozorovány další účinky na CNS, včetně agresivního chování (někdy namířeného proti druhým), zmatenosti a změn duševního stavu. Pacienti by měli být pečlivě sledováni pro případné známky nebo příznaky psychiatrických onemocnění. Pokud se takové příznaky objeví, musí ošetřující lékař brát v úvahu potenciální závažnost těchto nežádoucích účinků a měl by zvážit nutnost jejich adekvátní léčby. Pokud psychiatrické symptomy přetrvávají nebo se zhoršují, nebo jsou zjištěny sebevražedné myšlenky, doporučuje se léčbu s přípravkem Viraferon přerušit a u pacienta pokračovat s odpovídající psychiatrickou léčbou.

Pacienti s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze:

Jestliže se u dospělých pacientů s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze usoudí, že je nezbytná léčba interferonem alfa-2b, měla by být zahájena pouze po zajištění odpovídajících individuálních diagnostických a terapeutických opatření k léčbě psychiatrického stavu. U dětí a mladistvých s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze je užívání interferonu alfa-2b kontraindikováno (viz bod 4.3).

Ojedinelé byly pozorovány akutní hypersenzitivní reakce na interferon alfa-2b (např. urtikarie, angioedém, zúžení průdušek, anafylaxe) při podávání přípravku Viraferon. Pokud se takové reakce objeví, přerušete podávání léku a zahajte vhodnou medikamentózní terapii. Přechodný exantém přerušení léčby nevyžaduje.

Středně závažné až těžké nežádoucí účinky si mohou vyžádat úpravu dávkování, nebo v některých případech ukončení léčby přípravkem Viraferon. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem Viraferon objeví porucha jaterní funkce, je třeba zahájit jeho pečlivé sledování, a pokud se známky a příznaky poškození dále rozvíjejí, je nutno léčbu přerušit.

V průběhu léčby a do dvou dnů po jejím ukončení se může dostavit hypotenze, která může vyžadovat podpurnou léčbu.

V průběhu léčby přípravkem Viraferon je nutné zajistit adekvátní hydrataci pacienta, neboť u některých nemocných se v důsledku deplece tekutin projevuje hypotenze. V některých případech může být nutné i dodat tekutiny.

Protože součástí chřipkového (flu-like) syndromu, jehož výskyt je při léčbě interferonem častý, je často i horečka, je nutno vyloučit ostatní možné příčiny perzistujících febrilních stavů.

Viraferon je nutno se zvýšenou opatrností podávat u oslabených nemocných, jako např. s chorobami plic (chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální) nebo s diabetem se sklonem ke ketoacidóze. Zvýšené pozornosti je třeba též u pacientů s poruchami krevní srážlivosti (např. tromboflebitidou nebo plicními emboliemi) nebo s těžkou myelosupresí.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně nemocných léčených přípravkem Viraferon, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, včetně fatálních případů. Etiologie zatím nebyla objasněna. Je však prokázáno, že tyto symptomy se objevují častěji v souvislosti s podáváním čínského přípravku rostlinného původu Shosaikoto, pokud je podáván současně s interferonem alfa (viz bod 4.5). Každý pacient, u něhož se objeví horečka, kašel, dyspnoe nebo jiné respirační příznaky, se musí podrobit rentgenovému vyšetření hrudníku. Pokud se na rentgenovém snímku prokáží plicní infiltráty nebo pokud existují známky zhoršení plicní funkce, musí být pacient pečlivě sledován a léčba interferonem alfa v případě potřeby přerušena. Tyto problémy se při léčbě interferonem alfa vyskytují častěji u pacientů s chronickou hepatitidou C, ale byly popsány také u onkologických pacientů léčených interferonem alfa. Okamžité přerušení podávání interferonu alfa a léčba kortikosteroidy vede obvykle k ústupu plicních nežádoucích účinků.

Vzácně byly hlášeny po terapii interferony alfa nežádoucí účinky týkající se zraku (viz bod 4.8), včetně krvácení do sítnice, skvrn v podobě chomáčků vaty a obstrukce retinální tepny či žíly. Všichni pacienti by měli mít provedeno základní vyšetření zraku. U každého pacienta, který si stěžuje na změny ostrosti vidění nebo zorného pole, nebo uvádí během léčby přípravkem Viraferon jakékoli jiné oftalmologické symptomy, musí být provedeno okamžitě komplexní oční vyšetření. Pravidelná vyšetření zraku během terapie přípravkem Viraferon se doporučují zejména u pacientů s chorobami, které by mohly mít souvislost s poruchami sítnice, jako např. diabetes mellitus nebo hypertenze. Mělo by být zváženo přerušení podávání přípravku Viraferon u těch pacientů, u nichž se nově objeví nebo zhorší poruchy zraku.

U některých pacientů léčených vyššími dávkami, obvykle pak u pacientů ve vyšším věku, byla pozorována významnější otupělost a kóma, včetně případů encefalopatie. Třebaže většinou jde o účinky reverzibilní, u některých pacientů trvá úprava až tři týdny. Velmi vzácně se při léčbě velmi vysokými dávkami přípravku Viraferon objevily záchvaty.

Pokud je podávání přípravku Viraferon nutné u dospělých pacientů s anamnézou městnavé srdeční nedostatečnosti, infarktu myokardu a/nebo s dříve prodělanými nebo současnými poruchami srdečního rytmu, musí být tito pacienti během léčby pečlivě sledováni. U nemocných s preexistujícími srdečními problémy a/nebo s nádorovými chorobami v pokročilém stadiu je třeba před zahájením léčby a v jejím průběhu provádět elektrokardiografické vyšetření. Srdeční arytmie (především supraventrikulární) obvykle dobře reagují na konvenční léčbu, u některých pacientů si však mohou vyžádat přerušení podávání přípravku Viraferon. Nejsou k dispozici žádné informace u dětí a mladistvých se srdečním onemocněním v anamnéze.

Byla pozorována hypertriglyceridémie a zhoršení hypertriglyceridémie, někdy závažné. Proto se doporučuje monitorovat hladiny lipidů.

Vzhledem ke zprávám, že interferon alfa exacerbuje preexistující psoriázu a sarkoidózu, podávání přípravku Viraferon u pacientů s psoriázou nebo sarkoidózou se doporučuje pouze tehdy, převyšuje-li potenciální prospěch potenciální riziko.

Předběžné údaje ukazují, že léčba interferonem alfa může mít souvislost se zvýšeným počtem odmítnutí ledvinního štěpu. Bylo také hlášeno odmítnutí jaterního štěpu.

V průběhu léčby alfa-interferony byla pozorována tvorba autoantilátů a rozvoj autoimunitních onemocnění. Zvýšené riziko je u pacientů, kteří jsou k rozvoji autoimunitních onemocnění predisponováni. Pacienti se známky nebo symptomy srovnatelnými s autoimunitními onemocněními by měli být pečlivě posouzeni a prospěch-riziko pokračování léčby interferonem by mělo být přehodnoceno (viz také bod 4.4 Chronická hepatitida C, Monoterapie (abnormální funkce štítné žlázy) a bod 4.8).

Mezi pacienty s chronickou hepatitidou C léčenými interferonem byly hlášeny případy Vogtova-Koyanagiho-Haradova (VKH) syndromu. Jedná se o granulomatózní zánětlivé onemocnění postihující oči, sluchový aparát, mozkomíšní pleny a kůži. Při podezření na VKH syndrom by se měla antivirová léčba vysadit a zvážit terapie kortikosteroidy (viz bod 4.8).

Léčbu přípravkem Viraferon přerušte u těch pacientů s chronickou hepatitidou, u nichž dojde k prodloužení koagulačních parametrů, neboť to může být známka jaterní dekompenzace.

Chronická hepatitida C:

Kombinovaná léčba s ribavirinem: Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

Všichni sledovaní pacienti s chronickou hepatitidou C podstoupili před zavedením léčby jaterní biopsii, ale v některých případech (tj. pacienti s genotypem 2 a 3) může léčba probíhat bez histologického ověření. Běžné léčebné postupy by se měly konzultovat, zda je jaterní biopsie potřebná před zahájením léčby.

Monoterapie: Ojedinele se u dospělých pacientů léčených přípravkem Viraferon pro chronickou hepatitidu C projeví poruchy funkce štítné žlázy (hypo- nebo hypertyreoidismus). V klinických studiích s podáváním přípravku Viraferon se tyto poruchy vyvinuly celkem u 2,8 % pacientů. Poruchy bylo možno zvládnout konvenční léčbou. Mechanismus, jímž přípravek Viraferon ovlivňuje funkce štítné žlázy, není znám. Před zahájením léčby chronické hepatitidy C přípravkem Viraferon je třeba zhodnotit hladiny tyreostimulačního hormonu (TSH). Jakékoliv eventuální zjištěné poruchy funkce štítné žlázy je nutno léčit konvenčními prostředky. Podávání přípravku Viraferon lze zahájit, je-li možné touto medikací udržet hladiny TSH v normálním rozmezí. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem Viraferon projeví příznaky svědčící o narušené funkci štítné žlázy, vyšetřete hladiny TSH. V podávání přípravku lze pokračovat pouze tehdy, je-li možné pomocí léčby udržet hladiny TSH v

normálním rozmezí. Samotné přerušení léčby přípravkem Viraferon k obnovení narušené funkce štítné žlázy nevede (viz také Děti a mladiství, Monitorování štítné žlázy).

Doplňkové monitorování specifické pro děti a mladistvé

Monitorování štítné žlázy: Přibližně u 12 % dětí léčených přípravkem Viraferon došlo ke zvýšení TSH. U dalších 4 % nastal přechodný pokles pod dolní limit normálu. Před začátkem léčby přípravkem Viraferon musí být zhodnoceny hladiny TSH a jakékoli v této době zjištěné abnormality štítné žlázy musí být léčeny konvenční léčbou. Léčba přípravkem Viraferon může být zahájena, pokud lze hladiny TSH udržovat v normálním rozmezí medikací. Při léčbě interferonem alfa-2b a ribavirinem byla pozorována dysfunkce štítné žlázy. Jestliže jsou zjištěny abnormality štítné žlázy, měl by se u pacienta vyhodnotit stav štítné žlázy a adekvátně klinicky léčit. Pro zjištění dysfunkce štítné žlázy by děti a mladiství pacienti měli být monitorováni každé 3 měsíce (např. TSH).

Růst a vývoj: Během jednoho roku léčby bylo zaznamenáno zpomalení lineárního růstu (průměrný pokles v percentilech o 9 %) a pokles rychlosti přírůstku tělesné hmotnosti (průměrný pokles v percentilech o 13 %). Během 6 měsíců sledování po ukončení léčby došlo většinou k úpravě těchto změn. Nicméně na základě prozatímních výsledků pokračující dlouhodobé studie bylo u 12 (14 %) z 84 dětí zjištěno zpomalení rychlosti růstu v percentilech > 15, z toho u 5 (6 %) dětí bylo zpomalení v percentilech > 30, přestože byly bez léčby více než 1 rok. Kromě toho se v rámci preklinických výsledků studia toxicity u mláďat prokázalo mírné a na dávce závislé zpomalení celkového růstu novorozeneckých potkanů, jimž byl podáván ribavirin (viz bod 5.3). Před zahájením léčby by se tedy měl u malých dětí stanovit podíl rizika a přínosu kombinovaného použití interferonu alfa-2b s ribavirinem. Lékařům se doporučuje monitorovat růst dětí užívajících ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b. Nejsou žádné údaje o dlouhodobých účincích na růst a vývoj a na sexuální dospívání.

HCV/HIV koinfekce: U pacientů současně infikovaných HIV, kteří dostávají souběžně vysoce aktivní anti-retrovirovou léčbu (HAART) může vzrůstat riziko vývoje acidózy z nahromadění kyseliny mléčné. Opatrnosti je třeba v případě přidání přípravku Viraferon a ribavirinu k HAART terapii (viz SPC ribavirinu). U pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku Viraferon s ribavirinem a zidovudinem by mohlo být zvýšeno riziko rozvoje anémie.

U pacientů s pokročilou cirhózou, infikovaných současně HCV a HIV, kteří dostávají HAART terapii, může vzrůstat riziko jaterní dekompenzace a smrti. Přidáním léčby alfa interferony samotnými nebo v kombinaci s ribavirinem se může toto riziko u těchto pacientů zvýšit.

Onemocnění zubů a periodontu: U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku Viraferon s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku Viraferon s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznice ústní dutiny. Pacienti by si měli důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se tato reakce objeví, je vhodné doporučit důkladně si poté vypláchnout ústa.

Laboratorní vyšetření:

Před zahájením systémové léčby přípravkem Viraferon a pravidelně i v jejím průběhu je třeba u všech pacientů provádět standardní hematologická vyšetření a biochemická vyšetření krve (kompletní i diferenciální krevní obraz, počet trombocytů, elektrolyty, jaterní enzymy, sérové bílkoviny, sérový bilirubin a kreatinin).

V průběhu léčby hepatitidy B a C se doporučuje provádět vyšetření v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týdnu a poté každý druhý měsíc. Pokud se hodnoty ALT v průběhu podávání přípravku Viraferon zvýší na dvojnásobek výchozí hodnoty nebo více, lze s léčbou pokračovat pouze tehdy, neobjeví-li se známky a příznaky jaterního selhání. Při zvýšené hladině ALT je nutno provádět jaterní funkční testy: ALT, protrombinový čas, alkalická fosfatáza, albumin a bilirubin je třeba vyšetřovat ve dvoutýdenních intervalech.

Účinky na fertilitu: Interferon může poškodit fertilitu (viz body 4.6 a 5.3).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Narkotika, hypnotika a sedativa musejí být podávána s velkou opatrností, pokud jsou užívána současně s přípravkem Viraferon.

Interakce přípravku Viraferon s dalšími léky nebyly dosud zcela zhodnoceny. Doporučuje se zvýšená opatrnost při podávání přípravku Viraferon současně s jinými potenciálně myelosupresivními látkami.

Interferony mohou ovlivňovat oxidativní metabolické procesy. To je třeba vzít v úvahu v případech, kde je Viraferon podáván zároveň s léky metabolizovanými právě tímto mechanismem, jako jsou xantinové deriváty theofylinu nebo aminofylinu. V průběhu současného podávání přípravku s xantinovými přípravky je nutno monitorovat hladiny theofylinu v séru a v případě potřeby upravit dávkování.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně přípravku Viraferon, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, které byly někdy fatální. Etiologie zatím nebyla objasněna. Tyto symptomy se vyskytovaly častěji, když současně s interferonem alfa byl podáván čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto (viz bod 4.4).

(Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.)

4.6 Těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby účinnou antikoncepci. Viraferon musí být s opatrností podáván mužům ve fertilním věku. U žen léčených lidským leukocytárním interferonem byl hlášen pokles koncentrace estradiolu a progesteronu v séru.

Adekvátní údaje o podávání interferonu alfa-2b těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Viraferon by se měl používat v těhotenství pouze tehdy, jestliže potenciální prospěch ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Není dosud známo, zda je kterákoli ze složek přípravku vylučována do mateřského mléka. Kojení by se mělo před začátkem léčby přerušit, vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům u kojených dětí.

Kombinovaná léčba s ribavirinem: Ribavirin podávaný v průběhu těhotenství působí závažné vrozené vady. Léčba ribavirinem je kontraindikována u těhotných žen. U pacientek nebo u partnerek mužských pacientů, kteří užívají Viraferon v kombinaci s ribavirinem, je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění. Ženy ve fertilním věku i jejich partneři musí během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Mužští pacienti i jejich partnerky musí během léčby a 7 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci (viz SPC ribavirinu).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je třeba upozornit, že v průběhu léčby přípravkem Viraferon se může objevit zvýšená únava, ospalost či zmatenost, a proto je doporučeno vyvarovat se řízení dopravních prostředků nebo obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Pokud je přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si nežádoucí účinky ribavirinu v SPC ribavirinu.

V klinických studiích, prováděných v rozsáhlém spektru indikací a širokém spektru dávek (od 6 MIU/m²/týden u trichocelulární leukémie po 100 MIU/m²/týden u melanomu), patřily k nejčastěji uváděným nežádoucím účinkům horečka, únava, bolesti hlavy a myalgie. Horečka a únava často vymizely během 72 hodin po přerušení nebo vysazení léčby.

V klinických studiích prováděných u pacientů s hepatitidou C byli pacienti léčeni přípravkem Viraferon samotným nebo v kombinaci s ribavirinem po dobu jednoho roku. Všichni pacienti v těchto studiích dostávali 3 MIU přípravku Viraferon třikrát týdně. V **Tabulce 1** je uvedena frekvence, s jakou pacienti hlásili nežádoucí účinky (ve vztahu k léčbě) v klinických studiích u dosud neléčených pacientů, kteří byli léčeni jeden rok. Závažnost byla vesměs mírná nebo středně závažná. Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 1** jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení a z období po uvedení přípravku na trh. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); vzácně ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); velmi vzácně ($< 1/10\,000$); není známo. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky přípravku Viraferon samotného nebo v kombinaci s ribavirinem hlášené v průběhu klinických hodnocení nebo po uvedení přípravku na trh	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a zamoření Velmi časté: Časté: Vzácně:	Faryngitida*, virová infekce* Bronchitida, sinusitida, herpes simplex (rezistence), rinitida Pneumonie [§]
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Leukopenie Trombocytopenie, lymfadenopatie, lymfopenie Aplastická anémie Čistá aplazie červených krvinek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitního systému[§] Velmi vzácně: Není známo:	Sarkoidóza, exacerbace sarkoidózy Systémový lupus erytematodes, vaskulitida, revmatoidní artritida (nová nebo zhoršená), Vogtův-Koyanagiho- Haradův syndrom, akutní reakce přecitlivělosti včetně kopřivky, angioedému, zúžení průdušek, anafylaxe [§]
Endokrinní poruchy Časté: Velmi vzácně:	Hypotyreóza [§] , hypertyreóza [§] Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Anorexie Hypokalcemie, dehydratace, hyperurikemie, žízeň Hyperglykemie, hypertriacylglycerolemie [§] , zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté: Vzácně: Velmi vzácně: Není známo:	Deprese, nespavost, úzkost, emoční labilita*, agitace, nervozita Zmatenost, poruchy spánku, snížení libida Myšlenky na sebevraždu Sebevražda, pokusy o sebevraždu, agresivní chování (někdy namířené vůči jiným), psychózy včetně halucinací Změna mentálního stavu [§]
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Závrať, bolest hlavy, porucha soustředění, suchost v ústech Třes, parestézie, hypestézie, migréna, zrudnutí, spavost, porucha chuti Krvácení do mozku, mozková ischemie, záchvaty křečí, porucha vědomí, encefalopatie, neuropatie, polyneuropatie Mononeuropatie, koma [§]

Poruchy oka Velmi časté: Časté: Vzácně:	Rozmazané vidění Konjunktivitida, porucha vidění, porucha slzné žlázy, bolest oka Krvácení do sítnice [§] , retinopatie (včetně makulárního edému), ucpání retinální tepny nebo žíly [§] , neuritida optiku, edém papily, ztráta zrakové ostrosti nebo výpadky zrakového pole, vátové skvrny [§]
Poruchy ucha a labyrintu Časté: Velmi vzácně:	Závrat', tinnitus Ztráta sluchu, porucha sluchu
Srdeční poruchy Časté: Vzácně: Velmi vzácně: Není známo:	Bušení srdce, tachykardie Kardiomyopatie Infarkt myokardu, srdeční ischemie Arytmie
Cévní poruchy Časté: Velmi vzácně	Hypertenze Periferní ischemie, hypotenze [§]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Dušnost*, kašel* Epistaxe, respirační porucha, nosní kongesce, rýma, suchý kašel Plicní infiltráty [§] , pneumonitida [§]
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Nevolnost/zvracení, bolest břicha, průjem, stomatitida, dyspepsie Ulcerózní stomatitida, bolest v pravém podžebří, glositida, gingivitida, zácpa, řídká stolice Pankreatitida, ischemická kolitida, ulcerózní kolitida, krvácení z dásní Blíže nespecifikovaná periodontální porucha, blíže nespecifikovaná zubní porucha [§]
Poruchy jater a žlučových cest Časté: Velmi vzácně:	Hepatomegalie Hepatotoxicita (včetně fatální)
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Alopecie, svědění*, suchost kůže*, vyrážka*, zvýšené pocení Psoriáza (nová nebo zhoršená) [§] , makulopapulózní vyrážka, erytematózní vyrážka, ekzém, erytém, porucha kůže Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, multiformní erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Myalgie, artralgie, muskuloskeletální bolest Artritida Rabdomyolýza, myositida, křeče v lýtkách, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest Časté: Velmi vzácně:	Časté močení Selhání ledvin, renální insuficience, nefrotický syndrom
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	Amenorea, bolest prsů, dysmenorea, menoragie, porucha menstruace, vaginální potíže
Celkové poruchy a reakce v místě	

aplikace Velmi časté:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu*, únava, mrazení, horečka [§] , chřipkové příznaky [§] , slabost, podrážděnost, bolest na hrudníku, malátnost
Časté: Velmi vzácné:	Bolest v místě vpichu Nekróza v místě vpichu, otok obličeje
Vícenásobná vyšetření Velmi časté:	Pokles tělesné hmotnosti

* Tyto příhody se vyskytovaly často pouze po přípravku Viraferon samotném

§ Viz bod 4.4

Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny též s přípravkem Viraferon samotným.

Výskyt kardiovaskulárních nežádoucích účinků, zejména arytmií, koreloval převážně s již dříve přítomným kardiovaskulárním onemocněním a s předchozí léčbou kardiotoxickými léky (viz bod 4.4). U nemocných bez předchozího manifestního srdečního onemocnění byla vzácně hlášena přechodná reverzibilní kardiomyopatie, která může být po přerušení léčby interferonem alfa reverzibilní (viz bod 4.4).

U alfa interferonů bylo hlášeno široké spektrum autoimunitních a imunitou způsobených poruch, včetně poruch funkce štítné žlázy, systémového lupus erythematoses, revmatoidní artritidy (nové nebo zhoršené), idiopatické a trombotické trombocytopenické purpury, vaskulitidy, neuropatií včetně mononeuropatií (viz také bod 4.4).

Ke klinicky významným abnormálním laboratorním hodnotám, které se objevují nejčastěji při podávání přípravku v dávkách vyšších než 10 milionů IU denně, patří pokles počtu granulocytů a leukocytů, pokles koncentrace hemoglobinu a počtu trombocytů; vzestup alkalické fosfatázy, LDH, sérových koncentrací kreatininu a dusíku močovinový v séru. Vzestup ALT/AST (SGPT/SGOT) v séru byl zaznamenán jako abnormalita u některých pacientů léčených pro jiné poruchy než pro hepatitidu a rovněž u nemocných s chronickou hepatitidou B, u kterých koreloval s clearancí virových DNAP.

Dětsí pacienti

Děti a mladiství – Chronická hepatitis C

V klinické studii provedené u 118 dětí nebo mladistvých ve věku od 3 do 16 let přerušilo 6 % pacientů léčbu pro nežádoucí účinky. Obecně byl profil nežádoucích účinků u limitované pediatrické populace podobný profilu pozorovanému u dospělých, ačkoliv během léčby bylo pozorováno pediatrické specifikum ohledně inhibice růstu, projevující se snížením výšky (průměrné zpomalení rychlosti růstu v percentilech 9 %) a hmotnosti (průměrný pokles v percentilech 13 %) v percentilech (viz bod 4.4). Kromě toho, byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % vs. 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů, se i u dětí a mladistvých vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost) (viz bod 4.4). Navíc se u dětí a mladistvých vyskytly častěji než u dospělých pacientů komplikace v místě vpichu, horečka, anorexie, zvracení a emoční labilita. Modifikace dávky byla požadována u 30 % pacientů, nejčastěji kvůli anémii a neutropenii.

Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 2** jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení u dětí. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky hlášené velmi často a často v klinických hodnoceních u dětí
Velmi časté ($\geq 1/10$) - Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a zamoření Velmi časté: Časté:	Virová infekce, faryngitida Mykotická infekce, bakteriální infekce, plicní infekce, zánět středního ucha, zubní absces, herpes simplex, infekce močových cest, vaginitida, gastroenteritida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nespecifikované)
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté:	Anémie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopatie
Endokrinní poruchy Velmi časté: Časté:	Hypothyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilismus
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté:	Anorexie Hypertriacylglycerolemie [§] , hyperurikemie, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté:	Deprese, emoční labilita, nespavost Sebevražedné myšlenky, agresivní reakce, zmatenost, porucha chování, agitace, náměšičnost, úzkost, nervozita, porucha spánku, abnormální sny, apatie
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté:	Bolest hlavy, závrať Hyperkinezie, třes, dysfonie, parestezie, hypestezie, hyperestezie, porucha soustředění, somnolence
Poruchy oka Časté:	Konjunktivitida, bolest oka, abnormální vidění, porucha slzné žlázy
Cévní poruchy Časté:	Raynaudův fenomén, zrudnutí, bledost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté:	Dušnost, zrychlené dýchání, epistaxe, kašel, nosní kongesce, podráždění nosu, rýma, kýchání
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté:	Průjem, zvracení, nevolnost, bolest břicha Ulcerace v ústech, ulcerózní stomatitida, stomatitida, bolest v pravém podžebří, dyspepsie, glositida, gastroezofageální reflux, rektální porucha, gastrointestinální porucha, zácpa, řídká stolice, bolest zubu, zubní potíže
Poruchy jater a žlučových cest Časté:	Abnormální funkce jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté:	Alopecie, vyrážka Fotosenzitivní reakce, makulopapulární exantém, ekzém, akné, porucha kůže, porucha nehtu, odbarvení kůže, svědění, suchost kůže, erytém, modřina, zvýšené pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté:	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest
Poruchy ledvin a močových cest Časté:	Enuréza, porucha močení, inkontinence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu	

Časté:	<u>Ženské pohlaví:</u> amenorea, menorrhagie, porucha menstruace, vaginální porucha <u>Mužské pohlaví:</u> bolest varlat
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Velmi časté:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu, únava, mrazení, horečka [§] , příznaky podobné chřipce [§] , malátnost, podrážděnost
Časté:	Bolest na hrudníku, slabost, otok, bolest v místě vpichu
Vícenásobná vyšetření Velmi časté:	Snížení rychlosti růstu (nižší tělesná výška a/nebo hmotnost v daném věku) [§]
Poranění a otravy Časté:	Lacerace kůže

[§] Viz bod 4.4

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování, který by vedl k akutním klinickým projevům. Nicméně, stejně jako u kterékoli jiné farmakologicky aktivní látky, je indikována symptomatická léčba s častým monitorováním vitálních funkcí a pečlivým sledováním pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, cytokiny a imunomodulátory, interferony, interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Viraferon je sterilní, stabilní forma vysoce čištěného interferonu alfa-2b, vyráběného technologií rekombinantní DNA. Rekombinantní interferon alfa-2b je ve vodě rozpustná bílkovina s molekulovou hmotností přibližně 19 300 daltonů. Získává se z klonu bakterie E. coli, do něhož je zaveden genetickým inženýrstvím vyprodukovaný plasmidový hybrid obsahující gen interferonu alfa-2b z lidských leukocytů.

Aktivita přípravku Viraferon se vyjadřuje v IU, přičemž 1 mg rekombinantního interferonu alfa-2b odpovídá $2,6 \times 10^8$ IU. Hodnota mezinárodní jednotky je odvozena ze srovnání aktivity rekombinantního interferonu alfa-2b a aktivity mezinárodního referenčního lidského leukocytárního interferonu, schváleného Světovou zdravotnickou organizací.

Interferony tvoří rodinu proteinů o malé molekule, s molekulovou hmotností v rozmezí 15 000 - 21 000 daltonů. K jejich produkci a sekreci v buňkách dochází v reakci na virové infekce či působení různých syntetických i biologických induktorů. Dosud byly identifikovány tři hlavní třídy interferonů: alfa, beta a gama. Ani tyto tři hlavní třídy však nejsou vnitřně homogenní a zahrnují několik různých molekulárních typů interferonu. Dosud bylo identifikováno více než 14 genericky odlišných lidských interferonů alfa. Přípravek Viraferon je v této klasifikaci označován jako rekombinantní interferon alfa-2b.

Interferony působí na buňky prostřednictvím své vazby na specifické membránové receptory na buněčném povrchu. Lidské interferonové receptory, izolované z lidských lymfoblastů (Daudi), jsou vysoce asymetrické proteiny. Vyznačují se selektivitou vůči lidským, avšak nikoli vůči myším interferonům, což svědčí pro jejich druhovou specifitu. Studie prováděné s ostatními interferony tuto druhovou specifitu potvrdily. Nicméně některé druhy opic, např. Macaca rhesus, se ukázaly vůči farmakodynamické stimulaci při expozici lidským interferonům typu I jako citlivé.

Z výsledků řady dosud provedených studií vyplývá, že po vazbě na příslušné membránové receptory zahajuje interferon složitou sekvenci intracelulárních dějů, k nimž patří i indukce specifických enzymů. Předpokládá se, že tento proces minimálně zčásti zodpovídá za nejrozumnější buněčné reakce na interferon, a to včetně inhibice replikace viru ve virem infikovaných buňkách, suprese buněčné proliferace, jakož i takových imunomodulačních aktivit, jako je zvýšení fagocytární aktivity makrofágů a zvýšení specifických cytotoxických účinků lymfocytů vůči cílovým buňkám. Předpokládá se, že na pozitivních terapeutických účincích interferonu se podílí minimálně část, nebo spíše celý komplex těchto aktivit.

Rekombinantní interferon alfa-2b prokázal ve studiích na zvířecích i lidských buněčných kulturách, jakož i u lidských nádorových xenotransplantátů přenesených na zvířata, antiproliferativní působení. *In vitro* byla prokázána jeho významná imunomodulační aktivita.

Rekombinantní interferon alfa-2b má dále schopnost inhibovat replikaci virů *in vitro* i *in vivo*. I když přesný mechanismus protivirového působení rekombinantního interferonu alfa-2b zůstává zatím neznámý, je zřejmé, že ovlivňuje metabolismus hostitelské buňky. Tento účinek inhibuje replikaci viru, a pokud přece jen k replikaci dojde, znemožňuje nově vytvořeným virionům opustit buňku.

Chronická hepatitis B:

Současné klinické zkušenosti u pacientů, kteří byli léčeni interferonem alfa-2b 4 až 6 měsíců ukazují, že léčba může způsobit clearanci sérových HBV-DNA. Bylo pozorováno zlepšení histologického nálezu jater. U dospělých pacientů se ztrátou HBeAg a HBV-DNA se významně snížila nemocnost a mortalita.

Interferon alfa-2b (6 MIU/m² třikrát týdně po 6 měsících) byl podáván dětem s chronickou aktivní hepatitidou B. Vzhledem k metodické chybě nebylo možné prokázat účinnost. Navíc u dětí léčených interferonem alfa-2b byla zjištěna snížená rychlost růstu a u některých případů byla pozorována deprese.

Chronická hepatitis C:

U dospělých pacientů, kteří dostávají interferon v kombinaci s ribavirinem, je dosažená četnost setrvalé odpovědi 47 %. Lepší účinnost byla prokázána u kombinace pegylovaného interferonu s ribavirinem (četnost setrvalé odpovědi 61 % dosažená ve studii prováděné u dosud neléčených pacientů s dávkou ribavirinu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Dospělí pacienti: Viraferon samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem byl studován ve 4 randomizovaných klinických studiích fáze III, které zahrnovaly 2 552 pacientů s chronickou hepatitidou C, dosud neléčených interferonem. Ve studiích byla srovnána účinnost přípravku Viraferon samotného, nebo v kombinaci s ribavirinem. Účinnost byla definována jako udržení virologické odpovědi po dobu 6-ti měsíců po ukončení léčby. Pacienti vhodní pro zařazení do těchto studií měli chronickou hepatitidu C, potvrzenou pozitivním stanovením HCV-RNA reakce polymerázového řetězce (PCR) (> 100 kopií/ml) a biopsií jater, odpovídající histologické diagnóze chronické hepatitidy, bez přítomnosti dalších příčin chronické hepatitidy, a abnormální ALT v séru.

Viraferon byl podáván v dávce 3 MIU třikrát týdně jako monoterapie nebo v kombinaci s ribavirinem. Většina pacientů v těchto klinických studiích byla léčena po dobu jednoho roku. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 6 měsíců po ukončení léčby pro stanovení setrvalé virologické odpovědi. Poměry setrvalých virologických odpovědí u skupin léčených přípravkem Viraferon samotným nebo v kombinaci s ribavirinem (ze dvou studií) jsou uvedeny v **Tabulce 3**.

Podáváním přípravku Viraferon v kombinaci s ribavirinem u dosud neléčených pacientů s chronickou hepatitidou C vzrostla účinnost přípravku Viraferon nejméně dvakrát. HCV genotyp a bazální hladina virové zátěže jsou prognostické faktory, o nichž je známo, že ovlivňují stupeň odpovědi. Zvýšená četnost odpovědi při kombinaci přípravku Viraferon + ribavirin ve srovnání s přípravkem Viraferon samotným, se udržovala u všech podskupin. Relativní prospěch kombinované terapie přípravkem Viraferon + ribavirin je zvláště signifikantní u těžce léčitelných podskupin pacientů (genotyp 1 a vysoká virová zátěž) (**Tabulka 3**).

Četnost odpovědí v těchto skupinách vzrůstala s ochotou dodržovat léčbu. Nehledě na genotyp, ti pacienti, kteří dostávali přípravek Viraferon v kombinaci s ribavirinem a dodržovali ≥ 80 % svoji léčbu, měli vyšší setrvalou odpověď 6 měsíců po roční léčbě než ti pacienti, kteří dodržovali < 80 % svoji léčbu (56 % vs. 32 % ve studii C/I 98-580).

Přípavek již není registrován

Tabulka 3 Četnost trvalé virologické odpovědi s přípravkem Viraferon + ribavirin (jeden rok léčby) podle genotypů a virové zátěže			
HCV genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Všechny genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miliony kopií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miliony kopií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU třikrát týdně)

I/R Viraferon (3 MIU třikrát týdně) + ribavirin (1 000/1 200 mg/den)

Pacienti s koinfekcí HCV/HIV

Byly provedeny dvě studie u pacientů současně infikovaných HIV a HCV. V obou studiích měli pacienti, kteří dostávali Viraferon plus ribavirin, celkově nižší pravděpodobnost odpovědi na léčbu než pacienti, kteří dostávali pegylovaný interferon alfa-2b s ribavirinem. Odpověď na léčbu v obou těchto studiích je uvedena v **Tabulce 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) byla randomizovaná, multicentrická studie, do které bylo zařazeno 412 dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří dosud nebyli léčeni a kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupiny, ve které buď užívali pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/týden) plus ribavirin (800 mg/den), nebo Viraferon (3 MIU 3krát týdně) plus ribavirin (800 mg/den) po dobu 48 týdnů s následnou fází sledování po dobu 6 měsíců. Studie 2 (P02080) byla randomizovaná studie prováděná na jednom centru a bylo do ní zařazeno 95 dosud neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupiny, ve které užívali buď pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 µg/týden podle tělesné hmotnosti) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti), nebo Viraferon (3 MIU třikrát týdně) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti). Délka léčby byla 48 týdnů s fází sledování trvající 6 měsíců kromě infikovaných pacientů s genotypy 2 nebo 3 a virovou zátěží < 800 000 IU/ml (Amplicor), kteří byli léčeni po dobu 24 týdnů s 6měsíční fází sledování.

Tabulka 4 Trvalá virologická odpověď podle genotypu po léčbě přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem versus pegylovaným interferonem alfa-2b v kombinaci s ribavirinem u pacientů se současnou infekcí HCV/HIV.						
Studie 1¹				Studie 2²		
	pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ týden) + ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirin (800 mg)	p hodnota ^a	pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 ^c µg/týd en) + ribavirin (800- 1 200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirin (800- 1 200 mg) ^d	p hodnota ^b

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

MIU = miliónů mezinárodních jednotek; TIW = třikrát týdně.

a: p hodnota podle Cochran-Mantelova Haenszelova Chí kvadrát testu.

b: p hodnota podle chí kvadrát testu.

c: subjekty s tělesnou hmotností < 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 100 µg/týden a subjekty s tělesnou hmotností ≥ 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 150 µg/týden.

d: dávkování ribavirinu bylo 800 mg u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg, 1 000 mg u pacientů s tělesnou hmotností 60 - 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsem: Celkem 345 pacientů s relapsem po interferonu alfa bylo léčeno ve dvou klinických studiích s přípravkem Viraferon samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem. Přidání ribavirinu k přípravku Viraferon zvýšilo u těchto pacientů účinnost přípravku Viraferon používaného samostatně při léčbě hepatitidy C až 10 krát (48,5 % vs. 4,7 %). Toto zvýšení účinnosti zahrnovalo pokles sérového HCV (< 100 kopií/ml dle PCR), zlepšení zánětu jater a normalizace ALT a bylo setrvalé při vyšetření 6 měsíců po ukončení léčby.

Údaje o dlouhodobé účinnosti

1 071 pacientů, kteří podstoupili léčbu v předchozí studii s nepegylovaným interferonem alfa-2b nebo nepegylovaným interferonem alfa-2b/ribavirinem, bylo zařazeno do rozsáhlé studie ke stanovení délky trvání setrvalé virologické odpovědi a vyhodnocení významu pokračující virové negativity na klinické parametry. 462 pacientů dokončilo alespoň 5 let dlouhodobého následného sledování a během této studie nastal relaps pouze u 12 dlouhodobě reagujících pacientů z celkového počtu 492.

Odhad časového intervalu dle Kaplan-Meiera činil u pokračující setrvalé odpovědi delší než 5 let u všech pacientů 97 %, s intervalem spolehlivosti 95 % v úrovni [95 %, 99 %].

Důsledkem SVR po léčbě chronické HCV nepegylovaným interferonem alfa-2b (s ribavirinem nebo bez něj) je dlouhodobá eradikace viru, čímž se upraví infekce jater a dojde ke klinickému 'vyléčení' chronické HCV. Není však vyloučen výskyt jatrních příhod u pacientů s cirhózou (včetně karcinomu jater).

Klinické zkoušky u pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C:

Děti a mladiství od 3 do 16 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a měřitelnými hladinami HCV RNA (hodnoceno centrální laboratoří za použití výzkumného RT-PCR stanovení) byli zařazeni do dvou multicentrických klinických studií a dostávali Viraferon 3 MIU/m² třikrát týdně a ribavirin 15 mg/kg/den po dobu jednoho roku, následováno 6 měsíci sledování po léčbě. Do studie bylo zahrnuto celkem 118 pacientů: 57 % bylo mužského pohlaví, 80 % byli běloši, 78 % genotyp 1, 64 % ≤ 12 let. Tato do sledování zahrnutá populace se skládala převážně z dětí s mírnou až středně závažnou hepatitidou C. Četnost trvalých virologických odpovědí byla podobná u dětí jako u dospělých. Vzhledem k nedostatku údajů u dětí se závažnou progresí nemoci a k potenciálu nežádoucích účinků, je nutné pečlivě zvážit poměr prospěchu/rizika kombinace ribavirinu s interferonem alfa-2b u této populace (viz body 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky studie jsou shrnuty v **Tabulce 5**.

Tabulka 5 Virologická odpověď u pediatrických pacientů bez předchozí léčby	
	Viraferon 3 mil.m.j./m² 3x týdně + ribavirin 15 mg/kg/den

Celková odpověď ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Počet (%) pacientů

1. Definována jako HCV - RNA pod hranicí detekce s použitím RT-PCR stanovení na konci léčby a během dalšího sledování

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku Viraferon byla studována u zdravých dobrovolníků po podání jednotlivých dávek 5 milionů IU/m² a 10 milionů IU subkutánně, 5 milionů IU/m² intramuskulárně nebo jako 30 minut trvající intravenózní infúze. Průměrné sérové koncentrace interferonu po subkutánní a intramuskulární injekci byly srovnatelné. Maximálních sérových koncentrací se dosahuje za 3 až 12 hodin po nižší z uvedených dávek a za šest až osm hodin po vyšší z uvedených dávek. Eliminační poločas injekčně podaného interferonu činil přibližně dvě až tři, respektive šest až sedm hodin. Pod úroveň detekce poklesly sérové koncentrace za 16, respektive 24 hodin po podání. Při subkutánní i intramuskulární aplikaci se dosahovalo biologické dostupnosti vyšší než 100 %.

Po intravenózní aplikaci se dosahovalo maximálních sérových koncentrací interferonu (135 – 273 IU/ml) na konci infúze, poté byl jejich pokles poněkud rychlejší než po subkutánním nebo intramuskulárním podáním a pod úroveň detekce poklesly za čtyři hodiny po ukončení infúze. Eliminační poločas činil přibližně dvě hodiny.

Koncentrace interferonu v moči nebyly detekovatelné po žádném ze tří způsobů aplikace.

Děti a mladiství: Farmakokinetické vlastnosti přípravku Viraferon a ribavirinu tobolek podávaných ve více dávkách pediatrickým pacientům s chronickou hepatitidou C ve věku 5 až 16 let jsou shrnuty v **Tabulce 6**. Farmakokinetika přípravku Viraferon a ribavirinu (při zohlednění dávky) je podobná u dospělých i dětí nebo mladistvých.

Tabulka 6 Průměrné (% CV) farmakokinetické parametry pro Viraferon a tobolek ribavirinu podávané ve více dávkách dětem nebo mladistvým s chronickou hepatitidou C		
Parametr	Ribavirin 15 mg/kg/den jako 2 dílčí dávky (n = 17)	Viraferon 3 mil.m.j./m ² 3x týdně (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Vypočítaná clearance l/h/kg	0,27 (27)	Nehodnoceno

*AUC₁₂ (ng.h/ml) pro ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) pro Viraferon

Stanovení obsahu neutralizačního faktoru interferonu bylo provedeno ve vzorcích séra pacientů, kteří dostávali Viraferon v monitorovaných klinických studiích. Neutralizační faktory interferonu jsou protilátky, které neutralizují antivirovou aktivitu interferonu. Klinická incidence vývoje faktorů neutralizujících interferon u systémově léčených onkologických pacientů činí 2,9 %, u pacientů s chronickou hepatitidou pak 6,2 %. Detekovatelné titry byly téměř ve všech případech nízké a nebyly zpravidla spojeny s poklesem odpovědi ani s jakýmkoli projevem autoimunity. Rovněž u pacientů s hepatitidou byly titry natolik nízké, že nevedly k jakémukoli poklesu terapeutické odpovědi.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ačkoli interferony se považují za druhově specifické, byly prováděny studie toxicity u zvířat. Při aplikaci injekcí lidského rekombinantního interferonu alfa-2b po dobu až tří měsíců nebyly pozorovány žádné známky toxicity u myši, potkanů a králíků. Denní dávky 20 x 10⁶ IU/kg/den opicím makaka jávského (*Macaca fascicularis*) po dobu 3 měsíců nezpůsobily prokazatelnou toxicitu. Toxicita u opic byla zjištěna po dávce 100 x 10⁶ IU/kg/den, podávané po dobu 3 měsíců.

Ve studiích interferonu u primátů byly pozorovány abnormality menstruačního cyklu (viz bod 4.4).

Výsledky studií reprodukce u experimentálních zvířat ukazují, že u potkanů ani králíků nemělo podávání interferonu alfa-2b teratogenní účinky a neovlivňovalo negativně ani průběh březosti, vývoj plodu nebo reprodukční schopnosti potomků léčených potkanů. Bylo zjištěno, že interferon alfa-2b v dávkách 90 a 180 krát vyšších než doporučená intramuskulární nebo subkutánní dávka 2 miliony IU/m² působí abortivně u opic *Macaca mulatta* (makak rhesus). Potrat byl pozorován u všech dávkovacích skupin (7,5 milionů, 15 milionů a 30 milionů IU/kg) a byl statisticky signifikantní ve srovnání s kontrolou u středních a vysokých dávkových skupin (odpovídajících 90 a 180 krát vyšší dávce než doporučená intramuskulární a subkutánní dávka 2 miliony IU/m²). Je však známo, že vysoké dávky jiných forem interferonů alfa a beta vedou u opic makak rhesus k anovulaci a abortům; tyto účinky jsou závislé na velikosti dávky.

Ve studiích mutagenity prováděných s interferonem alfa-2b nebyly žádné nežádoucí účinky zjištěné.

Nebyly provedeny žádné studie sledující u mladých zvířat vliv léčby interferonem alfa-2b na růst, vývoj, sexuální dospívání a chování (viz bod 4.4 a SPC přípravku Rebetol, pokud je přípravek Viraferon podáván v kombinaci s ribavirinem).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bezvodý hydrogenfosforečnan sodný
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát edetanu disodného
Chlorid sodný
Metakresol
Polysorbát 80
Voda na injekci q.s.

6.2 Inkompatibilita

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

15 měsíců

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána na dobu 27 dní při 2°C – 8°C.

Z mikrobiologického hlediska může být přípravek po otevření uchováván maximálně 27 dní při 2°C – 8°C. Jiný čas a podmínky uchovávání jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).
Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

1,2 ml roztoku (odpovídá 18 MIU) v peru ve formě zásobní vložky (sklo typ I), která je na jednom konci opatřena uzávěrem (hliník) obsahujícím vložku (brombutylová pryž) a na druhém konci pístem (brombutylová pryž)
s 12 injekčními jehlami a 12 čistícími tampony.

Velikosti balení 1, 2 nebo 8.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Pero je navrženo tak, aby dodalo obsah 18 milionů IU v dávkách odstupňovaných od 1,5 do 6 milionů IU. Pero dodá maximálně 12 dávek po 1,5 milionu IU po dobu nepřesahující 4 týdny.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou lékovou formu a sílu.

Viraferon, injekční roztok, vícedávkové pero je injikován subkutánně po upevnění injekční jehly a nastavení předepsané dávky.

Vyjmi vícedávkové pero z chladničky přibližně 30 minut před aplikací, aby roztok dosáhl pokojové teploty (ne více než 25°C).

Podrobný návod pro subkutánní použití přípravku je uveden v příbalové informaci (viz „Jak si aplikovat injekci přípravku Viraferon“).

Každé pero je zamýšleno pro maximálně čtyřtýdenní používání a poté musí být znehodnoceno. Pro každou dávku musí být použita nová injekční jehla. Po každé aplikaci musí být injekční jehla bezpečně znehodnocena a pero se musí vrátit okamžitě do chladničky. Pokud je pero opožděně vráceno do chladničky, je možno tolerovat maximálně 48 hodin (dva dny) vystavení teplotě do 25°C v průběhu čtyř týdnů používání pera.

K použití přípravku Viraferon pro podávání nejmenších měřitelných dávek je zajištěno dostačující množství jehel a čistících tamponů. Pacienta je nutno poučit, že jehly a tampony navíc, které zůstanou po poslední dávce, je nutné z pera odstranit a vhodně a bezpečně znehodnotit.

Podobně jako všechny ostatní léčivé přípravky pro parenterální aplikaci je třeba také injekční roztok Viraferon před použitím pečlivě vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje žádné cizí částice nebo zabarvení. Roztok má být čirý a bezbarvý.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/99/128/029
EU/1/99/128/030
EU/1/99/128/031

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. března 2000
Datum posledního prodloužení: 23. května 2005

11. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Viraferon 30 milionů IU injekční roztok, vícedávkové pero

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna zásobní vložka obsahuje 30 milionů IU rekombinantního interferonu alfa-2b produkovaného v *E.coli* rekombinantní DNA technologií, v 1,2 ml.

Jeden ml obsahuje 25 milionů IU interferonu alfa-2b.

Pero je navrženo tak, aby dodalo obsah 30 milionů IU v dávkách odstupňovaných od 2,5 až do 10 milionů IU. Pero dodá maximálně 12 dávek po 2,5 milionu IU po dobu nepřesahující 4 týdny.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Roztok je čirý a bezbarvý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Chronická hepatitis B: Léčba dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B, u nichž byly zjištěny sérové markery replikace viru hepatitidy B (přítomnost HBV-DNA a HbeAg), zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) a histologicky prokázáný aktivní zánět jater a/nebo fibróza.

Chronická hepatitis C:

Dospělí pacienti:

Viraferon je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří mají zvýšené hodnoty transamináz bez jaterní dekompenzace a kteří jsou pozitivní na HCV-RNA nebo protilátky anti-HCV v séru (viz bod 4.4).

Nejlepší způsob použití přípravku Viraferon v této indikaci je v kombinaci s ribavirinem.

Děti a mladiství:

Viraferon je určen pro použití v kombinaci s ribavirinem k léčbě chronické hepatitidy C u dětí a mladistvých ve věku 3 let a starších, bez předchozí léčby, jaterní dekompenzace a s pozitivní sérovou hladinou HCV-RNA. Rozhodnutí pro zahájení léčby by se mělo učinit individuálně, případ od případu, přičemž by se měly vzít v úvahu známky progresu choroby, jako je zánět jater a fibróza, stejně jako prognostické faktory pro odpověď na léčbu, HCV genotyp a virová zátěž. Měl by se zvážit očekávaný přínos léčby v porovnání s bezpečnostními riziky pozorovanými u pediatrických pacientů v klinických studiích (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být započata lékařem, který má zkušenosti s postupem léčení nemoci.

Vícedávková balení musí být používána pouze jedním pacientem

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou lékovou formu a sílu.

Pokud se v průběhu léčby přípravkem Viraferon v jakékoli indikaci dostaví nežádoucí účinky, je třeba buď příslušným způsobem upravit dávkování nebo léčbu přechodně přerušit, dokud nežádoucí účinky opět nevymizí. Pokud se i při adekvátní úpravě dávkování rozvine intolerance nebo choroba progreduje, je třeba podávání přípravku Viraferon přerušit. Při udržovací léčbě subkutánním podáním si podle uvážení lékaře může pacient aplikovat přípravek sám.

Chronická hepatitis B: Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí 5 – 10 milionů IU, podávaných subkutánně třikrát týdně (obden) po dobu 4 až 6 měsíců.

V případě výskytu hematologických poruch (leukocyty $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocyty $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$) by měla být podávaná dávka snížena o 50 %. Léčbu je nutno přerušit v případě vážné leukopenie ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vážné neutropenie ($< 750/\text{mm}^3$) nebo vážné trombocytopenie ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

U všech pacientů, pokud ani po 3 až 4 měsících léčby (maximální tolerovanou dávkou) nedojde ke zlepšení sérových koncentrací HBV-DNA, podávání přípravku Viraferon přerušte.

Chronická hepatitis C: Viraferon je podáván subkutánně v dávce 3 miliony IU třikrát týdně (obden) dospělým pacientům, buď jako monoterapie, nebo v kombinaci s ribavirinem.

Děti ve věku 3 let nebo starší a mladiství: Interferon alfa-2b 3 mil. IU/m² se podává subkutánně třikrát týdně (obden) v kombinaci s ribavirinem, tobolkami nebo perorálním roztokem, podávaným perorálně denně ve dvou dílčích dávkách s jídlem (ráno a večer).

(Viz SPC ribavirinu, tobolky, pro dávkování tobolek ribavirinu a návod na modifikaci dávky pro kombinovanou terapii. Pediatřičtí pacienti, kteří váží < 47 kg nebo nemohou polykat tobolky, viz SPC ribavirinu, perorální roztok.).

Pacienti s relapsem (dospělí pacienti):

Viraferon se podává v kombinaci s ribavirinem.

Na základě výsledků klinických studií, u kterých jsou k dispozici data po 6 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem po dobu 6 měsíců.

Dosud neléčení pacienti:

Dospělí: Účinnost přípravku Viraferon se zvyšuje, jestliže se podává v kombinaci s ribavirinem. Viraferon by měl být podáván samostatně hlavně v případě intolerance nebo kontraindikace ribavirinu.

Viraferon v kombinaci s ribavirinem:

Na základě výsledků klinických studií, které jsou k dispozici po 12 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem po dobu nejméně 6 měsíců.

V léčbě je třeba pokračovat dalších 6 měsíců (t.j. celkem 12 měsíců léčby) u těch pacientů, kteří vykazují negativní HCV-RNA v 6. měsíci léčby, virový genotyp 1 (stanovený ve vzorku před léčbou) a vysokou virovou zátěž před léčbou.

Při rozšíření léčby na 12 měsíců je nutno vzít v úvahu další negativní prognostické faktory (věk > 40 let, muži, pacienti s přemostující fibrózou).

Pacienti, kteří v průběhu klinických studií nevykazovali po 6 měsících léčby virologickou odpověď (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce), se nestali virologicky reagujícími osobami (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce 6 měsíců po ukončení léčby).

Viraferon samostatně:

Optimální trvání léčby samotným přípravkem Viraferon není ještě definitivně stanoveno, ale doporučuje se léčba o délce 12 až 18 měsíců.

U pacientů léčených samotným přípravkem Viraferon po dobu nejméně 3 až 4 měsíců se doporučuje stanovit stav HCV-RNA. Léčba by měla pokračovat u těch pacientů, kteří mají negativní HCV-RNA.

Děti a mladiství: Účinnost a bezpečnost přípravku Viraferon v kombinaci s ribavirinem nebyla u dětí a mladistvých s dříve neléčenou chronickou hepatitidou C studována.

Genotyp 1: Doporučená délka trvání léčby je jeden rok. Pacienti, u nichž se nedosáhne virologické odpovědi po 12 týdnech léčby, se jen velmi nepravděpodobně stanou trvale odpovídajícími na léčbu (negativní prediktivní hodnota 96 %). Virologická odpověď je definovaná jako absence detekovatelného množství HCV-RNA po 12 týdnech léčby. U těchto pacientů by měla být léčba přerušena.

Genotyp 2/3: Doporučená délka trvání léčby je 24 týdnů.

Virologické odpovědi po 1 roce léčby a 6 měsících dalšího sledování byly 36 % u genotypu 1 a 81 % u genotypů 2/3/4.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.
- Preexistující závažné srdeční onemocnění v anamnéze, např. nekontrolovaná městnavá srdeční nedostatečnost, nedávný infarkt myokardu, vážné arytmiické poruchy.
- Závažné poruchy funkce jater nebo ledvin, včetně těch, jež jsou způsobeny metastázami.
- Epilepsie a/nebo narušená funkce centrálního nervového systému (CNS) (viz bod 4.4).
- Chronická hepatitida s dekompenzovanou jaterní cirhózou.
- Chronická hepatitida u pacientů, léčených v současnosti či v nedávné minulosti imunosupresivy, s výjimkou stavů po ukončení krátkodobého podávání kortikosteroidů.
- Autoimunitní hepatitida; nebo autoimunitní onemocnění v anamnéze; příjemci transplantovaných orgánů léčení imunosupresivy.
- Preexistující onemocnění štítné žlázy, pokud je nelze upravit konvenční léčbou.

Děti a mladiství:

- Existující závažné psychiatrické onemocnění nebo závažné psychiatrické onemocnění v anamnéze, zejména těžké deprese, sebevražedné myšlenky nebo pokusy o sebevraždu.

Kombinovaná terapie s ribavirinem: Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pro všechny pacienty:

Účinky na psychiku a centrální nervový systém (CNS): U některých pacientů byly během léčby přípravkem Viraferon pozorovány závažné účinky na CNS, zejména deprese, sebevražedné myšlenky a pokusy, a to i po ukončení léčby, zejména během následného 6-ti měsíčního období sledování. U dětí a mladistvých léčených přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % oproti 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů se i u dětí a mladistvých vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost). U interferonů alfa byly pozorovány další účinky na CNS, včetně agresivního chování (někdy namířeného proti druhým), zmatenosti a změn duševního stavu. Pacienti by měli být pečlivě sledováni pro případné známky nebo příznaky psychiatrických onemocnění. Pokud se takové příznaky objeví, musí ošetřující lékař brát v úvahu potenciální závažnost těchto nežádoucích účinků a měl by zvážit nutnost jejich adekvátní léčby. Pokud psychiatrické symptomy přetrvávají nebo se zhoršují, nebo jsou zjištěny sebevražedné myšlenky, doporučuje se léčbu s přípravkem Viraferon přerušit a u pacienta pokračovat s odpovídající psychiatrickou léčbou.

Pacienti s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze:

Jestliže se u dospělých pacientů s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze usoudí, že je nezbytná léčba interferonem alfa-2b, měla by být zahájena pouze po zajištění odpovídajících individuálních diagnostických a terapeutických opatření k léčbě psychiatrického stavu. U dětí a mladistvých s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze je užívání interferonu alfa-2b kontraindikováno (viz bod 4.3).

Ojedinelé byly pozorovány akutní hypersenzitivní reakce na interferon alfa-2b (např. urtikarie, angioedém, zúžení průdušek, anafylaxe) při podávání přípravku Viraferon. Pokud se takové reakce objeví, přerušete podávání léku a zahajte vhodnou medikamentózní terapii. Přechodný exantém přerušení léčby nevyžaduje.

Středně závažné až těžké nežádoucí účinky si mohou vyžádat úpravu dávkování, nebo v některých případech ukončení léčby přípravkem Viraferon. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem Viraferon objeví porucha jaterní funkce, je třeba zahájit jeho pečlivé sledování, a pokud se známky a příznaky poškození dále rozvíjejí, je nutno léčbu přerušit.

V průběhu léčby a do dvou dnů po jejím ukončení se může dostavit hypotenze, která může vyžadovat podpurnou léčbu.

V průběhu léčby přípravkem Viraferon je nutné zajistit adekvátní hydrataci pacienta, neboť u některých nemocných se v důsledku deplece tekutin projevuje hypotenze. V některých případech může být nutné i dodat tekutiny.

Protože součástí chřipkového (flu-like) syndromu, jehož výskyt je při léčbě interferonem častý, je často i horečka, je nutno vyloučit ostatní možné příčiny perzistujících febrilních stavů.

Viraferon je nutno se zvýšenou opatrností podávat u oslabených nemocných jako např. s chorobami plic (chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální) nebo s diabetem se sklonem ke ketoacidóze. Zvýšené pozornosti je třeba též u pacientů s poruchami krevní srážlivosti (např. tromboflebitidou nebo plicními emboliemi) nebo s těžkou myelosupresí.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně nemocných léčených přípravkem Viraferon, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, včetně fatálních případů. Etiologie zatím nebyla objasněna. Je však prokázáno, že tyto symptomy se objevují častěji v souvislosti s podáváním čínského přípravku rostlinného původu Shosaikoto, pokud je podáván současně s interferonem alfa (viz bod 4.5). Každý pacient, u něhož se objeví horečka, kašel, dyspnoe nebo jiné respirační příznaky, se musí podrobit rentgenovému vyšetření hrudníku. Pokud se na rentgenovém snímku prokáží plicní infiltráty nebo pokud existují známky zhoršení plicní funkce, musí být pacient pečlivě sledován a léčba interferonem alfa v případě potřeby přerušena. Tyto problémy se při léčbě interferonem alfa vyskytují častěji u pacientů s chronickou hepatitidou C, ale byly popsány také u onkologických pacientů léčených interferonem alfa. Okamžité přerušení podávání interferonu alfa a léčba kortikosteroidy vede obvykle k ústupu plicních nežádoucích účinků.

Vzácně byly hlášeny po terapii interferony alfa nežádoucí účinky týkající se zraku (viz bod 4.8), včetně krvácení do sítnice, skvrn v podobě chomáčků vaty a obstrukce retinální tepny či žíly. Všichni pacienti by měli mít provedeno základní vyšetření zraku. U každého pacienta, který si stěžuje na změny ostrosti vidění nebo zorného pole, nebo uvádí během léčby přípravkem Viraferon jakékoli jiné oftalmologické symptomy, musí být provedeno okamžitě komplexní oční vyšetření. Pravidelná vyšetření zraku během terapie přípravkem Viraferon se doporučují zejména u pacientů s chorobami, které by mohly mít souvislost s poruchami sítnice, jako např. diabetes mellitus nebo hypertenze. Mělo by být zváženo přerušení podávání přípravku Viraferon u těch pacientů, u nichž se nově objeví nebo zhorší poruchy zraku.

U některých pacientů léčených vyššími dávkami, obvykle pak u pacientů ve vyšším věku, byla pozorována významnější otupělost a kóma, včetně případů encefalopatie. Třebaže většinou jde o účinky reverzibilní, u některých pacientů trvá úprava až tři týdny. Velmi vzácně se při léčbě velmi vysokými dávkami přípravku Viraferon objevily záchvaty.

Pokud je podávání přípravku Viraferon nutné u dospělých pacientů s anamnézou městnavé srdeční nedostatečnosti, infarktu myokardu a/nebo s dříve prodělanými nebo současnými poruchami srdečního rytmu, musí být tito pacienti během léčby pečlivě sledováni. U nemocných s preexistujícími srdečními problémy a/nebo s nádorovými chorobami v pokročilém stadiu je třeba před zahájením léčby a v jejím průběhu provádět elektrokardiografické vyšetření. Srdeční arytmie (především supraventrikulární) obvykle dobře reagují na konvenční léčbu, u některých pacientů si však mohou vyžádat přerušení podávání přípravku Viraferon. Nejsou k dispozici žádné informace u dětí a mladistvých se srdečním onemocněním v anamnéze.

Byla pozorována hypertriglyceridémie a zhoršení hypertriglyceridémie, někdy závažné. Proto se doporučuje monitorovat hladiny lipidů.

Vzhledem ke zprávám, že interferon alfa exacerbuje preexistující psoriázu a sarkoidózu, podávání přípravku Viraferon u pacientů s psoriázou nebo sarkoidózou se doporučuje pouze tehdy, převyšuje-li potenciální prospěch potenciální riziko.

Předběžné údaje ukazují, že léčba interferonem alfa může mít souvislost se zvýšeným počtem odmítnutí ledvinního štěpu. Bylo také hlášeno odmítnutí jaterního štěpu.

V průběhu léčby alfa-interferony byla pozorována tvorba autoantilátů a rozvoj autoimunitních onemocnění. Zvýšené riziko je u pacientů, kteří jsou k rozvoji autoimunitních onemocnění predisponováni. Pacienti se známkami nebo symptomy srovnatelnými s autoimunitními onemocněními by měli být pečlivě posouzeni a prospěch-riziko pokračování léčby interferonem by mělo být přehodnoceno (viz také bod 4.4 Chronická hepatitis C, Monoterapie (abnormální funkce štítné žlázy) a bod 4.8).

Mezi pacienty s chronickou hepatitidou C léčenými interferonem byly hlášeny případy Vogtova-Koyanagiho-Haradova (VKH) syndromu. Jedná se o granulomatózní zánětlivé onemocnění postihující oči, sluchový aparát, mozkomíšní pleny a kůži. Při podezření na VKH syndrom by se měla antivirová léčba vysadit a zvážit terapie kortikosteroidy (viz bod 4.8).

Léčbu přípravkem Viraferon přerušte u těch pacientů s chronickou hepatitidou, u nichž dojde k prodloužení koagulačních parametrů, neboť to může být známka jaterní dekompenzace.

Chronická hepatitis C:

Kombinovaná léčba s ribavirinem: Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

Všichni sledovaní pacienti s chronickou hepatitidou C podstoupili před zavedením léčby jaterní biopsii, ale v některých případech (tj. pacienti s genotypem 2 a 3) může léčba probíhat bez histologického ověření. Běžné léčebné postupy by se měly konzultovat, zda je jaterní biopsie potřebná před zahájením léčby.

Monoterapie: Ojedinele se u dospělých pacientů léčených přípravkem Viraferon pro chronickou hepatitidu C projeví poruchy funkce štítné žlázy (hypo- nebo hypertyreoidismus). V klinických studiích s podáváním přípravku Viraferon se tyto poruchy vyvinuly celkem u 2,8 % pacientů. Poruchy bylo možno zvládnout konvenční léčbou. Mechanismus, jímž přípravek Viraferon ovlivňuje funkce štítné žlázy, není znám. Před zahájením léčby chronické hepatitidy C přípravkem Viraferon je třeba zhodnotit hladiny tyreostimulačního hormonu (TSH). Jakékoliv eventuální zjištěné poruchy funkce štítné žlázy je nutno léčit konvenčními prostředky. Podávání přípravku Viraferon lze zahájit, je-li možné touto medikací udržet hladiny TSH v normálním rozmezí. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem Viraferon projeví příznaky svědčící o narušené funkci štítné žlázy, vyšetřete hladiny TSH. V podávání přípravku lze pokračovat pouze tehdy, je-li možné pomocí léčby udržet hladiny TSH v

normálním rozmezí. Samotné přerušení léčby přípravkem Viraferon k obnovení narušené funkce štítné žlázy nevede (viz také Děti a mladiství, Monitorování štítné žlázy).

Doplňkové monitorování specifické pro děti a mladistvé

Monitorování štítné žlázy: Přibližně u 12 % dětí léčených přípravkem Viraferon došlo ke zvýšení TSH. U dalších 4 % nastal přechodný pokles pod dolní limit normálu. Před začátkem léčby přípravkem Viraferon musí být zhodnoceny hladiny TSH a jakékoli v této době zjištěné abnormality štítné žlázy musí být léčeny konvenční léčbou. Léčba přípravkem Viraferon může být zahájena, pokud lze hladiny TSH udržovat v normálním rozmezí medikací. Při léčbě interferonem alfa-2b a ribavirinem byla pozorována dysfunkce štítné žlázy. Jestliže jsou zjištěny abnormality štítné žlázy, měl by se u pacienta vyhodnotit stav štítné žlázy a adekvátně klinicky léčit. Pro zjištění dysfunkce štítné žlázy by děti a mladiství pacienti měli být monitorováni každé 3 měsíce (např. TSH).

Růst a vývoj: Během jednoho roku léčby bylo zaznamenáno zpomalení lineárního růstu (průměrný pokles v percentilech o 9 %) a pokles rychlosti přírůstku tělesné hmotnosti (průměrný pokles v percentilech o 13 %). Během 6 měsíců sledování po ukončení léčby došlo většinou k úpravě těchto změn. Nicméně na základě prozatímních výsledků pokračující dlouhodobé studie bylo u 12 (14 %) z 84 dětí zjištěno zpomalení rychlosti růstu v percentilech > 15, z toho u 5 (6 %) dětí bylo zpomalení v percentilech > 30, přestože byly bez léčby více než 1 rok. Kromě toho se v rámci preklinických výsledků studia toxicity u mláďat prokázalo mírné a na dávce závislé zpomalení celkového růstu novorozeneckých potkanů, jimž byl podáván ribavirin (viz bod 5.3). Před zahájením léčby by se tedy měl u malých dětí stanovit podíl rizika a přínosu kombinovaného použití interferonu alfa-2b s ribavirinem. Lékařům se doporučuje monitorovat růst dětí užívajících ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b. Nejsou žádné údaje o dlouhodobých účincích na růst a vývoj a na sexuální dospívání.

HCV/HIV koinfekce: U pacientů současně infikovaných HIV, kteří dostávají souběžně vysoce aktivní anti-retrovirovou léčbu (HAART) může vzrůstat riziko vývoje acidózy z nahromadění kyseliny mléčné. Opatrnosti je třeba v případě přidání přípravku Viraferon a ribavirinu k HAART terapii (viz SPC ribavirinu). U pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku Viraferon s ribavirinem a zidovudinem by mohlo být zvýšeno riziko rozvoje anémie.

U pacientů s pokročilou cirhózou, infikovaných současně HCV a HIV, kteří dostávají HAART terapii, může vzrůstat riziko jaterní dekompenzace a smrti. Přidáním léčby alfa interferony samotnými nebo v kombinaci s ribavirinem se může toto riziko u těchto pacientů zvýšit.

Onemocnění zubů a periodontu: U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku Viraferon s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku Viraferon s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznice ústní dutiny. Pacienti by si měli důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se tato reakce objeví, je vhodné doporučit důkladně si poté vypláchnout ústa.

Laboratorní vyšetření:

Před zahájením systémové léčby přípravkem Viraferon a pravidelně i v jejím průběhu je třeba u všech pacientů provádět standardní hematologická vyšetření a biochemická vyšetření krve (kompletní i diferenciální krevní obraz, počet trombocytů, elektrolyty, jaterní enzymy, sérové bílkoviny, sérový bilirubin a kreatinin).

V průběhu léčby hepatitidy B a C se doporučuje provádět vyšetření v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týdnu a poté každý druhý měsíc. Pokud se hodnoty ALT v průběhu podávání přípravku Viraferon zvýší na dvojnásobek výchozí hodnoty nebo více, lze s léčbou pokračovat pouze tehdy, neobjeví-li se známky a příznaky jaterního selhání. Při zvýšené hladině ALT je nutno provádět jaterní funkční testy: ALT, protrombinový čas, alkalická fosfatáza, albumin a bilirubin je třeba vyšetřovat ve dvoutýdenních intervalech.

Účinky na fertilitu: Interferon může poškodit fertilitu (viz body 4.6 a 5.3).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Narkotika, hypnotika a sedativa musejí být podávána s velkou opatrností, pokud jsou užívána současně s přípravkem Viraferon.

Interakce přípravku Viraferon s dalšími léky nebyly dosud zcela zhodnoceny. Doporučuje se zvýšená opatrnost při podávání přípravku Viraferon současně s jinými potenciálně myelosupresivními látkami.

Interferony mohou ovlivňovat oxidativní metabolické procesy. To je třeba vzít v úvahu v případech, kde je Viraferon podáván zároveň s léky metabolizovanými právě tímto mechanismem, jako jsou xantinové deriváty theofylinu nebo aminofylinu. V průběhu současného podávání přípravku s xantinovými přípravky je nutno monitorovat hladiny theofylinu v séru a v případě potřeby upravit dávkování.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně přípravku Viraferon, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, které byly někdy fatální. Etiologie zatím nebyla objasněna. Tyto symptomy se vyskytovaly častěji, když současně s interferonem alfa byl podáván čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto (viz bod 4.4).

(Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.)

4.6 Těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby účinnou antikoncepci. Viraferon musí být s opatrností podáván mužům ve fertilním věku. U žen léčených lidským leukocytárním interferonem byl hlášen pokles koncentrace estradiolu a progesteronu v séru.

Adekvátní údaje o podávání interferonu alfa-2b těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Viraferon by se měl používat v těhotenství pouze tehdy, jestliže potenciální prospěch ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Není dosud známo, zda je kterákoli ze složek přípravku vylučována do mateřského mléka. Kojení by se mělo před začátkem léčby přerušit, vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům u kojených dětí.

Kombinovaná léčba s ribavirinem: Ribavirin podávaný v průběhu těhotenství působí závažné vrozené vady. Léčba ribavirinem je kontraindikována u těhotných žen. U pacientek nebo u partnerek mužských pacientů, kteří užívají Viraferon v kombinaci s ribavirinem, je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění. Ženy ve fertilním věku i jejich partneři musí během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Mužští pacienti i jejich partnerky musí během léčby a 7 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci (viz SPC ribavirinu).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je třeba upozornit, že v průběhu léčby přípravkem Viraferon se může objevit zvýšená únava, ospalost či zmatenost, a proto je doporučeno vyvarovat se řízení dopravních prostředků nebo obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Pokud je přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si nežádoucí účinky ribavirinu v SPC ribavirinu.

V klinických studiích, prováděných v rozsáhlém spektru indikací a širokém spektru dávek (od 6 MIU/m²/týden u trichocelulární leukémie po 100 MIU/m²/týden u melanomu), patřily k nejčastěji uváděným nežádoucím účinkům horečka, únava, bolesti hlavy a myalgie. Horečka a únava často vymizely během 72 hodin po přerušení nebo vysazení léčby.

V klinických studiích prováděných u pacientů s hepatitidou C byli pacienti léčeni přípravkem Viraferon samotným nebo v kombinaci s ribavirinem po dobu jednoho roku. Všichni pacienti v těchto studiích dostávali 3 MIU přípravku Viraferon třikrát týdně. V **Tabulce 1** je uvedena frekvence, s jakou pacienti hlásili nežádoucí účinky (ve vztahu k léčbě) v klinických studiích u dosud neléčených pacientů, kteří byli léčeni jeden rok. Závažnost byla vesměs mírná nebo středně závažná. Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 1** jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení a z období po uvedení přípravku na trh. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); vzácně ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); velmi vzácně ($< 1/10\ 000$); není známo. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky přípravku Viraferon samotného nebo v kombinaci s ribavirinem hlášené v průběhu klinických hodnocení nebo po uvedení přípravku na trh	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a zamoření Velmi časté: Časté: Vzácně:	Faryngitida*, virová infekce* Bronchitida, sinusitida, herpes simplex (rezistence), rinitida Pneumonie [§]
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Leukopenie Trombocytopenie, lymfadenopatie, lymfopenie Aplastická anémie Čistá aplazie červených krvinek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitního systému[§] Velmi vzácně: Není známo:	Sarkoidóza, exacerbace sarkoidózy Systémový lupus erytematodes, vaskulitida, revmatoidní artritida (nová nebo zhoršená), Vogtův-Koyanagiho- Haradův syndrom, akutní reakce přecitlivělosti včetně kopřivky, angioedému, zúžení průdušek, anafylaxe [§]
Endokrinní poruchy Časté: Velmi vzácně:	Hypotyreóza [§] , hypertyreóza [§] Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Anorexie Hypokalcemie, dehydratace, hyperurikemie, žízeň Hyperglykemie, hypertriacylglycerolemie [§] , zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté: Vzácně: Velmi vzácně: Není známo:	Deprese, nespavost, úzkost, emoční labilita*, agitace, nervozita Zmatenost, poruchy spánku, snížení libida Myšlenky na sebevraždu Sebevražda, pokusy o sebevraždu, agresivní chování (někdy namířené vůči jiným), psychózy včetně halucinací Změna mentálního stavu [§]
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Závrať, bolest hlavy, porucha soustředění, suchost v ústech Třes, parestézie, hypestézie, migréna, zrudnutí, spavost, porucha chuti Krvácení do mozku, mozková ischemie, záchvaty křečí, porucha vědomí, encefalopatie, neuropatie, polyneuropatie Mononeuropatie, koma [§]

Poruchy oka Velmi časté: Časté: Vzácně:	Rozmazané vidění Konjunktivitida, porucha vidění, porucha slzné žlázy, bolest oka Krvácení do sítnice [§] , retinopatie (včetně makulárního edému), ucpání retinální tepny nebo žíly [§] , neuritida optiku, edém papily, ztráta zrakové ostrosti nebo výpadky zrakového pole, vátové skvrny [§]
Poruchy ucha a labyrintu Časté: Velmi vzácně:	Závrat', tinnitus Ztráta sluchu, porucha sluchu
Srdeční poruchy Časté: Vzácně: Velmi vzácně: Není známo:	Bušení srdce, tachykardie Kardiomyopatie Infarkt myokardu, srdeční ischemie Arytmie
Cévní poruchy Časté: Velmi vzácně	Hypertenze Periferní ischemie, hypotenze [§]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Dušnost*, kašel* Epistaxe, respirační porucha, nosní kongesce, rýma, suchý kašel Plicní infiltráty [§] , pneumonitida [§]
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Nevolnost/zvracení, bolest břicha, průjem, stomatitida, dyspepsie Ulcerózní stomatitida, bolest v pravém podžebří, glositida, gingivitida, zácpa, řídká stolice Pankreatitida, ischemická kolitida, ulcerózní kolitida, krvácení z dásní Blíže nespecifikovaná periodontální porucha, blíže nespecifikovaná zubní porucha [§]
Poruchy jater a žlučových cest Časté: Velmi vzácně:	Hepatomegalie Hepatotoxicita (včetně fatální)
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Alopecie, svědění*, suchost kůže*, vyrážka*, zvýšené pocení Psoriáza (nová nebo zhoršená) [§] , makulopapulózní vyrážka, erytematózní vyrážka, ekzém, erytém, porucha kůže Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, multiformní erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Myalgie, artralgie, muskuloskeletální bolest Artritida Rabdomyolýza, myositida, křeče v lýtkách, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest Časté: Velmi vzácně:	Časté močení Selhání ledvin, renální insuficience, nefrotický syndrom
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	Amenorea, bolest prsů, dysmenorea, menoragie, porucha menstruace, vaginální potíže
Celkové poruchy a reakce v místě	

aplikace Velmi časté:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu*, únava, mrazení, horečka [§] , chřipkové příznaky [§] , slabost, podrážděnost, bolest na hrudníku, malátnost
Časté: Velmi vzácné:	Bolest v místě vpichu Nekróza v místě vpichu, otok obličeje
Vícenásobná vyšetření Velmi časté:	Pokles tělesné hmotnosti

* Tyto příhody se vyskytovaly často pouze po přípravku Viraferon samotném

§ Viz bod 4.4

Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny též s přípravkem Viraferon samotným.

Výskyt kardiovaskulárních nežádoucích účinků, zejména arytmií, koreloval převážně s již dříve přítomným kardiovaskulárním onemocněním a s předchozí léčbou kardiotoxickými léky (viz bod 4.4). U nemocných bez předchozího manifestního srdečního onemocnění byla vzácně hlášena přechodná reverzibilní kardiomyopatie, která může být po přerušení léčby interferonem alfa reverzibilní (viz bod 4.4).

U alfa interferonů bylo hlášeno široké spektrum autoimunitních a imunitou způsobených poruch, včetně poruch funkce štítné žlázy, systémového lupus erythematoses, revmatoidní artritidy (nové nebo zhoršené), idiopatické a trombotické trombocytopenické purpury, vaskulitidy, neuropatií včetně mononeuropatií (viz také bod 4.4).

Ke klinicky významným abnormálním laboratorním hodnotám, které se objevují nejčastěji při podávání přípravku v dávkách vyšších než 10 milionů IU denně, patří pokles počtu granulocytů a leukocytů, pokles koncentrace hemoglobinu a počtu trombocytů; vzestup alkalické fosfatázy, LDH, sérových koncentrací kreatininu a dusíku močovinový v séru. Vzestup ALT/AST (SGPT/SGOT) v séru byl zaznamenán jako abnormalita u některých pacientů léčených pro jiné poruchy než pro hepatitidu a rovněž u nemocných s chronickou hepatitidou B, u kterých koreloval s clearancí virových DNAP.

Dětsí pacienti

Děti a mladiství – Chronická hepatitis C

V klinické studii provedené u 118 dětí nebo mladistvých ve věku od 3 do 16 let přerušilo 6 % pacientů léčbu pro nežádoucí účinky. Obecně byl profil nežádoucích účinků u limitované pediatrické populace podobný profilu pozorovanému u dospělých, ačkoliv během léčby bylo pozorováno pediatrické specifikum ohledně inhibice růstu, projevující se snížením výšky (průměrné zpomalení rychlosti růstu v percentilech 9 %) a hmotnosti (průměrný pokles v percentilech 13 %) v percentilech (viz bod 4.4). Kromě toho, byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % vs. 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů, se i u dětí a mladistvých vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost) (viz bod 4.4). Navíc se u dětí a mladistvých vyskytly častěji než u dospělých pacientů komplikace v místě vpichu, horečka, anorexie, zvracení a emoční labilita. Modifikace dávky byla požadována u 30 % pacientů, nejčastěji kvůli anémii a neutropenii.

Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 2** jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení u dětí. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky hlášené velmi často a často v klinických hodnoceních u dětí
Velmi časté ($\geq 1/10$) - Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a zamoření Velmi časté: Časté:	Virová infekce, faryngitida Mykotická infekce, bakteriální infekce, plicní infekce, zánět středního ucha, zubní absces, herpes simplex, infekce močových cest, vaginitida, gastroenteritida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nespecifikované)
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté:	Anémie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopatie
Endokrinní poruchy Velmi časté: Časté:	Hypothyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilismus
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté:	Anorexie Hypertriacylglycerolemie [§] , hyperurikemie, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté:	Deprese, emoční labilita, nespavost Sebevražedné myšlenky, agresivní reakce, zmatenost, porucha chování, agitace, náměšičnost, úzkost, nervozita, porucha spánku, abnormální sny, apatie
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté:	Bolest hlavy, závrať Hyperkinezie, třes, dysfonie, parestezie, hypestezie, hyperestezie, porucha soustředění, somnolence
Poruchy oka Časté:	Konjunktivitida, bolest oka, abnormální vidění, porucha slzné žlázy
Cévní poruchy Časté:	Raynaudův fenomén, zrudnutí, bledost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté:	Dušnost, zrychlené dýchání, epistaxe, kašel, nosní kongesce, podráždění nosu, rýma, kýchání
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté:	Průjem, zvracení, nevolnost, bolest břicha Ulcerace v ústech, ulcerózní stomatitida, stomatitida, bolest v pravém podžebří, dyspepsie, glositida, gastroezofageální reflux, rektální porucha, gastrointestinální porucha, zácpa, řídká stolice, bolest zubu, zubní potíže
Poruchy jater a žlučových cest Časté:	Abnormální funkce jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté:	Alopecie, vyrážka Fotosenzitivní reakce, makulopapulární exantém, ekzém, akné, porucha kůže, porucha nehtu, odbarvení kůže, svědění, suchost kůže, erytém, modřina, zvýšené pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté:	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest
Poruchy ledvin a močových cest Časté:	Enuréza, porucha močení, inkontinence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu	

Časté:	<u>Ženské pohlaví:</u> amenorea, menorrhagie, porucha menstruace, vaginální porucha <u>Mužské pohlaví:</u> bolest varlat
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Velmi časté:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu, únava, mrazení, horečka [§] , příznaky podobné chřipce [§] , malátnost, podrážděnost
Časté:	Bolest na hrudníku, slabost, otok, bolest v místě vpichu
Vícenásobná vyšetření Velmi časté:	Snížení rychlosti růstu (nižší tělesná výška a/nebo hmotnost v daném věku) [§]
Poranění a otravy Časté:	Lacerace kůže

[§] Viz bod 4.4

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování, který by vedl k akutním klinickým projevům. Nicméně, stejně jako u kterékoli jiné farmakologicky aktivní látky, je indikována symptomatická léčba s častým monitorováním vitálních funkcí a pečlivým sledováním pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, cytokiny a imunomodulátory, interferony, interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Viraferon je sterilní, stabilní forma vysoce čištěného interferonu alfa-2b, vyráběného technologií rekombinantní DNA. Rekombinantní interferon alfa-2b je ve vodě rozpustná bílkovina s molekulovou hmotností přibližně 19 300 daltonů. Získává se z klonu bakterie *E. coli*, do něhož je zaveden genetickým inženýrstvím vyprodukovaný plasmidový hybrid obsahující gen interferonu alfa-2b z lidských leukocytů.

Aktivita přípravku Viraferon se vyjadřuje v IU, přičemž 1 mg rekombinantního interferonu alfa-2b odpovídá $2,6 \times 10^8$ IU. Hodnota mezinárodní jednotky je odvozena ze srovnání aktivity rekombinantního interferonu alfa-2b a aktivity mezinárodního referenčního lidského leukocytárního interferonu, schváleného Světovou zdravotnickou organizací.

Interferony tvoří rodinu proteinů o malé molekule, s molekulovou hmotností v rozmezí 15 000 - 21 000 daltonů. K jejich produkci a sekreci v buňkách dochází v reakci na virové infekce či působení různých syntetických i biologických induktorů. Dosud byly identifikovány tři hlavní třídy interferonů: alfa, beta a gama. Ani tyto tři hlavní třídy však nejsou vnitřně homogenní a zahrnují několik různých molekulárních typů interferonu. Dosud bylo identifikováno více než 14 geneticky odlišných lidských interferonů alfa. Přípravek Viraferon je v této klasifikaci označován jako rekombinantní interferon alfa-2b.

Interferony působí na buňky prostřednictvím své vazby na specifické membránové receptory na buněčném povrchu. Lidské interferonové receptory, izolované z lidských lymfoblastů (Daudi), jsou vysoce asymetrické proteiny. Vyznačují se selektivitou vůči lidským, avšak nikoli vůči myším interferonům, což svědčí pro jejich druhovou specifitu. Studie prováděné s ostatními interferony tuto druhovou specifitu potvrdily. Nicméně některé druhy opic, např. *Macaca rhesus*, se ukázaly vůči farmakodynamické stimulaci při expozici lidským interferonům typu I jako citlivé.

Z výsledků řady dosud provedených studií vyplývá, že po vazbě na příslušné membránové receptory zahajuje interferon složitou sekvenci intracelulárních dějů, k nimž patří i indukce specifických enzymů. Předpokládá se, že tento proces minimálně zčásti zodpovídá za nejrůznější buněčné reakce na interferon, a to včetně inhibice replikace viru ve virem infikovaných buňkách, suprese buněčné proliferace, jakož i takových imunomodulačních aktivit, jako je zvýšení fagocytární aktivity makrofágů a zvýšení specifických cytotoxických účinků lymfocytů vůči cílovým buňkám. Předpokládá se, že na pozitivních terapeutických účincích interferonu se podílí minimálně část, nebo spíše celý komplex těchto aktivit.

Rekombinantní interferon alfa-2b prokázal ve studiích na zvířecích i lidských buněčných kulturách, jakož i u lidských nádorových xenotransplantátů přenesených na zvířata, antiproliferativní působení. *In vitro* byla prokázána jeho významná imunomodulační aktivita.

Rekombinantní interferon alfa-2b má dále schopnost inhibovat replikaci virů *in vitro* i *in vivo*. I když přesný mechanismus protivirového působení rekombinantního interferonu alfa-2b zůstává zatím neznámý, je zřejmé, že ovlivňuje metabolismus hostitelské buňky. Tento účinek inhibuje replikaci viru, a pokud přece jen k replikaci dojde, znemožňuje nově vytvořeným virionům opustit buňku.

Chronická hepatitis B:

Současné klinické zkušenosti u pacientů, kteří byli léčeni interferonem alfa-2b 4 až 6 měsíců ukazují, že léčba může způsobit clearanci sérových HBV-DNA. Bylo pozorováno zlepšení histologického nálezu jater. U dospělých pacientů se ztrátou HbeAg a HBV-DNA se významně snížila nemocnost a mortalita.

Interferon alfa-2b (6 MIU/m² třikrát týdně po 6 měsíců) byl podáván dětem s chronickou aktivní hepatitidou B. Vzhledem k metodické chybě nebylo možné prokázat účinnost. Navíc u dětí léčených interferonem alfa-2b byla zjištěna snížená rychlost růstu a u některých případů byla pozorována deprese.

Chronická hepatitis C:

U dospělých pacientů, kteří dostávají interferon v kombinaci s ribavirinem, je dosažená četnost setrvalé odpovědi 47 %. Lepší účinnost byla prokázána u kombinace pegylovaného interferonu s ribavirinem (četnost setrvalé odpovědi 61 % dosažená ve studii prováděné u dosud neléčených pacientů s dávkou ribavirinu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Dospělí pacienti: Viraferon samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem byl studován ve 4 randomizovaných klinických studiích fáze III, které zahrnovaly 2 552 pacientů s chronickou hepatitidou C, dosud neléčených interferonem. Ve studiích byla srovnána účinnost přípravku Viraferon samotného, nebo v kombinaci s ribavirinem. Účinnost byla definována jako udržení virologické odpovědi po dobu 6-ti měsíců po ukončení léčby. Pacienti vhodní pro zařazení do těchto studií měli chronickou hepatitidu C, potvrzenou pozitivním stanovením HCV-RNA reakce polymerázového řetězce (PCR) (> 100 kopií/ml) a biopsií jater, odpovídající histologické diagnóze chronické hepatitidy, bez přítomnosti dalších příčin chronické hepatitidy, a abnormální ALT v séru.

Viraferon byl podáván v dávce 3 MIU třikrát týdně jako monoterapie nebo v kombinaci s ribavirinem. Většina pacientů v těchto klinických studiích byla léčena po dobu jednoho roku. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 6 měsíců po ukončení léčby pro stanovení setrvalé virologické odpovědi. Poměry setrvalých virologických odpovědí u skupin léčených přípravkem Viraferon samotným nebo v kombinaci s ribavirinem (ze dvou studií) jsou uvedeny v **Tabulce 3**.

Podáváním přípravku Viraferon v kombinaci s ribavirinem u dosud neléčených pacientů s chronickou hepatitidou C vzrostla účinnost přípravku Viraferon nejméně dvakrát. HCV genotyp a bazální hladina virové zátěže jsou prognostické faktory, o nichž je známo, že ovlivňují stupeň odpovědi. Zvýšená četnost odpovědi při kombinaci přípravku Viraferon + ribavirin ve srovnání s přípravkem Viraferon samotným, se udržovala u všech podskupin. Relativní prospěch kombinované terapie přípravkem Viraferon + ribavirin je zvláště signifikantní u těžce léčitelných podskupin pacientů (genotyp 1 a vysoká virová zátěž) (**Tabulka 3**).

Četnost odpovědí v těchto skupinách vzrůstala s ochotou dodržovat léčbu. Nehledě na genotyp, ti pacienti, kteří dostávali přípravek Viraferon v kombinaci s ribavirinem a dodržovali ≥ 80 % svoji léčbu, měli vyšší setrvalou odpověď 6 měsíců po roční léčbě než ti pacienti, kteří dodržovali < 80 % svoji léčbu (56 % vs. 32 % ve studii C/I 98-580).

Přípravek již není registrován

Tabulka 3 Četnost trvalé virologické odpovědi s přípravkem Viraferon + ribavirin (jeden rok léčby) podle genotypů a virové zátěže			
HCV genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Všechny genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miliony kopií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miliony kopií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU třikrát týdně)

I/R Viraferon (3 MIU třikrát týdně) + ribavirin (1 000/1 200 mg/den)

Pacienti s koinfekcí HCV/HIV

Byly provedeny dvě studie u pacientů současně infikovaných HIV a HCV. V obou studiích měli pacienti, kteří dostávali Viraferon plus ribavirin, celkově nižší pravděpodobnost odpovědi na léčbu než pacienti, kteří dostávali pegylovaný interferon alfa-2b s ribavirinem. Odpověď na léčbu v obou těchto studiích je uvedena v **Tabulce 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) byla randomizovaná, multicentrická studie, do které bylo zařazeno 412 dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří dosud nebyli léčeni a kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupiny, ve které buď užívali pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/týden) plus ribavirin (800 mg/den), nebo Viraferon (3 MIU 3krát týdně) plus ribavirin (800 mg/den) po dobu 48 týdnů s následnou fází sledování po dobu 6 měsíců. Studie 2 (P02080) byla randomizovaná studie prováděná na jednom centru a bylo do ní zařazeno 95 dosud neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupiny, ve které užívali buď pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 µg/týden podle tělesné hmotnosti) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti), nebo Viraferon (3 MIU třikrát týdně) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti). Délka léčby byla 48 týdnů s fází sledování trvající 6 měsíců kromě infikovaných pacientů s genotypy 2 nebo 3 a virovou zátěží < 800 000 IU/ml (Amplicor), kteří byli léčeni po dobu 24 týdnů s 6měsíční fází sledování.

Tabulka 4 Trvalá virologická odpověď podle genotypu po léčbě přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem versus pegylovaným interferonem alfa-2b v kombinaci s ribavirinem u pacientů se současnou infekcí HCV/HIV.						
Studie 1¹				Studie 2²		
	peglylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ týden) + ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirin (800 mg)	p hodnota ^a	peglylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 ^c µg/týd en) + ribavirin (800- 1 200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirin (800- 1 200 mg) ^d	p hodnota ^b

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

MIU = miliónů mezinárodních jednotek; TIW = třikrát týdně.

a: p hodnota podle Cochran-Mantelova Haenszelova Chí kvadrát testu.

b: p hodnota podle chí kvadrát testu.

c: subjekty s tělesnou hmotností < 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 100 µg/týden a subjekty s tělesnou hmotností ≥ 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 150 µg/týden.

d: dávkování ribavirinu bylo 800 mg u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg, 1 000 mg u pacientů s tělesnou hmotností 60 - 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsem: Celkem 345 pacientů s relapsem po interferonu alfa bylo léčeno ve dvou klinických studiích s přípravkem Viraferon samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem. Přidání ribavirinu k přípravku Viraferon zvýšilo u těchto pacientů účinnost přípravku Viraferon používaného samostatně při léčbě hepatitidy C až 10 krát (48,5 % vs. 4,7 %). Toto zvýšení účinnosti zahrnovalo pokles sérového HCV (< 100 kopií/ml dle PCR), zlepšení zánětu jater a normalizace ALT a bylo setrvalé při vyšetření 6 měsíců po ukončení léčby.

Údaje o dlouhodobé účinnosti

1 071 pacientů, kteří podstoupili léčbu v předchozí studii s nepegylovaným interferonem alfa-2b nebo nepegylovaným interferonem alfa-2b/ribavirinem, bylo zařazeno do rozsáhlé studie ke stanovení délky trvání setrvalé virologické odpovědi a vyhodnocení významu pokračující virové negativity na klinické parametry. 462 pacientů dokončilo alespoň 5 let dlouhodobého následného sledování a během této studie nastal relaps pouze u 12 dlouhodobě reagujících pacientů z celkového počtu 492.

Odhad časového intervalu dle Kaplan-Meiera činil u pokračující setrvalé odpovědi delší než 5 let u všech pacientů 97 %, s intervalem spolehlivosti 95 % v úrovni [95 %, 99 %].

Důsledkem SVR po léčbě chronické HCV nepegylovaným interferonem alfa-2b (s ribavirinem nebo bez něj) je dlouhodobá eradikace viru, čímž se upraví infekce jater a dojde ke klinickému 'vyléčení' chronické HCV. Není však vyloučen výskyt jatrních příhod u pacientů s cirhózou (včetně karcinomu jater).

Klinické zkoušky u pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C:

Děti a mladiství od 3 do 16 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a měřitelnými hladinami HCV RNA (hodnoceno centrální laboratoří za použití výzkumného RT-PCR stanovení) byli zařazeni do dvou multicentrických klinických studií a dostávali Viraferon 3 MIU/m² třikrát týdně a ribavirin 15 mg/kg/den po dobu jednoho roku, následováno 6 měsíci sledování po léčbě. Do studie bylo zahrnuto celkem 118 pacientů: 57 % bylo mužského pohlaví, 80 % byli běloši, 78 % genotyp 1, 64 % ≤ 12 let. Tato do sledování zahrnutá populace se skládala převážně z dětí s mírnou až středně závažnou hepatitidou C. Četnost trvalých virologických odpovědí byla podobná u dětí jako u dospělých. Vzhledem k nedostatku údajů u dětí se závažnou progresí nemoci a k potenciálu nežádoucích účinků, je nutné pečlivě zvážit poměr prospěchu/rizika kombinace ribavirinu s interferonem alfa-2b u této populace (viz body 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky studie jsou shrnuty v **Tabulce 5**.

Tabulka 5 Virologická odpověď u pediatrických pacientů bez předchozí léčby	
	Viraferon 3 mil.m.j./m² 3x týdně + ribavirin 15 mg/kg/den

Celková odpověď ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Počet (%) pacientů

1. Definována jako HCV - RNA pod hranicí detekce s použitím RT-PCR stanovení na konci léčby a během dalšího sledování

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku Viraferon byla studována u zdravých dobrovolníků po podání jednotlivých dávek 5 milionů IU/m² a 10 milionů IU subkutánně, 5 milionů IU/m² intramuskulárně nebo jako 30 minut trvající intravenózní infúze. Průměrné sérové koncentrace interferonu po subkutánní a intramuskulární injekci byly srovnatelné. Maximálních sérových koncentrací se dosahuje za 3 až 12 hodin po nižší z uvedených dávek a za šest až osm hodin po vyšší z uvedených dávek. Eliminační poločas injekčně podaného interferonu činil přibližně dvě až tři, respektive šest až sedm hodin. Pod úroveň detekce poklesly sérové koncentrace za 16, respektive 24 hodin po podání. Při subkutánní i intramuskulární aplikaci se dosahovalo biologické dostupnosti vyšší než 100 %.

Po intravenózní aplikaci se dosahovalo maximálních sérových koncentrací interferonu (135 – 273 IU/ml) na konci infúze, poté byl jejich pokles poněkud rychlejší než po subkutánním nebo intramuskulárním podáním a pod úroveň detekce poklesly za čtyři hodiny po ukončení infúze. Eliminační poločas činil přibližně dvě hodiny.

Koncentrace interferonu v moči nebyly detekovatelné po žádném ze tří způsobů aplikace.

Děti a mladiství: Farmakokinetické vlastnosti přípravku Viraferon a ribavirinu tobolek podávaných ve více dávkách pediatrickým pacientům s chronickou hepatitidou C ve věku 5 až 16 let jsou shrnuty v **Tabulce 6**. Farmakokinetika přípravku Viraferon a ribavirinu (při zohlednění dávky) je podobná u dospělých i dětí nebo mladistvých.

Tabulka 6 Průměrné (% CV) farmakokinetické parametry pro Viraferon a tobolek ribavirinu podávané ve více dávkách dětem nebo mladistvým s chronickou hepatitidou C		
Parametr	Ribavirin 15 mg/kg/den jako 2 dílčí dávky (n = 17)	Viraferon 3 mil.m.j./m ² 3x týdně (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Vypočítaná clearance l/h/kg	0,27 (27)	Nehodnoceno

*AUC₁₂ (ng.h/ml) pro ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) pro Viraferon

Stanovení obsahu neutralizačního faktoru interferonu bylo provedeno ve vzorcích séra pacientů, kteří dostávali Viraferon v monitorovaných klinických studiích. Neutralizační faktory interferonu jsou protilátky, které neutralizují antivirovou aktivitu interferonu. Klinická incidence vývoje faktorů neutralizujících interferon u systémově léčených onkologických pacientů činí 2,9 %, u pacientů s chronickou hepatitidou pak 6,2 %. Detekovatelné titry byly téměř ve všech případech nízké a nebyly zpravidla spojeny s poklesem odpovědi ani s jakýmkoli projevem autoimunity. Rovněž u pacientů s hepatitidou byly titry natolik nízké, že nevedly k jakémukoli poklesu terapeutické odpovědi.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ačkoli interferony se považují za druhově specifické, byly prováděny studie toxicity u zvířat. Při aplikaci injekcí lidského rekombinantního interferonu alfa-2b po dobu až tří měsíců nebyly pozorovány žádné známky toxicity u myši, potkanů a králíků. Denní dávky 20 x 10⁶ IU/kg/den opicím makaka jávského (*Macaca fascicularis*) po dobu 3 měsíců nezpůsobily prokazatelnou toxicitu. Toxicita u opic byla zjištěna po dávce 100 x 10⁶ IU/kg/den, podávané po dobu 3 měsíců.

Ve studiích interferonu u primátů byly pozorovány abnormality menstruačního cyklu (viz bod 4.4).

Výsledky studií reprodukce u experimentálních zvířat ukazují, že u potkanů ani králíků nemělo podávání interferonu alfa-2b teratogenní účinky a neovlivňovalo negativně ani průběh březosti, vývoj plodu nebo reprodukční schopnosti potomků léčených potkanů. Bylo zjištěno, že interferon alfa-2b v dávkách 90 a 180 krát vyšších než doporučená intramuskulární nebo subkutánní dávka 2 miliony IU/m² působí abortivně u opic *Macaca mulatta* (makak rhesus). Potrat byl pozorován u všech dávkovacích skupin (7,5 milionů, 15 milionů a 30 milionů IU/kg) a byl statisticky signifikantní ve srovnání s kontrolou u středních a vysokých dávkových skupin (odpovídajících 90 a 180 krát vyšší dávce než doporučená intramuskulární a subkutánní dávka 2 miliony IU/m²). Je však známo, že vysoké dávky jiných forem interferonů alfa a beta vedou u opic makak rhesus k anovulaci a abortům; tyto účinky jsou závislé na velikosti dávky.

Ve studiích mutagenity prováděných s interferonem alfa-2b nebyly žádné nežádoucí účinky zjištěné.

Nebyly provedeny žádné studie sledující u mladých zvířat vliv léčby interferonem alfa-2b na růst, vývoj, sexuální dospívání a chování (viz bod 4.4 a SPC přípravku Rebetol, pokud je přípravek Viraferon podáván v kombinaci s ribavirinem).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bezvodý hydrogenfosforečnan sodný
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát edetanu disodného
Chlorid sodný
Metakresol
Polysorbát 80
Voda na injekci q.s.

6.2 Inkompatibilita

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

15 měsíců

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána na dobu 27 dní při 2°C – 8°C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek po otevření uchováván maximálně 27 dní při 2°C – 8°C. Jiný čas a podmínky uchovávání jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).
Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

1,2 ml roztoku (odpovídá 30 MIU) v peru ve formě zásobní vložky (sklo typ I), která je na jednom konci opatřena uzávěrem (hliník) obsahujícím vložku (brombutylová pryž) a na druhém konci pístem (brombutylová pryž)
s 12 injekčními jehlami a 12 čistícími tampony.

Velikosti balení 1, 2 nebo 8.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Pero je navrženo tak, aby dodalo obsah 30 milionů IU v dávkách odstupňovaných od 2,5 do 10 milionů IU. Pero dodá maximálně 12 dávek po 2,5 milionu IU po dobu nepřesahující 4 týdny.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou lékovou formu a sílu.

Viraferon, injekční roztok, vícedávkové pero je injikován subkutánně po upevnění injekční jehly a nastavení předepsané dávky.

Vyjmi vícedávkové pero z chladničky přibližně 30 minut před aplikací, aby roztok dosáhl pokojové teploty (ne více než 25°C).

Podrobný návod pro subkutánní použití přípravku je uveden v příbalové informaci (viz „Jak si aplikovat injekci přípravku Viraferon“).

Každé pero je zamýšleno pro maximálně čtyřtýdenní používání a poté musí být znehodnoceno. Pro každou dávku musí být použita nová injekční jehla. Po každé aplikaci musí být injekční jehla bezpečně znehodnocena a pero se musí vrátit okamžitě do chladničky. Pokud je pero opožděně vráceno do chladničky, je možno tolerovat maximálně 48 hodin (dva dny) vystavení teplotě do 25°C v průběhu čtyř týdnů používání pera.

K použití přípravku Viraferon pro podávání nejmenších měřitelných dávek je zajištěno dostačující množství jehel a čistících tamponů. Pacienta je nutno poučit, že jehly a tampony navíc, které zůstanou po poslední dávce, je nutné z pera odstranit a vhodně a bezpečně znehodnotit.

Podobně jako všechny ostatní léčivé přípravky pro parenterální aplikaci je třeba také injekční roztok Viraferon před použitím pečlivě vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje žádné cizí částice nebo zabarvení. Roztok má být čirý a bezbarvý.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/99/128/032
EU/1/99/128/033
EU/1/99/128/034

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. března 2000
Datum posledního prodloužení: 23. května 2005

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Přípavek již není registrován

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Viraferon 60 milionů IU injekční roztok, vícedávkové pero

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna zásobní vložka obsahuje 60 milionů IU rekombinantního interferonu alfa-2b produkovaného v *E.coli* rekombinantní DNA technologií, v 1,2 ml.

Jeden ml obsahuje 50 milionů IU interferonu alfa-2b.

Pero je navrženo tak, aby dodalo obsah 60 milionů IU v dávkách odstupňovaných od 5 až do 20 milionů IU. Pero dodá maximálně 12 dávek po 5 milionech IU po dobu nepřesahující 4 týdny.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Roztok je čirý a bezbarvý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Chronická hepatitis B: Léčba dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B, u nichž byly zjištěny sérové markery replikace viru hepatitidy B (přítomnost HBV-DNA a HbeAg), zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) a histologicky prokázáný aktivní zánět jater a/nebo fibróza.

Chronická hepatitis C:

Dospělí pacienti:

Viraferon je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří mají zvýšené hodnoty transamináz bez jaterní dekompenzace a kteří jsou pozitivní na HCV-RNA nebo protilátky anti-HCV v séru (viz bod 4.4).

Nejlepší způsob použití přípravku Viraferon v této indikaci je v kombinaci s ribavirinem.

Děti a mladiství:

Viraferon je určen pro použití v kombinaci s ribavirinem k léčbě chronické hepatitidy C u dětí a mladistvých ve věku 3 let a starších, bez předchozí léčby, jaterní dekompenzace a s pozitivní sérovou hladinou HCV-RNA. Rozhodnutí pro zahájení léčby by se mělo učinit individuálně, případ od případu, přičemž by se měly vzít v úvahu známky progresu choroby, jako je zánět jater a fibróza, stejně jako prognostické faktory pro odpověď na léčbu, HCV genotyp a virová zátěž. Měl by se zvážit očekávaný přínos léčby v porovnání s bezpečnostními riziky pozorovanými u pediatrických pacientů v klinických studiích (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být započata lékařem, který má zkušenosti s postupem léčení nemoci.

Vícedávková balení musí být používána pouze jedním pacientem.

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou lékovou formu a sílu.

Pokud se v průběhu léčby přípravkem Viraferon v jakékoli indikaci dostaví nežádoucí účinky, je třeba buď příslušným způsobem upravit dávkování nebo léčbu přechodně přerušit, dokud nežádoucí účinky opět nevymizí. Pokud se i při adekvátní úpravě dávkování rozvine intolerance nebo choroba progreduje, je třeba podávání přípravku Viraferon přerušit. Při udržovací léčbě subkutánním podáním si podle uvážení lékaře může pacient aplikovat přípravek sám.

Chronická hepatitis B: Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí 5 – 10 milionů IU, podávaných subkutánně třikrát týdně (obden) po dobu 4 až 6 měsíců.

V případě výskytu hematologických poruch (leukocyty $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocyty $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$) by měla být podávaná dávka snížena o 50 %. Léčbu je nutno přerušit v případě vážné leukopenie ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vážné neutropenie ($< 750/\text{mm}^3$) nebo vážné trombocytopenie ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

U všech pacientů, pokud ani po 3 až 4 měsících léčby (maximální tolerovanou dávkou) nedojde ke zlepšení sérových koncentrací HBV-DNA, podávání přípravku Viraferon přerušte.

Chronická hepatitis C: Viraferon je podáván subkutánně v dávce 3 miliony IU třikrát týdně (obden) dospělým pacientům, buď jako monoterapie, nebo v kombinaci s ribavirinem.

Děti ve věku 3 let nebo starší a mladiství: Interferon alfa-2b 3 mil. IU/m² se podává subkutánně třikrát týdně (obden) v kombinaci s ribavirinem, tobolkami nebo perorálním roztokem, podávaným perorálně denně ve dvou dílčích dávkách s jídlem (ráno a večer).

(Viz SPC ribavirinu, tobolky, pro dávkování tobolek ribavirinu a návod na modifikaci dávky pro kombinovanou terapii. Pediatřičtí pacienti, kteří váží < 47 kg nebo nemohou polykat tobolky, viz SPC ribavirinu, perorální roztok.).

Pacienti s relapsem (dospělí pacienti):

Viraferon se podává v kombinaci s ribavirinem.

Na základě výsledků klinických studií, u kterých jsou k dispozici data po 6 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem po dobu 6 měsíců.

Dosud neléčení pacienti:

Dospělí: Účinnost přípravku Viraferon se zvyšuje, jestliže se podává v kombinaci s ribavirinem. Viraferon by měl být podáván samostatně hlavně v případě intolerance nebo kontraindikace ribavirinu.

Viraferon v kombinaci s ribavirinem:

Na základě výsledků klinických studií, které jsou k dispozici po 12 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem po dobu nejméně 6 měsíců.

V léčbě je třeba pokračovat dalších 6 měsíců (t.j. celkem 12 měsíců léčby) u těch pacientů, kteří vykazují negativní HCV-RNA v 6. měsíci léčby, virový genotyp 1 (stanovený ve vzorku před léčbou) a vysokou virovou zátěž před léčbou.

Při rozšíření léčby na 12 měsíců je nutno vzít v úvahu další negativní prognostické faktory (věk > 40 let, muži, pacienti s přemostující fibrózou).

Pacienti, kteří v průběhu klinických studií nevykazovali po 6 měsících léčby virologickou odpověď (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce), se nestali virologicky reagujícími osobami (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce 6 měsíců po ukončení léčby).

Viraferon samostatně:

Optimální trvání léčby samotným přípravkem Viraferon není ještě definitivně stanoveno, ale doporučuje se léčba o délce 12 až 18 měsíců.

U pacientů léčených samotným přípravkem Viraferon po dobu nejméně 3 až 4 měsíců se doporučuje stanovit stav HCV-RNA. Léčba by měla pokračovat u těch pacientů, kteří mají negativní HCV-RNA.

Děti a mladiství: Účinnost a bezpečnost přípravku Viraferon v kombinaci s ribavirinem nebyla u dětí a mladistvých s dříve neléčenou chronickou hepatitidou C studována.

Genotyp 1: Doporučená délka trvání léčby je jeden rok. Pacienti, u nichž se nedosáhne virologické odpovědi po 12 týdnech léčby, se jen velmi nepravděpodobně stanou trvale odpovídajícími na léčbu (negativní prediktivní hodnota 96 %). Virologická odpověď je definovaná jako absence detekovatelného množství HCV-RNA po 12 týdnech léčby. U těchto pacientů by měla být léčba přerušena.

Genotyp 2/3: Doporučená délka trvání léčby je 24 týdnů.

Virologické odpovědi po 1 roce léčby a 6 měsících dalšího sledování byly 36 % u genotypu 1 a 81 % u genotypů 2/3/4.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.
- Preexistující závažné srdeční onemocnění v anamnéze, např. nekontrolovaná městnavá srdeční nedostatečnost, nedávný infarkt myokardu, vážné arytmiické poruchy.
- Závažné poruchy funkce jater nebo ledvin, včetně těch, jež jsou způsobeny metastázami.
- Epilepsie a/nebo narušená funkce centrálního nervového systému (CNS) (viz bod 4.4).
- Chronická hepatitida s dekompenzovanou jaterní cirhózou.
- Chronická hepatitida u pacientů, léčených v současnosti či v nedávné minulosti imunosupresivy, s výjimkou stavů po ukončení krátkodobého podávání kortikosteroidů.
- Autoimunitní hepatitida; nebo autoimunitní onemocnění v anamnéze; příjemci transplantovaných orgánů léčení imunosupresivy.
- Preexistující onemocnění štítné žlázy, pokud je nelze upravit konvenční léčbou.

Děti a mladiství:

- Existující závažné psychiatrické onemocnění nebo závažné psychiatrické onemocnění v anamnéze, zejména těžké deprese, sebevražedné myšlenky nebo pokusy o sebevraždu.

Kombinovaná terapie s ribavirinem: Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pro všechny pacienty:

Účinky na psychiku a centrální nervový systém (CNS): U některých pacientů byly během léčby přípravkem Viraferon pozorovány závažné účinky na CNS, zejména deprese, sebevražedné myšlenky a pokusy, a to i po ukončení léčby, zejména během následného 6-ti měsíčního období sledování. U dětí a mladistvých léčených přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % oproti 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů se i u dětí a mladistvých vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost). U interferonů alfa byly pozorovány další účinky na CNS, včetně agresivního chování (někdy namířeného proti druhým), zmatenosti a změn duševního stavu. Pacienti by měli být pečlivě sledováni pro případné známky nebo příznaky psychiatrických onemocnění. Pokud se takové příznaky objeví, musí ošetřující lékař brát v úvahu potenciální závažnost těchto nežádoucích účinků a měl by zvážit nutnost jejich adekvátní léčby. Pokud psychiatrické symptomy přetrvávají nebo se zhoršují, nebo jsou zjištěny sebevražedné myšlenky, doporučuje se léčbu s přípravkem Viraferon přerušit a u pacienta pokračovat s odpovídající psychiatrickou léčbou.

Pacienti s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze:

Jestliže se u dospělých pacientů s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze usoudí, že je nezbytná léčba interferonem alfa-2b, měla by být zahájena pouze po zajištění odpovídajících individuálních diagnostických a terapeutických opatření k léčbě psychiatrického stavu. U dětí a mladistvých s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze je užívání interferonu alfa-2b kontraindikováno (viz bod 4.3).

Ojedinelé byly pozorovány akutní hypersenzitivní reakce na interferon alfa-2b (např. urtikarie, angioedém, zúžení průdušek, anafylaxe) při podávání přípravku Viraferon. Pokud se takové reakce objeví, přerušete podávání léku a zahajte vhodnou medikamentózní terapii. Přechodný exantém přerušení léčby nevyžaduje.

Středně závažné až těžké nežádoucí účinky si mohou vyžádat úpravu dávkování, nebo v některých případech ukončení léčby přípravkem Viraferon. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem Viraferon objeví porucha jaterní funkce, je třeba zahájit jeho pečlivé sledování, a pokud se známky a příznaky poškození dále rozvíjejí, je nutno léčbu přerušit.

V průběhu léčby a do dvou dnů po jejím ukončení se může dostavit hypotenze, která může vyžadovat podpurnou léčbu.

V průběhu léčby přípravkem Viraferon je nutné zajistit adekvátní hydrataci pacienta, neboť u některých nemocných se v důsledku deplece tekutin projevuje hypotenze. V některých případech může být nutné i dodat tekutiny.

Protože součástí chřipkového (flu-like) syndromu, jehož výskyt je při léčbě interferonem častý, je často i horečka, je nutno vyloučit ostatní možné příčiny perzistujících febrilních stavů.

Viraferon je nutno se zvýšenou opatrností podávat u oslabených nemocných, jako např. s chorobami plic (chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální) nebo s diabetem se sklonem ke ketoacidóze. Zvýšené pozornosti je třeba též u pacientů s poruchami krevní srážlivosti (např. tromboflebitidou nebo plicními emboliemi) nebo s těžkou myelosupresí.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně nemocných léčených přípravkem Viraferon, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, včetně fatálních případů. Etiologie zatím nebyla objasněna. Je však prokázáno, že tyto symptomy se objevují častěji v souvislosti s podáváním čínského přípravku rostlinného původu Shosaikoto, pokud je podáván současně s interferonem alfa (viz bod 4.5). Každý pacient, u něhož se objeví horečka, kašel, dyspnoe nebo jiné respirační příznaky, se musí podrobit rentgenovému vyšetření hrudníku. Pokud se na rentgenovém snímku prokáží plicní infiltráty nebo pokud existují známky zhoršení plicní funkce, musí být pacient pečlivě sledován a léčba interferonem alfa v případě potřeby přerušena. Tyto problémy se při léčbě interferonem alfa vyskytují častěji u pacientů s chronickou hepatitidou C, ale byly popsány také u onkologických pacientů léčených interferonem alfa. Okamžité přerušení podávání interferonu alfa a léčba kortikosteroidy vede obvykle k ústupu plicních nežádoucích účinků.

Vzácně byly hlášeny po terapii interferony alfa nežádoucí účinky týkající se zraku (viz bod 4.8), včetně krvácení do sítnice, skvrn v podobě chomáčků vaty a obstrukce retinální tepny či žíly. Všichni pacienti by měli mít provedeno základní vyšetření zraku. U každého pacienta, který si stěžuje na změny ostrosti vidění nebo zorného pole, nebo uvádí během léčby přípravkem Viraferon jakékoli jiné oftalmologické symptomy, musí být provedeno okamžitě komplexní oční vyšetření. Pravidelná vyšetření zraku během terapie přípravkem Viraferon se doporučují zejména u pacientů s chorobami, které by mohly mít souvislost s poruchami sítnice, jako např. diabetes mellitus nebo hypertenze. Mělo by být zváženo přerušení podávání přípravku Viraferon u těch pacientů, u nichž se nově objeví nebo zhorší poruchy zraku.

U některých pacientů léčených vyššími dávkami, obvykle pak u pacientů ve vyšším věku, byla pozorována významnější otupělost a kóma, včetně případů encefalopatie. Třebaže většinou jde o účinky reverzibilní, u některých pacientů trvá úprava až tři týdny. Velmi vzácně se při léčbě velmi vysokými dávkami přípravku Viraferon objevily záchvaty.

Pokud je podávání přípravku Viraferon nutné u dospělých pacientů s anamnézou městnavé srdeční nedostatečnosti, infarktu myokardu a/nebo s dříve prodělanými nebo současnými poruchami srdečního rytmu, musí být tito pacienti během léčby pečlivě sledováni. U nemocných s preexistujícími srdečními problémy a/nebo s nádorovými chorobami v pokročilém stadiu je třeba před zahájením léčby a v jejím průběhu provádět elektrokardiografické vyšetření. Srdeční arytmie (především supraventrikulární) obvykle dobře reagují na konvenční léčbu, u některých pacientů si však mohou vyžádat přerušení podávání přípravku Viraferon. Nejsou k dispozici žádné informace u dětí a mladistvých se srdečním onemocněním v anamnéze.

Byla pozorována hypertriglyceridémie a zhoršení hypertriglyceridémie, někdy závažné. Proto se doporučuje monitorovat hladiny lipidů.

Vzhledem ke zprávám, že interferon alfa exacerbuje preexistující psoriázu a sarkoidózu, podávání přípravku Viraferon u pacientů s psoriázou nebo sarkoidózou se doporučuje pouze tehdy, převyšuje-li potenciální prospěch potenciální riziko.

Předběžné údaje ukazují, že léčba interferonem alfa může mít souvislost se zvýšeným počtem odmítnutí ledvinního štěpu. Bylo také hlášeno odmítnutí jaterního štěpu.

V průběhu léčby alfa-interferony byla pozorována tvorba autoprotilátek a rozvoj autoimunitních onemocnění. Zvýšené riziko je u pacientů, kteří jsou k rozvoji autoimunitních onemocnění predisponováni. Pacienti se známkami nebo symptomy srovnatelnými s autoimunitními onemocněními by měli být pečlivě posouzeni a prospěch-riziko pokračování léčby interferonem by mělo být přehodnoceno (viz také bod 4.4 Chronická hepatitis C, Monoterapie (abnormální funkce štítné žlázy) a bod 4.8).

Mezi pacienty s chronickou hepatitidou C léčenými interferonem byly hlášeny případy Vogtova-Koyanagiho-Haradova (VKH) syndromu. Jedná se o granulomatózní zánětlivé onemocnění postihující oči, sluchový aparát, mozkomíšní pleny a kůži. Při podezření na VKH syndrom by se měla antivirová léčba vysadit a zvážit terapie kortikosteroidy (viz bod 4.8).

Léčbu přípravkem Viraferon přerušte u těch pacientů s chronickou hepatitidou, u nichž dojde k prodloužení koagulačních parametrů, neboť to může být známka jaterní dekompenzace.

Chronická hepatitis C:

Kombinovaná léčba s ribavirinem: Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

Všichni sledovaní pacienti s chronickou hepatitidou C podstoupili před zavedením léčby jaterní biopsii, ale v některých případech (tj. pacienti s genotypem 2 a 3) může léčba probíhat bez histologického ověření. Běžné léčebné postupy by se měly konzultovat, zda je jaterní biopsie potřebná před zahájením léčby.

Monoterapie: Ojedinele se u dospělých pacientů léčených přípravkem Viraferon pro chronickou hepatitidu C projeví poruchy funkce štítné žlázy (hypo- nebo hypertyreoidismus). V klinických studiích s podáváním přípravku Viraferon se tyto poruchy vyvinuly celkem u 2,8 % pacientů. Poruchy bylo možno zvládnout konvenční léčbou. Mechanismus, jímž přípravek Viraferon ovlivňuje funkce štítné žlázy, není znám. Před zahájením léčby chronické hepatitidy C přípravkem Viraferon je třeba zhodnotit hladiny tyreostimulačního hormonu (TSH). Jakékoliv eventuální zjištěné poruchy funkce štítné žlázy je nutno léčit konvenčními prostředky. Podávání přípravku Viraferon lze zahájit, je-li možné touto medikací udržet hladiny TSH v normálním rozmezí. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem Viraferon projeví příznaky svědčící o narušené funkci štítné žlázy, vyšetřete hladiny TSH. V podávání přípravku lze pokračovat pouze tehdy, je-li možné pomocí léčby udržet hladiny TSH v

normálním rozmezí. Samotné přerušení léčby přípravkem Viraferon k obnovení narušené funkce štítné žlázy nevede (viz také Děti a mladiství, Monitorování štítné žlázy).

Doplňkové monitorování specifické pro děti a mladistvé

Monitorování štítné žlázy: Přibližně u 12 % dětí léčených přípravkem Viraferon došlo ke zvýšení TSH. U dalších 4 % nastal přechodný pokles pod dolní limit normálu. Před začátkem léčby přípravkem Viraferon musí být zhodnoceny hladiny TSH a jakékoli v této době zjištěné abnormality štítné žlázy musí být léčeny konvenční léčbou. Léčba přípravkem Viraferon může být zahájena, pokud lze hladiny TSH udržovat v normálním rozmezí medikací. Při léčbě interferonem alfa-2b a ribavirinem byla pozorována dysfunkce štítné žlázy. Jestliže jsou zjištěny abnormality štítné žlázy, měl by se u pacienta vyhodnotit stav štítné žlázy a adekvátně klinicky léčit. Pro zjištění dysfunkce štítné žlázy by děti a mladiství pacienti měli být monitorováni každé 3 měsíce (např. TSH).

Růst a vývoj: Během jednoho roku léčby bylo zaznamenáno zpomalení lineárního růstu (průměrný pokles v percentilech o 9 %) a pokles rychlosti přírůstku tělesné hmotnosti (průměrný pokles v percentilech o 13 %). Během 6 měsíců sledování po ukončení léčby došlo většinou k úpravě těchto změn. Nicméně na základě prozatímních výsledků pokračující dlouhodobé studie bylo u 12 (14 %) z 84 dětí zjištěno zpomalení rychlosti růstu v percentilech > 15, z toho u 5 (6 %) dětí bylo zpomalení v percentilech > 30, přestože byly bez léčby více než 1 rok. Kromě toho se v rámci preklinických výsledků studia toxicity u mláďat prokázalo mírné a na dávce závislé zpomalení celkového růstu novorozeneckých potkanů, jimž byl podáván ribavirin (viz bod 5.3). Před zahájením léčby by se tedy měl u malých dětí stanovit podíl rizika a přínosu kombinovaného použití interferonu alfa-2b s ribavirinem. Lékařům se doporučuje monitorovat růst dětí užívajících ribavirin v kombinaci s interferonem alfa-2b. Nejsou žádné údaje o dlouhodobých účincích na růst a vývoj a na sexuální dospívání.

HCV/HIV koinfekce: U pacientů současně infikovaných HIV, kteří dostávají souběžně vysoce aktivní anti-retrovirovou léčbu (HAART) může vzrůstat riziko vývoje acidózy z nahromadění kyseliny mléčné. Opatrnosti je třeba v případě přidání přípravku Viraferon a ribavirinu k HAART terapii (viz SPC ribavirinu). U pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku Viraferon s ribavirinem a zidovudinem by mohlo být zvýšeno riziko rozvoje anémie.

U pacientů s pokročilou cirhózou, infikovaných současně HCV a HIV, kteří dostávají HAART terapii, může vzrůstat riziko jaterní dekompenzace a smrti. Přidáním léčby alfa interferony samotnými nebo v kombinaci s ribavirinem se může toto riziko u těchto pacientů zvýšit.

Onemocnění zubů a periodontu: U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku Viraferon s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku Viraferon s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznice ústní dutiny. Pacienti by si měli důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se tato reakce objeví, je vhodné doporučit důkladně si poté vypláchnout ústa.

Laboratorní vyšetření:

Před zahájením systémové léčby přípravkem Viraferon a pravidelně i v jejím průběhu je třeba u všech pacientů provádět standardní hematologická vyšetření a biochemická vyšetření krve (kompletní i diferenciální krevní obraz, počet trombocytů, elektrolyty, jaterní enzymy, sérové bílkoviny, sérový bilirubin a kreatinin).

V průběhu léčby hepatitidy B a C se doporučuje provádět vyšetření v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týdnu a poté každý druhý měsíc. Pokud se hodnoty ALT v průběhu podávání přípravku Viraferon zvýší na dvojnásobek výchozí hodnoty nebo více, lze s léčbou pokračovat pouze tehdy, neobjeví-li se známky a příznaky jaterního selhání. Při zvýšené hladině ALT je nutno provádět jaterní funkční testy: ALT, protrombinový čas, alkalická fosfatáza, albumin a bilirubin je třeba vyšetřovat ve dvoutýdenních intervalech.

Účinky na fertilitu: Interferon může poškodit fertilitu (viz body 4.6 a 5.3).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Narkotika, hypnotika a sedativa musejí být podávána s velkou opatrností, pokud jsou užívána současně s přípravkem Viraferon.

Interakce přípravku Viraferon s dalšími léky nebyly dosud zcela zhodnoceny. Doporučuje se zvýšená opatrnost při podávání přípravku Viraferon současně s jinými potenciálně myelosupresivními látkami.

Interferony mohou ovlivňovat oxidativní metabolické procesy. To je třeba vzít v úvahu v případech, kde je Viraferon podáván zároveň s léky metabolizovanými právě tímto mechanismem, jako jsou xantinové deriváty theofylinu nebo aminofylinu. V průběhu současného podávání přípravku s xantinovými přípravky je nutno monitorovat hladiny theofylinu v séru a v případě potřeby upravit dávkování.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně přípravku Viraferon, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, které byly někdy fatální. Etiologie zatím nebyla objasněna. Tyto symptomy se vyskytovaly častěji, když současně s interferonem alfa byl podáván čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto (viz bod 4.4).

(Pokud bude přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.)

4.6 Těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby účinnou antikoncepci. Viraferon musí být s opatrností podáván mužům ve fertilním věku. U žen léčených lidským leukocytárním interferonem byl hlášen pokles koncentrace estradiolu a progesteronu v séru.

Adekvátní údaje o podávání interferonu alfa-2b těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Viraferon by se měl používat v těhotenství pouze tehdy, jestliže potenciální prospěch ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Není dosud známo, zda je kterákoli ze složek přípravku vylučována do mateřského mléka. Kojení by se mělo před začátkem léčby přerušit, vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům u kojených dětí.

Kombinovaná léčba s ribavirinem: Ribavirin podávaný v průběhu těhotenství působí závažné vrozené vady. Léčba ribavirinem je kontraindikována u těhotných žen. U pacientek nebo u partnerek mužských pacientů, kteří užívají Viraferon v kombinaci s ribavirinem, je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění. Ženy ve fertilním věku i jejich partneři musí během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Mužští pacienti i jejich partnerky musí během léčby a 7 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci (viz SPC ribavirinu).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je třeba upozornit, že v průběhu léčby přípravkem Viraferon se může objevit zvýšená únava, ospalost či zmatenost, a proto je doporučeno vyvarovat se řízení dopravních prostředků nebo obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Pokud je přípravek Viraferon podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si nežádoucí účinky ribavirinu v SPC ribavirinu.

V klinických studiích, prováděných v rozsáhlém spektru indikací a širokém spektru dávek (od 6 MIU/m²/týden u trichocelulární leukémie po 100 MIU/m²/týden u melanomu), patřily k nejčastěji uváděným nežádoucím účinkům horečka, únava, bolesti hlavy a myalgie. Horečka a únava často vymizely během 72 hodin po přerušení nebo vysazení léčby.

V klinických studiích prováděných u pacientů s hepatitidou C byli pacienti léčeni přípravkem Viraferon samotným nebo v kombinaci s ribavirinem po dobu jednoho roku. Všichni pacienti v těchto studiích dostávali 3 MIU přípravku Viraferon třikrát týdně. V **Tabulce 1** je uvedena frekvence, s jakou pacienti hlásili nežádoucí účinky (ve vztahu k léčbě) v klinických studiích u dosud neléčených pacientů, kteří byli léčeni jeden rok. Závažnost byla vesměs mírná nebo středně závažná. Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 1** jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení a z období po uvedení přípravku na trh. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); vzácně ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); velmi vzácně ($< 1/10\,000$); není známo. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky přípravku Viraferon samotného nebo v kombinaci s ribavirinem hlášené v průběhu klinických hodnocení nebo po uvedení přípravku na trh	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a zamoření Velmi časté: Časté: Vzácně:	Faryngitida*, virová infekce* Bronchitida, sinusitida, herpes simplex (rezistence), rinitida Pneumonie [§]
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Leukopenie Trombocytopenie, lymfadenopatie, lymfopenie Aplastická anémie Čistá aplazie červených krvinek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitního systému[§] Velmi vzácně: Není známo:	Sarkoidóza, exacerbace sarkoidózy Systémový lupus erytematodes, vaskulitida, revmatoidní artritida (nová nebo zhoršená), Vogtův-Koyanagiho- Haradův syndrom, akutní reakce přecitlivělosti včetně kopřivky, angioedému, zúžení průdušek, anafylaxe [§]
Endokrinní poruchy Časté: Velmi vzácně:	Hypotyreóza [§] , hypertyreóza [§] Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Anorexie Hypokalcemie, dehydratace, hyperurikemie, žízeň Hyperglykemie, hypertriacylglycerolemie [§] , zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté: Vzácně: Velmi vzácně: Není známo:	Deprese, nespavost, úzkost, emoční labilita*, agitace, nervozita Zmatenost, poruchy spánku, snížení libida Myšlenky na sebevraždu Sebevražda, pokusy o sebevraždu, agresivní chování (někdy namířené vůči jiným), psychózy včetně halucinací Změna mentálního stavu [§]
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Závrať, bolest hlavy, porucha soustředění, suchost v ústech Třes, parestézie, hypestézie, migréna, zrudnutí, spavost, porucha chuti Krvácení do mozku, mozková ischemie, záchvaty křečí, porucha vědomí, encefalopatie, neuropatie, polyneuropatie Mononeuropatie, koma [§]

Poruchy oka Velmi časté: Časté: Vzácně:	Rozmazané vidění Konjunktivitida, porucha vidění, porucha slzné žlázy, bolest oka Krvácení do sítnice [§] , retinopatie (včetně makulárního edému), ucpání retinální tepny nebo žíly [§] , neuritida optiku, edém papily, ztráta zrakové ostrosti nebo výpadky zrakového pole, vátové skvrny [§]
Poruchy ucha a labyrintu Časté: Velmi vzácně:	Závrat', tinnitus Ztráta sluchu, porucha sluchu
Srdeční poruchy Časté: Vzácně: Velmi vzácně: Není známo:	Bušení srdce, tachykardie Kardiomyopatie Infarkt myokardu, srdeční ischemie Arytmie
Cévní poruchy Časté: Velmi vzácně	Hypertenze Periferní ischemie, hypotenze [§]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Dušnost*, kašel* Epistaxe, respirační porucha, nosní kongesce, rýma, suchý kašel Plicní infiltráty [§] , pneumonitida [§]
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácně: Není známo:	Nevolnost/zvracení, bolest břicha, průjem, stomatitida, dyspepsie Ulcerózní stomatitida, bolest v pravém podžebří, glositida, gingivitida, zácpa, řídká stolice Pankreatitida, ischemická kolitida, ulcerózní kolitida, krvácení z dásní Blíže nespecifikovaná periodontální porucha, blíže nespecifikovaná zubní porucha [§]
Poruchy jater a žlučových cest Časté: Velmi vzácně:	Hepatomegalie Hepatotoxicita (včetně fatální)
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Alopecie, svědění*, suchost kůže*, vyrážka*, zvýšené pocení Psoriáza (nová nebo zhoršená) [§] , makulopapulózní vyrážka, erytematózní vyrážka, ekzém, erytém, porucha kůže Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, multiformní erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácně:	Myalgie, artralgie, muskuloskeletální bolest Artritida Rabdomyolýza, myositida, křeče v lýtkách, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest Časté: Velmi vzácně:	Časté močení Selhání ledvin, renální insuficience, nefrotický syndrom
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	Amenorea, bolest prsů, dysmenorea, menoragie, porucha menstruace, vaginální potíže
Celkové poruchy a reakce v místě	

aplikace Velmi časté:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu*, únava, mrazení, horečka [§] , chřipkové příznaky [§] , slabost, podrážděnost, bolest na hrudníku, malátnost
Časté: Velmi vzácné:	Bolest v místě vpichu Nekróza v místě vpichu, otok obličeje
Vícenásobná vyšetření Velmi časté:	Pokles tělesné hmotnosti

* Tyto příhody se vyskytovaly často pouze po přípravku Viraferon samotném

§ Viz bod 4.4

Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny též s přípravkem Viraferon samotným.

Výskyt kardiovaskulárních nežádoucích účinků, zejména arytmií, koreloval převážně s již dříve přítomným kardiovaskulárním onemocněním a s předchozí léčbou kardiotoxickými léky (viz bod 4.4). U nemocných bez předchozího manifestního srdečního onemocnění byla vzácně hlášena přechodná reverzibilní kardiomyopatie, která může být po přerušení léčby interferonem alfa reverzibilní (viz bod 4.4).

U alfa interferonů bylo hlášeno široké spektrum autoimunitních a imunitou způsobených poruch, včetně poruch funkce štítné žlázy, systémového lupus erythematoses, revmatoidní artritidy (nové nebo zhoršené), idiopatické a trombotické trombocytopenické purpury, vaskulitidy, neuropatií včetně mononeuropatií (viz také bod 4.4).

Ke klinicky významným abnormálním laboratorním hodnotám, které se objevují nejčastěji při podávání přípravku v dávkách vyšších než 10 milionů IU denně, patří pokles počtu granulocytů a leukocytů, pokles koncentrace hemoglobinu a počtu trombocytů; vzestup alkalické fosfatázy, LDH, sérových koncentrací kreatininu a dusíku močovinový v séru. Vzestup ALT/AST (SGPT/SGOT) v séru byl zaznamenán jako abnormalita u některých pacientů léčených pro jiné poruchy než pro hepatitidu a rovněž u nemocných s chronickou hepatitidou B, u kterých koreloval s clearancí virových DNAP.

Dětsí pacienti

Děti a mladiství – Chronická hepatitis C

V klinické studii provedené u 118 dětí nebo mladistvých ve věku od 3 do 16 let přerušilo 6 % pacientů léčbu pro nežádoucí účinky. Obecně byl profil nežádoucích účinků u limitované pediatrické populace podobný profilu pozorovanému u dospělých, ačkoliv během léčby bylo pozorováno pediatrické specifikum ohledně inhibice růstu, projevující se snížením výšky (průměrné zpomalení rychlosti růstu v percentilech 9 %) a hmotnosti (průměrný pokles v percentilech 13 %) v percentilech (viz bod 4.4). Kromě toho, byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % vs. 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů, se i u dětí a mladistvých vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost) (viz bod 4.4). Navíc se u dětí a mladistvých vyskytly častěji než u dospělých pacientů komplikace v místě vpichu, horečka, anorexie, zvracení a emoční labilita. Modifikace dávky byla požadována u 30 % pacientů, nejčastěji kvůli anémii a neutropenii.

Nežádoucí účinky vyjmenované v **Tabulce 2** jsou založeny na zkušenostech z pediatrických klinických hodnocení. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky hlášené velmi často a často v pediatrických klinických hodnoceních
Velmi časté ($\geq 1/10$) - Časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a zamoření Velmi časté: Časté:	Virová infekce, faryngitida Mykotická infekce, bakteriální infekce, plicní infekce, zánět středního ucha, zubní absces, herpes simplex, infekce močových cest, vaginitida, gastroenteritida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nespecifikované)
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté:	Anémie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopatie
Endokrinní poruchy Velmi časté: Časté:	Hypotyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilismus
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté:	Anorexie Hypertriglyceridemie [§] , hyperurikemie, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté:	Deprese, emoční labilita, nespavost Sebevražedné myšlenky, agresivní reakce, zmatenost, porucha chování, agitace, náměšičnost, úzkost, nervozita, porucha spánku, abnormální sny, apatie
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté:	Bolest hlavy, závrať Hyperkinezie, třes, dysfonie, parestezie, hypestezie, hyperestezie, porucha soustředění, spavost
Poruchy oka Časté:	Konjunktivitida, bolest oka, abnormální vidění, porucha slzné žlázy
Cévní poruchy Časté:	Raynaudův fenomén, zrudnutí, bledost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté:	Dušnost, zrychlené dýchání, epistaxe, kašel, nosní kongesce, podráždění nosu, rýma, kýchání
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté:	Průjem, zvracení, nevolnost, bolest břicha Ulcerace v ústech, ulcerózní stomatitida, stomatitida, bolest v pravém podžebří, dyspepsie, glositida, gastroezofageální reflux, rektální porucha, gastrointestinální porucha, zácpa, řídká stolice, bolest zubu, zubní potíže
Poruchy jater a žlučových cest Časté:	Abnormální funkce jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté:	Alopecie, vyrážka Fotosenzitivní reakce, makulopapulární exantém, ekzém, akné, porucha kůže, porucha nehtu, odbarvení kůže, svědění, suchost kůže, erytém, modřina, zvýšené pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté:	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest
Poruchy ledvin a močových cest Časté:	Enuréza, porucha močení, inkontinence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	<u>Ženské pohlaví:</u> amenorea, menorhagie, porucha

	menstruace, vaginální porucha <u>Mužské pohlaví:</u> bolest varlat
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Velmi časté:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu, únava, ztuhlost, horečka [§] , příznaky podobné chřipce [§] , malátnost, vzrušivost
Časté:	Bolest na hrudníku, slabost, otok, bolest v místě vpichu
Vícenásobná vyšetření Velmi časté:	Snížení rychlosti růstu (nižší tělesná výška a/nebo hmotnost v daném věku) [§]
Zranění a otrava Časté:	Lacerace kůže

[§] Viz bod 4.4

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování, který by vedl k akutním klinickým projevům. Nicméně, stejně jako u kterékoli jiné farmakologicky aktivní látky, je indikována symptomatická léčba s častým monitorováním vitálních funkcí a pečlivým sledováním pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunostimulancia, cytokiny a imunomodulátory, interferony, interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Viraferon je sterilní, stabilní forma vysoce čištěného interferonu alfa-2b, vyráběného technologií rekombinantní DNA. Rekombinantní interferon alfa-2b je ve vodě rozpustná bílkovina s molekulovou hmotností přibližně 19 300 daltonů. Získává se z klonu bakterie E. coli, do něhož je zaveden genetickým inženýrstvím vyprodukovaný plasmidový hybrid obsahující gen interferonu alfa-2b z lidských leukocytů.

Aktivita přípravku Viraferon se vyjadřuje v IU, přičemž 1 mg rekombinantního interferonu alfa-2b odpovídá $2,6 \times 10^8$ IU. Hodnota mezinárodní jednotky je odvozena ze srovnání aktivity rekombinantního interferonu alfa-2b a aktivity mezinárodního referenčního lidského leukocytárního interferonu, schváleného Světovou zdravotnickou organizací.

Interferony tvoří rodinu proteinů o malé molekule, s molekulovou hmotností v rozmezí 15 000 - 21 000 daltonů. K jejich produkci a sekreci v buňkách dochází v reakci na virové infekce či působení různých syntetických i biologických induktorů. Dosud byly identifikovány tři hlavní třídy interferonů: alfa, beta a gama. Ani tyto tři hlavní třídy však nejsou vnitřně homogenní a zahrnují několik různých molekulárních typů interferonu. Dosud bylo identifikováno více než 14 geneticky odlišných lidských interferonů alfa. Přípravek Viraferon je v této klasifikaci označován jako rekombinantní interferon alfa-2b.

Interferony působí na buňky prostřednictvím své vazby na specifické membránové receptory na buněčném povrchu. Lidské interferonové receptory, izolované z lidských lymfoblastů (Daudi), jsou vysoce asymetrické proteiny. Vyznačují se selektivitou vůči lidským, avšak nikoli vůči myším interferonům, což svědčí pro jejich druhovou specifitu. Studie prováděné s ostatními interferony tuto druhovou specifitu potvrdily. Nicméně některé druhy opic, např. Macaca rhesus, se ukázaly vůči farmakodynamické stimulaci při expozici lidským interferonům typu I jako citlivé.

Z výsledků řady dosud provedených studií vyplývá, že po vazbě na příslušné membránové receptory zahajuje interferon složitou sekvenci intracelulárních dějů, k nimž patří i indukce specifických

enzymů. Předpokládá se, že tento proces minimálně zčásti zodpovídá za nejružnější buněčné reakce na interferon, a to včetně inhibice replikace viru ve virem infikovaných buňkách, suprese buněčné proliferace, jakož i takových imunomodulačních aktivit, jako je zvýšení fagocytární aktivity makrofágů a zvýšení specifických cytotoxických účinků lymfocytů vůči cílovým buňkám. Předpokládá se, že na pozitivních terapeutických účincích interferonu se podílí minimálně část, nebo spíše celý komplex těchto aktivit.

Rekombinantní interferon alfa-2b prokázal ve studiích na zvířecích i lidských buněčných kulturách, jakož i u lidských nádorových xenotransplantátů přenesených na zvířata, antiproliferativní působení. *In vitro* byla prokázána jeho významná imunomodulační aktivita.

Rekombinantní interferon alfa-2b má dále schopnost inhibovat replikaci virů *in vitro* i *in vivo*. I když přesný mechanismus protivirového působení rekombinantního interferonu alfa-2b zůstává zatím neznámý, je zřejmé, že ovlivňuje metabolismus hostitelské buňky. Tento účinek inhibuje replikaci viru, a pokud přece jen k replikaci dojde, znemožňuje nově vytvořeným virionům opustit buňku.

Chronická hepatitis B:

Současné klinické zkušenosti u pacientů, kteří byli léčeni interferonem alfa-2b 4 až 6 měsíců ukazují, že léčba může způsobit clearanci sérových HBV-DNA. Bylo pozorováno zlepšení histologického nálezu jater. U dospělých pacientů se ztrátou HBeAg a HBV-DNA se významně snížila nemocnost a mortalita.

Interferon alfa-2b (6 MIU/m² třikrát týdně po 6 měsíců) byl podáván dětem s chronickou aktivní hepatidou B. Vzhledem k metodické chybě nebylo možné prokázat účinnost. Navíc u dětí léčených interferonem alfa-2b byla zjištěna snížená rychlost růstu a u některých případů byla pozorována deprese.

Chronická hepatitis C:

U dospělých pacientů, kteří dostávají interferon v kombinaci s ribavirinem, je dosažená četnost setrvalé odpovědi 47 %. Lepší účinnost byla prokázána u kombinace pegylovaného interferonu s ribavirinem (četnost setrvalé odpovědi 61 % dosažená ve studii prováděné u dosud neléčených pacientů s dávkou ribavirinu > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Dospělí pacienti: Viraferon samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem byl studován ve 4 randomizovaných klinických studiích fáze III, které zahrnovaly 2 552 pacientů s chronickou hepatidou C, dosud neléčených interferonem. Ve studiích byla srovnána účinnost přípravku Viraferon samotného, nebo v kombinaci s ribavirinem. Účinnost byla definována jako udržení virologické odpovědi po dobu 6-ti měsíců po ukončení léčby. Pacienti vhodní pro zařazení do těchto studií měli chronickou hepatidu C, potvrzenou pozitivním stanovením HCV-RNA reakce polymerázového řetězce (PCR) (> 100 kopií/ml) a biopsií jater, odpovídající histologické diagnóze chronické hepatitidy, bez přítomnosti dalších příčin chronické hepatitidy, a abnormální ALT v séru.

Viraferon byl podáván v dávce 3 MIU třikrát týdně jako monoterapie nebo v kombinaci s ribavirinem. Většina pacientů v těchto klinických studiích byla léčena po dobu jednoho roku. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 6 měsíců po ukončení léčby pro stanovení setrvalé virologické odpovědi. Poměry setrvalých virologických odpovědí u skupin léčených přípravkem Viraferon samotným nebo v kombinaci s ribavirinem (ze dvou studií) jsou uvedeny v **Tabulce 3**.

Podáváním přípravku Viraferon v kombinaci s ribavirinem u dosud neléčených pacientů s chronickou hepatidou C vzrostla účinnost přípravku Viraferon nejméně dvakrát. HCV genotyp a bazální hladina virové zátěže jsou prognostické faktory, o nichž je známo, že ovlivňují stupeň odpovědi. Zvýšená četnost odpovědi při kombinaci přípravku Viraferon + ribavirin ve srovnání s přípravkem Viraferon samotným, se udržovala u všech podskupin. Relativní prospěch kombinované terapie přípravkem Viraferon + ribavirin je zvláště signifikantní u těžce léčitelných podskupin pacientů (genotyp 1 a vysoká virová zátěž) (**Tabulka 3**).

Četnost odpovědí v těchto skupinách vzrůstala s ochotou dodržovat léčbu. Nehledě na genotyp, ti pacienti, kteří dostávali přípravek Viraferon v kombinaci s ribavirinem a dodržovali ≥ 80 % svoji léčbu, měli vyšší setrvalou odpověď 6 měsíců po roční léčbě než ti pacienti, kteří dodržovali < 80 % svoji léčbu (56 % vs. 32 % ve studii C/I 98-580).

Přípravek již není registrován

Tabulka 3 Četnost trvalé virologické odpovědi s přípravkem Viraferon + ribavirin (jeden rok léčby) podle genotypů a virové zátěže			
HCV genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Všechny genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miliony kopií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miliony kopií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MIU třikrát týdně)

I/R Viraferon (3 MIU třikrát týdně) + ribavirin (1 000/1 200 mg/den)

Pacienti s koinfekcí HCV/HIV

Byly provedeny dvě studie u pacientů současně infikovaných HIV a HCV. V obou studiích měli pacienti, kteří dostávali Viraferon plus ribavirin, celkově nižší pravděpodobnost odpovědi na léčbu než pacienti, kteří dostávali pegylovaný interferon alfa-2b s ribavirinem. Odpověď na léčbu v obou těchto studiích je uvedena v **Tabulce 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) byla randomizovaná, multicentrická studie, do které bylo zařazeno 412 dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří dosud nebyli léčeni a kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupiny, ve které buď užívali pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/týden) plus ribavirin (800 mg/den), nebo Viraferon (3 MIU 3krát týdně) plus ribavirin (800 mg/den) po dobu 48 týdnů s následnou fází sledování po dobu 6 měsíců. Studie 2 (P02080) byla randomizovaná studie prováděná na jednom centru a bylo do ní zařazeno 95 dosud neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupiny, ve které užívali buď pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 µg/týden podle tělesné hmotnosti) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti), nebo Viraferon (3 MIU třikrát týdně) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti). Délka léčby byla 48 týdnů s fází sledování trvající 6 měsíců kromě infikovaných pacientů s genotypy 2 nebo 3 a virovou zátěží < 800 000 IU/ml (Amplicor), kteří byli léčeni po dobu 24 týdnů s 6měsíční fází sledování.

Tabulka 4 Trvalá virologická odpověď podle genotypu po léčbě přípravkem Viraferon v kombinaci s ribavirinem versus pegylovaným interferonem alfa-2b v kombinaci s ribavirinem u pacientů se současnou infekcí HCV/HIV.						
Studie 1¹				Studie 2²		
	peglylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/ týden) + ribavirin (800 mg)	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirin (800 mg)	p hodnota ^a	peglylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 ^c µg/týd en) + ribavirin (800- 1 200 mg) ^d	Viraferon (3 MIU TIW) + ribavirin (800- 1 200 mg) ^d	p hodnota ^b

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

MIU = miliónů mezinárodních jednotek; TIW = třikrát týdně.

a: p hodnota podle Cochran-Mantelova Haenszelova Chí kvadrát testu.

b: p hodnota podle chí kvadrát testu.

c: subjekty s tělesnou hmotností < 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 100 µg/týden a subjekty s tělesnou hmotností ≥ 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 150 µg/týden.

d: dávkování ribavirinu bylo 800 mg u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg, 1 000 mg u pacientů s tělesnou hmotností 60 - 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsem: Celkem 345 pacientů s relapsem po interferonu alfa bylo léčeno ve dvou klinických studiích s přípravkem Viraferon samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem. Přidání ribavirinu k přípravku Viraferon zvýšilo u těchto pacientů účinnost přípravku Viraferon používaného samostatně při léčbě hepatitidy C až 10 krát (48,5 % vs. 4,7 %). Toto zvýšení účinnosti zahrnovalo pokles sérového HCV (< 100 kopií/ml dle PCR), zlepšení zánětu jater a normalizace ALT a bylo setrvalé při vyšetření 6 měsíců po ukončení léčby.

Údaje o dlouhodobé účinnosti

1 071 pacientů, kteří podstoupili léčbu v předchozí studii s nepegylovaným interferonem alfa-2b nebo nepegylovaným interferonem alfa-2b/ribavirinem, bylo zařazeno do rozsáhlé studie ke stanovení délky trvání setrvalé virologické odpovědi a vyhodnocení významu pokračující virové negativity na klinické parametry. 462 pacientů dokončilo alespoň 5 let dlouhodobého následného sledování a během této studie nastal relaps pouze u 12 dlouhodobě reagujících pacientů z celkového počtu 492.

Odhad časového intervalu dle Kaplan-Meiera činil u pokračující setrvalé odpovědi delší než 5 let u všech pacientů 97 %, s intervalem spolehlivosti 95 % v úrovni [95 %, 99 %].

Důsledkem SVR po léčbě chronické HCV nepegylovaným interferonem alfa-2b (s ribavirinem nebo bez něj) je dlouhodobá eradikace viru, čímž se upraví infekce jater a dojde ke klinickému 'vyléčení' chronické HCV. Není však vyloučen výskyt jaterních příhod u pacientů s cirhózou (včetně karcinomu jater).

Klinické zkoušky u pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C:

Děti a mladiství od 3 do 16 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a měřitelnými hladinami HCV RNA (hodnoceno centrální laboratoří za použití výzkumného RT-PCR stanovení) byli zařazeni do dvou multicentrických klinických studií a dostávali Viraferon 3 MIU/m² třikrát týdně a ribavirin 15 mg/kg/den po dobu jednoho roku, následováno 6 měsíci sledování po léčbě. Do studie bylo zahrnuto celkem 118 pacientů: 57 % bylo mužského pohlaví, 80 % byli běloši, 78 % genotyp 1, 64 % ≤ 12 let. Tato do sledování zahrnutá populace se skládala převážně z dětí s mírnou až středně závažnou hepatitidou C. Četnost trvalých virologických odpovědí byla podobná u dětí jako u dospělých. Vzhledem k nedostatku údajů u dětí se závažnou progresí nemoci a k potenciálu nežádoucích účinků, je nutné pečlivě zvážit poměr prospěchu/rizika kombinace ribavirinu s interferonem alfa-2b u této populace (viz body 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky studie jsou shrnuty v **Tabulce 5**.

Tabulka 5 Virologická odpověď u pediatrických pacientů bez předchozí léčby	
	Viraferon 3 mil.m.j./m² 3x týdně + ribavirin 15 mg/kg/den

Celková odpověď ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Počet (%) pacientů

1. Definována jako HCV - RNA pod hranici detekce s použitím RT-PCR stanovení na konci léčby a během dalšího sledování

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku Viraferon byla studována u zdravých dobrovolníků po podání jednotlivých dávek 5 milionů IU/m² a 10 milionů IU subkutánně, 5 milionů IU/m² intramuskulárně nebo jako 30 minut trvající intravenózní infúze. Průměrné sérové koncentrace interferonu po subkutánní a intramuskulární injekci byly srovnatelné. Maximálních sérových koncentrací se dosahuje za tři až 12 hodin po nižší z uvedených dávek a za šest až osm hodin po vyšší z uvedených dávek. Eliminační poločas injekčně podaného interferonu činil přibližně dvě až tři, respektive šest až sedm hodin. Pod úroveň detekce poklesly sérové koncentrace za 16, respektive 24 hodin po podání. Při subkutánní i intramuskulární aplikaci se dosahovalo biologické dostupnosti vyšší než 100 %.

Po intravenózní aplikaci se dosahovalo maximálních sérových koncentrací interferonu (135 – 273 IU/ml) na konci infúze, poté byl jejich pokles poněkud rychlejší než po subkutánním nebo intramuskulárním podáním a pod úroveň detekce poklesly za čtyři hodiny po ukončení infúze. Eliminační poločas činil přibližně dvě hodiny.

Koncentrace interferonu v moči nebyly detekovatelné po žádném ze tří způsobů aplikace.

Děti a mladiství: Farmakokinetické vlastnosti přípravku Viraferon a ribavirinu tobolek podávaných ve více dávkách pediatrickým pacientům s chronickou hepatitidou C ve věku 5 až 16 let jsou shrnuty v **Tabulce 6**. Farmakokinetika přípravku Viraferon a ribavirinu (při zohlednění dávky) je podobná u dospělých i dětí nebo mladistvých.

Tabulka 6 Průměrné (% CV) farmakokinetické parametry pro Viraferon a tobolek ribavirin podávané ve více dávkách dětem nebo mladistvým s chronickou hepatitidou C		
Parametr	Ribavirin 15 mg/kg/den jako 2 dílčí dávky (n = 17)	Viraferon 3 mil.m.j./m ² 3x týdně (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Vypočítaná clearance l/h/kg	0,27 (27)	Nehodnoceno

*AUC₁₂ (ng.h/ml) pro ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) pro Viraferon

Stanovení obsahu neutralizačního faktoru interferonu bylo provedeno ve vzorcích séra pacientů, kteří dostávali Viraferon v monitorovaných klinických studiích. Neutralizační faktory interferonu jsou protilátky, které neutralizují antivirovou aktivitu interferonu. Klinická incidence vývoje faktorů neutralizujících interferon u systémově léčených onkologických pacientů činí 2,9 %, u pacientů s chronickou hepatitidou pak 6,2 %. Detekovatelné titry byly téměř ve všech případech nízké a nebyly zpravidla spojeny se poklesem odpovědi ani s jakýmkoli projevem autoimunity. Rovněž u pacientů s hepatitidou byly titry natolik nízké, že nevedly k jakémukoli poklesu terapeutické odpovědi.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ačkoli interferony se považují za druhově specifické, byly prováděny studie toxicity u zvířat. Při aplikaci injekcí lidského rekombinantního interferonu alfa-2b po dobu až tří měsíců nebyly pozorovány žádné známky toxicity u myši, potkanů a králíků. Denní dávky 20 x 10⁶ IU/kg/den opicím makaka jávského (*Macaca fascicularis*) po dobu 3 měsíců nezpůsobily prokazatelnou toxicitu. Toxicita u opic byla zjištěna po dávce 100 x 10⁶ IU/kg/den, podávané po dobu 3 měsíců.

Ve studiích interferonu u primátů byly pozorovány abnormality menstruačního cyklu (viz bod 4.4).

Výsledky studií reprodukce u experimentálních zvířat ukazují, že u potkanů ani králíků nemělo podávání interferonu alfa-2b teratogenní účinky a neovlivňovalo negativně ani průběh březosti, vývoj plodu nebo reprodukční schopnosti potomků léčených potkanů. Bylo zjištěno, že interferon alfa-2b v dávkách 90 a 180 krát vyšších než doporučená intramuskulární nebo subkutánní dávka 2 miliony IU/m² působí abortivně u opic *Macaca mulatta* (makak rhesus). Potrat byl pozorován u všech dávkovacích skupin (7,5 milionů, 15 milionů a 30 milionů IU/kg) a byl statisticky signifikantní ve srovnání s kontrolou u středních a vysokých dávkových skupin (odpovídajících 90 a 180 krát vyšší dávce než doporučená intramuskulární a subkutánní dávka 2 miliony IU/m²). Je však známo, že vysoké dávky jiných forem interferonů alfa a beta vedou u opic makak rhesus k anovulaci a abortům; tyto účinky jsou závislé na velikosti dávky.

Ve studiích mutagenity prováděných s interferonem alfa-2b nebyly žádné nežádoucí účinky zjištěné.

Nebyly provedeny žádné studie sledující u mladých zvířat vliv léčby interferonem alfa-2b na růst, vývoj, sexuální dospívání a chování (viz bod 4.4 a SPC přípravku Rebetol, pokud je přípravek Viraferon podáván v kombinaci s ribavirinem).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bezvodý hydrogenfosforečnan sodný
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát edetanu disodného
Chlorid sodný
Metakresol
Polysorbát 80
Voda na injekci q.s.

6.2 Inkompatibilita

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

15 měsíců

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána na dobu 27 dní při 2°C – 8°C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek po otevření uchováván maximálně 27 dní při 2°C – 8°C. Jiný čas a podmínky uchovávání jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).
Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

1,2 ml roztoku (odpovídá 60 MIU) v peru ve formě zásobní vložky (sklo typ I), která je na jednom konci opatřena uzávěrem (hliník) obsahujícím vložku (brombutylová pryž) a na druhém konci pístem (brombutylová pryž)
s 12 injekčními jehlami a 12 čistícími tampony.

Velikosti balení 1, 2 nebo 8.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Pero je navrženo tak, aby dodalo obsah 60 milionů IU v dávkách odstupňovaných od 5 do 20 milionů IU. Pero dodá maximálně 12 dávek po 5 milionech IU po dobu nepřesahující 4 týdny.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou lékovou formu a sílu.

Viraferon, injekční roztok, vícedávkové pero je injikován subkutánně po upevnění injekční jehly a nastavení předepsané dávky.

Vyjmi vícedávkové pero z chladničky přibližně 30 minut před aplikací, aby roztok dosáhl pokojové teploty (ne více než 25°C).

Podrobný návod pro subkutánní použití přípravku je uveden v příbalové informaci (viz „Jak si aplikovat injekci přípravku Viraferon“).

Každé pero je zamýšleno pro maximálně čtyřtýdenní používání a poté musí být znehodnoceno. Pro každou dávku musí být použita nová injekční jehla. Po každé aplikaci musí být injekční jehla bezpečně znehodnocena a pero se musí vrátit okamžitě do chladničky. Pokud je pero opožděně vráceno do chladničky, je možno tolerovat maximálně 48 hodin (dva dny) vystavení teplotě do 25°C v průběhu čtyř týdnů používání pera.

K použití přípravku Viraferon pro podávání nejmenších měřitelných dávek je zajištěno dostačující množství jehel a čistících tamponů. Pacienta je nutno poučit, že jehly a tampony navíc, které zůstanou po poslední dávce, je nutné z pera odstranit a vhodně a bezpečně znehodnotit.

Podobně jako všechny ostatní léčivé přípravky pro parenterální aplikaci je třeba také injekční roztok Viraferon před použitím pečlivě vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje žádné cizí částice nebo zabarvení. Roztok má být čirý a bezbarvý.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/99/128/035
EU/1/99/128/036
EU/1/99/128/037

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. března 2000
Datum posledního prodloužení: 23. května 2005

11. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A
VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

SP (Brinny) Company
Innishannon - County Cork
Irsko

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgie

B. PODMÍNKY REGISTRACE

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADE NÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Viraferon 1 milion IU/ml prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem
interferonum alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička prášku obsahuje 1 milion IU interferonu alfa-2b a po rozpuštění podle návodu poskytně 1 milion IU na 1 ml interferonu alfa-2b.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: glycin, bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného a roztok lidského albuminu
Jedna ampulka rozpouštědla obsahuje 1 ml vody na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

1 milion IU/ml prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem
1 injekční lahvička prášku, 1 ampulka rozpouštědla, 1 injekční stříkačka, 2 injekční jehly a 1 čistící tampon

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po rozpuštění použijte připravený roztok okamžitě nebo během 24 hodin při uchovávání v chladničce (2°C – 8°C).

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Po odebrání dávky musí být zbylý roztok znehodnocen.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/128/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Viraferon 1 MIU prášek

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Štítek injekční lahvičky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Viraferon 1 milion IU/ml prášek na injekci
interferonum alfa-2b
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 milion IU/ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Viraferon 3 miliony IU/ml prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem interferonum alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička prášku obsahuje 3 miliony IU intreferonu alfa-2b a po rozpuštění podle návodu poskytne 3 miliony IU na 1 ml interferonu alfa-2b.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: glycin, bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného a roztok lidského albuminu
Jedna ampulka rozpouštědla obsahuje 1 ml vody na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

3 miliony IU/ml prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem
1 injekční lahvička prášku, 1 ampulka rozpouštědla, 1 injekční stříkačka, 2 injekční jehly a 1 čistící tampon
6 injekčních lahviček prášku a 6 ampulek rozpouštědla

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po rozpuštění použijte připravený roztok okamžitě nebo během 24 hodin při uchovávání v chladničce (2°C – 8°C).

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Po odebrání dávky musí být zbylý roztok znehodnocen.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/128/002 1 injekční lahvička prášku

EU/1/99/128/003 6 injekčních lahviček prášku

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Viraferon 3 MIU prášek

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Štítek injekční lahvičky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Viraferon 3 miliony IU/ml prášek na injekci
interferonum alfa-2b
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

3 miliony IU/ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Viraferon 5 milionů IU/ml prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem
interferonum alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička prášku obsahuje 5 milionů IU interferonu alfa-2b a po rozpuštění podle návodu poskytne 5 milionů IU na 1 ml interferonu alfa-2b.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: glycin, bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného a roztok lidského albuminu
Jedna ampulka rozpouštědla obsahuje 1 ml vody na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

5 milionů IU prášek/ml pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem
1 injekční lahvička prášku, 1 ampulka rozpouštědla, 1 injekční stříkačka, 2 injekční jehly a 1 čistící tampon
6 injekčních lahviček prášku a 6 ampulek rozpouštědla

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po rozpuštění použijte připravený roztok okamžitě nebo během 24 hodin při uchovávání v chladničce (2°C – 8°C).

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Po odebrání dávky musí být zbylý roztok znehodnocen.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/128/004 1 injekční lahvička prášku

EU/1/99/128/005 6 injekčních lahviček prášku

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Viraferon 5 MIU prášek

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Štítek injekční lahvičky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Viraferon 5 milionů IU/ml prášek na injekci
interferonum alfa-2b
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

5 milionů IU/ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Viraferon 10 milionů IU/ml prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem
interferonum alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička prášku obsahuje 10 milionů IU interferonu alfa-2b a po rozpuštění podle návodu poskytne 10 milionů IU na 1 ml interferonu alfa-2b.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: glycin, bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného a roztok lidského albuminu
Jedna ampulka rozpouštědla obsahuje 1 ml vody na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

10 milionů IU/ml prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem
1 injekční lahvička prášku, 1 ampulka rozpouštědla, 1 injekční stříkačka, 2 injekční jehly a 1 čistící tampon
6 injekčních lahviček prášku a 6 ampulek rozpouštědla
10 injekčních lahviček prášku, 10 ampulek rozpouštědla, 10 injekčních stříkaček, 20 injekčních jehel a 10 čistících tamponů

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po rozpuštění použijte připravený roztok okamžitě nebo během 24 hodin při uchovávání v chladničce (2°C – 8°C).

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDNÉ

Po odebrání dávky musí být zbylý roztok znehodnocen.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/128/006 1 injekční lahvička prášku
EU/1/99/128/007 6 injekčních lahviček prášku
EU/1/99/128/008 10 injekčních lahviček prášku

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Viraferon 10 MIU prášek

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Štítek injekční lahvičky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Viraferon 10 milionů IU/ml prášek na injekci
interferonum alfa-2b
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 milionů IU/ml

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Štítek, ampulka rozpouštědla****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro Viraferon
Voda na injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Viraferon 3 miliony IU/0,5 ml injekční roztok
interferonum alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 3 miliony IU interferonu alfa-2b v 0,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakresol, polysorbát 80, voda na injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

3 miliony IU/0,5 ml injekční roztok
1 injekční lahvička obsahující 1 dávku
1 injekční lahvička obsahující 1 dávku, 1 injekční stříkačka, 1 injekční jehla a 1 čistící tampon
6 injekčních lahviček obsahujících 1 dávku, 6 injekčních stříkaček, 6 injekčních jehel a 6 čistících tamponů
12 injekčních lahviček obsahujících 1 dávku, 12 injekčních stříkaček, 12 injekčních jehel a 12 čistících tamponů

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Po odebrání dávky musí být zbylý roztok znehodnocen.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/128/009 1 injekční lahvička obsahující 1 dávku

EU/1/99/128/0010 1 injekční lahvička obsahující 1 dávku, 1 injekční stříkačka, 1 injekční jehla a 1 čistící tampon

EU/1/99/128/011 6 injekčních lahviček obsahujících 1 dávku

EU/1/99/128/012 12 injekčních lahviček obsahujících 1 dávku

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Viraferon 3 MIU roztok

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Štítek injekční lahvičky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Viraferon 3 miliony IU/0,5 ml injekční roztok
interferonum alfa-2b
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEPO POČET

3 miliony IU/ 0,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Viraferon 5 milionů IU/0,5 ml injekční roztok
interferonum alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 5 milionů IU interferonu alfa-2b v 0,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakresol, polysorbát 80 a voda na injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

5 milionů IU/0,5 ml injekční roztok
1 injekční lahvička obsahující 1 dávku
1 injekční lahvička obsahující 1 dávku, 1 injekční stříkačka, 1 injekční jehla a 1 čistící tampon
6 injekčních lahviček obsahujících 1 dávku, 6 injekčních stříkaček, 6 injekčních jehel a 6 čistících tamponů
12 injekčních lahviček obsahujících 1 dávku, 12 injekčních stříkaček, 12 injekčních jehel a 12 čistících tamponů

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Po odebrání dávky musí být zbylý roztok znehodnocen.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/128/013 1 injekční lahvička obsahující 1 dávku

EU/1/99/128/014 1 injekční lahvička obsahující 1 dávku, 1 injekční stříkačka, 1 injekční jehla a 1 čistící tampon

EU/1/99/128/015 6 injekčních lahviček obsahujících 1 dávku

EU/1/99/128/016 12 injekčních lahviček obsahujících 1 dávku

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Viraferon 5 MIU roztok

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Štítek injekční lahvičky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Viraferon 5 milionů IU/0,5 ml injekční roztok
interferonum alfa-2b
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEPO POČET

5 milionů IU/ 0,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Viraferon 10 milionů IU/ml injekční roztok
interferonum alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 10 milionů IU interferonu alfa-2b v 1 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakresol, polysorbát 80 a voda na injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

10 milionů IU/ml injekční roztok

1 injekční lahvička obsahující 1 dávku

1 injekční lahvička obsahující 1 dávku, 1 injekční stříkačka, 1 injekční jehla a 1 čistící tampon

6 injekčních lahviček obsahujících 1 dávku, 6 injekčních stříkaček, 6 injekčních jehel a 6 čistících tamponů

12 injekčních lahviček obsahujících 1 dávku, 12 injekčních stříkaček, 12 injekčních jehel a 12 čistících tamponů

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

Po odebrání dávky musí být zbylý roztok znehodnocen.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/128/017 1 injekční lahvička obsahující 1 dávku

EU/1/99/128/018 1 injekční lahvička obsahující 1 dávku, 1 injekční stříkačka, 1 injekční jehla a 1 čistící tampon

EU/1/99/128/019 6 injekčních lahviček obsahujících 1 dávku

EU/1/99/128/020 12 injekčních lahviček obsahujících 1 dávku

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Viraferon 10 MIU roztok

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Štítek injekční lahvičky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Viraferon 10 milionů IU/ml injekční roztok
interferonum alfa-2b
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEPO POČET

10 milionů IU/1 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Viraferon 18 milionů IU/3 ml injekční roztok
interferonum alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 18 milionů IU interferonu alfa-2b ve 3 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakresol, polysorbát 80 a voda na injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

18 milionů IU/3 ml injekční roztok
1 vícedávková injekční lahvička
1 vícedávková injekční lahvička, 6 injekčních stříkaček, 6 injekčních jehel a 12 čistících tamponů
2 vícedávkové injekční lahvičky
12 vícedávkových injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/128/021 1 vícedávková injekční lahvička

EU/1/99/128/022 1 vícedávková injekční lahvička, 6 injekčních stříkaček, 6 injekčních jehel a 12 čistících tamponů

EU/1/99/128/023 2 vícedávkové injekční lahvičky

EU/1/99/128/024 12 vícedávkových injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Viraferon 18 MIU roztok

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Štítek injekční lahvičky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Viraferon 18 milionů IU/3 ml injekční roztok
interferonum alfa-2b
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEPO POČET

18 milionů IU/3 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Viraferon 25 milionů IU/2,5 ml injekční roztok
interferonum alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 25 milionů IU interferonu alfa-2b ve 2,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakresol, polysorbát 80 a voda na injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

25 milionů IU/2,5 ml injekční roztok

1 vícedávková injekční lahvička

1 vícedávková injekční lahvička, 6 injekčních stříkaček, 6 injekčních jehel a 12 čistících tamponů

2 vícedávkové injekční lahvičky

12 vícedávkových injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/128/025 1 vícedávková injekční lahvička

EU/1/99/128/026 1 vícedávková injekční lahvička, 6 injekčních stříkaček, 6 injekčních jehel a 12 čistících tamponů

EU/1/99/128/027 2 vícedávkové injekční lahvičky

EU/1/99/128/028 12 vícedávkových injekčních lahviček

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Viraferon 25 MIU roztok

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Štítek injekční lahvičky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Viraferon 25 milionů IU/2,5 ml injekční roztok
interferonum alfa-2b
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEPO POČET

25 milionů IU/2,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Viraferon 18 milionů IU injekční roztok vícedávkové pero
interferonum alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno pero obsahuje 18 milionů IU interferonu alfa-2b v 1,2 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakresol, polysorbát 80 a voda na injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

18 milionů IU injekční roztok ve vícedávkovém peru
1 pero, 12 injekčních jehel a 12 čistících tamponů
2 pera, 24 injekčních jehel a 24 čistících tamponů
8 per, 96 injekčních jehel a 96 čistících tamponů

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/128/029 1 pero

EU/1/99/128/030 2 pera

EU/1/99/128/031 8 per

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Viraferon 18 MIU pero

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Štítek pera

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Viraferon 18 milionů IU injekční roztok vícedávkové pero
interferonum alfa-2b
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

18 milionů IU/pero

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Viraferon 30 milionů IU injekční roztok vícedávkové pero
interferonum alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno pero obsahuje 30 milionů IU interferonu alfa-2b v 1,2 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakresol, polysorbát 80 a voda na injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

30 milionů IU injekční roztok ve vícedávkovém peru
1 pero, 12 injekčních jehel a 12 čistících tamponů
2 pera, 24 injekčních jehel a 24 čistících tamponů
8 per, 96 injekčních jehel a 96 čistících tamponů

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/128/032 1 pero

EU/1/99/128/033 2 pera

EU/1/99/128/034 8 per

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Viraferon 30 MIU pero

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Štítek pera

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Viraferon 30 milionů IU injekční roztok vícedávkové pero
interferonum alfa-2b
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

30 milionů IU/pero

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Viraferon 60 milionů IU injekční roztok vícedávkové pero
interferonum alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno pero obsahuje 60 milionů IU interferonu alfa-2b v 1,2 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakresol, polysorbát 80 a voda na injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

60 milionů IU injekční roztok ve vícedávkovém peru
1 pero, 12 injekčních jehel a 12 čistících tamponů
2 pera, 24 injekčních jehel a 24 čistících tamponů
8 per, 96 injekčních jehel a 96 čistících tamponů

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/128/035 1 pero

EU/1/99/128/036 2 pera

EU/1/99/128/037 8 per

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Viraferon 60 MIU pero

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Štítek pera

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Viraferon 60 milionů IU injekční roztok vícedávkové pero
interferonum alfa-2b
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

60 milionů IU/pero

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE - INFORMACE PRO UŽIVATELE

Viraferon 1 milion IU/ml prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem Interferonum alfa-2b

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Viraferon a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Viraferon užívat
3. Jak se Viraferon užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Viraferon uchovávat
6. Další informace

1. CO JE VIRAFERON A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Viraferon (interferon alfa-2b) modifikuje reakci imunitního systému a napomáhá ke zvýšení obranyschopnosti před infekcemi a jinými závažnými onemocněními. Viraferon se užívá u dospělých pacientů k léčbě chronické hepatitidy B nebo C, které jsou virovou infekcí jater.

Viraferon se užívá v kombinaci s ribavirinem u dětí a mladistvých ve věku 3 let a starších s dříve neléčenou chronickou hepatitis C.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE VIRAFERON UŽÍVAT

Neužívejte Viraferon

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na interferon nebo na kteroukoli další složku přípravku Viraferon.
- máte-li závažné srdeční onemocnění.
- máte-li závažnou poruchu ledvin nebo jater.
- máte-li pokročilou nekontrolovatelnou (dekompenzovanou) chorobu jater.
- máte-li hepatitidu a užívali jste nedávno léky potlačující imunitní systém (s výjimkou krátkodobého podávání léků typu kortisonu).
- pokud jste měl(a) v minulosti záchvaty (křeče).
- pokud jste měl(a) v minulosti autoimunitní chorobu nebo Vám byl transplantován orgán a užíváte léky potlačující imunitní systém (váš imunitní systém Vám pomáhá chránit se před infekcí).
- máte-li onemocnění štítné žlázy, které nelze dobře kontrolovat.

Děti a mladiství:

- máte-li závažné nervové nebo psychické problémy, jako je těžká deprese nebo sebevražedné myšlenky.

Zvláštní opatření při použití přípravku Viraferon je zapotřebí

- jestliže jste těhotná nebo plánujete těhotenství (viz Těhotenství).
- jestliže jste měl(a) v minulosti závažnou poruchu nervovou nebo duševní. Použití interferonu alfa-2b u dětí a dospívajících s výskytem závažných psychiatrických onemocnění v přítomnosti či minulosti je kontraindikováno (viz "Neužívejte Viraferon").

- pokud jste někdy měli depresi nebo se u Vás projevují příznaky spojené s depresí (např. pocity smutku, sklíčenosti apod.) během léčby přípravkem Viraferon (viz bod 4).
- když trpíte lupénkou, může se toto onemocnění v průběhu užívání přípravku Viraferon zhoršit.
- jestliže užíváte přípravek Viraferon, můžete být přechodně více náchylní k infekčním onemocněním. Upozorněte okamžitě svého lékaře, jestli si myslíte, že máte infekci.
- když se u Vás objeví příznaky nachlazení nebo jiného respiračního onemocnění, jako je horečka, kašel nebo potíže s dechem, informujte svého lékaře.
- když jste zaznamenal(a) nezvyklé krvácení nebo podlitiny, vyhledejte ihned lékaře.
- když se u Vás během léčby rozvinou příznaky závažné alergické reakce (jako jsou dýchací potíže, pískoty nebo kopřivka), vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc.
- když jste také léčen na HIV, prostudujte si část **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**.
- pokud máte transplantovaný orgán, ledvinu nebo játra, léčba interferonem může zvýšit riziko jeho odmítnutí. Určitě toto diskutujte s vaším lékařem.

U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku Viraferon s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku Viraferon s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznic dutiny ústní. Měl(a) byste si důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se u Vás tato reakce objeví, důkladně si poté vypláchněte ústa.

Během jednoho roku léčby mnohé děti nerostou a nepřibývají na hmotnosti tak, jak by se očekávalo. Nicméně tento nežádoucí účinek se většinou upraví během šesti měsíců po ukončení léčby, ačkoliv několik dětí se během prvního roku po ukončení léčby nevrátilo k jejich předchozí rychlosti růstu.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy prodělal(a) infarkt či měl(a) jiné srdeční potíže; pokud jste někdy měl(a) poruchy dýchání nebo zánět plic (pneumonii), problémy se srážlivostí krve, s funkcí jater, štítné žlázy, cukrovkou nebo vysokým nebo nízkým krevním tlakem.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy byl(a) léčen(a) na stavy deprese či jiné psychiatrické poruchy; zmatenost; bezvědomí; sebevražedné myšlenky nebo pokus o sebevraždu.

Informujte určitě svého lékaře, pokud užíváte čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Viraferon zvyšuje účinek látek, které tlumí Váš nervový systém a způsobují ospalost. Proto konzultujte se svým lékařem nebo lékárníkem užívání alkoholických nápojů, léků na spaní, léků s uklidňujícím účinkem (sedativ) nebo velmi silných léků proti bolesti.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte theofylin nebo aminofylin na astma a o všech dalších lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, protože dávkování některých léků asi bude muset být upraveno, když užíváte přípravek Viraferon.

Pacienti, kteří také mají HIV infekci: Acidóza z nahromadění kyseliny mléčné a zhoršení jaterních funkcí jsou vedlejší účinky spojené s vysoce aktivní anti-retrovirovou terapií (HAART) při léčbě HIV. Jestliže dostáváte HAART, přidání přípravku Viraferon s ribavirinem může zvýšit riziko acidózy z nahromadění kyseliny mléčné a selhání jater. Váš lékař bude sledovat známky a příznaky těchto stavů (Prosím, určité si přečtěte též příbalovou informaci ribavirinu). Navíc by mohlo být u pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku Viraferon s ribavirinem a zidovudinem zvýšeno riziko rozvoje anémie (nízký počet červených krvinek).

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Používání přípravku Viraferon s jídlem a pitím

Váš lékař může žádat, abyste pil(a) více tekutin a tak pomohl(a) zabránit vzniku nízkého krevního tlaku.

Těhotenství a kojení

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék. Ve studiích na březích zvířat způsobily interferony v některých případech potrat. Jeho účinky na průběh těhotenství u člověka nejsou dosud známy.

Máte-li předepsán přípravek Viraferon v kombinaci s ribavirinem může být ribavirin velmi škodlivý pro nenarozené dítě, a proto musí být pacienti i pacientky při pohlavních aktivitách zvláště opatrní, může-li dojít k otěhotnění:

- jste-li **dívka** nebo **žena** v plodném věku, musíte mít negativní těhotenský test před léčbou, každý měsíc během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení. Vy i Váš partner musíte každý používat účinnou antikoncepci během užívání ribavirinu a 4 měsíce po ukončení léčby. O tom je možné se poradit s lékařem.
- jste-li **muž**, který užívá ribavirin, vystříhejte se pohlavního styku s těhotnou ženou, pokud nepoužijete kondom. Tím se sníží možnost zanechání ribavirinu v těle ženy. Není-li Vaše partnerka v současnosti těhotná, ale je v plodném věku, musí projít těhotenským testem každý měsíc během léčby a po dobu 7 měsíců po jejím ukončení. O tom je možné se poradit s lékařem. Jste-li mužský pacient, musíte Vy i Vaše partnerka během užívání ribavirinu a po dobu 7 měsíců po skončení léčby každý používat účinnou antikoncepci. O tom je možné se poradit s lékařem.

Není dosud známo, zda je tento přípravek vylučován do mateřského mléka. Proto nekojte dítě, pokud dostáváte Viraferon. U kombinované léčby s ribavirinem se seznamte s příslušnými informačními texty léčivých přípravků obsahujících ribavirin.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se v průběhu léčby přípravkem Viraferon cítíte unavení, ospalí nebo zmatení, neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku Viraferon

Váš lékař Vám může doporučit, abyste zvážil(a) očkování proti hepatitidě A a B, jestliže pravidelně/opakovaně dostáváte albumin pocházející z lidské plazmy.

Toto léčivo obsahuje jako pomocnou látku roztok lidského albuminu. Když jsou léčiva připravena z lidské krve nebo plazmy, provádí se určitá opatření k prevenci přenosu infekcí na pacienta. Zahrnují pečlivý výběr dárců krve a plazmy, aby bylo zajištěno, že riziko přenosu infekce je vyloučeno, a testování každého dárce a směsí plazmy na známky virů/infekcí. Výrobci těchto produktů také zařazují do výroby krve nebo plazmy stupně, které mohou inaktivovat nebo odstranit viry. Přes tato opatření nelze zcela vyloučit možnost přenosu infekce v případě, že jsou podávána léčiva připravená z krve nebo plazmy. To platí též pro jakékoliv neznámé nebo objevené viry nebo jiné typy infekcí.

Nebyly hlášeny virové infekce s albuminem vyrobeným stanovenými postupy podle specifikací Evropského lékopisu.

Velmi se doporučuje vždy zaznamenat, když dostanete dávku přípravku Viraferon, název a číslo šarže přípravku, aby se zachoval záznam o použitých šaržích.

3. JAK SE VIRAFERON UŽÍVÁ

Váš lékař předepsal přípravek Viraferon výhradně Vám pro Vaše současné problémy; nikdy lék nepředávejte někomu dalšímu.

Váš lékař stanovil přesnou dávku přípravku Viraferon individuálně podle Vašich potřeb. Velikost dávky se bude lišit podle choroby, která se léčí.

Pokud si podáváte přípravek Viraferon sami, ujistěte se, že dávka, která Vám byla předepsána, je obsažena v balení, které jste obdrželi. Dávky, které se mají podávat třikrát týdně, je nejlépe podávat každý druhý den.

Obvyklá počáteční dávka pro jednotlivá onemocnění je uvedena následně; nicméně individuální dávky mohou být různé a lékař může změnit Vaši dávku na základě Vaší specifické potřeby:

Chronická hepatitida B: 5 až 10 milionů IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Chronická hepatitida C: *Dospělí* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem nebo samotná. *Děti ve věku 3 let a starší a mladiství* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem (Prosím přečtěte si také příbalovou informaci ribavirinu).

Váš lékař může předepsat různou dávku přípravku Viraferon samotného nebo v kombinaci s jinými léky (např. ribavirinem). Jestliže je Vám předepsán přípravek Viraferon v kombinaci s jinými léky, prosím přečtěte si též příbalovou informaci léku užívaného v kombinaci. Váš lékař stanoví dávkovací režim podle Vašich potřeb. Jestliže máte dojem, že účinek přípravku Viraferon je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Subkutánní podání:

Viraferon je určen pro subkutánní podávání. To znamená, že se aplikuje pomocí krátké injekční jehly do tukové tkáně bezprostředně pod kůží. Pokud si injekci aplikujete sami, dostane se Vám k přípravě a aplikaci injekce potřebných instrukcí. Podrobné pokyny pro subkutánní podání léku jsou v této příbalové informaci (viz část JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU VIRAFERON na konci příbalové informace).

V každém určeném dni se podává jedna dávka přípravku Viraferon. Viraferon je podáván třikrát týdně, každý druhý den, např. v pondělí, středu a pátek. Interferony mohou způsobit neobvyklou únavu; pokud si injekci aplikujete sami nebo ji dáváte dítěti, aplikujte ji před spaním.

Vždy užívejte Viraferon přesně podle pokynů svého lékaře. Nepřekračujte doporučenou dávku a užívejte přípravek Viraferon tak dlouho, jak máte předepsáno.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Viraferon, než jste měl(a)

Je nutno co nejdříve kontaktovat lékaře nebo jiného zdravotníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Viraferon

Pokud si přípravek Viraferon aplikujete sami nebo pokud poskytujete péči dítěti, které užívá Viraferon v kombinaci s ribavirinem, podejte doporučenou dávku ihned, jak si vzpomenete, a pak pokračujte normálně v léčbě. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jestliže máte předepsanou dávku každý den a vy náhodou opominete celou denní dávku, pokračujte v léčbě obvyklou dávkou příští den. V případě potřeby kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Viraferon nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. I když ne všechny nežádoucí účinky se musejí projevit, pokud k tomu přece jen dojde, je třeba o nich informovat lékaře.

U některých lidí se vyskytly deprese při užívání samotného přípravku Viraferon nebo při kombinované léčbě s ribavirinem, a v některých případech měli lidé sebevražedné myšlenky nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým). Někteří pacienti dokonce spáchali sebevraždu. Určitě vyhledejte pohotovostní službu, pokud si všimnete, že se u Vás objevuje deprese nebo máte sebevražedné myšlenky nebo se změní Vaše chování. Můžete zvážit, zda nechcete požádat některého člena rodiny

nebo blízkého přítele, aby Vám pomohl zůstat ostražitý ke známám deprese nebo změnám ve Vašem chování.

Užití u dětí: Obzvláště děti mají sklon ke vzniku deprese, pokud jsou léčeny přípravkem Viraferon a ribavirinem. Okamžitě kontaktujte lékaře nebo vyhledejte lékařskou pohotovostní službu, jestliže se u nich objeví příznaky neobvyklého chování, pocit deprese nebo pocit, že chtějí ublížit sobě nebo ostatním.

Jestliže se objeví jakýkoli z následujících nežádoucích účinků, přerušte léčbu přípravkem Viraferon a ihned informujte svého lékaře nebo jděte do nejbližší nemocnice na oddělení lékařské pohotovosti:

- otoky rukou, nohou, kotníků, obličej, rtů, úst nebo hrdla, které mohou působit potíže při polykání nebo dýchání; kopřivkové pupeny; mdloby.

Tyto nežádoucí účinky jsou velmi závažné. Jestliže je máte, mohli jste mít závažnou alergickou reakci na přípravek Viraferon. Můžete potřebovat okamžitou lékařskou péči nebo hospitalizaci. Tyto velmi závažné nežádoucí účinky jsou velmi vzácné.

Kontaktujte ihned svého lékaře vždy, když zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- bolest na hrudi nebo těžký a přetrvávající kašel; nepravidelný nebo rychlý srdeční tep; zkrácený dech; zmatenost; potíže s udržení se v bdělosti; pocit necitlivosti nebo mravenčení nebo bolesti rukou a nohou; záchvaty (křeče); poruchy spánku, myšlení nebo soustředění; změna psychického stavu; sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu, změněné chování nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým), halucinace; závažnější bolesti žaludku; černá nebo dehtová stolice; krev ve stolici nebo v moči, těžší krvácení z nosu; vosková bledost, vysoká hladina cukru v krvi, horečka nebo zimnice, která začne po několika týdnech léčby, bolest v dolní části zad nebo boku, bolestivé nebo obtížné močení, problémy s očima nebo zrakem nebo sluchem, ztráta sluchu, závažné nebo bolestivé zarudnutí kůže nebo sliznice, bolest kůže nebo sliznice.

Tyto účinky mohou signalizovat závažné nežádoucí účinky, které vyžadují okamžitou lékařskou péči. Lékař vyšetří vzorek Vaší krve, aby se ujistil, že počet bílých krvinek (buňky, které zabraňují infekci) a červených krvinek (buněk, které přenášejí železo a kyslík), krevních destiček (buněk pro srážlivost krve) a ostatní laboratorní hodnoty jsou v přijatelných mezích.

Na začátku léčby přípravkem Viraferon se mohou u Vás objevit chřipkové (flu-like) příznaky s horečkou, únavou, bolestmi hlavy, bolestmi svalů, bolestmi kloubů a zimnicí/ztuhlostí. Jestli se u Vás objeví tyto příznaky, může Vám lékař doporučit užívat paracetamol.

Další nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout:

Velmi často hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 10 pacientů):

bolest, otok nebo zarudnutí nebo poškození kůže v místě vpichu injekce, ztráta vlasů, závrať, změny chuti k jídlu, bolesti žaludku nebo břicha, průjem, nevolnost (pocit na zvracení), virová infekce, deprese, emoční labilita, nespavost, pocit úzkosti, bolest v krku a bolestivé polykání, únava, zimnice/třesavka, horečka, reakce podobná chřipce, pocit celkových potíží, bolesti hlavy, úbytek hmotnosti, zvracení, podrážděnost, slabost, změny nálady, kašel (někdy těžký), zkrácený dech, svědění, suchá kůže, vyrážka, náhlá a závažná bolest svalů, bolest kloubů, muskuloskeletální bolest, změny laboratorních krevních hodnot včetně poklesu počtu bílých krvinek. Některé děti měly zpomalený rychlost růstu (výška a hmotnost).

Často hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 100 pacientů, ale méně než 1 z každých 10 pacientů):

žízeň, dehydratace, vysoký krevní tlak, migrény, zduřelé žlázy, zrudnutí, menstruační problémy, snížený zájem o sex, poševní problémy, bolest prsů, bolest varlete, problémy se štítnou žlázou, zarudlé dásně, sucho v ústech, zarudlá nebo bolestivá ústa nebo jazyk, bolest zubů nebo potíže se zuby, opary (horečnaté puchýře), změna chuti, žaludeční nevolnost, dyspepsie (pálení žáhy), zácpa, zvětšení jater (jaterní problémy, někdy závažné), řídká stolice, noční pomočování u dětí, zánět vedlejších nosních dutin, zánět průdušek, bolest očí, problém se slznými kanálky, zánět oční spojivky (zarudlé oči), neklid, ospalost, náměsíčnost, problémy s chováním, nervozita, ucpaný nos nebo výtok z nosu,

kýchání, zrychlené dýchání, bledá nebo začervenalá kůže, podlitina, prsty rukou a nohou velmi citlivé na chlad, problémy s kůží nebo nehty, lupénka (nová nebo zhoršená), zvýšené pocení, zvýšená potřeba močení, jemný třes, pokles citlivosti na dotek, artritida.

Vzácně hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 10 000 pacientů, ale méně než 1 z každého 1 000 pacientů):
pneumonie

Velmi vzácně hlášené nežádoucí účinky (méně než 1 z každého 10 000 pacientů):
nízký krevní tlak, otok obličeje, cukrovka, křeče nohou, bolest v zádech, ledvinové problémy, poškození nervů, krvácivé dásně, aplastická anémie. Byla hlášena čistá aplazie červené krevní řady, což je stav, kdy tělo zastavilo nebo snížilo tvorbu červených krvinek. To vyvolává závažnou anémii (chudokrevnost), mezi jejíž příznaky by patřila neobvyklá únava a ztráta energie.

Velmi vzácně byla hlášena sarkoidóza (nemoc charakterizovaná trvale zvýšenou teplotou, ztrátou hmotnosti, bolestí a otokem kloubů, poškozením kůže a otokem žláz). Velmi vzácně se vyskytla ztráta vědomí, většinou u starších pacientů léčených vysokými dávkami. Byly hlášeny případy mrtvice (příhody mozkových cév). Kontaktujte ihned svého lékaře, když zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků.

Byly hlášeny periodontální (postihující dásně) a zubní poruchy, změněný mentální stav, ztráta vědomí, akutní reakce přecitlivělosti včetně urtikarie (kopřivky), angioedému (otok rukou, nohou, kotníků, tváře, rtů, úst nebo hrdla, který může vést k obtížím s polykáním nebo dýcháním), zúžení průdušek a anafylaxe (těžká celková alergická reakce), jejich frekvence však není známa.

U přípravku Viraferon byl navíc hlášen výskyt Vogtoya-Koyanagiho-Haradova syndromu (autoimunitní zánětlivé onemocnění postihující oči, kůži a membrány v uších, mozek a míchu).

U některých pacientů se mohou vyskytnout i jiné nežádoucí účinky. Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK VIRAFERON UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Při krátkodobé přepravě může být nerozpuštěný přípravek uchováván mimo chladničku při teplotě do 25°C po dobu až 4 týdnů před použitím. Pokud se přípravek nespotřebuje během tohoto 4 týdenního období, musí být znehodnocen.

Roztok by měl být použit okamžitě po rozpuštění. Pokud není použit okamžitě, musí být uchováván při teplotě 2°C – 8°C v chladničce a použit během 24 hodin.

Viraferon nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu.

Nepoužívejte Viraferon, pokud si všimnete změn ve vzhledu přípravku Viraferon.

Všechny nepoužité přípravky musí být po odebrání dávky zlikvidovány.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Viraferon obsahuje

- Léčivou látkou je rekombinantní interferon alfa-2b, 1 milion IU/ml.
- Pomocnými látkami jsou glycin, bezvodý hydrogendifosforečnan sodný, monohydrát dihydrogendifosforečnanu sodného a roztok lidského albuminu.
- Rozpouštědlo: voda na injekci 1 ml/ampulka.

Jak Viraferon vypadá a co obsahuje toto balení

Viraferon je ve formě prášku pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem. Bílý až smetanově zbarvený prášek je obsažen ve skleněné injekční lahvičce o objemu 2 ml, a čiré a bezbarvé rozpouštědlo je ve skleněné ampulce o objemu 2 ml dodávané s 1 injekční stříkačkou, 2 injekčními jehlami a 1 čistícím tamponem. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63

Polska

Al. Jerozolimskie 195a

GR-174 55 Αλμπος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France
92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia
Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος
Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija
Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva
Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal
Rua Aqualva dos Açores 16
P-2735-557 Aqualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România
Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 4
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija
Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika
Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland
PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige
Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom
Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU VIRAFERON

Následující pokyny vysvětlují, jak si samostatně aplikovat injekci přípravku Viraferon. Přečtěte si je laskavě co nejpozorněji a řiďte se jimi krok za krokem. Váš lékař či lékařka nebo jejich asistentka Vám poskytnou instrukce, jak aplikaci provádět. Nepokoušejte se o aplikaci injekce dříve, než si budete zcela jisti, že rozumíte celé proceduře a všem požadavkům na aplikaci injekce.

Příprava

Nejprve ze všeho si shromážděte a připravte vše potřebné:

- injekční lahvičku Viraferon prášku na injekci
- ampulku rozpouštědla pro Viraferon (voda na injekci 1 ml);
- stříkačku o objemu 2 ml;
- dlouhou injekční jehlu (např. 0,8 x 40 mm [21 gauge 1,5 coulu]) k přidání vody na injekci do injekční lahvičky s práškem Viraferon;
- krátkou injekční jehlu (např. 0,3 x 13 mm [30 gauge 0,5 coulu]) pro subkutánní aplikaci;
- čistící tampon.

Pečlivě si umyjte ruce.

Rozpuštění prášku na injekci Viraferon

Odstraňte ochranný kryt injekční lahvičky obsahující Viraferon. Očistěte gumovou zátku injekční lahvičky čistícím tamponem. Tampon se může uschovat k očištění kůže v místě, kam bude injekce aplikována. Vyjměte z ochranného obalu stříkačku. Nedotýkejte se přitom její špičky. Uchopte dlouhou jehlu a zasuňte ji pevně na špičku stříkačky. Odstraňte kryt jehly, aniž byste se dotkli vlastní jehly a držte stříkačku s jehlou v jedné ruce. Jemně poklepejte na horní konec ampulky s rozpouštědlem, abyste se ujistili, že veškerý obsah je v dolní části ampulky. Odlomte horní část ampulky s rozpouštědlem. Zanořte do ampulky s rozpouštědlem injekční jehlu a natáhněte do stříkačky celý obsah ampulky.

K přípravě roztoku Viraferon je třeba zasunout injekční jehlu gumovou zátkou na horním konci injekční lahvičky a opatrně ji namířit proti skleněné stěně, aniž byste se přitom rukama dotkli očištěné horní části injekční lahvičky.

Pomalou vstříkujte rozpouštědlo tak, aby proud tekutiny dopadal na skleněnou stěnu injekční lahvičky, a tak se zabránilo vzniku bublin. Nemiřte proud na bílý prášek na dně injekční lahvičky. Aby se bílý prášek rozpustil, je třeba injekční lahvičkou se zasunutou jehlou s připojenou stříkačkou mírně kroužit, až se obsah zcela rozpustí. Injekční lahvičkou netřepejte. Jestliže se vytvoří bubliny, počkejte, až se roztok usadí a všechny bubliny vystoupají k povrchu roztoku a zmizí dříve, než natáhnete svou dávku z injekční lahvičky. Roztok by měl být použit okamžitě po rozpuštění. Pokud není použit okamžitě, musí být uchováván při teplotě 2°C – 8°C v chladničce a použit během 24 hodin.

Odměření odpovídající dávky rozpuštěného prášku pro přípravu injekčního roztoku

Obraťte injekční lahvičku se zasunutou stříkačkou dnem vzhůru a držte ji jednou rukou. Ujistěte se, že vrchol jehly je zanořen v injekčním roztoku přípravku Viraferon. Druhou volnou rukou můžete pohybovat pístem injekční stříkačky. Táhněte píst pomalu zpět, abyste do stříkačky natáhli přesnou dávku předepsanou lékařem. Držte stříkačku s jehlou v injekční lahvičce obrácené dnem vzhůru a oddělte stříkačku od dlouhé jehly, která zůstane zanořena v injekční lahvičce, a přitom se nesmíte dotknout špičky injekční stříkačky. Vezměte krátkou jehlu a zasuňte ji pevně do stříkačky. Odstraňte kryt z jehly a ověřte si, že obsah stříkačky neobsahuje žádné vzduchové bubliny. Pokud vidíte ve stříkačce vzduchové bubliny, zatáhněte pístem pomalu zpět; jemně klepejte na stříkačku s jehlou směrem nahoru, dokud bubliny nezmizí. Táhněte pístem pomalu zpět ke správné dávce. Znovu nasadte kryt jehly a položte stříkačku s jehlou na rovné místo.

Vždy se ujistěte, že před vlastní aplikací má roztok teplotu do 25°C. Pokud je roztok studený, zahřejte stříkačku v dlaních. Před podáním roztok vizuálně zkontrolujte: má být čirý a bezbarvý. Pokud je zbarven nebo obsahuje cizí částice, nepoužívejte jej. Nyní jste připraveni k aplikaci injekce.

Aplikace roztoku

Vyberte místo vpichu. Nejlepší místa pro injekci jsou tkáň s vrstvou tuku mezi kůží a svařem: stehno, vnější plocha na povrchu ramene (při použití tohoto místa můžete potřebovat asistenci druhé osoby), břicho (kromě pupku a pasu). Jestli jste velmi hubení, použijte pro injekci jen stehno nebo vnější plochu ramene.

Střídejte pokaždé místo injekce.

Očistěte a dezinfikujte kůži, kde bude injekce aplikována. Vyčkejte, až plocha uschne. Odstraňte kryt jehly. Stisknutím jednou rukou vytvořte řasu volné kůže. Druhou rukou vezměte stříkačku, jako by byla pero. Vpíchněte jehlu do stisknuté kůže pod úhlem od 45° až 90°. Aplikujte roztok tlačáním pístu jemně dolů.

Vytáhněte jehlu z kůže. V případě nutnosti přitlačte na několik sekund místo vpichu malým obvazem nebo gázou. Místo vpichu nemasírujte. Jestli místo vpichu krvácí, přelepte jej náplastí.

Injekční lahvička, ampulka a injekční materiál pro jedno použití musí být znehodnoceny. Stříkačku a jehly odložte opatrně do uzavřené nádoby.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE - INFORMACE PRO UŽIVATELE

Viraferon, 3 miliony IU/ml prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem Interferonum alfa-2b

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Viraferon a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Viraferon užívat
3. Jak se Viraferon užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Viraferon uchovávat
6. Další informace

1. CO JE VIRAFERON A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Viraferon (interferon alfa-2b) modifikuje reakci imunitního systému a napomáhá ke zvýšení obranyschopnosti před infekcemi a jinými závažnými onemocněními. Viraferon se užívá u dospělých pacientů k léčbě chronické hepatitidy B nebo C, které jsou virovou infekcí jater.

Viraferon se užívá v kombinaci s ribavirinem u dětí a mladistvých ve věku 3 let a starších s dříve neléčenou chronickou hepatitis C.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE VIRAFERON UŽÍVAT

Neužívejte Viraferon

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na interferon nebo na kteroukoli další složku přípravku Viraferon.
- máte-li závažné srdeční onemocnění.
- máte-li závažnou poruchu ledvin nebo jater.
- máte-li pokročilou nekontrolovatelnou (dekompenzovanou) chorobu jater.
- máte-li hepatitidu a užívali jste nedávno léky potlačující imunitní systém (s výjimkou krátkodobého podávání léků typu kortisonu).
- pokud jste měl(a) v minulosti záchvaty (křeče).
- pokud jste měl(a) v minulosti autoimunitní chorobu nebo Vám byl transplantován orgán a užíváte léky potlačující imunitní systém (váš imunitní systém Vám pomáhá chránit se před infekcí).
- máte-li onemocnění štítné žlázy, které nelze dobře kontrolovat.

Děti a mladiství:

- máte-li závažné nervové nebo psychické problémy, jako je těžká deprese nebo sebevražedné myšlenky.

Zvláštní opatření při použití přípravku Viraferon je zapotřebí

- jestliže jste těhotná nebo plánujete těhotenství (viz Těhotenství).
- jestliže jste měl(a) v minulosti závažnou poruchu nervovou nebo duševní. Použití interferonu alfa-2b u dětí a dospívajících s výskytem závažných psychiatrických onemocnění v přítomnosti či minulosti je kontraindikováno (viz "Neužívejte Viraferon").

- pokud jste někdy měli depresi nebo se u Vás projeví příznaky spojené s depresí (např. pocity smutku, sklíčenosti apod.) během léčby přípravkem Viraferon (viz bod 4).
- když trpíte lupénkou, může se toto onemocnění v průběhu užívání přípravku Viraferon zhoršit.
- jestliže užíváte přípravek Viraferon, můžete být přechodně více náchylní k infekčním onemocněním. Upozorněte okamžitě svého lékaře, jestli si myslíte, že máte infekci.
- když se u Vás objeví příznaky nachlazení nebo jiného respiračního onemocnění, jako je horečka, kašel nebo potíže s dechem, informujte svého lékaře.
- když jste zaznamenal(a) nezvyklé krvácení nebo podlitiny, vyhledejte ihned lékaře.
- když se u Vás během léčby rozvinou příznaky závažné alergické reakce (jako jsou dýchací potíže, pískoty nebo kopřivka), vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc.
- když jste také léčení na HIV, prostudujte si část **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**.
- pokud máte transplantovaný orgán, ledvinu nebo játra, léčba intereferonem může zvýšit riziko jeho odmítnutí. Určitě toto diskutujte s vaším lékařem.

U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku Viraferon s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku Viraferon s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznic dutiny ústní. Měl(a) byste si důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se u Vás tato reakce objeví, důkladně si poté vypláchněte ústa.

Během jednoho roku léčby mnohé děti nerostou a nepřibývají na hmotnosti tak, jak by se očekávalo. Nicméně tento nežádoucí účinek se většinou upraví během šesti měsíců po ukončení léčby, ačkoliv několik dětí se během prvního roku po ukončení léčby nevrátilo k jejich předchozí rychlosti růstu.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy prodělal(a) infarkt či měl(a) jiné srdeční potíže; pokud jste někdy měl(a) poruchy dýchání nebo zánět plic (pneumonii), problémy se srážlivostí krve, s funkcí jater, štítné žlázy, cukrovkou nebo vysokým nebo nízkým krevním tlakem.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy byl(a) léčen(a) na stavy deprese či jiné psychiatrické poruchy; zmatenost; bezvědomí; sebevražedné myšlenky nebo pokus o sebevraždu.

Informujte určitě svého lékaře, pokud užíváte čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Viraferon zvyšuje účinek látek, které tlumí Váš nervový systém a způsobují ospalost. Proto konzultujte se svým lékařem nebo lékárníkem užívání alkoholických nápojů, léků na spaní, léků s uklidňujícím účinkem (sedativ) nebo velmi silných léků proti bolesti.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte theofylin nebo aminofylin na astma a o všech dalších lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, protože dávkování některých léků asi bude muset být upraveno, když užíváte přípravek Viraferon.

Pacienti, kteří také mají HIV infekci: Acidóza z nahromadění kyseliny mléčné a zhoršení jaterních funkcí jsou vedlejší účinky spojené s vysoce aktivní anti-retrovirovou terapií (HAART) při léčbě HIV. Jestliže dostáváte HAART, přidání přípravku Viraferon s ribavirinem může zvýšit riziko acidózy z nahromadění kyseliny mléčné a selhání jater. Váš lékař bude sledovat známky a příznaky těchto stavů (Prosím, určité si přečtěte též příbalovou informaci ribavirinu). Navíc by mohlo být u pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku Viraferon s ribavirinem a zidovudinem zvýšeno riziko rozvoje anémie (nízký počet červených krvinek).

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Používání přípravku Viraferon s jídlem a pitím

Váš lékař může žádat, abyste pil(a) více tekutin a tak pomohl(a) zabránit vzniku nízkého krevního tlaku.

Těhotenství a kojení

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék. Ve studiích na březích zvířat způsobily interferony v některých případech potrat. Jeho účinky na průběh těhotenství u člověka nejsou dosud známy.

Máte-li předepsán přípravek Viraferon v kombinaci s ribavirinem může být ribavirin velmi škodlivý pro nenarozené dítě, a proto musí být pacienti i pacientky při pohlavních aktivitách zvláště opatrní, může-li dojít k otěhotnění:

- jste-li **dívka** nebo **žena** v plodném věku, musíte mít negativní těhotenský test před léčbou, každý měsíc během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení. Vy i Váš partner musíte každý používat účinnou antikoncepci během užívání ribavirinu a 4 měsíce po ukončení léčby. O tom je možné se poradit s lékařem.
- jste-li **muž**, který užívá ribavirin, vystříhejte se pohlavního styku s těhotnou ženou, pokud nepoužijete kondom. Tím se sníží možnost zanechání ribavirinu v těle ženy. Není-li Vaše partnerka v současnosti těhotná, ale je v plodném věku, musí projít těhotenským testem každý měsíc během léčby a po dobu 7 měsíců po jejím ukončení. O tom je možné se poradit s lékařem. Jste-li mužský pacient, musíte Vy i Vaše partnerka během užívání ribavirinu a po dobu 7 měsíců po skončení léčby každý používat účinnou antikoncepci. O tom je možné se poradit s lékařem.

Není dosud známo, zda je tento přípravek vylučován do mateřského mléka. Proto nekojte dítě, pokud dostáváte Viraferon. U kombinované léčby s ribavirinem se seznamte s příslušnými informačními texty léčivých přípravků obsahujících ribavirin.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se v průběhu léčby přípravkem Viraferon cítíte unavení, ospalí nebo zmatení, neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku Viraferon

Váš lékař Vám může doporučit, abyste zvážil(a) očkování proti hepatitidě A a B, jestliže pravidelně/opakovaně dostáváte albumin pocházející z lidské plazmy.

Toto léčivo obsahuje jako pomocnou látku roztok lidského albuminu. Když jsou léčiva připravena z lidské krve nebo plazmy, provádí se určitá opatření k prevenci přenosu infekcí na pacienta. Zahrnují pečlivý výběr dárců krve a plazmy, aby bylo zajištěno, že riziko přenosu infekce je vyloučeno, a testování každého dárce a směsí plazmy na známky virů/infekcí. Výrobci těchto produktů také zařazují do výroby krve nebo plazmy stupně, které mohou inaktivovat nebo odstranit viry. Přes tato opatření nelze zcela vyloučit možnost přenosu infekce v případě, že jsou podávána léčiva připravená z krve nebo plazmy. To platí též pro jakékoliv neznámé nebo objevené viry nebo jiné typy infekcí.

Nebyly hlášeny virové infekce s albuminem vyrobeným stanovenými postupy podle specifikací Evropského lékopisu.

Velmi se doporučuje vždy zaznamenat, když dostanete dávku přípravku Viraferon, název a číslo šarže přípravku, aby se zachoval záznam o použitých šaržích.

3. JAK SE VIRAFERON UŽÍVÁ

Váš lékař předepsal přípravek Viraferon výhradně Vám pro Vaše současné problémy; nikdy lék nepředávejte někomu dalšímu.

Váš lékař stanovil přesnou dávku přípravku Viraferon individuálně podle Vašich potřeb. Velikost dávky se bude lišit podle choroby, která se léčí.

Pokud si podáváte přípravek Viraferon sami, ujistěte se, že dávka, která Vám byla předepsána, je obsažena v balení, které jste obdrželi. Dávky, které se mají podávat třikrát týdně, je nejlépe podávat každý druhý den.

Obvyklá počáteční dávka pro jednotlivá onemocnění je uvedena následně; nicméně individuální dávky mohou být různé a lékař může změnit Vaši dávku na základě Vaší specifické potřeby:

Chronická hepatitida B: 5 až 10 milionů IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Chronická hepatitida C: *Dospělí* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem nebo samotná. *Děti ve věku 3 let a starší a mladiství* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem (Prosím přečtěte si také příbalovou informaci ribavirinu).

Váš lékař může předepsat různou dávku přípravku Viraferon samotného nebo v kombinaci s jinými léky (např. ribavirinem). Jestliže je Vám předepsán přípravek Viraferon v kombinaci s jinými léky, prosím přečtěte si též příbalovou informaci léku užívaného v kombinaci. Váš lékař stanoví dávkovací režim podle Vašich potřeb. Jestliže máte dojem, že účinek přípravku Viraferon je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Subkutánní podání:

Viraferon je určen pro subkutánní podání. To znamená, že se aplikuje pomocí krátké injekční jehly do tukové tkáně bezprostředně pod kůži. Pokud si injekci aplikujete sami, dostane se Vám k přípravě a aplikaci injekce potřebných instrukcí. Podrobné pokyny pro subkutánní podání léku jsou v této příbalové informaci (viz část JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU VIRAFERON na konci příbalové informace).

V každém určeném dni se podává jedna dávka přípravku Viraferon. Viraferon je podáván třikrát týdně, každý druhý den, např. v pondělí, středu a pátek. Interferony mohou způsobit neobvyklou únavu; pokud si injekci aplikujete sami nebo ji dáváte dítěti, aplikujte ji před spaním.

Vždy užívejte Viraferon přesně podle pokynů svého lékaře. Nepřekračujte doporučenou dávku a užívejte přípravek Viraferon tak dlouho, jak máte předepsáno.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Viraferon, než jste měl(a)

Je nutno co nejdříve kontaktovat lékaře nebo jiného zdravotníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Viraferon

Pokud si přípravek Viraferon aplikujete sami nebo pokud poskytujete péči dítěti, které užívá Viraferon v kombinaci s ribavirinem, podejte doporučenou dávku ihned, jak si vzpomenete, a pak pokračujte normálně v léčbě. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jestliže máte předepsanou dávku každý den a vy náhodou opominete celou denní dávku, pokračujte v léčbě obvyklou dávkou příští den. V případě potřeby kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Viraferon nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. I když ne všechny nežádoucí účinky se musejí projevit, pokud k tomu přece jen dojde, je třeba o nich informovat lékaře.

U některých lidí se vyskytly deprese při užívání samotného přípravku Viraferon nebo při kombinované léčbě s ribavirinem, a v některých případech měli lidé sebevražedné myšlenky nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým). Někteří pacienti dokonce spáchali sebevraždu. Určitě vyhledejte pohotovostní službu, pokud si všimnete, že se u Vás objevuje deprese nebo máte sebevražedné myšlenky nebo se změní Vaše chování. Můžete zvážit, zda nechcete požádat některého člena rodiny

nebo blízkého přítele, aby Vám pomohl zůstat ostražitý ke známám deprese nebo změnám ve Vašem chování.

Užití u dětí: Obzvláště děti mají sklon ke vzniku deprese, pokud jsou léčeny přípravkem Viraferon a ribavirinem. Okamžitě kontaktujte lékaře nebo vyhledejte lékařskou pohotovostní službu, jestliže se u nich objeví příznaky neobvyklého chování, pocit deprese nebo pocit, že chtějí ublížit sobě nebo ostatním.

Jestliže se objeví jakýkoli z následujících nežádoucích účinků, přerušte léčbu přípravkem Viraferon a ihned informujte svého lékaře nebo jděte do nejbližší nemocnice na oddělení lékařské pohotovosti:

- otoky rukou, nohou, kotníků, obličej, rtů, úst nebo hrdla, které mohou působit potíže při polykání nebo dýchání; kopřivkové pupeny; mdloby.

Tyto nežádoucí účinky jsou velmi závažné. Jestliže je máte, mohli jste mít závažnou alergickou reakci na přípravek Viraferon. Můžete potřebovat okamžitou lékařskou péči nebo hospitalizaci. Tyto velmi závažné nežádoucí účinky jsou velmi vzácné.

Kontaktujte ihned svého lékaře vždy, když zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- bolest na hrudi nebo těžký a přetrvávající kašel; nepravidelný nebo rychlý srdeční tep; zkrácený dech; zmatenost; potíže s udržení se v bdělosti; pocit necitlivosti nebo mravenčení nebo bolesti rukou a nohou; záchvaty (křeče); poruchy spánku, myšlení nebo soustředění; změna psychického stavu; sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu, změněné chování nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým), halucinace; závažnější bolesti žaludku; černá nebo dehtová stolice; krev ve stolici nebo v moči, těžší krvácení z nosu; vosková bledost, vysoká hladina cukru v krvi, horečka nebo zimnice, která začne po několika týdnech léčby, bolest v dolní části zad nebo boku, bolestivé nebo obtížné močení, problémy s očima nebo zrakem nebo sluchem, ztráta sluchu, závažné nebo bolestivé zarudnutí kůže nebo sliznice, bolest kůže nebo sliznice.

Tyto účinky mohou signalizovat závažné nežádoucí účinky, které vyžadují okamžitou lékařskou péči. Lékař vyšetří vzorek Vaší krve, aby se ujistil, že počet bílých krvinek (buňky, které zabraňují infekci) a červených krvinek (buněk, které přenášejí železo a kyslík), krevních destiček (buněk pro srážlivost krve) a ostatní laboratorní hodnoty jsou v přijatelných mezích.

Na začátku léčby přípravkem Viraferon se mohou u Vás objevit chřipkové (flu-like) příznaky s horečkou, únavou, bolestmi hlavy, bolestmi svalů, bolestmi kloubů a zimnicí/ztuhlostí. Jestli se u Vás objeví tyto příznaky, může Vám lékař doporučit užívat paracetamol.

Další nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout:

Velmi často hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 10 pacientů):

bolest, otok nebo zarudnutí nebo poškození kůže v místě vpichu injekce, ztráta vlasů, závrať, změny chuti k jídlu, bolesti žaludku nebo břicha, průjem, nevolnost (pocit na zvracení), virová infekce, deprese, emoční labilita, nespavost, pocit úzkosti, bolest v krku a bolestivé polykání, únava, zimnice/třesavka, horečka, reakce podobná chřipce, pocit celkových potíží, bolesti hlavy, úbytek hmotnosti, zvracení, podrážděnost, slabost, změny nálady, kašel (někdy těžký), zkrácený dech, svědění, suchá kůže, vyrážka, náhlá a závažná bolest svalů, bolest kloubů, muskuloskeletální bolest, změny laboratorních krevních hodnot včetně poklesu počtu bílých krvinek. Některé děti měly zpomalený rychlost růstu (výška a hmotnost).

Často hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 100 pacientů, ale méně než 1 z každých 10 pacientů):

žízeň, dehydratace, vysoký krevní tlak, migrény, zduřelé žlázy, zrudnutí, menstruační problémy, snížený zájem o sex, poševní problémy, bolest prsů, bolest varlete, problémy se štítnou žlázou, zarudlé dásně, sucho v ústech, zarudlá nebo bolestivá ústa nebo jazyk, bolest zubů nebo potíže se zuby, opary (horečnaté puchýře), změna chuti, žaludeční nevolnost, dyspepsie (pálení žáhy), zácpa, zvětšení jater (jaterní problémy, někdy závažné), řídká stolice, noční pomočování u dětí, zánět vedlejších nosních dutin, zánět průdušek, bolest očí, problém se slznými kanálky, zánět oční spojivky (zarudlé oči), neklid, ospalost, náměsíčnost, problémy s chováním, nervozita, ucpaný nos nebo výtok z nosu,

kýchání, zrychlené dýchání, bledá nebo začervenalá kůže, podlitina, prsty rukou a nohou velmi citlivé na chlad, problémy s kůží nebo nehty, lupénka (nová nebo zhoršená), zvýšené pocení, zvýšená potřeba močení, jemný třes, pokles citlivosti na dotek, artritida.

Vzácně hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 10 000 pacientů, ale méně než 1 z každého 1 000 pacientů):
pneumonie

Velmi vzácně hlášené nežádoucí účinky (méně než 1 z každého 10 000 pacientů):
nízký krevní tlak, otok obličejů, cukrovka, křeče nohou, bolest v zádech, ledvinové problémy, poškození nervů, krvácivé dásně, aplastická anémie. Byla hlášena čistá aplazie červené krevní řady, což je stav, kdy tělo zastavilo nebo snížilo tvorbu červených krvinek. To vyvolává závažnou anémii (chudokrevnost), mezi jejíž příznaky by patřila neobvyklá únava a ztráta energie.

Velmi vzácně byla hlášena sarkoidóza (nemoc charakterizovaná trvale zvýšenou teplotou, ztrátou hmotnosti, bolestí a otokem kloubů, poškozením kůže a otokem žláz). Velmi vzácně se vyskytla ztráta vědomí, většinou u starších pacientů léčených vysokými dávkami. Byly hlášeny případy mrtvice (příhody mozkových cév). Kontaktujte ihned svého lékaře, když zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků.

Byly hlášeny periodontální (postihující dásně) a zubní poruchy, změněný mentální stav, ztráta vědomí, akutní reakce přecitlivělosti včetně urtikarie (kopřivky), angioedému (otok rukou, nohou, kotníků, tváře, rtů, úst nebo hrdla, který může vést k obtížím s polykáním nebo dýcháním), zúžení průdušek a anafylaxe (těžká celková alergická reakce), jejich frekvence však není známa.

U přípravku Viraferon byl navíc hlášen výskyt Vogtoya-Koyanagiho-Haradova syndromu (autoimunitní zánětlivé onemocnění postihující oči, kůži a membrány v uších, mozek a míchu).

U některých pacientů se mohou vyskytnout i jiné nežádoucí účinky. Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK VIRAFERON UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Při krátkodobé přepravě může být nerozpuštěný přípravek uchováván mimo chladničku při teplotě do 25°C po dobu až 4 týdnů před použitím. Pokud se přípravek nespotřebuje během tohoto 4 týdenního období, musí být znehodnocen.

Roztok by měl být použit okamžitě po rozpuštění. Pokud není použit okamžitě, musí být uchováván při teplotě 2°C – 8°C v chladničce a použit během 24 hodin.

Viraferon nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu.

Nepoužívejte Viraferon, pokud si všimnete změn ve vzhledu přípravku Viraferon.

Všechny nepoužité přípravky musí být po odebrání dávky zlikvidovány.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Viraferon obsahuje

- Léčivou látkou je rekombinantní interferon alfa-2b, 3 miliony IU/ml.
- Pomocné látky jsou glycin, bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného a roztok lidského albuminu.
- Rozpouštědlo: voda na injekci 1 ml/ampulka.

Jak Viraferon vypadá a co obsahuje toto balení

Viraferon je ve formě prášku pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem. Skleněná injekční lahvička o objemu 2 ml obsahuje bílý až smetanově zbarvený prášek a skleněná ampulka o objemu 2 ml obsahuje čiré a bezbarvé rozpouštědlo.

Viraferon je dostupný ve dvou různých velikostech balení:

- Balení obsahující 1 injekční lahvičku prášku pro přípravu injekčního roztoku, 1 ampulku vody na injekci, 1 injekční stříkačku, 2 injekční jehly a 1 čistící tampon
 - Balení obsahující 6 injekčních lahviček prášku pro injekční roztok a 6 ampulek vody na injekci
- Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen

Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμπος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Aqualva dos Açores 16
P-2735-557 Aqualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské léčivé agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU VIRAFERON

Následující pokyny vysvětlují, jak si samostatně aplikovat injekci přípravku Viraferon. Přečtěte si je laskavě co nejpozorněji a řiďte se jimi krok za krokem. Váš lékař či lékařka nebo jejich asistentka Vám poskytnou instrukce, jak aplikaci provádět. Nepokoušejte se o aplikaci injekce dříve, než si budete zcela jisti, že rozumíte celé proceduře a všem požadavkům na aplikaci injekce.

Příprava

Nejprve ze všeho si shromážděte a připravte vše potřebné:

- injekční lahvičku Viraferon prášku na injekci
- ampulku rozpouštědla pro Viraferon (voda na injekci 1 ml);
- stříkačku o objemu 2 ml;
- dlouhou injekční jehlu (např. 0,8 x 40 mm [21 gauge 1,5 coulu]) k přidání vody na injekci do injekční lahvičky s práškem Viraferon;
- krátkou injekční jehlu (např. 0,3 x 13 mm [21 gauge 1,5 coulu]) pro subkutánní aplikaci;
- čistící tampon.

Pečlivě si umyjte ruce.

Rozpuštění prášku na injekci Viraferon

Odstraňte ochranný kryt injekční lahvičky obsahující Viraferon. Očistěte gumovou zátku injekční lahvičky čistícím tamponem. Tampon se může uschovat k očištění kůže v místě, kam bude injekce aplikována. Vyjměte z ochranného obalu stříkačku. Nedotýkejte se přitom její špičky. Uchopte dlouhou jehlu a zasuňte ji pevně na špičku stříkačky. Odstraňte kryt jehly, aniž byste se dotkli vlastní jehly a držte stříkačku s jehlou v jedné ruce. Jemně poklepejte na horní konec ampulky s rozpouštědlem, abyste se ujistili, že veškerý obsah je v dolní části ampulky. Odlomte horní část ampulky s rozpouštědlem. Zanořte do ampulky s rozpouštědlem injekční jehlu a natáhněte do stříkačky celý obsah ampulky.

K přípravě roztoku Viraferon je třeba zasunout injekční jehlu gumovou zátkou na horním konci injekční lahvičky a opatrně ji namířit proti skleněné stěně, aniž byste se přitom rukama dotkli očištěné horní části injekční lahvičky.

Pomalou vstříkujte rozpouštědlo tak, aby proud tekutiny dopadal na skleněnou stěnu injekční lahvičky, a tak se zabránilo vzniku bublin. Nemiřte proud na bílý prášek na dně injekční lahvičky. Aby se bílý prášek rozpustil, je třeba injekční lahvičkou se zasunutou jehlou s připojenou stříkačkou mírně kroužit, až se obsah zcela rozpustí. Injekční lahvičkou netřepejte. Jestliže se vytvoří bubliny, počkejte, až se roztok usadí a všechny bubliny vystoupají k povrchu roztoku a zmizí dříve, než natáhnete svou dávku z injekční lahvičky. Roztok by měl být použit okamžitě po rozpuštění. Pokud není použit okamžitě, musí být uchováván při teplotě 2°C – 8°C v chladničce a použit během 24 hodin.

Odměření odpovídající dávky rozpuštěného prášku pro přípravu injekčního roztoku

Obraťte injekční lahvičku se zasunutou stříkačkou dnem vzhůru a držte ji jednou rukou. Ujistěte se, že vrchol jehly je zanořen v injekčním roztoku přípravku Viraferon. Druhou volnou rukou můžete pohybovat pístem injekční stříkačky. Táhněte píst pomalu zpět, abyste do stříkačky natáhli přesnou dávku předepsanou lékařem. Držte stříkačku s jehlou v injekční lahvičce obrácené dnem vzhůru a oddělte stříkačku od dlouhé jehly, která zůstane zanořena v injekční lahvičce, a přitom se nesmíte dotknout špičky injekční stříkačky. Vezměte krátkou jehlu a zasuňte ji pevně do stříkačky. Odstraňte kryt z jehly a ověřte si, že obsah stříkačky neobsahuje žádné vzduchové bubliny. Pokud vidíte ve stříkačce vzduchové bubliny, zatáhněte pístem pomalu zpět; jemně klepejte na stříkačku s jehlou směrem nahoru, dokud bubliny nezmizí. Táhněte pístem pomalu zpět ke správné dávce. Znovu nasadte kryt jehly a položte stříkačku s jehlou na rovné místo.

Vždy se ujistěte, že před vlastní aplikací má roztok teplotu do 25°C. Pokud je roztok studený, zahřejte stříkačku v dlaních. Před podáním roztok vizuálně zkontrolujte: má být čirý a bezbarvý. Pokud je zbarven nebo obsahuje cizí částice, nepoužívejte jej. Nyní jste připraveni k aplikaci injekce.

Aplikace roztoku

Vyberte místo vpichu. Nejlepší místa pro injekci jsou tkáň s vrstvou tuku mezi kůží a svařem: stehno, vnější plocha na povrchu ramene (při použití tohoto místa můžete potřebovat asistenci druhé osoby), břicho (kromě pupku a pasu). Jestli jste velmi hubení, použijte pro injekci jen stehno nebo vnější plochu ramene.

Střídejte pokaždé místo injekce.

Očistěte a dezinfikujte kůži, kde bude injekce aplikována. Vyčkejte, až plocha uschne. Odstraňte kryt jehly. Stisknutím jednou rukou vytvořte řasu volné kůže. Druhou rukou vezměte stříkačku, jako by byla pero. Vpíchněte jehlu do stisknuté kůže pod úhlem od 45° až 90°. Aplikujte roztok tlačáním pístu jemně dolů.

Vytáhněte jehlu z kůže. V případě nutnosti přitlačte na několik sekund místo vpichu malým obvazem nebo gázou. Místo vpichu nemasírujte. Jestli místo vpichu krvácí, přelepte jej náplastí.

Injekční lahvička, ampulka a injekční materiál pro jedno použití musí být znehodnoceny. Stříkačku a jehly odložte opatrně do uzavřené nádoby.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE - INFORMACE PRO UŽIVATELE

Viraferon, 5 milionů IU/ml prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem Interferonum alfa-2b

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Viraferon a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Viraferon užívat
3. Jak se Viraferon užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Viraferon uchovávat
6. Další informace

1. CO JE VIRAFERON A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Viraferon (interferon alfa-2b) modifikuje reakci imunitního systému a napomáhá ke zvýšení obranyschopnosti před infekcemi a jinými závažnými onemocněními. Viraferon se užívá u dospělých pacientů k léčbě chronické hepatitidy B nebo C, které jsou virovou infekcí jater.

Viraferon se užívá v kombinaci s ribavirinem u dětí a mladistvých ve věku 3 let a starších s dříve neléčenou chronickou hepatitis C.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE VIRAFERON UŽÍVAT

Neužívejte Viraferon

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na interferon nebo na kteroukoli další složku přípravku Viraferon.
- máte-li závažné srdeční onemocnění.
- máte-li závažnou poruchu ledvin nebo jater.
- máte-li pokročilou nekontrolovatelnou (dekompenzovanou) chorobu jater.
- máte-li hepatitidu a užívali jste nedávno léky potlačující imunitní systém (s výjimkou krátkodobého podávání léků typu kortisonu).
- pokud jste měl(a) v minulosti záchvaty (křeče).
- pokud jste měl(a) v minulosti autoimunitní chorobu nebo Vám byl transplantován orgán a užíváte léky potlačující imunitní systém (váš imunitní systém Vám pomáhá chránit se před infekcí).
- máte-li onemocnění štítné žlázy, které nelze dobře kontrolovat.

Děti a mladiství:

- máte-li závažné nervové nebo psychické problémy, jako je těžká deprese nebo sebevražedné myšlenky.

Zvláštní opatření při použití přípravku Viraferon je zapotřebí

- jestliže jste těhotná nebo plánujete těhotenství (viz Těhotenství).
- jestliže jste měl(a) v minulosti závažnou poruchu nervovou nebo duševní. Použití interferonu alfa-2b u dětí a dospívajících s výskytem závažných psychiatrických onemocnění v přítomnosti či minulosti je kontraindikováno (viz "Neužívejte Viraferon").

- pokud jste někdy měli depresi nebo se u Vás projevují příznaky spojené s depresí (např. pocity smutku, sklíčenosti apod.) během léčby přípravkem Viraferon (viz bod 4).
- když trpíte lupénkou, může se toto onemocnění v průběhu užívání přípravku Viraferon zhoršit.
- jestliže užíváte přípravek Viraferon, můžete být přechodně více náchylní k infekčním onemocněním. Upozorněte okamžitě svého lékaře, jestli si myslíte, že máte infekci.
- když se u Vás objeví příznaky nachlazení nebo jiného respiračního onemocnění, jako je horečka, kašel nebo potíže s dechem, informujte svého lékaře.
- když jste zaznamenal(a) nezvyklé krvácení nebo podlitiny, vyhledejte ihned lékaře.
- když se u Vás během léčby rozvinou příznaky závažné alergické reakce (jako jsou dýchací potíže, pískoty nebo kopřivka), vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc.
- když jste také léčen na HIV, prostudujte si část **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**.
- pokud máte transplantovaný orgán, ledvinu nebo játra, léčba interferonem může zvýšit riziko jeho odmítnutí. Určitě toto diskutujte s vaším lékařem.

U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku Viraferon s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku Viraferon s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznic dutiny ústní. Měl(a) byste si důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se u Vás tato reakce objeví, důkladně si poté vypláchněte ústa.

Během jednoho roku léčby mnohé děti nerostou a nepřibývají na hmotnosti tak, jak by se očekávalo. Nicméně tento nežádoucí účinek se většinou upraví během šesti měsíců po ukončení léčby, ačkoliv několik dětí se během prvního roku po ukončení léčby nevrátilo k jejich předchozí rychlosti růstu.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy prodělal(a) infarkt či měl(a) jiné srdeční potíže; pokud jste někdy měl(a) poruchy dýchání nebo zánět plic (pneumonii), problémy se srážlivostí krve, s funkcí jater, štítné žlázy, cukrovkou nebo vysokým nebo nízkým krevním tlakem.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy byl(a) léčen(a) na stavy deprese či jiné psychiatrické poruchy; zmatenost; bezvědomí; sebevražedné myšlenky nebo pokus o sebevraždu.

Informujte určitě svého lékaře, pokud užíváte čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Viraferon zvyšuje účinek látek, které tlumí Váš nervový systém a způsobují ospalost. Proto konzultujte se svým lékařem nebo lékárníkem užívání alkoholických nápojů, léků na spaní, léků s uklidňujícím účinkem (sedativ) nebo velmi silných léků proti bolesti.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte theofylin nebo aminofylin na astma a o všech dalších lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, protože dávkování některých léků asi bude muset být upraveno, když užíváte přípravek Viraferon.

Pacienti, kteří také mají HIV infekci: Acidóza z nahromadění kyseliny mléčné a zhoršení jaterních funkcí jsou vedlejší účinky spojené s vysoce aktivní anti-retrovirovou terapií (HAART) při léčbě HIV. Jestliže dostáváte HAART, přidání přípravku Viraferon s ribavirinem může zvýšit riziko acidózy z nahromadění kyseliny mléčné a selhání jater. Váš lékař bude sledovat známky a příznaky těchto stavů (Prosím, určité si přečtěte též příbalovou informaci ribavirinu). Navíc by mohlo být u pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku Viraferon s ribavirinem a zidovudinem zvýšeno riziko rozvoje anémie (nízký počet červených krvinek).

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Používání přípravku Viraferon s jídlem a pitím

Váš lékař může žádat, abyste pil(a) více tekutin a tak pomohl(a) zabránit vzniku nízkého krevního tlaku.

Těhotenství a kojení

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék. Ve studiích na březích zvířat způsobily interferony v některých případech potrat. Jeho účinky na průběh těhotenství u člověka nejsou dosud známy.

Máte-li předepsán přípravek Viraferon v kombinaci s ribavirinem může být ribavirin velmi škodlivý pro nenarozené dítě, a proto musí být pacienti i pacientky při pohlavních aktivitách zvláště opatrní, může-li dojít k otěhotnění:

- jste-li **dívka** nebo **žena** v plodném věku, musíte mít negativní těhotenský test před léčbou, každý měsíc během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení. Vy i Váš partner musíte každý používat účinnou antikoncepci během užívání ribavirinu a 4 měsíce po ukončení léčby. O tom je možné se poradit s lékařem.
- jste-li **muž**, který užívá ribavirin, vystříhejte se pohlavního styku s těhotnou ženou, pokud nepoužijete kondom. Tím se sníží možnost zanechání ribavirinu v těle ženy. Není-li Vaše partnerka v současnosti těhotná, ale je v plodném věku, musí projít těhotenským testem každý měsíc během léčby a po dobu 7 měsíců po jejím ukončení. O tom je možné se poradit s lékařem. Jste-li mužský pacient, musíte Vy i Vaše partnerka během užívání ribavirinu a po dobu 7 měsíců po skončení léčby každý používat účinnou antikoncepci. O tom je možné se poradit s lékařem.

Není dosud známo, zda je tento přípravek vylučován do mateřského mléka. Proto nekojte dítě, pokud dostáváte Viraferon. U kombinované léčby s ribavirinem se seznamte s příslušnými informačními texty léčivých přípravků obsahujících ribavirin.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se v průběhu léčby přípravkem Viraferon cítíte unavení, ospalí nebo zmatení, neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku Viraferon

Váš lékař Vám může doporučit, abyste zvážil(a) očkování proti hepatitidě A a B, jestliže pravidelně/opakovaně dostáváte albumin pocházející z lidské plazmy.

Toto léčivo obsahuje jako pomocnou látku roztok lidského albuminu. Když jsou léčiva připravena z lidské krve nebo plazmy, provádí se určitá opatření k prevenci přenosu infekcí na pacienta. Zahrnují pečlivý výběr dárců krve a plazmy, aby bylo zajištěno, že riziko přenosu infekce je vyloučeno, a testování každého dárce a směsí plazmy na známky virů/infekcí. Výrobci těchto produktů také zařazují do výroby krve nebo plazmy stupně, které mohou inaktivovat nebo odstranit viry. Přes tato opatření nelze zcela vyloučit možnost přenosu infekce v případě, že jsou podávána léčiva připravená z krve nebo plazmy. To platí též pro jakékoliv neznámé nebo objevené viry nebo jiné typy infekcí.

Nebyly hlášeny virové infekce s albuminem vyrobeným stanovenými postupy podle specifikací Evropského lékopisu.

Velmi se doporučuje vždy zaznamenat, když dostanete dávku přípravku Viraferon, název a číslo šarže přípravku, aby se zachoval záznam o použitých šaržích.

3. JAK SE VIRAFERON UŽÍVÁ

Váš lékař předepsal přípravek Viraferon výhradně Vám pro Vaše současné problémy; nikdy lék nepředávejte někomu dalšímu.

Váš lékař stanovil přesnou dávku přípravku Viraferon individuálně podle Vašich potřeb. Velikost dávky se bude lišit podle choroby, která se léčí.

Pokud si podáváte přípravek Viraferon sami, ujistěte se, že dávka, která Vám byla předepsána je, obsažena v balení, které jste obdrželi. Dávky, které se mají podávat třikrát týdně, je nejlépe podávat každý druhý den.

Obvyklá počáteční dávka pro jednotlivá onemocnění je uvedena následně; nicméně individuální dávky mohou být různé a lékař může změnit Vaši dávku na základě Vaší specifické potřeby:

Chronická hepatitida B: 5 až 10 milionů IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Chronická hepatitida C: *Dospělí* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem nebo samotná. *Děti ve věku 3 let a starší a mladiství* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem (Prosím přečtěte si také příbalovou informaci ribavirinu).

Váš lékař může předepsat různou dávku přípravku Viraferon samotného nebo v kombinaci s jinými léky (např. ribavirinem). Jestliže je Vám předepsán přípravek Viraferon v kombinaci s jinými léky, prosím přečtěte si též příbalovou informaci léku užívaného v kombinaci. Váš lékař stanoví dávkovací režim podle Vašich potřeb. Jestliže máte dojem, že účinek přípravku Viraferon je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Subkutánní podání:

Viraferon je určen pro subkutánní podání. To znamená, že se aplikuje pomocí krátké injekční jehly do tukové tkáně bezprostředně pod kůží. Pokud si injekci aplikujete sami, dostane se Vám k přípravě a aplikaci injekce potřebných instrukcí. Podrobné pokyny pro subkutánní podání léku jsou v této příbalové informaci (viz část JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU VIRAFERON na konci příbalové informace).

V každém určeném dni se podává jedna dávka přípravku Viraferon. Viraferon je podáván třikrát týdně, každý druhý den, např. v pondělí, středu a pátek. Interferony mohou způsobit neobvyklou únavu; pokud si injekci aplikujete sami nebo ji dáváte dítěti, aplikujte ji před spaním.

Vždy užívejte Viraferon přesně podle pokynů svého lékaře. Nepřekračujte doporučenou dávku a užívejte přípravek Viraferon tak dlouho, jak máte předepsáno.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Viraferon, než jste měl(a)

Je nutno co nejdříve kontaktovat lékaře nebo jiného zdravotníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Viraferon

Pokud si přípravek Viraferon aplikujete sami nebo pokud poskytujete péči dítěti, které užívá Viraferon v kombinaci s ribavirinem, podejte doporučenou dávku ihned, jak si vzpomenete, a pak pokračujte normálně v léčbě. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jestliže máte předepsanou dávku každý den a vy náhodou opominete celou denní dávku, pokračujte v léčbě obvyklou dávkou příští den. V případě potřeby kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Viraferon nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. I když ne všechny nežádoucí účinky se musejí projevit, pokud k tomu přece jen dojde, je třeba o nich informovat lékaře.

U některých lidí se vyskytly deprese při užívání samotného přípravku Viraferon nebo při kombinované léčbě s ribavirinem, a v některých případech měli lidé sebevražedné myšlenky nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým). Někteří pacienti dokonce spáchali sebevraždu. Určitě vyhledejte pohotovostní službu, pokud si všimnete, že se u Vás objevuje deprese nebo máte sebevražedné myšlenky nebo se změní Vaše chování. Můžete zvážit, zda nechcete požádat některého člena rodiny

nebo blízkého přítele, aby Vám pomohl zůstat ostražitý ke známám deprese nebo změnám ve Vašem chování.

Užití u dětí: Obzvláště děti mají sklon ke vzniku deprese, pokud jsou léčeny přípravkem Viraferon a ribavirinem. Okamžitě kontaktujte lékaře nebo vyhledejte lékařskou pohotovostní službu, jestliže se u nich objeví příznaky neobvyklého chování, pocit deprese nebo pocit, že chtějí ublížit sobě nebo ostatním.

Jestliže se objeví jakýkoli z následujících nežádoucích účinků, přerušte léčbu přípravkem Viraferon a ihned informujte svého lékaře nebo jděte do nejbližší nemocnice na oddělení lékařské pohotovosti:

- otoky rukou, nohou, kotníků, obličej, rtů, úst nebo hrdla, které mohou působit potíže při polykání nebo dýchání; kopřivkové pupeny; mdloby.

Tyto nežádoucí účinky jsou velmi závažné. Jestliže je máte, mohli jste mít závažnou alergickou reakci na přípravek Viraferon. Můžete potřebovat okamžitou lékařskou péči nebo hospitalizaci. Tyto velmi závažné nežádoucí účinky jsou velmi vzácné.

Kontaktujte ihned svého lékaře vždy, když zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- bolest na hrudi nebo těžký a přetrvávající kašel; nepravidelný nebo rychlý srdeční tep; zkrácený dech; zmatenost; potíže s udržení se v bdělosti; pocit necitlivosti nebo mravenčení nebo bolesti rukou a nohou; záchvaty (křeče); poruchy spánku, myšlení nebo soustředění; změna psychického stavu; sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu, změněné chování nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým), halucinace; závažnější bolesti žaludku; černá nebo dehtová stolice; krev ve stolici nebo v moči, těžší krvácení z nosu; vosková bledost, vysoká hladina cukru v krvi, horečka nebo zimnice, která začne po několika týdnech léčby, bolest v dolní části zad nebo boku, bolestivé nebo obtížné močení, problémy s očima nebo zrakem nebo sluchem, ztráta sluchu, závažné nebo bolestivé zarudnutí kůže nebo sliznice, bolest kůže nebo sliznice.

Tyto účinky mohou signalizovat závažné nežádoucí účinky, které vyžadují okamžitou lékařskou péči. Lékař vyšetří vzorek Vaší krve, aby se ujistil, že počet bílých krvinek (buňky, které zabraňují infekci) a červených krvinek (buněk, které přenášejí železo a kyslík), krevních destiček (buněk pro srážlivost krve) a ostatní laboratorní hodnoty jsou v přijatelných mezích.

Na začátku léčby přípravkem Viraferon se mohou u Vás objevit chřipkové (flu-like) příznaky s horečkou, únavou, bolestmi hlavy, bolestmi svalů, bolestmi kloubů a zimnicí/ztuhlostí. Jestli se u Vás objeví tyto příznaky, může Vám lékař doporučit užívat paracetamol.

Další nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout:

Velmi často hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 10 pacientů):

bolest, otok nebo zarudnutí nebo poškození kůže v místě vpichu injekce, ztráta vlasů, závrať, změny chuti k jídlu, bolesti žaludku nebo břicha, průjem, nevolnost (pocit na zvracení), virová infekce, deprese, emoční labilita, nespavost, pocit úzkosti, bolest v krku a bolestivé polykání, únava, zimnice/třesavka, horečka, reakce podobná chřipce, pocit celkových potíží, bolesti hlavy, úbytek hmotnosti, zvracení, podrážděnost, slabost, změny nálady, kašel (někdy těžký), zkrácený dech, svědění, suchá kůže, vyrážka, náhlá a závažná bolest svalů, bolest kloubů, muskuloskeletální bolest, změny laboratorních krevních hodnot včetně poklesu počtu bílých krvinek. Některé děti měly zpomalený rychlost růstu (výška a hmotnost).

Často hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 100 pacientů, ale méně než 1 z každých 10 pacientů):

žízeň, dehydratace, vysoký krevní tlak, migrény, zduřelé žlázy, zrudnutí, menstruační problémy, snížený zájem o sex, poševní problémy, bolest prsů, bolest varlete, problémy se štítnou žlázou, zarudlé dásně, sucho v ústech, zarudlá nebo bolestivá ústa nebo jazyk, bolest zubů nebo potíže se zuby, opary (horečnaté puchýře), změna chuti, žaludeční nevolnost, dyspepsie (pálení žáhy), zácpa, zvětšení jater (jaterní problémy, někdy závažné), řídká stolice, noční pomočování u dětí, zánět vedlejších nosních dutin, zánět průdušek, bolest očí, problém se slznými kanálky, zánět oční spojivky (zarudlé oči), neklid, ospalost, náměsíčnost, problémy s chováním, nervozita, ucpaný nos nebo výtok z nosu,

kýchání, zrychlené dýchání, bledá nebo začervenalá kůže, podlitina, prsty rukou a nohou velmi citlivé na chlad, problémy s kůží nebo nehty, lupénka (nová nebo zhoršená), zvýšené pocení, zvýšená potřeba močení, jemný třes, pokles citlivosti na dotek, artritida.

Vzácně hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 10 000 pacientů, ale méně než 1 z každého 1 000 pacientů):
pneumonie

Velmi vzácně hlášené nežádoucí účinky (méně než 1 z každého 10 000 pacientů):
nízký krevní tlak, otok obličej, cukrovka, křeče nohou, bolest v zádech, ledvinové problémy, poškození nervů, krvácivé dásně, aplastická anémie. Byla hlášena čistá aplazie červené krevní řady, což je stav, kdy tělo zastavilo nebo snížilo tvorbu červených krvinek. To vyvolává závažnou anémii (chudokrevnost), mezi jejíž příznaky by patřila neobvyklá únava a ztráta energie.

Velmi vzácně byla hlášena sarkoidóza (nemoc charakterizovaná trvale zvýšenou teplotou, ztrátou hmotnosti, bolestí a otokem kloubů, poškozením kůže a otokem žláz). Velmi vzácně se vyskytla ztráta vědomí, většinou u starších pacientů léčených vysokými dávkami. Byly hlášeny případy mrtvice (příhody mozkových cév). Kontaktujte ihned svého lékaře, když zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků.

Byly hlášeny periodontální (postihující dásně) a zubní poruchy, změněný mentální stav, ztráta vědomí, akutní reakce přecitlivělosti včetně urtikarie (kopřivky), angioedému (otok rukou, nohou, kotníků, tváře, rtů, úst nebo hrdla, který může vést k obtížím s polykáním nebo dýcháním), zúžení průdušek a anafylaxe (těžká celková alergická reakce), jejich frekvence však není známa.

U přípravku Viraferon byl navíc hlášen výskyt Vogtovy-Koyanagiho-Haradova syndromu (autoimunitní zánětlivé onemocnění postihující oči, kůži a membrány v uších, mozek a míchu).

U některých pacientů se mohou vyskytnout i jiné nežádoucí účinky. Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK VIRAFERON UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Při krátkodobé přepravě může být nerozpuštěný přípravek uchováván mimo chladničku při teplotě do 25°C po dobu až 4 týdnů před použitím. Pokud se přípravek nespotřebuje během tohoto 4 týdenního období, musí být znehodnocen.

Roztok by měl být použit okamžitě po rozpuštění. Pokud není použit okamžitě, musí být uchováván při teplotě 2°C – 8°C v chladničce a použit během 24 hodin.

Viraferon nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu.

Nepoužívejte Viraferon, pokud si všimnete změn ve vzhledu přípravku Viraferon.

Všechny nepoužité přípravky musí být po odebrání dávky zlikvidovány.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Viraferon obsahuje

- Léčivou látkou je rekombinantní interferon alfa-2b, 5 milionů IU/ml.
- Pomocné látky jsou glycin, bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného a roztok lidského albuminu.
- Rozpouštědlo: voda na injekci 1 ml/ampulka.

Jak Viraferon vypadá a co obsahuje toto balení

Viraferon je ve formě prášku pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem. Skleněná injekční lahvička o objemu 2 ml obsahuje bílý až smetanově zbarvený prášek a skleněná ampulka o objemu 2 ml obsahuje čiré a bezbarvé rozpouštědlo.

Viraferon je dostupný ve dvou různých velikostech balení:

- Balení obsahující 1 injekční lahvičku prášku pro přípravu injekčního roztoku, 1 ampulku vody na injekci, 1 injekční stříkačku, 2 injekční jehly a 1 čistící tampon
 - Balení obsahující 6 injekčních lahviček prášku pro injekční roztok, 6 ampulek vody na injekci
- Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen

Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμπος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Aqualva dos Açores 16
P-2735-557 Aqualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU VIRAFERON

Následující pokyny vysvětlují, jak si samostatně aplikovat injekci přípravku Viraferon. Přečtěte si je laskavě co nejpozorněji a řiďte se jimi krok za krokem. Váš lékař či lékařka nebo jejich asistentka Vám poskytnou instrukce, jak aplikaci provádět. Nepokoušejte se o aplikaci injekce dříve, než si budete zcela jisti, že rozumíte celé proceduře a všem požadavkům na aplikaci injekce.

Příprava

Nejprve ze všeho si shromážděte a připravte vše potřebné:

- injekční lahvičku Viraferon prášku na injekci
- ampulku rozpouštědla pro Viraferon (voda na injekci 1 ml);
- stříkačku o objemu 2 ml;
- dlouhou injekční jehlu (např. 0,8 x 40 mm [21 gauge 1,5, coulu]) k přidání vody na injekci do injekční lahvičky s práškem Viraferon;
- krátkou injekční jehlu (např. 0,3 x 13 mm [21 gauge 1,5 coulu]) pro subkutánní aplikaci;
- čistící tampon.

Pečlivě si umyjte ruce.

Rozpuštění prášku na injekci Viraferon

Odstraňte ochranný kryt injekční lahvičky obsahující Viraferon. Očistěte gumovou zátku injekční lahvičky čistícím tamponem. Tampon se může uschovat k očištění kůže v místě, kam bude injekce aplikována. Vyjměte z ochranného obalu stříkačku. Nedotýkejte se přitom její špičky. Uchopte dlouhou jehlu a zasuňte ji pevně na špičku stříkačky. Odstraňte kryt jehly, aniž byste se dotkli vlastní jehly a držte stříkačku s jehlou v jedné ruce. Jemně poklepejte na horní konec ampulky s rozpouštědlem, abyste se ujistili, že veškerý obsah je v dolní části ampulky. Odlomte horní část ampulky s rozpouštědlem. Zanořte do ampulky s rozpouštědlem injekční jehlu a natáhněte do stříkačky celý obsah ampulky.

K přípravě roztoku Viraferon je třeba zasunout injekční jehlu gumovou zátkou na horním konci injekční lahvičky a opatrně ji namířit proti skleněné stěně, aniž byste se přitom rukama dotkli očištěné horní části injekční lahvičky.

Pomalou vstříkujte rozpouštědlo tak, aby proud tekutiny dopadal na skleněnou stěnu injekční lahvičky, a tak se zabránilo vzniku bublin. Nemiřte proud na bílý prášek na dně injekční lahvičky. Aby se bílý prášek rozpustil, je třeba injekční lahvičkou se zasunutou jehlou s připojenou stříkačkou mírně kroužit, až se obsah zcela rozpustí. Injekční lahvičkou netřepejte. Jestliže se vytvoří bubliny, počkejte, až se roztok usadí a všechny bubliny vystoupají k povrchu roztoku a zmizí dříve, než natáhnete svou dávku z injekční lahvičky. Roztok by měl být použit okamžitě po rozpuštění. Pokud není použit okamžitě, musí být uchováván při teplotě 2°C – 8°C v chladničce a použit během 24 hodin.

Odměření odpovídající dávky rozpuštěného prášku pro přípravu injekčního roztoku

Obraťte injekční lahvičku se zasunutou stříkačkou dnem vzhůru a držte ji jednou rukou. Ujistěte se, že vrchol jehly je zanořen v injekčním roztoku přípravku Viraferon. Druhou volnou rukou můžete pohybovat pístem injekční stříkačky. Táhněte píst pomalu zpět, abyste do stříkačky natáhli přesnou dávku předepsanou lékařem. Držte stříkačku s jehlou v injekční lahvičce obrácené dnem vzhůru a oddělte stříkačku od dlouhé jehly, která zůstane zanořena v injekční lahvičce, a přitom se nesmíte dotknout špičky injekční stříkačky. Vezměte krátkou jehlu a zasuňte ji pevně do stříkačky. Odstraňte kryt z jehly a ověřte si, že obsah stříkačky neobsahuje žádné vzduchové bubliny. Pokud vidíte ve stříkačce vzduchové bubliny, zatáhněte pístem pomalu zpět; jemně klepejte na stříkačku s jehlou směrem nahoru, dokud bubliny nezmizí. Táhněte pístem pomalu zpět ke správné dávce. Znovu nasadte kryt jehly a položte stříkačku s jehlou na rovné místo.

Vždy se ujistěte, že před vlastní aplikací má roztok teplotu do 25°C. Pokud je roztok studený, zahřejte stříkačku v dlaních. Před podáním roztok vizuálně zkontrolujte: má být čirý a bezbarvý. Pokud je zbarven nebo obsahuje cizí částice, nepoužívejte jej. Nyní jste připraveni k aplikaci injekce.

Aplikace roztoku

Vyberte místo vpichu. Nejlepší místa pro injekci jsou tkáně s vrstvou tuku mezi kůží a svařem: stehno, vnější plocha na povrchu ramene (při použití tohoto místa můžete potřebovat asistenci druhé osoby), břicho (kromě pupku a pasu). Jestli jste velmi hubení, použijte pro injekci jen stehno nebo vnější plochu ramene.

Střídejte pokaždé místo injekce.

Očistěte a dezinfikujte kůži, kde bude injekce aplikována. Vyčkejte, až plocha uschne. Odstraňte kryt jehly. Stisknutím jednou rukou vytvořte řasu volné kůže. Druhou rukou vezměte stříkačku, jako by byla pero. Vpíchněte jehlu do stisknuté kůže pod úhlem od 45° až 90°. Aplikujte roztok tlačáním pístu jemně dolů.

Vytáhněte jehlu z kůže. V případě nutnosti přitlačte na několik sekund místo vpichu malým obvazem nebo gázou. Místo vpichu nemasírujte. Jestli místo vpichu krvácí, přelepte jej náplastí.

Injekční lahvička, ampulka a injekční materiál pro jedno použití musí být znehodnoceny. Stříkačku a jehlu odložte opatrně do uzavřené nádoby.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE - INFORMACE PRO UŽIVATELE

Viraferon, 10 milionů IU/ml prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem Interferonum alfa-2b

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Viraferon a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Viraferon užívat
3. Jak se Viraferon užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Viraferon uchovávat
6. Další informace

1. CO JE VIRAFERON A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Viraferon (interferon alfa-2b) modifikuje reakci imunitního systému a napomáhá ke zvýšení obranyschopnosti před infekcemi a jinými závažnými onemocněními. Viraferon se užívá u dospělých pacientů k léčbě chronické hepatitidy B nebo C, které jsou virovou infekcí jater.

Viraferon se užívá v kombinaci s ribavirinem u dětí a mladistvých ve věku 3 let a starších s dříve neléčenou chronickou hepatitis C.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE VIRAFERON UŽÍVAT

Neužívejte Viraferon

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na interferon nebo na kteroukoli další složku přípravku Viraferon.
- máte-li závažné srdeční onemocnění.
- máte-li závažnou poruchu ledvin nebo jater.
- máte-li pokročilou nekontrolovatelnou (dekompenzovanou) chorobu jater.
- máte-li hepatitidu a užívali jste nedávno léky potlačující imunitní systém (s výjimkou krátkodobého podávání léků typu kortisonu).
- pokud jste měl(a) v minulosti záchvaty (křeče).
- pokud jste měl(a) v minulosti autoimunitní chorobu nebo Vám byl transplantován orgán a užíváte léky potlačující imunitní systém (váš imunitní systém Vám pomáhá chránit se před infekcí).
- máte-li onemocnění štítné žlázy, které nelze dobře kontrolovat.

Děti a mladiství:

- máte-li závažné nervové nebo psychické problémy, jako je těžká deprese nebo sebevražedné myšlenky.

Zvláštní opatření při použití přípravku Viraferon je zapotřebí

- jestliže jste těhotná nebo plánujete těhotenství (viz Těhotenství).
- jestliže jste měl(a) v minulosti závažnou poruchu nervovou nebo duševní. Použití interferonu alfa-2b u dětí a dospívajících s výskytem závažných psychiatrických onemocnění v přítomnosti či minulosti je kontraindikováno (viz "Neužívejte Viraferon").

- pokud jste někdy měli depresi nebo se u Vás projevují příznaky spojené s depresí (např. pocity smutku, sklíčenosti apod.) během léčby přípravkem Viraferon (viz bod 4).
- když trpíte lupénkou, může se toto onemocnění v průběhu užívání přípravku Viraferon zhoršit.
- jestliže užíváte přípravek Viraferon, můžete být přechodně více náchylní k infekčním onemocněním. Upozorněte okamžitě svého lékaře, jestli si myslíte, že máte infekci.
- když se u Vás objeví příznaky nachlazení nebo jiného respiračního onemocnění, jako je horečka, kašel nebo potíže s dechem, informujte svého lékaře.
- když jste zaznamenal(a) nezvyklé krvácení nebo podlitiny, vyhledejte ihned lékaře.
- když se u Vás během léčby rozvinou příznaky závažné alergické reakce (jako jsou dýchací potíže, pískoty nebo kopřivka), vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc.
- když jste také léčen na HIV, prostudujte si část **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**.
- pokud máte transplantovaný orgán, ledvinu nebo játra, léčba interferonem může zvýšit riziko jeho odmítnutí. Určitě toto diskutujte s vaším lékařem.

U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku Viraferon s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku Viraferon s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznic dutiny ústní. Měl(a) byste si důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se u Vás tato reakce objeví, důkladně si poté vypláchněte ústa.

Během jednoho roku léčby mnohé děti nerostou a nepřibývají na hmotnosti tak, jak by se očekávalo. Nicméně tento nežádoucí účinek se většinou upraví během šesti měsíců po ukončení léčby, ačkoliv několik dětí se během prvního roku po ukončení léčby nevrátilo k jejich předchozí rychlosti růstu.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy prodělal(a) infarkt či měl(a) jiné srdeční potíže; pokud jste někdy měl(a) poruchy dýchání nebo zánět plic (pneumonii), problémy se srážlivostí krve, s funkcí jater, štítné žlázy, cukrovkou nebo vysokým nebo nízkým krevním tlakem.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy byl(a) léčen(a) na stavy deprese či jiné psychiatrické poruchy; zmatenost; bezvědomí; sebevražedné myšlenky nebo pokus o sebevraždu.

Informujte určitě svého lékaře, pokud užíváte čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Viraferon zvyšuje účinek látek, které tlumí Váš nervový systém a způsobují ospalost. Proto konzultujte se svým lékařem nebo lékárníkem užívání alkoholických nápojů, léků na spaní, léků s uklidňujícím účinkem (sedativ) nebo velmi silných léků proti bolesti.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte theofylin nebo aminofylin na astma a o všech dalších lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, protože dávkování některých léků asi bude muset být upraveno, když užíváte přípravek Viraferon.

Pacienti, kteří také mají HIV infekci: Acidóza z nahromadění kyseliny mléčné a zhoršení jaterních funkcí jsou vedlejší účinky spojené s vysoce aktivní anti-retrovirovou terapií (HAART) při léčbě HIV. Jestliže dostáváte HAART, přidání přípravku Viraferon s ribavirinem může zvýšit riziko acidózy z nahromadění kyseliny mléčné a selhání jater. Váš lékař bude sledovat známky a příznaky těchto stavů (Prosím, určité si přečtěte též příbalovou informaci ribavirinu). Navíc by mohlo být u pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku Viraferon s ribavirinem a zidovudinem zvýšeno riziko rozvoje anémie (nízký počet červených krvinek).

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Používání přípravku Viraferon s jídlem a pitím

Váš lékař může žádat, abyste pil(a) více tekutin a tak pomohl(a) zabránit vzniku nízkého krevního tlaku.

Těhotenství a kojení

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék. Ve studiích na březích zvířat způsobily interferony v některých případech potrat. Jeho účinky na průběh těhotenství u člověka nejsou dosud známy.

Máte-li předepsán přípravek Viraferon v kombinaci s ribavirinem může být ribavirin velmi škodlivý pro nenarozené dítě, a proto musí být pacienti i pacientky při pohlavních aktivitách zvláště opatrní, může-li dojít k otěhotnění:

- jste-li **dívka** nebo **žena** v plodném věku, musíte mít negativní těhotenský test před léčbou, každý měsíc během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení. Vy i Váš partner musíte každý používat účinnou antikoncepci během užívání ribavirinu a 4 měsíce po ukončení léčby. O tom je možné se poradit s lékařem.
- jste-li **muž**, který užívá ribavirin, vystříhejte se pohlavního styku s těhotnou ženou, pokud nepoužijete kondom. Tím se sníží možnost zanechání ribavirinu v těle ženy. Není-li Vaše partnerka v současnosti těhotná, ale je v plodném věku, musí projít těhotenským testem každý měsíc během léčby a po dobu 7 měsíců po jejím ukončení. O tom je možné se poradit s lékařem. Jste-li mužský pacient, musíte Vy i Vaše partnerka během užívání ribavirinu a po dobu 7 měsíců po skončení léčby každý používat účinnou antikoncepci. O tom je možné se poradit s lékařem.

Není dosud známo, zda je tento přípravek vylučován do mateřského mléka. Proto nekojte dítě, pokud dostáváte Viraferon. U kombinované léčby s ribavirinem se seznamte s příslušnými informačními texty léčivých přípravků obsahujících ribavirin.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se v průběhu léčby přípravkem Viraferon cítíte unavení, ospalí nebo zmatení, neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Důležité informace o některých složkách přípravku Viraferon

Váš lékař Vám může doporučit, abyste zvážil(a) očkování proti hepatitidě A a B, jestliže pravidelně/opakovaně dostáváte albumin pocházející z lidské plazmy.

Toto léčivo obsahuje jako pomocnou látku roztok lidského albuminu. Když jsou léčiva připravena z lidské krve nebo plazmy, provádí se určitá opatření k prevenci přenosu infekcí na pacienta. Zahrnují pečlivý výběr dárců krve a plazmy, aby bylo zajištěno, že riziko přenosu infekce je vyloučeno, a testování každého dárce a směsí plazmy na známky virů/infekcí. Výrobci těchto produktů také zařazují do výroby krve nebo plazmy stupně, které mohou inaktivovat nebo odstranit viry. Přes tato opatření nelze zcela vyloučit možnost přenosu infekce v případě, že jsou podávána léčiva připravená z krve nebo plazmy. To platí též pro jakékoliv neznámé nebo objevené viry nebo jiné typy infekcí.

Nebyly hlášeny virové infekce s albuminem vyrobeným stanovenými postupy podle specifikací Evropského lékopisu.

Velmi se doporučuje vždy zaznamenat, když dostanete dávku přípravku Viraferon, název a číslo šarže přípravku, aby se zachoval záznam o použitých šaržích.

3. JAK SE VIRAFERON UŽÍVÁ

Váš lékař předepsal přípravek Viraferon výhradně Vám pro Vaše současné problémy; nikdy lék nepředávejte někomu dalšímu.

Váš lékař stanovil přesnou dávku přípravku Viraferon individuálně podle Vašich potřeb. Velikost dávky se bude lišit podle choroby, která se léčí.

Pokud si podáváte přípravek Viraferon sami, ujistěte se, že dávka, která Vám byla předepsána, je obsažena v balení, které jste obdrželi. Dávky, které se mají podávat třikrát týdně, je nejlépe podávat každý druhý den.

Obvyklá počáteční dávka pro jednotlivá onemocnění je uvedena následně; nicméně individuální dávky mohou být různé a lékař může změnit Vaši dávku na základě Vaší specifické potřeby:

Chronická hepatitida B: 5 až 10 milionů IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Chronická hepatitida C: *Dospělí* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem nebo samotná. *Děti ve věku 3 let a starší a mladiství* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem (Prosím přečtěte si také příbalovou informaci ribavirinu).

Váš lékař může předepsat různou dávku přípravku Viraferon samotného nebo v kombinaci s jinými léky (např. ribavirinem). Jestliže je Vám předepsán přípravek Viraferon v kombinaci s jinými léky, prosím přečtěte si též příbalovou informaci léku užívaného v kombinaci. Váš lékař stanoví dávkovací režim podle Vašich potřeb. Jestliže máte dojem, že účinek přípravku Viraferon je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Subkutánní podání:

Viraferon je určen pro subkutánní podání. To znamená, že se aplikuje pomocí krátké injekční jehly do tukové tkáně bezprostředně pod kůží. Pokud si injekci aplikujete sami, dostane se Vám k přípravě a aplikaci injekce potřebných instrukcí. Podrobné pokyny pro subkutánní podání léku jsou v této příbalové informaci (viz část JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU VIRAFERON na konci příbalové informace).

V každém určeném dni se podává jedna dávka přípravku Viraferon. Viraferon je podáván třikrát týdně, každý druhý den, např. v pondělí, středu a pátek. Interferony mohou způsobit neobvyklou únavu; pokud si injekci aplikujete sami nebo ji dáváte dítěti, aplikujte ji před spaním.

Vždy užívejte Viraferon přesně podle pokynů svého lékaře. Nepřekračujte doporučenou dávku a užívejte přípravek Viraferon tak dlouho, jak máte předepsáno.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Viraferon, než jste měl(a)

Je nutno co nejdříve kontaktovat lékaře nebo jiného zdravotníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Viraferon

Pokud si přípravek Viraferon aplikujete sami nebo pokud poskytujete péči dítěti, které užívá Viraferon v kombinaci s ribavirinem, podejte doporučenou dávku ihned, jak si vzpomenete, a pak pokračujte normálně v léčbě. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jestliže máte předepsanou dávku každý den a vy náhodou opominete celou denní dávku, pokračujte v léčbě obvyklou dávkou příští den. V případě potřeby kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Viraferon nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. I když ne všechny nežádoucí účinky se musejí projevit, pokud k tomu přece jen dojde, je třeba o nich informovat lékaře.

U některých lidí se vyskytly deprese při užívání samotného přípravku Viraferon nebo při kombinované léčbě s ribavirinem, a v některých případech měli lidé sebevražedné myšlenky nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým). Někteří pacienti dokonce spáchali sebevraždu. Určitě vyhledejte pohotovostní službu, pokud si všimnete, že se u Vás objevuje deprese nebo máte sebevražedné myšlenky nebo se změní Vaše chování. Můžete zvážit, zda nechcete požádat některého člena rodiny

nebo blízkého přítele, aby Vám pomohl zůstat ostražitý ke známám deprese nebo změnám ve Vašem chování.

Užití u dětí: Obzvláště děti mají sklon ke vzniku deprese, pokud jsou léčeny přípravkem Viraferon a ribavirinem. Okamžitě kontaktujte lékaře nebo vyhledejte lékařskou pohotovostní službu, jestliže se u nich objeví příznaky neobvyklého chování, pocit deprese nebo pocit, že chtějí ublížit sobě nebo ostatním.

Jestliže se objeví jakýkoli z následujících nežádoucích účinků, přerušte léčbu přípravkem Viraferon a ihned informujte svého lékaře nebo jděte do nejbližší nemocnice na oddělení lékařské pohotovosti:

- otoky rukou, nohou, kotníků, obličej, rtů, úst nebo hrdla, které mohou působit potíže při polykání nebo dýchání; kopřivkové pupeny; mdloby.

Tyto nežádoucí účinky jsou velmi závažné. Jestliže je máte, mohli jste mít závažnou alergickou reakci na přípravek Viraferon. Můžete potřebovat okamžitou lékařskou péči nebo hospitalizaci. Tyto velmi závažné nežádoucí účinky jsou velmi vzácné.

Kontaktujte ihned svého lékaře vždy, když zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- bolest na hrudi nebo těžký a přetrvávající kašel; nepravidelný nebo rychlý srdeční tep; zkrácený dech; zmatenost; potíže s udržení se v bdělosti; pocit necitlivosti nebo mravenčení nebo bolesti rukou a nohou; záchvaty (křeče); poruchy spánku, myšlení nebo soustředění; změna psychického stavu; sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu, změněné chování nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým), halucinace; závažnější bolesti žaludku; černá nebo dehtová stolice; krev ve stolici nebo v moči, těžší krvácení z nosu; vosková bledost, vysoká hladina cukru v krvi, horečka nebo zimnice, která začne po několika týdnech léčby, bolest v dolní části zad nebo boku, bolestivé nebo obtížné močení, problémy s očima nebo zrakem nebo sluchem, ztráta sluchu, závažné nebo bolestivé zarudnutí kůže nebo sliznice, bolest kůže nebo sliznice.

Tyto účinky mohou signalizovat závažné nežádoucí účinky, které vyžadují okamžitou lékařskou péči. Lékař vyšetří vzorek Vaší krve, aby se ujistil, že počet bílých krvinek (buňky, které zabraňují infekci) a červených krvinek (buněk, které přenášejí železo a kyslík), krevních destiček (buněk pro srážlivost krve) a ostatní laboratorní hodnoty jsou v přijatelných mezích.

Na začátku léčby přípravkem Viraferon se mohou u Vás objevit chřipkové (flu-like) příznaky s horečkou, únavou, bolestmi hlavy, bolestmi svalů, bolestmi kloubů a zimnicí/ztuhlostí. Jestli se u Vás objeví tyto příznaky, může Vám lékař doporučit užívat paracetamol.

Další nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout:

Velmi často hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 10 pacientů):

bolest, otok nebo zarudnutí nebo poškození kůže v místě vpichu injekce, ztráta vlasů, závrať, změny chuti k jídlu, bolesti žaludku nebo břicha, průjem, nevolnost (pocit na zvracení), virová infekce, deprese, emoční labilita, nespavost, pocit úzkosti, bolest v krku a bolestivé polykání, únava, zimnice/třesavka, horečka, reakce podobná chřipce, pocit celkových potíží, bolesti hlavy, úbytek hmotnosti, zvracení, podrážděnost, slabost, změny nálady, kašel (někdy těžký), zkrácený dech, svědění, suchá kůže, vyrážka, náhlá a závažná bolest svalů, bolest kloubů, muskuloskeletální bolest, změny laboratorních krevních hodnot včetně poklesu počtu bílých krvinek. Některé děti měly zpomalený rychlost růstu (výška a hmotnost).

Často hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 100 pacientů, ale méně než 1 z každých 10 pacientů):

žízeň, dehydratace, vysoký krevní tlak, migrény, zduřelé žlázy, zrudnutí, menstruační problémy, snížený zájem o sex, poševní problémy, bolest prsů, bolest varlete, problémy se štítnou žlázou, zarudlé dásně, sucho v ústech, zarudlá nebo bolestivá ústa nebo jazyk, bolest zubů nebo potíže se zuby, opary (horečnaté puchýře), změna chuti, žaludeční nevolnost, dyspepsie (pálení žáhy), zácpa, zvětšení jater (jaterní problémy, někdy závažné), řídká stolice, noční pomočování u dětí, zánět vedlejších nosních dutin, zánět průdušek, bolest očí, problém se slznými kanálky, zánět oční spojivky (zarudlé oči), neklid, ospalost, náměsíčnost, problémy s chováním, nervozita, ucpaný nos nebo výtok z nosu,

kýchání, zrychlené dýchání, bledá nebo začervenalá kůže, podlitina, prsty rukou a nohou velmi citlivé na chlad, problémy s kůží nebo nehty, lupénka (nová nebo zhoršená), zvýšené pocení, zvýšená potřeba močení, jemný třes, pokles citlivosti na dotek, artritida.

Vzácně hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 10 000 pacientů, ale méně než 1 z každého 1 000 pacientů):
pneumonie

Velmi vzácně hlášené nežádoucí účinky (méně než 1 z každého 10 000 pacientů):
nízký krevní tlak, otok obličeje, cukrovka, křeče nohou, bolest v zádech, ledvinové problémy, poškození nervů, krvácivé dásně, aplastická anémie. Byla hlášena čistá aplazie červené krevní řady, což je stav, kdy tělo zastavilo nebo snížilo tvorbu červených krvinek. To vyvolává závažnou anémii (chudokrevnost), mezi jejíž příznaky by patřila neobvyklá únava a ztráta energie.

Velmi vzácně byla hlášena sarkoidóza (nemoc charakterizovaná trvale zvýšenou teplotou, ztrátou hmotnosti, bolestí a otokem kloubů, poškozením kůže a otokem žláz). Velmi vzácně se vyskytla ztráta vědomí, většinou u starších pacientů léčených vysokými dávkami. Byly hlášeny případy mrtvice (příhody mozkových cév). Kontaktujte ihned svého lékaře, když zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků.

Byly hlášeny periodontální (postihující dásně) a zubní poruchy, změněný mentální stav, ztráta vědomí, akutní reakce precitlivělosti včetně urtikarie (kopřivky), angioedému (otok rukou, nohou, kotníků, tváře, rtů, úst nebo hrdla, který může vést k obtížím s polykáním nebo dýcháním), zúžení průdušek a anafylaxe (těžká celková alergická reakce), jejich frekvence však není známa.

U přípravku Viraferon byl navíc hlášen výskyt Vogtoya-Koyanagiho-Haradova syndromu (autoimunitní zánětlivé onemocnění postihující oči, kůži a membrány v uších, mozek a míchu).

U některých pacientů se mohou vyskytnout i jiné nežádoucí účinky. Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK VIRAFERON UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Při krátkodobé přepravě může být nerozpuštěný přípravek uchováván mimo chladničku při teplotě do 25°C po dobu až 4 týdnů před použitím. Pokud se přípravek nespotřebuje během tohoto 4 týdenního období, musí být znehodnocen.

Roztok by měl být použit okamžitě po rozpuštění. Pokud není použit okamžitě, musí být uchováván při teplotě 2°C – 8°C v chladničce a použit během 24 hodin.

Viraferon nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu.

Nepoužívejte Viraferon, pokud si všimnete změn ve vzhledu přípravku Viraferon.

Všechny nepoužité přípravky musí být po odebrání dávky zlikvidovány.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Viraferon obsahuje

- Léčivou látkou je rekombinantní interferon alfa-2b, 10 milionů IU/ml.
- Pomocné látky jsou glycin, bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného a roztok lidského albuminu.
- Rozpouštědlo: voda na injekci 1 ml/ampulka.

Jak Viraferon vypadá a co obsahuje toto balení

Viraferon je ve formě prášku pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem. Skleněná injekční lahvička o objemu 2 ml obsahuje bílý až smetanově zbarvený prášek a skleněná ampulka o objemu 2 ml obsahuje čiré a bezbarvé rozpouštědlo.

Viraferon je dostupný ve třech různých velikostech balení:

- Balení obsahující 1 injekční lahvičku prášku pro přípravu injekčního roztoku, 1 ampulku vody na injekci, 1 injekční stříkačku, 2 injekční jehly a 1 čistící tampon
- Balení obsahující 6 injekčních lahviček prášku pro přípravu injekčního roztoku a 6 ampulek vody na injekci
- Balení obsahující 10 injekčních lahviček prášku pro přípravu injekčního roztoku, 10 ampulek vody na injekci, 10 injekčních stříkaček, 20 injekčních jehel a 10 čistících tamponů

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Österreich

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλimos
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Aqualva dos Açores 16
P-2735-557 Aqualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Přípavek již není registrován

JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU VIRAFERON

Následující pokyny vysvětlují, jak si samostatně aplikovat injekci přípravku Viraferon. Přečtěte si je laskavě co nejpozorněji a řiďte se jimi krok za krokem. Váš lékař či lékařka nebo jejich asistentka Vám poskytnou instrukce, jak aplikaci provádět. Nepokoušejte se o aplikaci injekce dříve, než si budete zcela jisti, že rozumíte celé proceduře a všem požadavkům na aplikaci injekce.

Příprava

Nejprve ze všeho si shromážděte a připravte vše potřebné:

- injekční lahvičku Viraferon prášku na injekci
- ampulku rozpouštědla pro Viraferon (voda na injekci 1 ml);
- stříkačku o objemu 2 ml;
- dlouhou injekční jehlu (např. 0,8 x 40 mm [21 gauge 1,5 coulu]) k přidání vody na injekci do injekční lahvičky s práškem Viraferon;
- krátkou injekční jehlu (např. 0,3 x 13 mm [21 gauge 1,5 coulu]) pro subkutánní aplikaci;
- čistící tampon.

Pečlivě si umyjte ruce.

Rozpuštění prášku na injekci Viraferon

Odstraňte ochranný kryt injekční lahvičky obsahující Viraferon. Očistěte gumovou zátku injekční lahvičky čistícím tamponem. Tampon se může uschovat k očištění kůže v místě, kam bude injekce aplikována. Vyjměte z ochranného obalu stříkačku. Nedotýkejte se přitom její špičky. Uchopte dlouhou jehlu a zasuňte ji pevně na špičku stříkačky. Odstraňte kryt jehly, aniž byste se dotkli vlastní jehly a držte stříkačku s jehlou v jedné ruce. Jemně poklepejte na horní konec ampulky s rozpouštědlem, abyste se ujistili, že veškerý obsah je v dolní části ampulky. Odlomte horní část ampulky s rozpouštědlem. Zanořte do ampulky s rozpouštědlem injekční jehlu a natáhněte do stříkačky celý obsah ampulky.

K přípravě roztoku Viraferon je třeba zasunout injekční jehlu gumovou zátkou na horním konci injekční lahvičky a opatrně ji namířit proti skleněné stěně, aniž byste se přitom rukama dotkli očištěné horní části injekční lahvičky.

Pomalou vstříkujte rozpouštědlo tak, aby proud tekutiny dopadal na skleněnou stěnu injekční lahvičky, a tak se zabránilo vzniku bublin. Nemiřte proud na bílý prášek na dně injekční lahvičky. Aby se bílý prášek rozpustil, je třeba injekční lahvičkou se zasunutou jehlou s připojenou stříkačkou mírně kroužit, až se obsah zcela rozpustí. Injekční lahvičkou netřepejte. Jestliže se vytvoří bubliny, počkejte, až se roztok usadí a všechny bubliny vystoupají k povrchu roztoku a zmizí dříve, než natáhnete svou dávku z injekční lahvičky. Roztok by měl být použit okamžitě po rozpuštění. Pokud není použit okamžitě, musí být uchováván při teplotě 2°C – 8°C v chladničce a použit během 24 hodin.

Odměření odpovídající dávky rozpuštěného prášku pro přípravu injekčního roztoku

Obraťte injekční lahvičku se zasunutou stříkačkou dnem vzhůru a držte ji jednou rukou. Ujistěte se, že vrchol jehly je zanořen v injekčním roztoku přípravku Viraferon. Druhou volnou rukou můžete pohybovat pístem injekční stříkačky. Táhněte píst pomalu zpět, abyste do stříkačky natáhli přesnou dávku předepsanou lékařem. Držte stříkačku s jehlou v injekční lahvičce obrácené dnem vzhůru a oddělte stříkačku od dlouhé jehly, která zůstane zanořena v injekční lahvičce, a přitom se nesmíte dotknout špičky injekční stříkačky. Vezměte krátkou jehlu a zasuňte ji pevně do stříkačky. Odstraňte kryt z jehly a ověřte si, že obsah stříkačky neobsahuje žádné vzduchové bubliny. Pokud vidíte ve stříkačce vzduchové bubliny, zatáhněte pístem pomalu zpět; jemně klepejte na stříkačku s jehlou směrem nahoru, dokud bubliny nezmizí. Táhněte pístem pomalu zpět ke správné dávce. Znovu nasadte kryt jehly a položte stříkačku s jehlou na rovné místo.

Vždy se ujistěte, že před vlastní aplikací má roztok teplotu do 25°C. Pokud je roztok studený, zahřejte stříkačku v dlaních. Před podáním roztok vizuálně zkontrolujte: má být čirý a bezbarvý. Pokud je zbarven nebo obsahuje cizí částice, nepoužívejte jej. Nyní jste připraveni k aplikaci injekce.

Aplikace roztoku

Vyberte místo vpichu. Nejlepší místa pro injekci jsou tkáň s vrstvou tuku mezi kůží a svařem: stehno, vnější plocha na povrchu ramene (při použití tohoto místa můžete potřebovat asistenci druhé osoby), břicho (kromě pupku a pasu). Jestli jste velmi hubení, použijte pro injekci jen stehno nebo vnější plochu ramene.

Střídejte pokaždé místo injekce.

Očistěte a dezinfikujte kůži, kde bude injekce aplikována. Vyčkejte, až plocha uschne. Odstraňte kryt jehly. Stisknutím jednou rukou vytvořte řasu volné kůže. Druhou rukou vezměte stříkačku, jako by byla pero. Vpíchněte jehlu do stisknuté kůže pod úhlem od 45° až 90°. Aplikujte roztok tlačáním pístu jemně dolů.

Vytáhněte jehlu z kůže. V případě nutnosti přitlačte na několik sekund místo vpichu malým obvazem nebo gázou. Místo vpichu nemasírujte. Jestli místo vpichu krvácí, přelepte jej náplastí.

Injekční lahvička, ampulka a injekční materiál pro jedno použití musí být znehodnoceny. Stříkačku a jehly odložte opatrně do uzavřené nádoby.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE - INFORMACE PRO UŽIVATELE

Viraferon 3 miliony IU/0,5 ml injekční roztok Interferonum alfa-2b

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Viraferon a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Viraferon užívat
3. Jak se Viraferon užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Viraferon uchovávat
6. Další informace

1. CO JE VIRAFERON A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Viraferon (interferon alfa-2b) modifikuje reakci imunitního systému a napomáhá ke zvýšení obranyschopnosti před infekcemi a jinými závažnými onemocněními. Viraferon se užívá u dospělých pacientů k léčbě chronické hepatitidy B nebo C, které jsou virovou infekcí jater.

Viraferon se užívá v kombinaci s ribavirinem u dětí a mladistvých ve věku 3 let a starších s dříve neléčenou chronickou hepatitis C.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE VIRAFERON UŽÍVAT

Neužívejte Viraferon

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na interferon nebo na kteroukoli další složku přípravku Viraferon.
- máte-li závažné srdeční onemocnění.
- máte-li závažnou poruchu ledvin nebo jater.
- máte-li pokročilou nekontrolovatelnou (dekompenzovanou) chorobu jater.
- máte-li hepatitidu a užívali jste nedávno léky potlačující imunitní systém (s výjimkou krátkodobého podávání léků typu kortisonu).
- pokud jste měl(a) v minulosti záchvaty (křeče).
- pokud jste měl(a) v minulosti autoimunitní chorobu nebo Vám byl transplantován orgán a užíváte léky potlačující imunitní systém (váš imunitní systém Vám pomáhá chránit se před infekcí).
- máte-li onemocnění štítné žlázy, které nelze dobře kontrolovat.

Děti a mladiství:

- máte-li závažné nervové nebo psychické problémy, jako je těžká deprese nebo sebevražedné myšlenky.

Zvláštní opatření při použití přípravku Viraferon je zapotřebí

- jestliže jste těhotná nebo plánujete těhotenství (viz Těhotenství).
- jestliže jste měl(a) v minulosti závažnou poruchu nervovou nebo duševní. Použití interferonu alfa-2b u dětí a dospívajících s výskytem závažných psychiatrických onemocnění v přítomnosti či minulosti je kontraindikováno (viz "Neužívejte Viraferon").

- pokud jste někdy měli depresi nebo se u Vás projevují příznaky spojené s depresí (např. pocity smutku, sklíčenosti apod.) během léčby přípravkem Viraferon (viz bod 4).
- když trpíte lupénkou, může se toto onemocnění v průběhu užívání přípravku Viraferon zhoršit.
- jestliže užíváte přípravek Viraferon, můžete být přechodně více náchylní k infekčním onemocněním. Upozorněte okamžitě svého lékaře, jestli si myslíte, že máte infekci.
- když se u Vás objeví příznaky nachlazení nebo jiného respiračního onemocnění, jako je horečka, kašel nebo potíže s dechem, informujte svého lékaře.
- když jste zaznamenal(a) nezvyklé krvácení nebo podlitiny, vyhledejte ihned lékaře.
- když se u Vás během léčby rozvinou příznaky závažné alergické reakce (jako jsou dýchací potíže, pískoty nebo kopřivka), vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc.
- když jste také léčen na HIV, prostudujte si část **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**.
- pokud máte transplantovaný orgán, ledvinu nebo játra, léčba interferonem může zvýšit riziko jeho odmítnutí. Určitě toto diskutujte s vaším lékařem.

U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku Viraferon s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku Viraferon s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznic dutiny ústní. Měl(a) byste si důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se u Vás tato reakce objeví, důkladně si poté vypláchněte ústa.

Během jednoho roku léčby mnohé děti nerostou a nepřibývají na hmotnosti tak, jak by se očekávalo. Nicméně tento nežádoucí účinek se většinou upraví během šesti měsíců po ukončení léčby, ačkoliv několik dětí se během prvního roku po ukončení léčby nevrátilo k jejich předchozí rychlosti růstu.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy prodělal(a) infarkt či měl(a) jiné srdeční potíže; pokud jste někdy měl(a) poruchy dýchání nebo zánět plic (pneumonii), problémy se srážlivostí krve, s funkcí jater, štítné žlázy, cukrovkou nebo vysokým nebo nízkým krevním tlakem.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy byl(a) léčen(a) na stavy deprese či jiné psychiatrické poruchy; zmatenost; bezvědomí; sebevražedné myšlenky nebo pokus o sebevraždu.

Informujte určitě svého lékaře, pokud užíváte čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Viraferon zvyšuje účinek látek, které tlumí Váš nervový systém a způsobují ospalost. Proto konzultujte se svým lékařem nebo lékárníkem užívání alkoholických nápojů, léků na spaní, léků s uklidňujícím účinkem (sedativ) nebo velmi silných léků proti bolesti.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte theofylin nebo aminofylin na astma a o všech dalších lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, protože dávkování některých léků asi bude muset být upraveno, když užíváte přípravek Viraferon.

Pacienti, kteří také mají HIV infekci: Acidóza z nahromadění kyseliny mléčné a zhoršení jaterních funkcí jsou vedlejší účinky spojené s vysoce aktivní anti-retrovirovou terapií (HAART) při léčbě HIV. Jestliže dostáváte HAART, přidání přípravku Viraferon s ribavirinem může zvýšit riziko acidózy z nahromadění kyseliny mléčné a selhání jater. Váš lékař bude sledovat známky a příznaky těchto stavů (Prosím, určité si přečtěte též příbalovou informaci ribavirinu). Navíc by mohlo být u pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku Viraferon s ribavirinem a zidovudinem zvýšeno riziko rozvoje anémie (nízký počet červených krvinek).

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Používání přípravku Viraferon s jídlem a pitím

Váš lékař může žádat, abyste pil(a) více tekutin a tak pomohl(a) zabránit vzniku nízkého krevního tlaku.

Těhotenství a kojení

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék. Ve studiích na březích zvířat způsobily interferony v některých případech potrat. Jeho účinky na průběh těhotenství u člověka nejsou dosud známy.

Máte-li předepsán přípravek Viraferon v kombinaci s ribavirinem může být ribavirin velmi škodlivý pro nenarozené dítě, a proto musí být pacienti i pacientky při pohlavních aktivitách zvláště opatrní, může-li dojít k otěhotnění:

- jste-li **dívka** nebo **žena** v plodném věku, musíte mít negativní těhotenský test před léčbou, každý měsíc během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení. Vy i Váš partner musíte každý používat účinnou antikoncepci během užívání ribavirinu a 4 měsíce po ukončení léčby. O tom je možné se poradit s lékařem.
- jste-li **muž**, který užívá ribavirin, vystříhejte se pohlavního styku s těhotnou ženou, pokud nepoužijete kondom. Tím se sníží možnost zanechání ribavirinu v těle ženy. Není-li Vaše partnerka v současnosti těhotná, ale je v plodném věku, musí projít těhotenským testem každý měsíc během léčby a po dobu 7 měsíců po jejím ukončení. O tom je možné se poradit s lékařem. Jste-li mužský pacient, musíte Vy i Vaše partnerka během užívání ribavirinu a po dobu 7 měsíců po skončení léčby každý používat účinnou antikoncepci. O tom je možné se poradit s lékařem.

Není dosud známo, zda je tento přípravek vylučován do mateřského mléka. Proto nekojte dítě, pokud dostáváte Viraferon. U kombinované léčby s ribavirinem se seznamte s příslušnými informačními texty léčivých přípravků obsahujících ribavirin.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se v průběhu léčby přípravkem Viraferon cítíte unavení, ospalí nebo zmatení, neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

3. JAK SE VIRAFERON UŽÍVÁ

Váš lékař předepsal přípravek Viraferon výhradně Vám pro Vaše současné problémy; nikdy lék nepředávejte někomu dalšímu.

Váš lékař stanovil přesnou dávku přípravku Viraferon individuálně podle Vašich potřeb. Velikost dávky se bude lišit podle choroby, která se léčí.

Pokud si podáváte přípravek Viraferon sami, ujistěte se, že dávka, která Vám byla předepsána, je obsažena v balení, které jste obdrželi. Dávky, které se mají podávat třikrát týdně, je nejlépe podávat každý druhý den.

Obvyklá počáteční dávka pro jednotlivá onemocnění je uvedena následně; nicméně individuální dávky mohou být různé a lékař může změnit Vaši dávku na základě Vaší specifické potřeby:

Chronická hepatitida B: 5 až 10 milionů IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Chronická hepatitida C: *Dospělí* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem nebo samotná. *Děti ve věku 3 let a starší a mladiství* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem (Prosím přečtěte si také příbalovou informaci ribavirinu).

Váš lékař může předepsat různou dávku přípravku Viraferon samotného nebo v kombinaci s jinými léky (např. ribavirinem). Jestliže je Vám předepsán přípravek Viraferon v kombinaci s jinými léky, prosím přečtěte si též příbalovou informaci léku užívaného v kombinaci. Váš lékař stanoví dávkovací

režim podle Vašich potřeb. Jestliže máte dojem, že účinek přípravku Viraferon je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Subkutánní podání:

Viraferon je určen pro subkutánní podání. To znamená, že se aplikuje pomocí krátké injekční jehly do tukové tkáně bezprostředně pod kůži. Pokud si injekci aplikujete sami, dostane se Vám k přípravě a aplikaci injekce potřebných instrukcí. Podrobné pokyny pro subkutánní podání léku jsou v této příbalové informaci (viz část JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU VIRAFERON na konci příbalové informace).

V každém určeném dni se podává jedna dávka přípravku Viraferon. Viraferon je podáván třikrát týdně, každý druhý den, např. v pondělí, středu a pátek. Interferony mohou způsobit neobvyklou únavu; pokud si injekci aplikujete sami nebo ji dáváte dítěti, aplikujte ji před spaním.

Vždy užívejte Viraferon přesně podle pokynů svého lékaře. Nepřekračujte doporučenou dávku a užívejte přípravek Viraferon tak dlouho, jak máte předepsáno.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Viraferon, než jste měl(a)

Je nutno co nejdříve kontaktovat lékaře nebo jiného zdravotníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Viraferon

Pokud si přípravek Viraferon aplikujete sami nebo pokud poskytujete péči dítěti, které užívá Viraferon v kombinaci s ribavirinem, podejte doporučenou dávku ihned, jak si vzpomenete, a pak pokračujte normálně v léčbě. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jestliže máte předepsanou dávku každý den a vy náhodou opominete celou denní dávku, pokračujte v léčbě obvyklou dávkou příští den. V případě potřeby kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Viraferon nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. I když ne všechny nežádoucí účinky se musejí projevit, pokud k tomu přece jen dojde, je třeba o nich informovat lékaře.

U některých lidí se vyskytly deprese při užívání samotného přípravku Viraferon nebo při kombinované léčbě s ribavirinem, a v některých případech měli lidé sebevražedné myšlenky nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým). Někteří pacienti dokonce spáchali sebevraždu. Určitě vyhledejte pohotovostní službu, pokud si všimnete, že se u Vás objevuje deprese nebo máte sebevražedné myšlenky nebo se změní Vaše chování. Můžete zvážit, zda nechcete požádat některého člena rodiny nebo blízkého přítele, aby Vám pomohl zůstat ostražitý ke známkám deprese nebo změnám ve Vašem chování.

Užití u dětí: Obzvláště děti mají sklon ke vzniku deprese, pokud jsou léčeny přípravkem Viraferon a ribavirinem. Okamžitě kontaktujte lékaře nebo vyhledejte lékařskou pohotovostní službu, jestliže se u nich objeví příznaky neobvyklého chování, pocit deprese nebo pocit, že chtějí ublížit sobě nebo ostatním.

Jestliže se objeví jakýkoli z následujících nežádoucích účinků, přerušte léčbu přípravkem Viraferon a ihned informujte svého lékaře nebo jděte do nejbližší nemocnice na oddělení lékařské pohotovosti:

- otoky rukou, nohou, kotníků, obličeje, rtů, úst nebo hrdla, které mohou působit potíže při polykání nebo dýchání; kopřivkové pupeny; mdloby.

Tyto nežádoucí účinky jsou velmi závažné. Jestliže je máte, mohli jste mít závažnou alergickou reakci na přípravek Viraferon. Můžete potřebovat okamžitou lékařskou péči nebo hospitalizaci. Tyto velmi závažné nežádoucí účinky jsou velmi vzácné.

Kontaktujte ihned svého lékaře vždy, když zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- bolest na hrudi nebo těžký a přetrvávající kašel; nepravidelný nebo rychlý srdeční tep; zkrácený dech; zmatenost; potíže s udržení se v bdělosti; pocit necitlivosti nebo mravenčení nebo bolesti rukou a nohou; záchvaty (křeče); poruchy spánku, myšlení nebo soustředění; změna psychického stavu; sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu, změněné chování nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým), halucinace; závažnější bolesti žaludku; černá nebo dehtová stolice; krev ve stolici nebo v moči, těžší krvácení z nosu; vosková bledost, vysoká hladina cukru v krvi, horečka nebo zimnice, která začne po několika týdnech léčby, bolest v dolní části zad nebo boku, bolestivé nebo obtížné močení, problémy s očima nebo zrakem nebo sluchem, ztráta sluchu, závažné nebo bolestivé zarudnutí kůže nebo sliznice, bolest kůže nebo sliznice.

Tyto účinky mohou signalizovat závažné nežádoucí účinky, které vyžadují okamžitou lékařskou péči. Lékař vyšetří vzorek Vaší krve, aby se ujistil, že počet bílých krvinek (buňky, které zabraňují infekci) a červených krvinek (buněk, které přenášejí železo a kyslík), krevních destiček (buněk pro srážlivost krve) a ostatní laboratorní hodnoty jsou v přijatelných mezích.

Na začátku léčby přípravkem Viraferon se mohou u Vás objevit chřipkové (flu-like) příznaky s horečkou, únavou, bolestmi hlavy, bolestmi svalů, bolestmi kloubů a zimnicí/ztuhlostí. Jestli se u Vás objeví tyto příznaky, může Vám lékař doporučit užívat paracetamol.

Další nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout:

Velmi často hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 10 pacientů):

bolest, otok nebo zarudnutí nebo poškození kůže v místě vpichu injekce, ztráta vlasů, závrať, změny chuti k jídlu, bolesti žaludku nebo břicha, průjem, nevolnost (pocit na zvracení), virová infekce, deprese, emoční labilita, nespavost, pocit úzkosti, bolest v krku a bolestivé polykání, únava, zimnice/třesavka, horečka, reakce podobná chřipce, pocit celkových potíží, bolesti hlavy, úbytek hmotnosti, zvracení, podrážděnost, slabost, změny nálady, kašel (někdy těžký), zkrácený dech, svědění, suchá kůže, vyrážka, náhlá a závažná bolest svalů, bolest kloubů, muskuloskeletální bolest, změny laboratorních krevních hodnot včetně poklesu počtu bílých krvinek. Některé děti měly zpomalený rychlost růstu (výška a hmotnost).

Často hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 100 pacientů, ale méně než 1 z každých 10 pacientů):

žízeň, dehydratace, vysoký krevní tlak, migrény, zduřelé žlázy, zrudnutí, menstruační problémy, snížený zájem o sex, poševní problémy, bolest prsů, bolest varlete, problémy se štítnou žlázou, zarudlé dásně, sucho v ústech, zarudlá nebo bolestivá ústa nebo jazyk, bolest zubů nebo potíže se zuby, opary (horečnaté puchýře), změna chuti, žaludeční nevolnost, dyspepsie (pálení žáhy), zácpa, zvětšení jater (jaterní problémy, někdy závažné), řídká stolice, noční pomočování u dětí, zánět vedlejších nosních dutin, zánět průdušek, bolest očí, problém se slznými kanálky, zánět oční spojivky (zarudlé oči), neklid, ospalost, náměsíčnost, problémy s chováním, nervozita, ucpaný nos nebo výtok z nosu, kýchání, zrychlené dýchání, bledá nebo začervenalá kůže, podlitina, prsty rukou a nohou velmi citlivé na chlad, problémy s kůží nebo nehty, lupénka (nová nebo zhoršená), zvýšené pocení, zvýšená potřeba močení, jemný třes, pokles citlivosti na dotek, artritida.

Vzácně hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 10 000 pacientů, ale méně než 1 z každého 1 000 pacientů):
pneumonie

Velmi vzácně hlášené nežádoucí účinky (méně než 1 z každého 10 000 pacientů):

nízký krevní tlak, otok obličej, cukrovka, křeče nohou, bolest v zádech, ledvinové problémy, poškození nervů, krvácivé dásně, aplastická anémie. Byla hlášena čistá aplazie červené krevní řady, což je stav, kdy tělo zastavilo nebo snížilo tvorbu červených krvinek. To vyvolává závažnou anémii (chudokrevnost), mezi jejíž příznaky by patřila neobvyklá únava a ztráta energie.

Velmi vzácně byla hlášena sarkoidóza (nemoc charakterizovaná trvale zvýšenou teplotou, ztrátou hmotnosti, bolestí a otokem kloubů, poškozením kůže a otokem žláz). Velmi vzácně se vyskytla ztráta vědomí, většinou u starších pacientů léčených vysokými dávkami. Byly hlášeny případy mrtvice

(příhody mozkových cév). Kontaktujte ihned svého lékaře, když zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků.

Byly hlášeny periodontální (postihující dásně) a zubní poruchy, změněný mentální stav, ztráta vědomí, akutní reakce přecitlivělosti včetně urtikarie (kopřivky), angioedému (otok rukou, nohou, kotníků, tváře, rtů, úst nebo hrdla, který může vést k obtížím s polykáním nebo dýcháním), zúžení průdušek a anafylaxe (těžká celková alergická reakce), jejich frekvence však není známa.

U přípravku Viraferon byl navíc hlášen výskyt Vogtova-Koyanagiho-Haradova syndromu (autoimunitní zánětlivé onemocnění postihující oči, kůži a membrány v uších, mozek a míchu).

U některých pacientů se mohou vyskytnout i jiné nežádoucí účinky. Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK VIRAFERON UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Při krátkodobé přepravě může být roztok vyjmut z chladničky a uchováván při teplotě do 25°C po dobu sedmi dní před použitím. Během této sedmidenní doby může být kdykoliv vrácen do chladničky. Pokud se přípravek nespotřebuje během tohoto sedmidenního období, musí být znehodnocen.

Viraferon nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu.

Nepoužívejte Viraferon, pokud si všimnete změn ve vzhledu přípravku Viraferon.

Všechny nepoužité přípravky musí být po odebrání dávky zlikvidovány.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Viraferon obsahuje

- Léčivou látkou je rekombinantní interferon alfa-2b, 3 miliony IU v injekční lahvičce obsahující jednu dávku.
- Pomocné látky jsou bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakresol, polysorbát 80 a voda na injekci.

Jak Viraferon vypadá a co obsahuje toto balení

Viraferon je ve formě injekčního roztoku.

Skleněná injekční lahvička obsahuje čiré a bezbarvé rozpouštědlo s 1 injekční stříkačkou, 1 injekční jehlou a 1 čistícím tamponem. Velikost balení 1, 6 nebo 12. Injekční lahvička je také k dispozici samostatně.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

SP Europe
73, rue de Stalle
B-1180 Bruxelles

Výrobce:

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

Belgie

Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU VIRAFERON

Následující pokyny vysvětlují, jak si samostatně aplikovat injekci přípravku Viraferon. Přečtěte si je laskavě co nejpozorněji a řiďte se jimi krok za krokem. Váš lékař či lékařka nebo jejich asistentka Vám poskytnou instrukce, jak aplikaci provádět. Nepokoušejte se o aplikaci injekce dříve, než si budete zcela jisti, že rozumíte celé proceduře a všem požadavkům na aplikaci injekce.

Příprava

Nejprve ze všeho si shromážděte a připravte vše potřebné:

- injekční lahvičku přípravku Viraferon injekčního roztoku;
- injekční stříkačku o objemu 1 ml;
- injekční jehlu pro subkutánní aplikaci (např. 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 coulu]);
- čistící tampon.

Pečlivě si umyjte ruce.

Odměření odpovídající dávky přípravku Viraferon

Odstraňte kryt injekční lahvičky. Pokud je to injekční lahvička obsahující více dávek, budete muset odstranit kryt injekční lahvičky pouze při přípravě první dávky. Čisticím tamponem očistěte gumovou zátku injekční lahvičky obsahující Viraferon, injekční roztok.

Vyjměte z ochranného obalu stříkačku. Nedotýkejte se přitom její špičky. Uchopte jehlu a nasad'te ji pevně na špičku stříkačky.

Odstraňte kryt jehly, aniž byste se dotkli vlastní jehly a tahem pístu nasajte do stříkačky množství vzduchu odpovídající dávce, kterou vám váš lékař předepsal.

Držte injekční lahvičku kolmo, aniž byste se rukou dotkli očištěného horního povrchu.

Zanořte jehlu do injekční lahvičky obsahující roztok přípravku Viraferon a vyprázdněte vzduch do ní.

Otočte injekční lahvičku a stříkačku dnem vzhůru v jedné ruce. Ujistěte se, že špička jehly je v roztoku přípravku Viraferon. Vaše druhá ruka bude volná pro posun pístu. Pomalu táhněte pístem a nasajte do stříkačky přesnou dávku, předepsanou lékařem.

Vyjměte jehlu z injekční lahvičky a zkontrolujte, zda nejsou ve stříkačce vzduchové bubliny. Pokud vidíte ve stříkačce bubliny, zatáhněte pístem pomalu zpět; jemně klepejte na stříkačku s jehlou směrem nahoru, dokud bubliny nezmizí. Táhněte pístem pomalu zpět ke správné dávce. Znovu nasad'te kryt jehly a položte stříkačku s jehlou na rovné místo.

Vždy se ujistěte, že před vlastní aplikací má roztok teplotu do 25°C. Pokud je roztok studený, zahřejte stříkačku v dlaních. Před podáním roztok vizuálně zkontrolujte: má být čirý a bezbarvý. Pokud je zbarven nebo obsahuje cizí částice, nepoužívejte jej. Nyní jste připraveni k aplikaci injekce.

Aplikace roztoku

Vyberte místo vpichu. Nejlepší místa pro injekci jsou tkáně s vrstvou tuku mezi kůží a svalem: stehno, vnější plocha na povrchu ramene (při použití tohoto místa můžete potřebovat asistenci druhé osoby), břicho (kromě pupku a pasu). Jestli jste velmi hubení, použijte pro injekci jen stehno nebo vnější plochu ramene.

Střídejte pokaždé místo injekce.

Očistěte a dezinfikujte kůži, kde bude injekce aplikována. Vyčkejte, až plocha uschne. Odstraňte kryt jehly. Stisknutím jednou rukou vytvořte řasu volné kůže. Druhou rukou vezměte stříkačku, jako by byla pero. Vpíchněte jehlu do stisknuté kůže pod úhlem od 45° až 90°. Aplikujte roztok tlačení pístu jemně dolů. Vytáhněte jehlu z kůže. V případě nutnosti přitlačte na několik sekund místo vpichu malým obvazem nebo gázou. Místo vpichu nemasírujte. Jestli místo vpichu krvácí, přelepte jej náplastí.

Injekční lahvička a injekční materiál pro jedno použití musí být znehodnoceny. Stříkačku a jehlu odložte opatrně do uzavřené nádoby. U injekčních lahviček obsahujících více dávek se ujistěte, že jste vrátili injekční lahvičku zpět do chladničky.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE - INFORMACE PRO UŽIVATELE

Viraferon 5 milionů IU/0,5 ml injekční roztok Interferonum alfa-2b

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Viraferon a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Viraferon užívat
3. Jak se Viraferon užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Viraferon uchovávat
6. Další informace

1. CO JE VIRAFERON A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Viraferon (interferon alfa-2b) modifikuje reakci imunitního systému a napomáhá ke zvýšení obranyschopnosti před infekcemi a jinými závažnými onemocněními. Viraferon se užívá u dospělých pacientů k léčbě chronické hepatitidy B nebo C, které jsou virovou infekcí jater.

Viraferon se užívá v kombinaci s ribavirinem u dětí a mladistvých ve věku 3 let a starších s dříve neléčenou chronickou hepatitidou C.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE VIRAFERON UŽÍVAT

Neužívejte Viraferon

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na interferon nebo na kteroukoli další složku přípravku Viraferon.
- máte-li závažné srdeční onemocnění.
- máte-li závažnou poruchu ledvin nebo jater.
- máte-li pokročilou nekontrolovatelnou (dekompenzovanou) chorobu jater.
- máte-li hepatitidu a užívali jste nedávno léky potlačující imunitní systém (s výjimkou krátkodobého podávání léků typu kortisonu).
- pokud jste měl(a) v minulosti záchvaty (křeče).
- pokud jste měl(a) v minulosti autoimunitní chorobu nebo Vám byl transplantován orgán a užíváte léky potlačující imunitní systém (váš imunitní systém Vám pomáhá chránit se před infekcí).
- máte-li onemocnění štítné žlázy, které nelze dobře kontrolovat.

Děti a mladiství:

- máte-li závažné nervové nebo psychické problémy, jako je těžká deprese nebo sebevražedné myšlenky.

Zvláštní opatření při použití přípravku Viraferon je zapotřebí

- jestliže jste těhotná nebo plánujete těhotenství (viz Těhotenství).
- jestliže jste měl(a) v minulosti závažnou poruchu nervovou nebo duševní. Použití interferonu alfa-2b u dětí a dospívajících s výskytem závažných psychiatrických onemocnění v přítomnosti či minulosti je kontraindikováno (viz "Neužívejte Viraferon").

- pokud jste někdy měli depresi nebo se u Vás projevují příznaky spojené s depresí (např. pocity smutku, sklíčenosti apod.) během léčby přípravkem Viraferon (viz bod 4).
- když trpíte lupénkou, může se toto onemocnění v průběhu užívání přípravku Viraferon zhoršit.
- jestliže užíváte přípravek Viraferon, můžete být přechodně více náchylní k infekčním onemocněním. Upozorněte okamžitě svého lékaře, jestli si myslíte, že máte infekci.
- když se u Vás objeví příznaky nachlazení nebo jiného respiračního onemocnění, jako je horečka, kašel nebo potíže s dechem, informujte svého lékaře.
- když jste zaznamenal(a) nezvyklé krvácení nebo podlitiny, vyhledejte ihned lékaře.
- když se u Vás během léčby rozvinou příznaky závažné alergické reakce (jako jsou dýchací potíže, pískoty nebo kopřivka), vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc.
- když jste také léčen(a) na HIV, prostudujte si část **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**.
- pokud máte transplantovaný orgán, ledvinu nebo játra, léčba interferonem může zvýšit riziko jeho odmítnutí. Určitě toto diskutujte s vaším lékařem.

U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku Viraferon s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku Viraferon s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznic dutiny ústní. Měl(a) byste si důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se u Vás tato reakce objeví, důkladně si poté vypláchněte ústa.

Během jednoho roku léčby mnohé děti nerostou a nepřibývají na hmotnosti tak, jak by se očekávalo. Nicméně tento nežádoucí účinek se většinou upraví během šesti měsíců po ukončení léčby, ačkoliv několik dětí se během prvního roku po ukončení léčby nevrátilo k jejich předchozí rychlosti růstu.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy prodělal(a) infarkt či měl(a) jiné srdeční potíže; pokud jste někdy měl(a) poruchy dýchání nebo zánět plic (pneumonii), problémy se srážlivostí krve, s funkcí jater, štítné žlázy, cukrovkou nebo vysokým nebo nízkým krevním tlakem.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy byl(a) léčen(a) na stavy deprese či jiné psychiatrické poruchy; zmatenost; bezvědomí; sebevražedné myšlenky nebo pokus o sebevraždu.

Informujte určitě svého lékaře, pokud užíváte čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Viraferon zvyšuje účinek látek, které tlumí Váš nervový systém a způsobují ospalost. Proto konzultujte se svým lékařem nebo lékárníkem užívání alkoholických nápojů, léků na spaní, léků s uklidňujícím účinkem (sedativ) nebo velmi silných léků proti bolesti.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte theofylin nebo aminofylin na astma a o všech dalších lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, protože dávkování některých léků asi bude muset být upraveno, když užíváte přípravek Viraferon.

Pacienti, kteří také mají HIV infekci: Acidóza z nahromadění kyseliny mléčné a zhoršení jaterních funkcí jsou vedlejší účinky spojené s vysoce aktivní anti-retrovirovou terapií (HAART) při léčbě HIV. Jestliže dostáváte HAART, přidání přípravku Viraferon s ribavirinem může zvýšit riziko acidózy z nahromadění kyseliny mléčné a selhání jater. Váš lékař bude sledovat známky a příznaky těchto stavů (Prosím, určité si přečtěte též příbalovou informaci ribavirinu). Navíc by mohlo být u pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku Viraferon s ribavirinem a zidovudinem zvýšeno riziko rozvoje anémie (nízký počet červených krvinek).

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Používání přípravku Viraferon s jídlem a pitím

Váš lékař může žádat, abyste pil(a) více tekutin a tak pomohl(a) zabránit vzniku nízkého krevního tlaku.

Těhotenství a kojení

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék. Ve studiích na březích zvířat způsobily interferony v některých případech potrat. Jeho účinky na průběh těhotenství u člověka nejsou dosud známy.

Máte-li předepsán přípravek Viraferon v kombinaci s ribavirinem může být ribavirin velmi škodlivý pro nenarozené dítě, a proto musí být pacienti i pacientky při pohlavních aktivitách zvláště opatrní, může-li dojít k otěhotnění:

- jste-li **dívka** nebo **žena** v plodném věku, musíte mít negativní těhotenský test před léčbou, každý měsíc během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení. Vy i Váš partner musíte každý používat účinnou antikoncepci během užívání ribavirinu a 4 měsíce po ukončení léčby. O tom je možné se poradit s lékařem.
- jste-li **muž**, který užívá ribavirin, vystříhejte se pohlavního styku s těhotnou ženou, pokud nepoužijete kondom. Tím se sníží možnost zanechání ribavirinu v těle ženy. Není-li Vaše partnerka v současnosti těhotná, ale je v plodném věku, musí projít těhotenským testem každý měsíc během léčby a po dobu 7 měsíců po jejím ukončení. O tom je možné se poradit s lékařem. Jste-li mužský pacient, musíte Vy i Vaše partnerka během užívání ribavirinu a po dobu 7 měsíců po skončení léčby každý používat účinnou antikoncepci. O tom je možné se poradit s lékařem.

Není dosud známo, zda je tento přípravek vylučován do mateřského mléka. Proto nekojte dítě, pokud dostáváte Viraferon. U kombinované léčby s ribavirinem se seznamte s příslušnými informačními texty léčivých přípravků obsahujících ribavirin.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se v průběhu léčby přípravkem Viraferon cítíte unavení, ospalí nebo zmatení, neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

3. JAK SE VIRAFERON UŽÍVÁ

Váš lékař předepsal přípravek Viraferon výhradně Vám pro Vaše současné problémy; nikdy lék nepředávejte někomu dalšímu.

Váš lékař stanovil přesnou dávku přípravku Viraferon individuálně podle Vašich potřeb. Velikost dávky se bude lišit podle choroby, která se léčí.

Pokud si podáváte přípravek Viraferon sami, ujistěte se, že dávka, která Vám byla předepsána, je obsažena v balení, které jste obdrželi. Dávky, které se mají podávat třikrát týdně, je nejlépe podávat každý druhý den.

Obvyklá počáteční dávka pro jednotlivá onemocnění je uvedena následně; nicméně individuální dávky mohou být různé a lékař může změnit Vaši dávku na základě Vaší specifické potřeby:

Chronická hepatitida B: 5 až 10 milionů IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Chronická hepatitida C: *Dospělí* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem nebo samotná. *Děti ve věku 3 let a starší a mladiství* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem (Prosím přečtěte si také příbalovou informaci ribavirinu).

Váš lékař může předepsat různou dávku přípravku Viraferon samotného nebo v kombinaci s jinými léky (např. ribavirinem). Jestliže je Vám předepsán přípravek Viraferon v kombinaci s jinými léky, prosím přečtěte si též příbalovou informaci léku užívaného v kombinaci. Váš lékař stanoví dávkovací

režim podle Vašich potřeb. Jestliže máte dojem, že účinek přípravku Viraferon je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Subkutánní podání:

Viraferon je určen pro subkutánní podání. To znamená, že se aplikuje pomocí krátké injekční jehly do tukové tkáně bezprostředně pod kůži. Pokud si injekci aplikujete sami, dostane se Vám k přípravě a aplikaci injekce potřebných instrukcí. Podrobné pokyny pro subkutánní podání léku jsou v této příbalové informaci (viz část JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU VIRAFERON na konci příbalové informace).

V každém určeném dni se podává jedna dávka přípravku Viraferon. Viraferon je podáván třikrát týdně, každý druhý den, např. v pondělí, středu a pátek. Interferony mohou způsobit neobvyklou únavu; pokud si injekci aplikujete sami nebo ji dáváte dítěti, aplikujte ji před spaním.

Vždy užívejte Viraferon přesně podle pokynů svého lékaře. Nepřekračujte doporučenou dávku a užívejte přípravek Viraferon tak dlouho, jak máte předepsáno.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Viraferon, než jste měl(a)

Je nutno co nejdříve kontaktovat lékaře nebo jiného zdravotníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Viraferon

Pokud si přípravek Viraferon aplikujete sami nebo pokud poskytujete péči dítěti, které užívá Viraferon v kombinaci s ribavirinem, podejte doporučenou dávku ihned, jak si vzpomenete, a pak pokračujte normálně v léčbě. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jestliže máte předepsanou dávku každý den a vy náhodou opominete celou denní dávku, pokračujte v léčbě obvyklou dávkou příští den. V případě potřeby kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Viraferon nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. I když ne všechny nežádoucí účinky se musejí projevit, pokud k tomu přece jen dojde, je třeba o nich informovat lékaře.

U některých lidí se vyskytly deprese při užívání samotného přípravku Viraferon nebo při kombinované léčbě s ribavirinem, a v některých případech měli lidé sebevražedné myšlenky nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým). Někteří pacienti dokonce spáchali sebevraždu. Určitě vyhledejte pohotovostní službu, pokud si všimnete, že se u Vás objevuje deprese nebo máte sebevražedné myšlenky nebo se změní Vaše chování. Můžete zvážit, zda nechcete požádat některého člena rodiny nebo blízkého přítele, aby Vám pomohl zůstat ostražitý ke známkám deprese nebo změnám ve Vašem chování.

Užití u dětí: Obzvláště děti mají sklon ke vzniku deprese, pokud jsou léčeny přípravkem Viraferon a ribavirinem. Okamžitě kontaktujte lékaře nebo vyhledejte lékařskou pohotovostní službu, jestliže se u nich objeví příznaky neobvyklého chování, pocit deprese nebo pocit, že chtějí ublížit sobě nebo ostatním.

Jestliže se objeví jakýkoli z následujících nežádoucích účinků, přerušte léčbu přípravkem Viraferon a ihned informujte svého lékaře nebo jděte do nejbližší nemocnice na oddělení lékařské pohotovosti:

- otoky rukou, nohou, kotníků, obličeje, rtů, úst nebo hrdla, které mohou působit potíže při polykání nebo dýchání; kopřivkové pupeny; mdloby.

Tyto nežádoucí účinky jsou velmi závažné. Jestliže je máte, mohli jste mít závažnou alergickou reakci na přípravek Viraferon. Můžete potřebovat okamžitou lékařskou péči nebo hospitalizaci. Tyto velmi závažné nežádoucí účinky jsou velmi vzácné.

Kontaktujte ihned svého lékaře vždy, když zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- bolest na hrudi nebo těžký a přetrvávající kašel; nepravidelný nebo rychlý srdeční tep; zkrácený dech; zmatenost; potíže s udržení se v bdělosti; pocit necitlivosti nebo mravenčení nebo bolesti rukou a nohou; záchvaty (křeče); poruchy spánku, myšlení nebo soustředění; změna psychického stavu; sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu, změněné chování nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým), halucinace; závažnější bolesti žaludku; černá nebo dehtová stolice; krev ve stolici nebo v moči, těžší krvácení z nosu; vosková bledost, vysoká hladina cukru v krvi, horečka nebo zimnice, která začne po několika týdnech léčby, bolest v dolní části zad nebo boku, bolestivé nebo obtížné močení, problémy s očima nebo zrakem nebo sluchem, ztráta sluchu, závažné nebo bolestivé zarudnutí kůže nebo sliznice, bolest kůže nebo sliznice.

Tyto účinky mohou signalizovat závažné nežádoucí účinky, které vyžadují okamžitou lékařskou péči. Lékař vyšetří vzorek Vaší krve, aby se ujistil, že počet bílých krvinek (buňky, které zabraňují infekci) a červených krvinek (buněk, které přenášejí železo a kyslík), krevních destiček (buněk pro srážlivost krve) a ostatní laboratorní hodnoty jsou v přijatelných mezích.

Na začátku léčby přípravkem Viraferon se mohou u Vás objevit chřipkové (flu-like) příznaky s horečkou, únavou, bolestmi hlavy, bolestmi svalů, bolestmi kloubů a zimnicí/ztuhlostí. Jestli se u Vás objeví tyto příznaky, může Vám lékař doporučit užívat paracetamol.

Další nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout:

Velmi často hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 10 pacientů):

bolest, otok nebo zarudnutí nebo poškození kůže v místě vpichu injekce, ztráta vlasů, závrať, změny chuti k jídlu, bolesti žaludku nebo břicha, průjem, nevolnost (pocit na zvracení), virová infekce, deprese, emoční labilita, nespavost, pocit úzkosti, bolest v krku a bolestivé polykání, únava, zimnice/třesavka, horečka, reakce podobná chřipce, pocit celkových potíží, bolesti hlavy, úbytek hmotnosti, zvracení, podrážděnost, slabost, změny nálady, kašel (někdy těžký), zkrácený dech, svědění, suchá kůže, vyrážka, náhlá a závažná bolest svalů, bolest kloubů, muskuloskeletální bolest, změny laboratorních krevních hodnot včetně poklesu počtu bílých krvinek. Některé děti měly zpomalený rychlost růstu (výška a hmotnost).

Často hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 100 pacientů, ale méně než 1 z každých 10 pacientů):

žízeň, dehydratace, vysoký krevní tlak, migrény, zduřelé žlázy, zrudnutí, menstruační problémy, snížený zájem o sex, poševní problémy, bolest prsů, bolest varlete, problémy se štítnou žlázou, zarudlé dásně, sucho v ústech, zarudlá nebo bolestivá ústa nebo jazyk, bolest zubů nebo potíže se zuby, opary (horečnaté puchýře), změna chuti, žaludeční nevolnost, dyspepsie (pálení žáhy), zácpa, zvětšení jater (jaterní problémy, někdy závažné), řídká stolice, noční pomočování u dětí, zánět vedlejších nosních dutin, zánět průdušek, bolest očí, problém se slznými kanálky, zánět oční spojivky (zarudlé oči), neklid, ospalost, náměsíčnost, problémy s chováním, nervozita, ucpaný nos nebo výtok z nosu, kýchání, zrychlené dýchání, bledá nebo začervenalá kůže, podlitina, prsty rukou a nohou velmi citlivé na chlad, problémy s kůží nebo nehty, lupénka (nová nebo zhoršená), zvýšené pocení, zvýšená potřeba močení, jemný třes, pokles citlivosti na dotek, artritida.

Vzácně hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 10 000 pacientů, ale méně než 1 z každého 1 000 pacientů):
pneumonie

Velmi vzácně hlášené nežádoucí účinky (méně než 1 z každého 10 000 pacientů):

nízký krevní tlak, otok obličej, cukrovka, křeče nohou, bolest v zádech, ledvinové problémy, poškození nervů, krvácivé dásně, aplastická anémie. Byla hlášena čistá aplazie červené krevní řady, což je stav, kdy tělo zastavilo nebo snížilo tvorbu červených krvinek. To vyvolává závažnou anémii (chudokrevnost), mezi jejíž příznaky by patřila neobvyklá únava a ztráta energie.

Velmi vzácně byla hlášena sarkoidóza (nemoc charakterizovaná trvale zvýšenou teplotou, ztrátou hmotnosti, bolestí a otokem kloubů, poškozením kůže a otokem žláz). Velmi vzácně se vyskytla ztráta vědomí, většinou u starších pacientů léčených vysokými dávkami. Byly hlášeny případy mrtvice

(příhody mozkových cév). Kontaktujte ihned svého lékaře, když zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků.

Byly hlášeny periodontální (postihující dásně) a zubní poruchy, změněný mentální stav, ztráta vědomí, akutní reakce přecitlivělosti včetně urtikarie (kopřivky), angioedému (otok rukou, nohou, kotníků, tváře, rtů, úst nebo hrdla, který může vést k obtížím s polykáním nebo dýcháním), zúžení průdušek a anafylaxe (těžká celková alergická reakce), jejich frekvence však není známa.

U přípravku Viraferon byl navíc hlášen výskyt Vogtova-Koyanagiho-Haradova syndromu (autoimunitní zánětlivé onemocnění postihující oči, kůži a membrány v uších, mozek a míchu).

U některých pacientů se mohou vyskytnout i jiné nežádoucí účinky. Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK VIRAFERON UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Při krátkodobé přepravě může být roztok vyjmut z chladničky a uchováván při teplotě do 25°C po dobu sedmi dní před použitím. Během této sedmidenní doby může být kdykoliv vrácen do chladničky. Pokud se přípravek nespotřebuje během tohoto sedmidenního období, musí být znehodnocen.

Viraferon nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu.

Nepoužívejte Viraferon, pokud si všimnete změn ve vzhledu přípravku Viraferon.

Všechny nepoužitý přípravek musí být po odebrání dávky zlikvidován.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Viraferon obsahuje

- Léčivou látkou je rekombinantní interferon alfa-2b, 5 milionů IU v injekční lahvičce obsahující jednu dávku.
- Pomocné látky jsou bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakresol, polysorbát 80 a voda na injekci.

Jak Viraferon vypadá a co obsahuje toto balení

Viraferon je ve formě injekčního roztoku.

Skleněná injekční lahvička obsahuje čiré a bezbarvé rozpouštědlo s 1 injekční stříkačkou, 1 injekční jehlou a 1 čistícím tamponem. Velikost balení 1, 6 nebo 12. Injekční lahvička je také k dispozici samostatně.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci :

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

Výrobce:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμπος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Aqualva dos Açores 16
P-2735-557 Aqualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské léčkové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU VIRAFERON

Následující pokyny vysvětlují, jak si samostatně aplikovat injekci přípravku Viraferon. Přečtěte si je laskavě co nejpozorněji a řiďte se jimi krok za krokem. Váš lékař či lékařka nebo jejich asistentka Vám poskytnou instrukce, jak aplikaci provádět. Nepokoušejte se o aplikaci injekce dříve, než si budete zcela jisti, že rozumíte celé proceduře a všem požadavkům na aplikaci injekce.

Příprava

Nejprve ze všeho si shromážděte a připravte vše potřebné:

- injekční lahvičku přípravku Viraferon injekčního roztoku;
- injekční stříkačku o objemu 1 ml;
- injekční jehlu pro subkutánní aplikaci (např. 0,4 x 13 mm[27 gauge 0,5 coulu]);
- čistící tampon.

Pečlivě si umyjte ruce.

Odměření odpovídající dávky přípravku Viraferon

Odstraňte kryt injekční lahvičky. Pokud je to injekční lahvička obsahující více dávek, budete muset odstranit kryt injekční lahvičky pouze při přípravě první dávky. Čisticím tamponem očistěte gumovou zátku injekční lahvičky obsahující Viraferon, injekční roztok.

Vyjměte z ochranného obalu stříkačku. Nedotýkejte se přitom její špičky. Uchopte jehlu a nasad'te ji pevně na špičku stříkačky.

Odstraňte kryt jehly, aniž byste se dotkli vlastní jehly a tahem pístu nasajte do stříkačky množství vzduchu odpovídající dávce, kterou vám váš lékař předepsal.

Držte injekční lahvičku kolmo, aniž byste se rukou dotkli očištěného horního povrchu.

Zanořte jehlu do injekční lahvičky obsahující roztok přípravku Viraferon a vyprázdněte vzduch do ní.

Otočte injekční lahvičku a stříkačku dnem vzhůru v jedné ruce. Ujistěte se, že špička jehly je v roztoku přípravku Viraferon. Vaše druhá ruka bude volná pro posun pístu. Pomalu táhněte pístem a nasajte do stříkačky přesnou dávku, předepsanou lékařem.

Vyjměte jehlu z injekční lahvičky a zkontrolujte, zda nejsou ve stříkačce vzduchové bubliny. Pokud vidíte ve stříkačce bubliny, zatáhněte pístem pomalu zpět; jemně klepejte na stříkačku s jehlou směrem nahoru, dokud bubliny nezmizí. Táhněte pístem pomalu zpět ke správné dávce. Znovu nasad'te kryt jehly a položte stříkačku s jehlou na rovné místo.

Vždy se ujistěte, že před vlastní aplikací má roztok teplotu do 25°C. Pokud je roztok studený, zahřejte stříkačku v dlaních. Před podáním roztok vizuálně zkontrolujte: má být čirý a bezbarvý. Pokud je zbarven nebo obsahuje cizí částice, nepoužívejte jej. Nyní jste připraveni k aplikaci injekce.

Aplikace roztoku

Vyberte místo vpichu. Nejlepší místa pro injekci jsou tkáně s vrstvou tuku mezi kůží a svalet: stehno, vnější plocha na povrchu ramene (při použití tohoto místa můžete potřebovat asistenci druhé osoby), břicho (kromě pupku a pasu). Jestli jste velmi hubení, použijte pro injekci jen stehno nebo vnější plochu ramene.

Střídejte pokaždé místo injekce.

Očistěte a dezinfikujte kůži, kde bude injekce aplikována. Vyčkejte, až plocha uschne. Odstraňte kryt jehly. Stisknutím jednou rukou vytvořte řasu volné kůže. Druhou rukou vezměte stříkačku, jako by byla pero. Vpíchněte jehlu do stisknuté kůže pod úhlem od 45° až 90°. Aplikujte roztok tlačení pístu jemně dolů. Vytáhněte jehlu z kůže. V případě nutnosti přitlačte na několik sekund místo vpichu malým obvazem nebo gázou. Místo vpichu nemasírujte. Jestli místo vpichu krvácí, přelepte jej náplastí.

Injekční lahvička a injekční materiál pro jedno použití musí být znehodnoceny. Stříkačku a jehlu odložte opatrně do uzavřené nádoby. U injekčních lahviček obsahujících více dávek se ujistěte, že jste vrátili injekční lahvičku zpět do chladničky.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE - INFORMACE PRO UŽIVATELE

Viraferon 10 milionů IU/ml injekční roztok Interferonum alfa-2b

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Viraferon a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Viraferon užívat
3. Jak se Viraferon užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Viraferon uchovávat
6. Další informace

1. CO JE VIRAFERON A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Viraferon (interferon alfa-2b) modifikuje reakci imunitního systému a napomáhá ke zvýšení obranyschopnosti před infekcemi a jinými závažnými onemocněními. Viraferon se užívá u dospělých pacientů k léčbě chronické hepatitidy B nebo C, které jsou virovou infekcí jater.

Viraferon se užívá v kombinaci s ribavirinem u dětí a mladistvých ve věku 3 let a starších s dříve neléčenou chronickou hepatitis C.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE VIRAFERON UŽÍVAT

Neužívejte Viraferon

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na interferon nebo na kteroukoli další složku přípravku Viraferon.
- máte-li závažné srdeční onemocnění.
- máte-li závažnou poruchu ledvin nebo jater.
- máte-li pokročilou nekontrolovatelnou (dekompenzovanou) chorobu jater.
- máte-li hepatitidu a užívali jste nedávno léky potlačující imunitní systém (s výjimkou krátkodobého podávání léků typu kortisonu).
- pokud jste měl(a) v minulosti záchvaty (křeče).
- pokud jste měl(a) v minulosti autoimunitní chorobu nebo Vám byl transplantován orgán a užíváte léky potlačující imunitní systém (váš imunitní systém Vám pomáhá chránit se před infekcí).
- máte-li onemocnění štítné žlázy, které nelze dobře kontrolovat.

Děti a mladiství:

- máte-li závažné nervové nebo psychické problémy, jako je těžká deprese nebo sebevražedné myšlenky.

Zvláštní opatření při použití přípravku Viraferon je zapotřebí

- jestliže jste těhotná nebo plánujete těhotenství (viz Těhotenství).
- jestliže jste měl(a) v minulosti závažnou poruchu nervovou nebo duševní. Použití interferonu alfa-2b u dětí a dospívajících s výskytem závažných psychiatrických onemocnění v přítomnosti či minulosti je kontraindikováno (viz "Neužívejte Viraferon").

- pokud jste někdy měli depresi nebo se u Vás projevují příznaky spojené s depresí (např. pocity smutku, sklíčenosti apod.) během léčby přípravkem Viraferon (viz bod 4).
- když trpíte lupénkou, může se toto onemocnění v průběhu užívání přípravku Viraferon zhoršit.
- jestliže užíváte přípravek Viraferon, můžete být přechodně více náchylní k infekčním onemocněním. Upozorněte okamžitě svého lékaře, jestli si myslíte, že máte infekci.
- když se u Vás objeví příznaky nachlazení nebo jiného respiračního onemocnění, jako je horečka, kašel nebo potíže s dechem, informujte svého lékaře.
- když jste zaznamenal(a) nezvyklé krvácení nebo podlitiny, vyhledejte ihned lékaře.
- když se u Vás během léčby rozvinou příznaky závažné alergické reakce (jako jsou dýchací potíže, pískoty nebo kopřivka), vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc.
- když jste také léčen na HIV, prostudujte si část **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**.
- pokud máte transplantovaný orgán, ledvinu nebo játra, léčba interferonem může zvýšit riziko jeho odmítnutí. Určitě toto diskutujte s vaším lékařem.

U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku Viraferon s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku Viraferon s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznic dutiny ústní. Měl(a) byste si důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se u Vás tato reakce objeví, důkladně si poté vypláchněte ústa.

Během jednoho roku léčby mnohé děti nerostou a nepřibývají na hmotnosti tak, jak by se očekávalo. Nicméně tento nežádoucí účinek se většinou upraví během šesti měsíců po ukončení léčby, ačkoliv několik dětí se během prvního roku po ukončení léčby nevrátilo k jejich předchozí rychlosti růstu.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy prodělal(a) infarkt či měl(a) jiné srdeční potíže; pokud jste někdy měl(a) poruchy dýchání nebo zánět plic (pneumonii), problémy se srážlivostí krve, s funkcí jater, štítné žlázy, cukrovkou nebo vysokým nebo nízkým krevním tlakem.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy byl(a) léčen(a) na stavy deprese či jiné psychiatrické poruchy; zmatenost; bezvědomí; sebevražedné myšlenky nebo pokus o sebevraždu.

Informujte určitě svého lékaře, pokud užíváte čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Viraferon zvyšuje účinek látek, které tlumí Váš nervový systém a způsobují ospalost. Proto konzultujte se svým lékařem nebo lékárníkem užívání alkoholických nápojů, léků na spaní, léků s uklidňujícím účinkem (sedativ) nebo velmi silných léků proti bolesti.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte theofylin nebo aminofylin na astma a o všech dalších lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, protože dávkování některých léků asi bude muset být upraveno, když užíváte přípravek Viraferon.

Pacienti, kteří také mají HIV infekci: Acidóza z nahromadění kyseliny mléčné a zhoršení jaterních funkcí jsou vedlejší účinky spojené s vysoce aktivní anti-retrovirovou terapií (HAART) při léčbě HIV. Jestliže dostáváte HAART, přidání přípravku Viraferon s ribavirinem může zvýšit riziko acidózy z nahromadění kyseliny mléčné a selhání jater. Váš lékař bude sledovat známky a příznaky těchto stavů (Prosím, určité si přečtěte též příbalovou informaci ribavirinu). Navíc by mohlo být u pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku Viraferon s ribavirinem a zidovudinem zvýšeno riziko rozvoje anémie (nízký počet červených krvinek).

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Používání přípravku Viraferon s jídlem a pitím

Váš lékař může žádat, abyste pil(a) více tekutin a tak pomohl(a) zabránit vzniku nízkého krevního tlaku.

Těhotenství a kojení

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék. Ve studiích na březích zvířat způsobily interferony v některých případech potrat. Jeho účinky na průběh těhotenství u člověka nejsou dosud známy.

Máte-li předepsán přípravek Viraferon v kombinaci s ribavirinem může být ribavirin velmi škodlivý pro nenarozené dítě, a proto musí být pacienti i pacientky při pohlavních aktivitách zvláště opatrní, může-li dojít k otěhotnění:

- jste-li **dívka** nebo **žena** v plodném věku, musíte mít negativní těhotenský test před léčbou, každý měsíc během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení. Vy i Váš partner musíte každý používat účinnou antikoncepci během užívání ribavirinu a 4 měsíce po ukončení léčby. O tom je možné se poradit s lékařem.
- jste-li **muž**, který užívá ribavirin, vystříhejte se pohlavního styku s těhotnou ženou, pokud nepoužijete kondom. Tím se sníží možnost zanechání ribavirinu v těle ženy. Není-li Vaše partnerka v současnosti těhotná, ale je v plodném věku, musí projít těhotenským testem každý měsíc během léčby a po dobu 7 měsíců po jejím ukončení. O tom je možné se poradit s lékařem. Jste-li mužský pacient, musíte Vy i Vaše partnerka během užívání ribavirinu a po dobu 7 měsíců po skončení léčby každý používat účinnou antikoncepci. O tom je možné se poradit s lékařem.

Není dosud známo, zda je tento přípravek vylučován do mateřského mléka. Proto nekojte dítě, pokud dostáváte Viraferon. U kombinované léčby s ribavirinem se seznámte s příslušnými informačními texty léčivých přípravků obsahujících ribavirin.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se v průběhu léčby přípravkem Viraferon cítíte unavení, ospalí nebo zmatení, neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

3. JAK SE VIRAFERON UŽÍVÁ

Váš lékař předepsal přípravek Viraferon výhradně Vám pro Vaše současné problémy; nikdy lék nepředávejte někomu dalšímu.

Váš lékař stanovil přesnou dávku přípravku Viraferon individuálně podle Vašich potřeb. Velikost dávky se bude lišit podle choroby, která se léčí.

Pokud si podáváte přípravek Viraferon sami, ujistěte se, že dávka, která Vám byla předepsána je obsažena v balení, které jste obdrželi. Dávky, které se mají podávat třikrát týdně, je nejlépe podávat každý druhý den.

Obvyklá počáteční dávka pro jednotlivá onemocnění je uvedena následně; nicméně individuální dávky mohou být různé a lékař může změnit Vaši dávku na základě Vaší specifické potřeby:

Chronická hepatitida B: 5 až 10 milionů IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Chronická hepatitida C: *Dospělí* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem nebo samotná. *Děti ve věku 3 let a starší a mladiství* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem (Prosím přečtěte si také příbalovou informaci ribavirinu).

Váš lékař může předepsat různou dávku přípravku Viraferon samotného nebo v kombinaci s jinými léky (např. ribavirinem). Jestliže je Vám předepsán přípravek Viraferon v kombinaci s jinými léky, prosím přečtěte si též příbalovou informaci léku užívaného v kombinaci. Váš lékař stanoví dávkovací

režim podle Vašich potřeb. Jestliže máte dojem, že účinek přípravku Viraferon je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Subkutánní podání:

Viraferon je určen pro subkutánní podání. To znamená, že se aplikuje pomocí krátké injekční jehly do tukové tkáně bezprostředně pod kůži. Pokud si injekci aplikujete sami, dostane se Vám k přípravě a aplikaci injekce potřebných instrukcí. Podrobné pokyny pro subkutánní podání léku jsou v této příbalové informaci (viz část JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU VIRAFERON na konci příbalové informace).

V každém určeném dni se podává jedna dávka přípravku Viraferon. Viraferon je podáván třikrát týdně, každý druhý den, např. v pondělí, středu a pátek. Interferony mohou způsobit neobvyklou únavu; pokud si injekci aplikujete sami nebo ji dáváte dítěti, aplikujte ji před spaním.

Vždy užívejte Viraferon přesně podle pokynů svého lékaře. Nepřekračujte doporučenou dávku a užívejte přípravek Viraferon tak dlouho, jak máte předepsáno.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Viraferon, než jste měl(a)

Je nutno co nejdříve kontaktovat lékaře nebo jiného zdravotníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Viraferon

Pokud si přípravek Viraferon aplikujete sami nebo pokud poskytujete péči dítěti, které užívá Viraferon v kombinaci s ribavirinem, podejte doporučenou dávku ihned, jak si vzpomenete, a pak pokračujte normálně v léčbě. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jestliže máte předepsanou dávku každý den a vy náhodou opominete celou denní dávku, pokračujte v léčbě obvyklou dávkou příští den. V případě potřeby kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Viraferon nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. I když ne všechny nežádoucí účinky se musejí projevit, pokud k tomu přece jen dojde, je třeba o nich informovat lékaře.

U některých lidí se vyskytly deprese při užívání samotného přípravku Viraferon nebo při kombinované léčbě s ribavirinem, a v některých případech měli lidé sebevražedné myšlenky nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým). Někteří pacienti dokonce spáchali sebevraždu. Určitě vyhledejte pohotovostní službu, pokud si všimnete, že se u Vás objevuje deprese nebo máte sebevražedné myšlenky nebo se změní Vaše chování. Můžete zvážit, zda nechcete požádat některého člena rodiny nebo blízkého přítele, aby Vám pomohl zůstat ostražitý ke známkám deprese nebo změnám ve Vašem chování.

Užití u dětí: Obzvláště děti mají sklon ke vzniku deprese, pokud jsou léčeny přípravkem Viraferon a ribavirinem. Okamžitě kontaktujte lékaře nebo vyhledejte lékařskou pohotovostní službu, jestliže se u nich objeví příznaky neobvyklého chování, pocit deprese nebo pocit, že chtějí ublížit sobě nebo ostatním.

Jestliže se objeví jakýkoli z následujících nežádoucích účinků, přerušte léčbu přípravkem Viraferon a ihned informujte svého lékaře nebo jděte do nejbližší nemocnice na oddělení lékařské pohotovosti:

- otoky rukou, nohou, kotníků, obličeje, rtů, úst nebo hrdla, které mohou působit potíže při polykání nebo dýchání; kopřivkové pupeny; mdloby.

Tyto nežádoucí účinky jsou velmi závažné. Jestliže je máte, mohli jste mít závažnou alergickou reakci na přípravek Viraferon. Můžete potřebovat okamžitou lékařskou péči nebo hospitalizaci. Tyto velmi závažné nežádoucí účinky jsou velmi vzácné.

Kontaktujte ihned svého lékaře vždy, když zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- bolest na hrudi nebo těžký a přetrvávající kašel; nepravidelný nebo rychlý srdeční tep; zkrácený dech; zmatenost; potíže s udržení se v bdělosti; pocit necitlivosti nebo mravenčení nebo bolesti rukou a nohou; záchvaty (křeče); poruchy spánku, myšlení nebo soustředění; změna psychického stavu; sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu, změněné chování nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým), halucinace; závažnější bolesti žaludku; černá nebo dehtová stolice; krev ve stolici nebo v moči, těžší krvácení z nosu; vosková bledost, vysoká hladina cukru v krvi, horečka nebo zimnice, která začne po několika týdnech léčby, bolest v dolní části zad nebo boku, bolestivé nebo obtížné močení, problémy s očima nebo zrakem nebo sluchem, ztráta sluchu, závažné nebo bolestivé zarudnutí kůže nebo sliznice, bolest kůže nebo sliznice.

Tyto účinky mohou signalizovat závažné nežádoucí účinky, které vyžadují okamžitou lékařskou péči. Lékař vyšetří vzorek Vaší krve, aby se ujistil, že počet bílých krvinek (buňky, které zabraňují infekci) a červených krvinek (buněk, které přenášejí železo a kyslík), krevních destiček (buněk pro srážlivost krve) a ostatní laboratorní hodnoty jsou v přijatelných mezích.

Na začátku léčby přípravkem Viraferon se mohou u Vás objevit chřipkové (flu-like) příznaky s horečkou, únavou, bolestmi hlavy, bolestmi svalů, bolestmi kloubů a zimnicí/ztuhlostí. Jestli se u Vás objeví tyto příznaky, může Vám lékař doporučit užívat paracetamol.

Další nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout:

Velmi často hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 10 pacientů):

bolest, otok nebo zarudnutí nebo poškození kůže v místě vpichu injekce, ztráta vlasů, závrať, změny chuti k jídlu, bolesti žaludku nebo břicha, průjem, nevolnost (pocit na zvracení), virová infekce, deprese, emoční labilita, nespavost, pocit úzkosti, bolest v krku a bolestivé polykání, únava, zimnice/třesavka, horečka, reakce podobná chřipce, pocit celkových potíží, bolesti hlavy, úbytek hmotnosti, zvracení, podrážděnost, slabost, změny nálady, kašel (někdy těžký), zkrácený dech, svědění, suchá kůže, vyrážka, náhlá a závažná bolest svalů, bolest kloubů, muskuloskeletální bolest, změny laboratorních krevních hodnot včetně poklesu počtu bílých krvinek. Některé děti měly zpomalený rychlost růstu (výška a hmotnost).

Často hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 100 pacientů, ale méně než 1 z každých 10 pacientů):

žízeň, dehydratace, vysoký krevní tlak, migrény, zduřelé žlázy, zrudnutí, menstruační problémy, snížený zájem o sex, poševní problémy, bolest prsů, bolest varlete, problémy se štítnou žlázou, zarudlé dásně, sucho v ústech, zarudlá nebo bolestivá ústa nebo jazyk, bolest zubů nebo potíže se zuby, opary (horečnaté puchýře), změna chuti, žaludeční nevolnost, dyspepsie (pálení žáhy), zácpa, zvětšení jater (jaterní problémy, někdy závažné), řídká stolice, noční pomočování u dětí, zánět vedlejších nosních dutin, zánět průdušek, bolest očí, problém se slznými kanálky, zánět oční spojivky (zarudlé oči), neklid, ospalost, náměsíčnost, problémy s chováním, nervozita, ucpaný nos nebo výtok z nosu, kýchání, zrychlené dýchání, bledá nebo začervenalá kůže, podlitina, prsty rukou a nohou velmi citlivé na chlad, problémy s kůží nebo nehty, lupénka (nová nebo zhoršená), zvýšené pocení, zvýšená potřeba močení, jemný třes, pokles citlivosti na dotek, artritida.

Vzácně hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 10 000 pacientů, ale méně než 1 z každého 1 000 pacientů):
pneumonie

Velmi vzácně hlášené nežádoucí účinky (méně než 1 z každého 10 000 pacientů):

nízký krevní tlak, otok obličej, cukrovka, křeče nohou, bolest v zádech, ledvinové problémy, poškození nervů, krvácivé dásně, aplastická anémie. Byla hlášena čistá aplazie červené krevní řady, což je stav, kdy tělo zastavilo nebo snížilo tvorbu červených krvinek. To vyvolává závažnou anémii (chudokrevnost), mezi jejíž příznaky by patřila neobvyklá únava a ztráta energie.

Velmi vzácně byla hlášena sarkoidóza (nemoc charakterizovaná trvale zvýšenou teplotou, ztrátou hmotnosti, bolestí a otokem kloubů, poškozením kůže a otokem žláz). Velmi vzácně se vyskytla ztráta vědomí, většinou u starších pacientů léčených vysokými dávkami. Byly hlášeny případy mrtvice

(příhody mozkových cév). Kontaktujte ihned svého lékaře, když zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků.

Byly hlášeny periodontální (postihující dásně) a zubní poruchy, změněný mentální stav, ztráta vědomí, akutní reakce přecitlivělosti včetně urtikarie (kopřivky), angioedému (otok rukou, nohou, kotníků, tváře, rtů, úst nebo hrdla, který může vést k obtížím s polykáním nebo dýcháním), zúžení průdušek a anafylaxe (těžká celková alergická reakce), jejich frekvence však není známa.

U přípravku Viraferon byl navíc hlášen výskyt Vogtova-Koyanagiho-Haradova syndromu (autoimunitní zánětlivé onemocnění postihující oči, kůži a membrány v uších, mozek a míchu).

U některých pacientů se mohou vyskytnout i jiné nežádoucí účinky. Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK VIRAFERON UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Při krátkodobé přepravě může být roztok vyjmut z chladničky a uchováván při teplotě do 25°C po dobu sedmi dní před použitím. Během této sedmidenní doby může být kdykoliv vrácen do chladničky. Pokud se přípravek nespotřebuje během tohoto sedmidenního období, musí být znehodnocen.

Viraferon nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu.

Nepoužívejte Viraferon, pokud si všimnete změn ve vzhledu přípravku Viraferon.

Všechny nepoužité přípravky musí být po odebrání dávky zlikvidovány.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Viraferon obsahuje

- Léčivou látkou je rekombinantní interferon alfa-2b, 10 milionů IU v injekční lahvičce obsahující jednu dávku.
- Pomocné látky jsou bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakresol, polysorbát 80 a voda na injekci.

Jak Viraferon vypadá a co obsahuje toto balení

Viraferon je ve formě injekčního roztoku.

Skleněná injekční lahvička obsahuje čiré a bezbarvé rozpouštědlo s 1 injekční stříkačkou, 1 injekční jehlou a 1 čistícím tamponem. Velikost balení 1, 6 nebo 12. Injekční lahvička je také k dispozici samostatně.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci :

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

Výrobce:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμπος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Aqualva dos Açores 16
P-2735-557 Aqualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU VIRAFERON

Následující pokyny vysvětlují, jak si samostatně aplikovat injekci přípravku Viraferon. Přečtěte si je laskavě co nejpozorněji a řiďte se jimi krok za krokem. Váš lékař či lékařka nebo jejich asistentka Vám poskytnou instrukce, jak aplikaci provádět. Nepokoušejte se o aplikaci injekce dříve, než si budete zcela jisti, že rozumíte celé proceduře a všem požadavkům na aplikaci injekce.

Příprava

Nejprve ze všeho si shromážděte a připravte vše potřebné:

- injekční lahvičku přípravku Viraferon injekčního roztoku;
- injekční stříkačku o objemu 2 ml;
- injekční jehlu pro subkutánní aplikaci (např. 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 coulu]);
- čistící tampon.

Pečlivě si umyjte ruce.

Odměření odpovídající dávky přípravku Viraferon

Odstraňte kryt injekční lahvičky. Pokud je to injekční lahvička obsahující více dávek, budete muset odstranit kryt injekční lahvičky pouze při přípravě první dávky. Čisticím tamponem očistěte gumovou zátku injekční lahvičky obsahující Viraferon, injekční roztok.

Vyjměte z ochranného obalu stříkačku. Nedotýkejte se přitom její špičky. Uchopte jehlu a nasad'te ji pevně na špičku stříkačky.

Odstraňte kryt jehly, aniž byste se dotkli vlastní jehly a tahem pístu nasajte do stříkačky množství vzduchu odpovídající dávce, kterou vám váš lékař předepsal.

Držte injekční lahvičku kolmo, aniž byste se rukou dotkli očištěného horního povrchu.

Zanořte jehlu do injekční lahvičky obsahující roztok přípravku Viraferon a vyprázdněte vzduch do ní.

Otočte injekční lahvičku a stříkačku dnem vzhůru v jedné ruce. Ujistěte se, že špička jehly je v roztoku přípravku Viraferon. Vaše druhá ruka bude volná pro posun pístu. Pomalu táhněte pístem a nasajte do stříkačky přesnou dávku, předepsanou lékařem.

Vyjměte jehlu z injekční lahvičky a zkontrolujte, zda nejsou ve stříkačce vzduchové bubliny. Pokud vidíte ve stříkačce bubliny, zatáhněte pístem pomalu zpět; jemně klepejte na stříkačku s jehlou směrem nahoru, dokud bubliny nezmizí. Táhněte pístem pomalu zpět ke správné dávce. Znovu nasad'te kryt jehly a položte stříkačku s jehlou na rovné místo.

Vždy se ujistěte, že před vlastní aplikací má roztok teplotu do 25°C. Pokud je roztok studený, zahřejte stříkačku v dlaních. Před podáním roztok vizuálně zkontrolujte: má být čirý a bezbarvý. Pokud je zbarven nebo obsahuje cizí částice, nepoužívejte jej. Nyní jste připraveni k aplikaci injekce.

Aplikace roztoku

Vyberte místo vpichu. Nejlepší místa pro injekci jsou tkáně s vrstvou tuku mezi kůží a svalet: stehno, vnější plocha na povrchu ramene (při použití tohoto místa můžete potřebovat asistenci druhé osoby), břicho (kromě pupku a pasu). Jestli jste velmi hubení, použijte pro injekci jen stehno nebo vnější plochu ramene.

Střídejte pokaždé místo injekce.

Očistěte a dezinfikujte kůži, kde bude injekce aplikována. Vyčkejte, až plocha uschne. Odstraňte kryt jehly. Stisknutím jednou rukou vytvořte řasu volné kůže. Druhou rukou vezměte stříkačku, jako by byla pero. Vpíchněte jehlu do stisknuté kůže pod úhlem od 45° až 90°. Aplikujte roztok tlačení pístu jemně dolů. Vytáhněte jehlu z kůže. V případě nutnosti přitlačte na několik sekund místo vpichu malým obvazem nebo gázou. Místo vpichu nemasírujte. Jestli místo vpichu krvácí, přelepte jej náplastí.

Injekční lahvička a injekční materiál pro jedno použití musí být znehodnoceny. Stříkačku a jehlu odložte opatrně do uzavřené nádoby. U injekčních lahviček obsahujících více dávek se ujistěte, že jste vrátili injekční lahvičku zpět do chladničky.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE - INFORMACE PRO UŽIVATELE

Viraferon 18 milionů IU/3 ml injekční roztok Interferonum alfa-2b

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Viraferon a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Viraferon užívat
3. Jak se Viraferon užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Viraferon uchovávat
6. Další informace

1. CO JE VIRAFERON A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Viraferon (interferon alfa-2b) modifikuje reakci imunitního systému a napomáhá ke zvýšení obranyschopnosti před infekcemi a jinými závažnými onemocněními. Viraferon se užívá u dospělých pacientů k léčbě chronické hepatitidy B nebo C, které jsou virovou infekcí jater.

Viraferon se užívá v kombinaci s ribavirinem u dětí a mladistvých ve věku 3 let a starších s dříve neléčenou chronickou hepatitis C.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE VIRAFERON UŽÍVAT

Neužívejte Viraferon

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na interferon nebo na kteroukoli další složku přípravku Viraferon.
- máte-li závažné srdeční onemocnění.
- máte-li závažnou poruchu ledvin nebo jater.
- máte-li pokročilou nekontrolovatelnou (dekompenzovanou) chorobu jater.
- máte-li hepatitidu a užívali jste nedávno léky potlačující imunitní systém (s výjimkou krátkodobého podávání léků typu kortisonu).
- pokud jste měl(a) v minulosti záchvaty (křeče).
- pokud jste měl(a) v minulosti autoimunitní chorobu nebo Vám byl transplantován orgán a užíváte léky potlačující imunitní systém (váš imunitní systém Vám pomáhá chránit se před infekcí).
- máte-li onemocnění štítné žlázy, které nelze dobře kontrolovat.

Děti a mladiství:

- máte-li závažné nervové nebo psychické problémy, jako je těžká deprese nebo sebevražedné myšlenky.

Zvláštní opatření při použití přípravku Viraferon je zapotřebí

- jestliže jste těhotná nebo plánujete těhotenství (viz Těhotenství).
- jestliže jste měl(a) v minulosti závažnou poruchu nervovou nebo duševní. Použití interferonu alfa-2b u dětí a dospívajících s výskytem závažných psychiatrických onemocnění v přítomnosti či minulosti je kontraindikováno (viz "Neužívejte Viraferon").

- pokud jste někdy měli depresi nebo se u Vás projevují příznaky spojené s depresí (např. pocity smutku, sklíčenosti apod.) během léčby přípravkem Viraferon (viz bod 4).
- když trpíte lupénkou, může se toto onemocnění v průběhu užívání přípravku Viraferon zhoršit.
- jestliže užíváte přípravek Viraferon, můžete být přechodně více náchylní k infekčním onemocněním. Upozorněte okamžitě svého lékaře, jestli si myslíte, že máte infekci.
- když se u Vás objeví příznaky nachlazení nebo jiného respiračního onemocnění, jako je horečka, kašel nebo potíže s dechem, informujte svého lékaře.
- když jste zaznamenal(a) nezvyklé krvácení nebo podlitiny, vyhledejte ihned lékaře.
- když se u Vás během léčby rozvinou příznaky závažné alergické reakce (jako jsou dýchací potíže, pískoty nebo kopřivka), vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc.
- když jste také léčen(a) na HIV, prostudujte si část **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**.
- pokud máte transplantovaný orgán, ledvinu nebo játra, léčba interferonem může zvýšit riziko jeho odmítnutí. Určitě toto diskutujte s vaším lékařem.

U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku Viraferon s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku Viraferon s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznic dutiny ústní. Měl(a) byste si důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se u Vás tato reakce objeví, důkladně si poté vypláchněte ústa.

Během jednoho roku léčby mnohé děti nerostou a nepřibývají na hmotnosti tak, jak by se očekávalo. Nicméně tento nežádoucí účinek se většinou upraví během šesti měsíců po ukončení léčby, ačkoliv několik dětí se během prvního roku po ukončení léčby nevrátilo k jejich předchozí rychlosti růstu.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy prodělal(a) infarkt či měl(a) jiné srdeční potíže; pokud jste někdy měl(a) poruchy dýchání nebo zánět plic (pneumonii), problémy se srážlivostí krve, s funkcí jater, štítné žlázy, cukrovkou nebo vysokým nebo nízkým krevním tlakem.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy byl(a) léčen(a) na stavy deprese či jiné psychiatrické poruchy; zmatenost; bezvědomí; sebevražedné myšlenky nebo pokus o sebevraždu.

Informujte určitě svého lékaře, pokud užíváte čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Viraferon zvyšuje účinek látek, které tlumí Váš nervový systém a způsobují ospalost. Proto konzultujte se svým lékařem nebo lékárníkem užívání alkoholických nápojů, léků na spaní, léků s uklidňujícím účinkem (sedativ) nebo velmi silných léků proti bolesti.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte theofylin nebo aminofylin na astma a o všech dalších lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, protože dávkování některých léků asi bude muset být upraveno, když užíváte přípravek Viraferon.

Pacienti, kteří také mají HIV infekci: Acidóza z nahromadění kyseliny mléčné a zhoršení jaterních funkcí jsou vedlejší účinky spojené s vysoce aktivní anti-retrovirovou terapií (HAART) při léčbě HIV. Jestliže dostáváte HAART, přidání přípravku Viraferon s ribavirinem může zvýšit riziko acidózy z nahromadění kyseliny mléčné a selhání jater. Váš lékař bude sledovat známky a příznaky těchto stavů (Prosím, určité si přečtěte též příbalovou informaci ribavirinu). Navíc by mohlo být u pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku Viraferon s ribavirinem a zidovudinem zvýšeno riziko rozvoje anémie (nízký počet červených krvinek).

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Používání přípravku Viraferon s jídlem a pitím

Váš lékař může žádat, abyste pil(a) více tekutin a tak pomohl(a) zabránit vzniku nízkého krevního tlaku.

Těhotenství a kojení

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék. Ve studiích na březích zvířat způsobily interferony v některých případech potrat. Jeho účinky na průběh těhotenství u člověka nejsou dosud známy.

Máte-li předepsán přípravek Viraferon v kombinaci s ribavirinem může být ribavirin velmi škodlivý pro nenarozené dítě, a proto musí být pacienti i pacientky při pohlavních aktivitách zvláště opatrní, může-li dojít k otěhotnění:

- jste-li **dívka** nebo **žena** v plodném věku, musíte mít negativní těhotenský test před léčbou, každý měsíc během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení. Vy i Váš partner musíte každý používat účinnou antikoncepci během užívání ribavirinu a 4 měsíce po ukončení léčby. O tom je možné se poradit s lékařem.
- jste-li **muž**, který užívá ribavirin, vystříhejte se pohlavního styku s těhotnou ženou, pokud nepoužijete kondom. Tím se sníží možnost zanechání ribavirinu v těle ženy. Není-li Vaše partnerka v současnosti těhotná, ale je v plodném věku, musí projít těhotenským testem každý měsíc během léčby a po dobu 7 měsíců po jejím ukončení. O tom je možné se poradit s lékařem. Jste-li mužský pacient, musíte Vy i Vaše partnerka během užívání ribavirinu a po dobu 7 měsíců po skončení léčby každý používat účinnou antikoncepci. O tom je možné se poradit s lékařem.

Není dosud známo, zda je tento přípravek vylučován do mateřského mléka. Proto nekojte dítě, pokud dostáváte Viraferon. U kombinované léčby s ribavirinem se seznámte s příslušnými informačními texty léčivých přípravků obsahujících ribavirin.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se v průběhu léčby přípravkem Viraferon cítíte unavení, ospalí nebo zmatení, neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

3. JAK SE VIRAFERON UŽÍVÁ

Váš lékař předepsal přípravek Viraferon výhradně Vám pro Vaše současné problémy; nikdy lék nepředávejte někomu dalšímu.

Váš lékař stanovil přesnou dávku přípravku Viraferon individuálně podle Vašich potřeb. Velikost dávky se bude lišit podle choroby, která se léčí.

Pokud si podáváte přípravek Viraferon sami, ujistěte se, že dávka, která Vám byla předepsána, je obsažena v balení, které jste obdrželi. Dávky, které se mají podávat třikrát týdně, je nejlépe podávat každý druhý den.

Obvyklá počáteční dávka pro jednotlivá onemocnění je uvedena následně; nicméně individuální dávky mohou být různé a lékař může změnit Vaši dávku na základě Vaší specifické potřeby:

Chronická hepatitida B: 5 až 10 milionů IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Chronická hepatitida C: *Dospělí* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem nebo samotná. *Děti ve věku 3 let a starší a mladiství* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem (Prosím přečtěte si také příbalovou informaci ribavirinu).

Váš lékař může předepsat různou dávku přípravku Viraferon samotného nebo v kombinaci s jinými léky (např. ribavirinem). Jestliže je Vám předepsán přípravek Viraferon v kombinaci s jinými léky, prosím přečtěte si též příbalovou informaci léku užívaného v kombinaci. Váš lékař stanoví dávkovací

režim podle Vašich potřeb. Jestliže máte dojem, že účinek přípravku Viraferon je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Subkutánní podání:

Viraferon je určen pro subkutánní podání. To znamená, že se aplikuje pomocí krátké injekční jehly do tukové tkáně bezprostředně pod kůži. Pokud si injekci aplikujete sami, dostane se Vám k přípravě a aplikaci injekce potřebných instrukcí. Podrobné pokyny pro subkutánní podání léku jsou v této příbalové informaci (viz část JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU VIRAFERON na konci příbalové informace).

V každém určeném dni se podává jedna dávka přípravku Viraferon. Viraferon je podáván třikrát týdně, každý druhý den, např. v pondělí, středu a pátek. Interferony mohou způsobit neobvyklou únavu; pokud si injekci aplikujete sami nebo ji dáváte dítěti, aplikujte ji před spaním.

Vždy užívejte Viraferon přesně podle pokynů svého lékaře. Nepřekračujte doporučenou dávku a užívejte přípravek Viraferon tak dlouho, jak máte předepsáno.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Viraferon, než jste měl(a)

Je nutno co nejdříve kontaktovat lékaře nebo jiného zdravotníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Viraferon

Pokud si přípravek Viraferon aplikujete sami nebo pokud poskytujete péči dítěti, které užívá Viraferon v kombinaci s ribavirinem, podejte doporučenou dávku ihned, jak si vzpomenete, a pak pokračujte normálně v léčbě. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jestliže máte předepsanou dávku každý den a vy náhodou opominete celou denní dávku, pokračujte v léčbě obvyklou dávkou příští den. V případě potřeby kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Viraferon nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. I když ne všechny nežádoucí účinky se musejí projevit, pokud k tomu přece jen dojde, je třeba o nich informovat lékaře.

U některých lidí se vyskytly deprese při užívání samotného přípravku Viraferon nebo při kombinované léčbě s ribavirinem, a v některých případech měli lidé sebevražedné myšlenky nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým). Někteří pacienti dokonce spáchali sebevraždu. Určitě vyhledejte pohotovostní službu, pokud si všimnete, že se u Vás objevuje deprese nebo máte sebevražedné myšlenky nebo se změní Vaše chování. Můžete zvážit, zda nechcete požádat některého člena rodiny nebo blízkého přítele, aby Vám pomohl zůstat ostražitý ke známkám deprese nebo změnám ve Vašem chování.

Užití u dětí: Obzvláště děti mají sklon ke vzniku deprese, pokud jsou léčeny přípravkem Viraferon a ribavirinem. Okamžitě kontaktujte lékaře nebo vyhledejte lékařskou pohotovostní službu, jestliže se u nich objeví příznaky neobvyklého chování, pocit deprese nebo pocit, že chtějí ublížit sobě nebo ostatním.

Jestliže se objeví jakýkoli z následujících nežádoucích účinků, přerušte léčbu přípravkem Viraferon a ihned informujte svého lékaře nebo jděte do nejbližší nemocnice na oddělení lékařské pohotovosti:

- otoky rukou, nohou, kotníků, obličeje, rtů, úst nebo hrdla, které mohou působit potíže při polykání nebo dýchání; kopřivkové pupeny; mdloby.

Tyto nežádoucí účinky jsou velmi závažné. Jestliže je máte, mohli jste mít závažnou alergickou reakci na přípravek Viraferon. Můžete potřebovat okamžitou lékařskou péči nebo hospitalizaci. Tyto velmi závažné nežádoucí účinky jsou velmi vzácné.

Kontaktujte ihned svého lékaře vždy, když zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- bolest na hrudi nebo těžký a přetrvávající kašel; nepravidelný nebo rychlý srdeční tep; zkrácený dech; zmatenost; potíže s udržení se v bdělosti; pocit necitlivosti nebo mravenčení nebo bolesti rukou a nohou; záchvaty (křeče); poruchy spánku, myšlení nebo soustředění; změna psychického stavu; sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu, změněné chování nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým), halucinace; závažnější bolesti žaludku; černá nebo dehtová stolice; krev ve stolici nebo v moči, těžší krvácení z nosu; vosková bledost, vysoká hladina cukru v krvi, horečka nebo zimnice, která začne po několika týdnech léčby, bolest v dolní části zad nebo boku, bolestivé nebo obtížné močení, problémy s očima nebo zrakem nebo sluchem, ztráta sluchu, závažné nebo bolestivé zarudnutí kůže nebo sliznice, bolest kůže nebo sliznice.

Tyto účinky mohou signalizovat závažné nežádoucí účinky, které vyžadují okamžitou lékařskou péči. Lékař vyšetří vzorek Vaší krve, aby se ujistil, že počet bílých krvinek (buňky, které zabraňují infekci) a červených krvinek (buněk, které přenášejí železo a kyslík), krevních destiček (buněk pro srážlivost krve) a ostatní laboratorní hodnoty jsou v přijatelných mezích.

Na začátku léčby přípravkem Viraferon se mohou u Vás objevit chřipkové (flu-like) příznaky s horečkou, únavou, bolestmi hlavy, bolestmi svalů, bolestmi kloubů a zimnicí/ztuhlostí. Jestli se u Vás objeví tyto příznaky, může Vám lékař doporučit užívat paracetamol.

Další nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout:

Velmi často hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 10 pacientů):

bolest, otok nebo zarudnutí nebo poškození kůže v místě vpichu injekce, ztráta vlasů, závrať, změny chuti k jídlu, bolesti žaludku nebo břicha, průjem, nevolnost (pocit na zvracení), virová infekce, deprese, emoční labilita, nespavost, pocit úzkosti, bolest v krku a bolestivé polykání, únava, zimnice/třesavka, horečka, reakce podobná chřipce, pocit celkových potíží, bolesti hlavy, úbytek hmotnosti, zvracení, podrážděnost, slabost, změny nálady, kašel (někdy těžký), zkrácený dech, svědění, suchá kůže, vyrážka, náhlá a závažná bolest svalů, bolest kloubů, muskuloskeletální bolest, změny laboratorních krevních hodnot včetně poklesu počtu bílých krvinek. Některé děti měly zpomalený rychlost růstu (výška a hmotnost).

Často hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 100 pacientů, ale méně než 1 z každých 10 pacientů):

žízeň, dehydratace, vysoký krevní tlak, migrény, zduřelé žlázy, zrudnutí, menstruační problémy, snížený zájem o sex, poševní problémy, bolest prsů, bolest varlete, problémy se štítnou žlázou, zarudlé dásně, sucho v ústech, zarudlá nebo bolestivá ústa nebo jazyk, bolest zubů nebo potíže se zuby, opary (horečnaté puchýře), změna chuti, žaludeční nevolnost, dyspepsie (pálení žáhy), zácpa, zvětšení jater (jaterní problémy, někdy závažné), řídká stolice, noční pomočování u dětí, zánět vedlejších nosních dutin, zánět průdušek, bolest očí, problém se slznými kanálky, zánět oční spojivky (zarudlé oči), neklid, ospalost, náměsíčnost, problémy s chováním, nervozita, ucpaný nos nebo výtok z nosu, kýchání, zrychlené dýchání, bledá nebo začervenalá kůže, podlitina, prsty rukou a nohou velmi citlivé na chlad, problémy s kůží nebo nehty, lupénka (nová nebo zhoršená), zvýšené pocení, zvýšená potřeba močení, jemný třes, pokles citlivosti na dotek, artritida.

Vzácně hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 10 000 pacientů, ale méně než 1 z každého 1 000 pacientů):
pneumonie

Velmi vzácně hlášené nežádoucí účinky (méně než 1 z každého 10 000 pacientů):

nízký krevní tlak, otok obličej, cukrovka, křeče nohou, bolest v zádech, ledvinové problémy, poškození nervů, krvácivé dásně, aplastická anémie. Byla hlášena čistá aplazie červené krevní řady, což je stav, kdy tělo zastavilo nebo snížilo tvorbu červených krvinek. To vyvolává závažnou anémii (chudokrevnost), mezi jejíž příznaky by patřila neobvyklá únava a ztráta energie.

Velmi vzácně byla hlášena sarkoidóza (nemoc charakterizovaná trvale zvýšenou teplotou, ztrátou hmotnosti, bolestí a otokem kloubů, poškozením kůže a otokem žláz). Velmi vzácně se vyskytla ztráta vědomí, většinou u starších pacientů léčených vysokými dávkami. Byly hlášeny případy mrtvice

(příhody mozkových cév). Kontaktujte ihned svého lékaře, když zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků.

Byly hlášeny periodontální (postihující dásně) a zubní poruchy, změněný mentální stav, ztráta vědomí, akutní reakce přecitlivělosti včetně urtikarie (kopřivky), angioedému (otok rukou, nohou, kotníků, tváře, rtů, úst nebo hrdla, který může vést k obtížím s polykáním nebo dýcháním), zúžení průdušek a anafylaxe (těžká celková alergická reakce), jejich frekvence však není známa.

U přípravku Viraferon byl navíc hlášen výskyt Vogtova-Koyanagiho-Haradova syndromu (autoimunitní zánětlivé onemocnění postihující oči, kůži a membrány v uších, mozek a míchu).

U některých pacientů se mohou vyskytnout i jiné nežádoucí účinky. Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK VIRAFERON UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Při krátkodobé přepravě může být roztok vyjmut z chladničky a uchováván při teplotě do 25°C po dobu sedmi dní před použitím. Během této sedmidenní doby může být kdykoliv vrácen do chladničky. Pokud se přípravek nespotřebuje během tohoto sedmidenního období, musí být znehodnocen.

Po otevření může být přípravek uchováván maximálně 28 dnů při 2°C – 8°C.

Viraferon nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu.

Nepoužívejte Viraferon, pokud si všimnete změn ve vzhledu přípravku Viraferon.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Viraferon obsahuje

- Léčivou látkou je rekombinantní interferon alfa-2b, 18 milionů IU v injekční lahvičce obsahující více dávek.
- Pomocné látky jsou bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakresol, polysorbát 80 a voda na injekci.
- Jeden ml roztoku obsahuje 6 milionů IU interferonu alfa-2b.

Jak Viraferon vypadá a co obsahuje toto balení

Viraferon je ve formě injekčního roztoku.

Skleněná injekční lahvička obsahuje čiré a bezbarvé rozpouštědlo.

Viraferon je dostupný ve čtyřech různých velikostech balení:

- Balení obsahující 1 injekční lahvičku
- Balení obsahující 1 injekční lahvičku, 6 injekčních stříkaček, 6 injekčních jehel a 12 čistících tamponů
- Balení obsahující 2 injekční lahvičky
- Balení obsahující 12 injekčních lahviček

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Přípavek již není registrován

JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU VIRAFERON

Následující pokyny vysvětlují, jak si samostatně aplikovat injekci přípravku Viraferon. Přečtěte si je laskavě co nejpozorněji a řiďte se jimi krok za krokem. Váš lékař či lékařka nebo jejich asistentka Vám poskytnou instrukce, jak aplikaci provádět. Nepokoušejte se o aplikaci injekce dříve, než si budete zcela jisti, že rozumíte celé proceduře a všem požadavkům na aplikaci injekce.

Příprava

Nejprve ze všeho si shromážděte a připravte vše potřebné:

- injekční lahvičku přípravku Viraferon injekčního roztoku;
- injekční stříkačku o objemu 1 ml;
- injekční jehlu pro subkutánní aplikaci (např. 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 coulu]);
- čistící tampon.

Pečlivě si umyjte ruce.

Odměření odpovídající dávky přípravku Viraferon

Odstraňte kryt injekční lahvičky. Pokud je to injekční lahvička obsahující více dávek, budete muset odstranit kryt injekční lahvičky pouze při přípravě první dávky. Čisticím tamponem očistěte gumovou zátku injekční lahvičky obsahující Viraferon, injekční roztok.

Vyjměte z ochranného obalu stříkačku. Nedotýkejte se přitom její špičky. Uchopte jehlu a nasad'te ji pevně na špičku stříkačky.

Odstraňte kryt jehly, aniž byste se dotkli vlastní jehly a tahem pístu nasajte do stříkačky množství vzduchu odpovídající dávce, kterou vám váš lékař předepsal.

Držte injekční lahvičku kolmo, aniž byste se rukou dotkli očištěného horního povrchu.

Zanořte jehlu do injekční lahvičky obsahující roztok přípravku Viraferon a vyprázdněte vzduch do ní.

Otočte injekční lahvičku a stříkačku dnem vzhůru v jedné ruce. Ujistěte se, že špička jehly je v roztoku přípravku Viraferon. Vaše druhá ruka bude volná pro posun pístu. Pomalu táhněte pístem a nasajte do stříkačky přesnou dávku, předepsanou lékařem.

Vyjměte jehlu z injekční lahvičky a zkontrolujte, zda nejsou ve stříkačce vzduchové bubliny. Pokud vidíte ve stříkačce bubliny, zatáhněte pístem pomalu zpět; jemně klepejte na stříkačku s jehlou směrem nahoru, dokud bubliny nezmizí. Táhněte pístem pomalu zpět ke správné dávce.

Objem k odebrání podle dávky:

Objem (ml)	Odpovídající dávka (milion IU) používaného přípravku Viraferon 18 milion IU/3 ml injekčního roztoku
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Znovu nasad'te kryt jehly a položte stříkačku s jehlou na rovné místo.

Vždy se ujistěte, že před vlastní aplikací má roztok teplotu do 25°C. Pokud je roztok studený, zahřejte stříkačku v dlaních. Před podáním roztok vizuálně zkontrolujte: má být čirý a bezbarvý. Pokud je zbarven nebo obsahuje cizí částice, nepoužívejte jej. Nyní jste připraveni k aplikaci injekce.

Aplikace roztoku

Vyberte místo vpichu. Nejlepší místa pro injekci jsou tkáně s vrstvou tuku mezi kůží a svailem: stehno, vnější plocha na povrchu ramene (při použití tohoto místa můžete potřebovat asistenci druhé osoby), břicho (kromě pupku a pasu). Jestli jste velmi hubení, použijte pro injekci jen stehno nebo vnější plochu ramene.

Střídejte pokaždé místo injekce.

Očistěte a dezinfikujte kůži, kde bude injekce aplikována. Vyčkejte, až plocha uschne. Odstraňte kryt jehly. Stisknutím jednou rukou vytvořte řasu volné kůže. Druhou rukou vezměte stříkačku, jako by byla pero. Vpíchněte jehlu do stisknuté kůže pod úhlem od 45° až 90°. Aplikujte roztok tlačení pístu jemně dolů. Vytáhněte jehlu z kůže. V případě nutnosti přitlačte na několik sekund místo vpichu malým obvazem nebo gázou. Místo vpichu nemasírujte. Jestli místo vpichu krvácí, přelepte jej náplastí.

Injekční lahvička a injekční materiál pro jedno použití musí být znehodnoceny. Stříkačku a jehlu odložte opatrně do uzavřené nádoby. U injekčních lahviček obsahujících více dávek se ujistěte, že jste vrátili injekční lahvičku zpět do chladničky.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE - INFORMACE PRO UŽIVATELE

Viraferon 25 milionů IU/2,5 ml injekční roztok Interferonum alfa-2b

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

2. Co je Viraferon a k čemu se používá
3. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Viraferon užívat
4. Jak se Viraferon užívá
5. Možné nežádoucí účinky
6. Jak Viraferon uchovávat
7. Další informace

1. CO JE VIRAFERON A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Viraferon (interferon alfa-2b) modifikuje reakci imunitního systému a napomáhá ke zvýšení obranyschopnosti před infekcemi a jinými závažnými onemocněními. Viraferon se užívá u dospělých pacientů k léčbě chronické hepatitidy B nebo C, které jsou virovou infekcí jater.

Viraferon se užívá v kombinaci s ribavirinem u dětí a mladistvých ve věku 3 let a starších s dříve neléčenou chronickou hepatitis C.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE VIRAFERON UŽÍVAT

Neužívejte Viraferon

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na interferon nebo na kteroukoli další složku přípravku Viraferon.
- máte-li závažné srdeční onemocnění.
- máte-li závažnou poruchu ledvin nebo jater.
- máte-li pokročilou nekontrolovatelnou (dekompenzovanou) chorobu jater.
- máte-li hepatitidu a užívali jste nedávno léky potlačující imunitní systém (s výjimkou krátkodobého podávání léků typu kortisonu).
- pokud jste měl(a) v minulosti záchvaty (křeče).
- pokud jste měl(a) v minulosti autoimunitní chorobu nebo Vám byl transplantován orgán a užíváte léky potlačující imunitní systém (váš imunitní systém Vám pomáhá chránit se před infekcí).
- máte-li onemocnění štítné žlázy, které nelze dobře kontrolovat.

Děti a mladiství:

- máte-li závažné nervové nebo psychické problémy, jako je těžká deprese nebo sebevražedné myšlenky.

Zvláštní opatření při použití přípravku Viraferon je zapotřebí

- jestliže jste těhotná nebo plánujete těhotenství (viz Těhotenství).
- jestliže jste měl(a) v minulosti závažnou poruchu nervovou nebo duševní. Použití interferonu alfa-2b u dětí a dospívajících s výskytem závažných psychiatrických onemocnění v přítomnosti či minulosti je kontraindikováno (viz "Neužívejte Viraferon").

- pokud jste někdy měli depresi nebo se u Vás projevují příznaky spojené s depresí (např. pocity smutku, sklíčenosti apod.) během léčby přípravkem Viraferon (viz bod 4).
- když trpíte lupénkou, může se toto onemocnění v průběhu užívání přípravku Viraferon zhoršit.
- jestliže užíváte přípravek Viraferon, můžete být přechodně více náchylní k infekčním onemocněním. Upozorněte okamžitě svého lékaře, jestli si myslíte, že máte infekci.
- když se u Vás objeví příznaky nachlazení nebo jiného respiračního onemocnění, jako je horečka, kašel nebo potíže s dechem, informujte svého lékaře.
- když jste zaznamenal(a) nezvyklé krvácení nebo podlitiny, vyhledejte ihned lékaře.
- když se u Vás během léčby rozvinou příznaky závažné alergické reakce (jako jsou dýchací potíže, pískoty nebo kopřivka), vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc.
- když jste také léčen(a) na HIV, prostudujte si část **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**.
- pokud máte transplantovaný orgán, ledvinu nebo játra, léčba interferonem může zvýšit riziko jeho odmítnutí. Určitě toto diskutujte s vaším lékařem.

U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku Viraferon s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku Viraferon s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznic dutiny ústní. Měl(a) byste si důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se u Vás tato reakce objeví, důkladně si poté vypláchněte ústa.

Během jednoho roku léčby mnohé děti nerostou a nepřibývají na hmotnosti tak, jak by se očekávalo. Nicméně tento nežádoucí účinek se většinou upraví během šesti měsíců po ukončení léčby, ačkoliv několik dětí se během prvního roku po ukončení léčby nevrátilo k jejich předchozí rychlosti růstu.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy prodělal(a) infarkt či měl(a) jiné srdeční potíže; pokud jste někdy měl(a) poruchy dýchání nebo zánět plic (pneumonii), problémy se srážlivostí krve, s funkcí jater, štítné žlázy, cukrovkou nebo vysokým nebo nízkým krevním tlakem.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy byl(a) léčen(a) na stavy deprese či jiné psychiatrické poruchy; zmatenost; bezvědomí; sebevražedné myšlenky nebo pokus o sebevraždu.

Informujte určitě svého lékaře, pokud užíváte čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Viraferon zvyšuje účinek látek, které tlumí Váš nervový systém a způsobují ospalost. Proto konzultujte se svým lékařem nebo lékárníkem užívání alkoholických nápojů, léků na spaní, léků s uklidňujícím účinkem (sedativ) nebo velmi silných léků proti bolesti.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte theofylin nebo aminofylin na astma a o všech dalších lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, protože dávkování některých léků asi bude muset být upraveno, když užíváte přípravek Viraferon.

Pacienti, kteří také mají HIV infekci: Acidóza z nahromadění kyseliny mléčné a zhoršení jaterních funkcí jsou vedlejší účinky spojené s vysoce aktivní anti-retrovirovou terapií (HAART) při léčbě HIV. Jestliže dostáváte HAART, přidání přípravku Viraferon s ribavirinem může zvýšit riziko acidózy z nahromadění kyseliny mléčné a selhání jater. Váš lékař bude sledovat známky a příznaky těchto stavů (Prosím, určité si přečtěte též příbalovou informaci ribavirinu). Navíc by mohlo být u pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku Viraferon s ribavirinem a zidovudinem zvýšeno riziko rozvoje anémie (nízký počet červených krvinek).

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Používání přípravku Viraferon s jídlem a pitím

Váš lékař může žádat, abyste pil(a) více tekutin a tak pomohl(a) zabránit vzniku nízkého krevního tlaku.

Těhotenství a kojení

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék. Ve studiích na březích zvířat způsobily interferony v některých případech potrat. Jeho účinky na průběh těhotenství u člověka nejsou dosud známy.

Máte-li předepsán přípravek Viraferon v kombinaci s ribavirinem může být ribavirin velmi škodlivý pro nenarozené dítě, a proto musí být pacienti i pacientky při pohlavních aktivitách zvláště opatrní, může-li dojít k otěhotnění:

- jste-li **dívka** nebo **žena** v plodném věku, musíte mít negativní těhotenský test před léčbou, každý měsíc během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení. Vy i Váš partner musíte každý používat účinnou antikoncepci během užívání ribavirinu a 4 měsíce po ukončení léčby. O tom je možné se poradit s lékařem.
- jste-li **muž**, který užívá ribavirin, vystříhejte se pohlavního styku s těhotnou ženou, pokud nepoužijete kondom. Tím se sníží možnost zanechání ribavirinu v těle ženy. Není-li Vaše partnerka v současnosti těhotná, ale je v plodném věku, musí projít těhotenským testem každý měsíc během léčby a po dobu 7 měsíců po jejím ukončení. O tom je možné se poradit s lékařem. Jste-li mužský pacient, musíte Vy i Vaše partnerka během užívání ribavirinu a po dobu 7 měsíců po skončení léčby každý používat účinnou antikoncepci. O tom je možné se poradit s lékařem.

Není dosud známo, zda je tento přípravek vylučován do mateřského mléka. Proto nekojte dítě, pokud dostáváte Viraferon. U kombinované léčby s ribavirinem se seznámte s příslušnými informačními texty léčivých přípravků obsahujících ribavirin.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se v průběhu léčby přípravkem Viraferon cítíte unavení, ospalí nebo zmatení, neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

3. JAK SE VIRAFERON UŽÍVÁ

Váš lékař předepsal přípravek Viraferon výhradně Vám pro Vaše současné problémy; nikdy lék nepředávejte někomu dalšímu.

Váš lékař stanovil přesnou dávku přípravku Viraferon individuálně podle Vašich potřeb. Velikost dávky se bude lišit podle choroby, která se léčí.

Pokud si podáváte přípravek Viraferon sami, ujistěte se, že dávka, která Vám byla předepsána, je obsažena v balení, které jste obdrželi. Dávky, které se mají podávat třikrát týdně, je nejlépe podávat každý druhý den.

Obvyklá počáteční dávka pro jednotlivá onemocnění je uvedena následně; nicméně individuální dávky mohou být různé a lékař může změnit Vaši dávku na základě Vaší specifické potřeby:

Chronická hepatitida B: 5 až 10 milionů IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Chronická hepatitida C: *Dospělí* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem nebo samotná. *Děti ve věku 3 let a starší a mladiství* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem (Prosím přečtěte si také příbalovou informaci ribavirinu).

Váš lékař může předepsat různou dávku přípravku Viraferon samotného nebo v kombinaci s jinými léky (např. ribavirinem). Jestliže je Vám předepsán přípravek Viraferon v kombinaci s jinými léky, prosím přečtěte si též příbalovou informaci léku užívaného v kombinaci. Váš lékař stanoví dávkovací

režim podle Vašich potřeb. Jestliže máte dojem, že účinek přípravku Viraferon je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Subkutánní podání:

Viraferon je určen pro subkutánní podání. To znamená, že se aplikuje pomocí krátké injekční jehly do tukové tkáně bezprostředně pod kůži. Pokud si injekci aplikujete sami, dostane se Vám k přípravě a aplikaci injekce potřebných instrukcí. Podrobné pokyny pro subkutánní podání léku jsou v této příbalové informaci (viz část JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU VIRAFERON na konci příbalové informace).

V každém určeném dni se podává jedna dávka přípravku Viraferon. Viraferon je podáván třikrát týdně, každý druhý den, např. v pondělí, středu a pátek. Interferony mohou způsobit neobvyklou únavu; pokud si injekci aplikujete sami nebo ji dáváte dítěti, aplikujte ji před spaním.

Vždy užívejte Viraferon přesně podle pokynů svého lékaře. Nepřekračujte doporučenou dávku a užívejte přípravek Viraferon tak dlouho, jak máte předepsáno.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Viraferon, než jste měl(a)

Je nutno co nejdříve kontaktovat lékaře nebo jiného zdravotníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Viraferon

Pokud si přípravek Viraferon aplikujete sami nebo pokud poskytujete péči dítěti, které užívá Viraferon v kombinaci s ribavirinem, podejte doporučenou dávku ihned, jak si vzpomenete, a pak pokračujte normálně v léčbě. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jestliže máte předepsanou dávku každý den a vy náhodou opominete celou denní dávku, pokračujte v léčbě obvyklou dávkou příští den. V případě potřeby kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Viraferon nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. I když ne všechny nežádoucí účinky se musejí projevit, pokud k tomu přece jen dojde, je třeba o nich informovat lékaře.

U některých lidí se vyskytly deprese při užívání samotného přípravku Viraferon nebo při kombinované léčbě s ribavirinem, a v některých případech měli lidé sebevražedné myšlenky nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým). Někteří pacienti dokonce spáchali sebevraždu. Určitě vyhledejte pohotovostní službu, pokud si všimnete, že se u Vás objevuje deprese nebo máte sebevražedné myšlenky nebo se změní Vaše chování. Můžete zvážit, zda nechcete požádat některého člena rodiny nebo blízkého přítele, aby Vám pomohl zůstat ostražitý ke známkám deprese nebo změnám ve Vašem chování.

Užití u dětí: Obzvláště děti mají sklon ke vzniku deprese, pokud jsou léčeny přípravkem Viraferon a ribavirinem. Okamžitě kontaktujte lékaře nebo vyhledejte lékařskou pohotovostní službu, jestliže se u nich objeví příznaky neobvyklého chování, pocit deprese nebo pocit, že chtějí ublížit sobě nebo ostatním.

Jestliže se objeví jakýkoli z následujících nežádoucích účinků, přerušte léčbu přípravkem Viraferon a ihned informujte svého lékaře nebo jděte do nejbližší nemocnice na oddělení lékařské pohotovosti:

- otoky rukou, nohou, kotníků, obličeje, rtů, úst nebo hrdla, které mohou působit potíže při polykání nebo dýchání; kopřivkové pupeny; mdloby.

Tyto nežádoucí účinky jsou velmi závažné. Jestliže je máte, mohli jste mít závažnou alergickou reakci na přípravek Viraferon. Můžete potřebovat okamžitou lékařskou péči nebo hospitalizaci. Tyto velmi závažné nežádoucí účinky jsou velmi vzácné.

Kontaktujte ihned svého lékaře vždy, když zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- bolest na hrudi nebo těžký a přetrvávající kašel; nepravidelný nebo rychlý srdeční tep; zkrácený dech; zmatenost; potíže s udržení se v bdělosti; pocit necitlivosti nebo mravenčení nebo bolesti rukou a nohou; záchvaty (křeče); poruchy spánku, myšlení nebo soustředění; změna psychického stavu; sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu, změněné chování nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým), halucinace; závažnější bolesti žaludku; černá nebo dehtová stolice; krev ve stolici nebo v moči, těžší krvácení z nosu; vosková bledost, vysoká hladina cukru v krvi, horečka nebo zimnice, která začne po několika týdnech léčby, bolest v dolní části zad nebo boku, bolestivé nebo obtížné močení, problémy s očima nebo zrakem nebo sluchem, ztráta sluchu, závažné nebo bolestivé zarudnutí kůže nebo sliznice, bolest kůže nebo sliznice.

Tyto účinky mohou signalizovat závažné nežádoucí účinky, které vyžadují okamžitou lékařskou péči. Lékař vyšetří vzorek Vaší krve, aby se ujistil, že počet bílých krvinek (buňky, které zabraňují infekci) a červených krvinek (buněk, které přenášejí železo a kyslík), krevních destiček (buněk pro srážlivost krve) a ostatní laboratorní hodnoty jsou v přijatelných mezích.

Na začátku léčby přípravkem Viraferon se mohou u Vás objevit chřipkové (flu-like) příznaky s horečkou, únavou, bolestmi hlavy, bolestmi svalů, bolestmi kloubů a zimnicí/ztuhlostí. Jestli se u Vás objeví tyto příznaky, může Vám lékař doporučit užívat paracetamol.

Další nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout:

Velmi často hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 10 pacientů):

bolest, otok nebo zarudnutí nebo poškození kůže v místě vpichu injekce, ztráta vlasů, závrať, změny chuti k jídlu, bolesti žaludku nebo břicha, průjem, nevolnost (pocit na zvracení), virová infekce, deprese, emoční labilita, nespavost, pocit úzkosti, bolest v krku a bolestivé polykání, únava, zimnice/třesavka, horečka, reakce podobná chřipce, pocit celkových potíží, bolesti hlavy, úbytek hmotnosti, zvracení, podrážděnost, slabost, změny nálady, kašel (někdy těžký), zkrácený dech, svědění, suchá kůže, vyrážka, náhlá a závažná bolest svalů, bolest kloubů, muskuloskeletální bolest, změny laboratorních krevních hodnot včetně poklesu počtu bílých krvinek. Některé děti měly zpomalený rychlost růstu (výška a hmotnost).

Často hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 100 pacientů, ale méně než 1 z každých 10 pacientů):

žízeň, dehydratace, vysoký krevní tlak, migrény, zduřelé žlázy, zrudnutí, menstruační problémy, snížený zájem o sex, poševní problémy, bolest prsů, bolest varlete, problémy se štítnou žlázou, zarudlé dásně, sucho v ústech, zarudlá nebo bolestivá ústa nebo jazyk, bolest zubů nebo potíže se zuby, opary (horečnaté puchýře), změna chuti, žaludeční nevolnost, dyspepsie (pálení žáhy), zácpa, zvětšení jater (jaterní problémy, někdy závažné), řídká stolice, noční pomočování u dětí, zánět vedlejších nosních dutin, zánět průdušek, bolest očí, problém se slznými kanálky, zánět oční spojivky (zarudlé oči), neklid, ospalost, náměsíčnost, problémy s chováním, nervozita, ucpaný nos nebo výtok z nosu, kýchání, zrychlené dýchání, bledá nebo začervenalá kůže, podlitina, prsty rukou a nohou velmi citlivé na chlad, problémy s kůží nebo nehty, lupénka (nová nebo zhoršená), zvýšené pocení, zvýšená potřeba močení, jemný třes, pokles citlivosti na dotek, artritida.

Vzácně hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 10 000 pacientů, ale méně než 1 z každého 1 000 pacientů):
pneumonie

Velmi vzácně hlášené nežádoucí účinky (méně než 1 z každého 10 000 pacientů):

nízký krevní tlak, otok obličej, cukrovka, křeče nohou, bolest v zádech, ledvinové problémy, poškození nervů, krvácivé dásně, aplastická anémie. Byla hlášena čistá aplazie červené krevní řady, což je stav, kdy tělo zastavilo nebo snížilo tvorbu červených krvinek. To vyvolává závažnou anémii (chudokrevnost), mezi jejíž příznaky by patřila neobvyklá únava a ztráta energie.

Velmi vzácně byla hlášena sarkoidóza (nemoc charakterizovaná trvale zvýšenou teplotou, ztrátou hmotnosti, bolestí a otokem kloubů, poškozením kůže a otokem žláz). Velmi vzácně se vyskytla ztráta vědomí, většinou u starších pacientů léčených vysokými dávkami. Byly hlášeny případy mrtvice

(příhody mozkových cév). Kontaktujte ihned svého lékaře, když zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků.

Byly hlášeny periodontální (postihující dásně) a zubní poruchy, změněný mentální stav, ztráta vědomí, akutní reakce přecitlivělosti včetně urtikarie (kopřivky), angioedému (otok rukou, nohou, kotníků, tváře, rtů, úst nebo hrdla, který může vést k obtížím s polykáním nebo dýcháním), zúžení průdušek a anafylaxe (těžká celková alergická reakce), jejich frekvence však není známa.

U přípravku Viraferon byl navíc hlášen výskyt Vogtova-Koyanagiho-Haradova syndromu (autoimunitní zánětlivé onemocnění postihující oči, kůži a membrány v uších, mozek a míchu).

U některých pacientů se mohou vyskytnout i jiné nežádoucí účinky. Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK VIRAFERON UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Při krátkodobé přepravě může být roztok vyjmut z chladničky a uchováván při teplotě do 25°C po dobu sedmi dní před použitím. Během této sedmidenní doby může být kdykoliv vrácen do chladničky. Pokud se přípravek nespotřebuje během tohoto sedmidenního období, musí být znehodnocen.

Po otevření může být přípravek uchováván maximálně 28 dnů při 2°C – 8°C.

Viraferon nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu.

Nepoužívejte Viraferon, pokud si všimnete změn ve vzhledu přípravku Viraferon.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Viraferon obsahuje

- Léčivou látkou je rekombinantní interferon alfa-2b, 25 milionů IU v injekční lahvičce obsahující více dávek.
- Pomocné látky jsou bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakresol, polysorbát 80 a voda na injekci.
- Jeden ml roztoku obsahuje 10 milionů IU interferonu alfa-2b.

Jak Viraferon vypadá a co obsahuje toto balení

Viraferon je ve formě injekčního roztoku.

Skleněná injekční lahvička obsahuje čiré a bezbarvé rozpouštědlo.

Viraferon je dostupný ve čtyřech různých velikostech balení:

- Balení obsahující 1 injekční lahvičku
- Balení obsahující 1 injekční lahvičku, 6 injekčních stříkaček, 6 injekčních jehel a 12 čistících tamponů
- Balení obsahující 2 injekční lahvičky
- Balení obsahující 12 injekčních lahviček

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Přípavek již není registrován

JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU VIRAFERON

Následující pokyny vysvětlují, jak si samostatně aplikovat injekci přípravku Viraferon. Přečtěte si je laskavě co nejpozorněji a řiďte se jimi krok za krokem. Váš lékař či lékařka nebo jejich asistentka Vám poskytnou instrukce, jak aplikaci provádět. Nepokoušejte se o aplikaci injekce dříve, než si budete zcela jisti, že rozumíte celé proceduře a všem požadavkům na aplikaci injekce.

Příprava

Nejprve ze všeho si shromážděte a připravte vše potřebné:

- injekční lahvičku přípravku Viraferon injekčního roztoku;
- injekční stříkačku o objemu 1 ml;
- injekční jehlu pro subkutánní aplikaci (např. 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 coulu]);
- čistící tampon.

Pečlivě si umyjte ruce.

Odměření odpovídající dávky přípravku Viraferon

Odstraňte kryt injekční lahvičky. Pokud je to injekční lahvička obsahující více dávek, budete muset odstranit kryt injekční lahvičky pouze při přípravě první dávky. Čisticím tamponem očistěte gumovou zátku injekční lahvičky obsahující Viraferon, injekční roztok.

Vyjměte z ochranného obalu stříkačku. Nedotýkejte se přitom její špičky. Uchopte jehlu a nasad'te ji pevně na špičku stříkačky.

Odstraňte kryt jehly, aniž byste se dotkli vlastní jehly a tahem pístu nasajte do stříkačky množství vzduchu odpovídající dávce, kterou vám váš lékař předepsal.

Držte injekční lahvičku kolmo, aniž byste se rukou dotkli očištěného horního povrchu.

Zanořte jehlu do injekční lahvičky obsahující roztok přípravku Viraferon a vyprázdněte vzduch do ní.

Otočte injekční lahvičku a stříkačku dnem vzhůru v jedné ruce. Ujistěte se, že špička jehly je v roztoku přípravku Viraferon. Vaše druhá ruka bude volná pro posun pístu. Pomalu táhněte pístem a nasajte do stříkačky přesnou dávku, předepsanou lékařem.

Vyjměte jehlu z injekční lahvičky a zkontrolujte, zda nejsou ve stříkačce vzduchové bubliny. Pokud vidíte ve stříkačce bubliny, zatáhněte pístem pomalu zpět; jemně klepejte na stříkačku s jehlou směrem nahoru, dokud bubliny nezmizí. Táhněte pístem pomalu zpět ke správné dávce.

Objem k odebrání podle dávky:

Volume (ml)	Odpovídající dávka (milion IU) používaného přípravku Viraferon 25 milion IU/2,5 ml injekčního roztoku
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Znovu nasad'te kryt jehly a položte stříkačku s jehlou na rovné místo.

Vždy se ujistěte, že před vlastní aplikací má roztok teplotu do 25°C. Pokud je roztok studený, zahřejte stříkačku v dlaních. Před podáním roztok vizuálně zkontrolujte: má být čirý a bezbarvý. Pokud je zbarven nebo obsahuje částice, nepoužívejte jej. Nyní jste připraveni k aplikaci injekce.

Aplikace roztoku

Vyberte místo vpichu. Nejlepší místa pro injekci jsou tkáně s vrstvou tuku mezi kůží a svaem: stehno, vnější plocha na povrchu ramene (při použití tohoto místa můžete potřebovat asistenci druhé osoby), břicho (kromě pupku a pasu). Jestli jste velmi hubení, použijte pro injekci jen stehno nebo vnější plochu ramene.

Střídejte pokaždé místo injekce.

Očistěte a dezinfikujte kůži, kde bude injekce aplikována. Vyčkejte, až plocha uschne. Odstraňte kryt jehly. Stisknutím jednou rukou vytvořte řasu volné kůže. Druhou rukou vezměte stříkačku, jako by byla pero. Vpíchněte jehlu do stisknuté kůže pod úhlem od 45° až 90°. Aplikujte roztok tlačáním pístu jemně dolů. Vytáhněte jehlu z kůže. V případě nutnosti přitlačte na několik sekund místo vpichu malým obvazem nebo gázou. Místo vpichu nemasírujte. Jestli místo vpichu krvácí, přelepte jej náplastí.

Injekční lahvička a injekční materiál pro jedno použití musí být znehodnoceny. Stříkačku a jehlu odložte opatrně do uzavřené nádoby. U injekčních lahviček obsahujících více dávek se ujistěte, že jste vrátili injekční lahvičku zpět do chladničky.

PŘÍBALOVÁ INFORMACE - INFORMACE PRO UŽIVATELE

Viraferon, 18 milionů IU injekční roztok, vícedávkové pero Interferonum alfa-2b

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Viraferon a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Viraferon užívat
3. Jak se Viraferon užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Viraferon uchovávat
6. Další informace

1. CO JE VIRAFERON A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Viraferon (interferon alfa-2b) modifikuje reakci imunitního systému a napomáhá ke zvýšení obranyschopnosti před infekcemi a jinými závažnými onemocněními. Viraferon se užívá u dospělých pacientů k léčbě chronické hepatitidy B nebo C, které jsou virovou infekcí jater.

Viraferon se užívá v kombinaci s ribavirinem u dětí a mladistvých ve věku 3 let a starších s dříve neléčenou chronickou hepatitis C.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE VIRAFERON UŽÍVAT

Neužívejte Viraferon

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na interferon nebo na kteroukoli další složku přípravku Viraferon.
- máte-li závažné srdeční onemocnění.
- máte-li závažnou poruchu ledvin nebo jater.
- máte-li pokročilou nekontrolovatelnou (dekompenzovanou) chorobu jater.
- máte-li hepatitidu a užívali jste nedávno léky potlačující imunitní systém (s výjimkou krátkodobého podávání léků typu kortisonu).
- pokud jste měl(a) v minulosti záchvaty (křeče).
- pokud jste měl(a) v minulosti autoimunitní chorobu nebo Vám byl transplantován orgán a užíváte léky potlačující imunitní systém (váš imunitní systém Vám pomáhá chránit se před infekcí).
- máte-li onemocnění štítné žlázy, které nelze dobře kontrolovat.

Děti a mladiství:

- máte-li závažné nervové nebo psychické problémy, jako je těžká deprese nebo sebevražedné myšlenky.

Zvláštní opatření při použití přípravku Viraferon je zapotřebí

- jestliže jste těhotná nebo plánujete těhotenství (viz Těhotenství).
- jestliže jste měl(a) v minulosti závažnou poruchu nervovou nebo duševní. Použití interferonu alfa-2b u dětí a dospívajících s výskytem závažných psychiatrických onemocnění v přítomnosti či minulosti je kontraindikováno (viz "Neužívejte Viraferon").

- pokud jste někdy měli depresi nebo se u Vás projevují příznaky spojené s depresí (např. pocity smutku, sklíčenosti apod.) během léčby přípravkem Viraferon (viz bod 4).
- když trpíte lupénkou, může se toto onemocnění v průběhu užívání přípravku Viraferon zhoršit.
- jestliže užíváte přípravek Viraferon, můžete být přechodně více náchylní k infekčním onemocněním. Upozorněte okamžitě svého lékaře, jestli si myslíte, že máte infekci.
- když se u Vás objeví příznaky nachlazení nebo jiného respiračního onemocnění, jako je horečka, kašel nebo potíže s dechem, informujte svého lékaře.
- když jste zaznamenal(a) nezvyklé krvácení nebo podlitiny, vyhledejte ihned lékaře.
- když se u Vás během léčby rozvinou příznaky závažné alergické reakce (jako jsou dýchací potíže, pískoty nebo kopřivka), vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc.
- když jste také léčen na HIV, prostudujte si část **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**.
- pokud máte transplantovaný orgán, ledvinu nebo játra, léčba interferonem může zvýšit riziko jeho odmítnutí. Určitě toto diskutujte s vaším lékařem.

U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku Viraferon s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku Viraferon s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznic dutiny ústní. Měl(a) byste si důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se u Vás tato reakce objeví, důkladně si poté vypláchněte ústa.

Během jednoho roku léčby mnohé děti nerostou a nepřibývají na hmotnosti tak, jak by se očekávalo. Nicméně tento nežádoucí účinek se většinou upraví během šesti měsíců po ukončení léčby, ačkoliv několik dětí se během prvního roku po ukončení léčby nevrátilo k jejich předchozí rychlosti růstu.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy prodělal(a) infarkt či měl(a) jiné srdeční potíže; pokud jste někdy měl(a) poruchy dýchání nebo zánět plic (pneumonii), problémy se srážlivostí krve, s funkcí jater, štítné žlázy, cukrovkou nebo vysokým nebo nízkým krevním tlakem.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy byl(a) léčen(a) na stavy deprese či jiné psychiatrické poruchy; zmatenost; bezvědomí; sebevražedné myšlenky nebo pokus o sebevraždu.

Informujte určitě svého lékaře, pokud užíváte čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Viraferon zvyšuje účinek látek, které tlumí Váš nervový systém a způsobují ospalost. Proto konzultujte se svým lékařem nebo lékárníkem užívání alkoholických nápojů, léků na spaní, léků s uklidňujícím účinkem (sedativ) nebo velmi silných léků proti bolesti.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte theofylin nebo aminofylin na astma a o všech dalších lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, protože dávkování některých léků asi bude muset být upraveno, když užíváte přípravek Viraferon.

Pacienti, kteří také mají HIV infekci: Acidóza z nahromadění kyseliny mléčné a zhoršení jaterních funkcí jsou vedlejší účinky spojené s vysoce aktivní anti-retrovirovou terapií (HAART) při léčbě HIV. Jestliže dostáváte HAART, přidání přípravku Viraferon s ribavirinem může zvýšit riziko acidózy z nahromadění kyseliny mléčné a selhání jater. Váš lékař bude sledovat známky a příznaky těchto stavů (Prosím, určité si přečtěte též příbalovou informaci ribavirinu). Navíc by mohlo být u pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku Viraferon s ribavirinem a zidovudinem zvýšeno riziko rozvoje anémie (nízký počet červených krvinek).

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Používání přípravku Viraferon s jídlem a pitím

Váš lékař může žádat, abyste pil(a) více tekutin a tak pomohl(a) zabránit vzniku nízkého krevního tlaku.

Těhotenství a kojení

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék. Ve studiích na březích zvířat způsobily interferony v některých případech potrat. Jeho účinky na průběh těhotenství u člověka nejsou dosud známy.

Máte-li předepsán přípravek Viraferon v kombinaci s ribavirinem může být ribavirin velmi škodlivý pro nenarozené dítě, a proto musí být pacienti i pacientky při pohlavních aktivitách zvláště opatrní, může-li dojít k otěhotnění:

- jste-li **dívka** nebo **žena** v plodném věku, musíte mít negativní těhotenský test před léčbou, každý měsíc během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení. Vy i Váš partner musíte každý používat účinnou antikoncepci během užívání ribavirinu a 4 měsíce po ukončení léčby. O tom je možné se poradit s lékařem.
- jste-li **muž**, který užívá ribavirin, vystříhejte se pohlavního styku s těhotnou ženou, pokud nepoužijete kondom. Tím se sníží možnost zanechání ribavirinu v těle ženy. Není-li Vaše partnerka v současnosti těhotná, ale je v plodném věku, musí projít těhotenským testem každý měsíc během léčby a po dobu 7 měsíců po jejím ukončení. O tom je možné se poradit s lékařem. Jste-li mužský pacient, musíte Vy i Vaše partnerka během užívání ribavirinu a po dobu 7 měsíců po skončení léčby každý používat účinnou antikoncepci. O tom je možné se poradit s lékařem.

Není dosud známo, zda je tento přípravek vylučován do mateřského mléka. Proto nekojte dítě, pokud dostáváte Viraferon. U kombinované léčby s ribavirinem se seznámte s příslušnými informačními texty léčivých přípravků obsahujících ribavirin.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se v průběhu léčby přípravkem Viraferon cítíte unavení, ospalí nebo zmatení, neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

3. JAK SE VIRAFERON UŽÍVÁ

Váš lékař předepsal přípravek Viraferon výhradně Vám pro Vaše současné problémy; nikdy lék nepředávejte někomu dalšímu.

Váš lékař stanovil přesnou dávku přípravku Viraferon individuálně podle Vašich potřeb. Velikost dávky se bude lišit podle choroby, která se léčí.

Pokud si podáváte přípravek Viraferon sami, ujistěte se, že dávka, která Vám byla předepsána, je obsažena v balení, které jste obdrželi. Dávky, které se mají podávat třikrát týdně, je nejlépe podávat každý druhý den.

Obvyklá počáteční dávka pro jednotlivá onemocnění je uvedena následně; nicméně individuální dávky mohou být různé a lékař může změnit Vaši dávku na základě Vaší specifické potřeby:

Chronická hepatitida B: 5 až 10 milionů IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Chronická hepatitida C: *Dospělí* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem nebo samotná. *Děti ve věku 3 let a starší a mladiství* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem (Prosím přečtěte si také příbalovou informaci ribavirinu).

Váš lékař může předepsat různou dávku přípravku Viraferon samotného nebo v kombinaci s jinými léky (např. ribavirinem). Jestliže je Vám předepsán přípravek Viraferon v kombinaci s jinými léky, prosím přečtěte si též příbalovou informaci léku užívaného v kombinaci. Váš lékař stanoví dávkovací

režim podle Vašich potřeb. Jestliže máte dojem, že účinek přípravku Viraferon je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Subkutánní podání:

Viraferon je určen pro subkutánní podání. To znamená, že se aplikuje pomocí krátké injekční jehly do tukové tkáně bezprostředně pod kůži. Pokud si injekci aplikujete sami, dostane se Vám k přípravě a aplikaci injekce potřebných instrukcí. Podrobné pokyny pro subkutánní podání léku jsou v této příbalové informaci (viz část JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU VIRAFERON na konci příbalové informace).

V každém určeném dni se podává jedna dávka přípravku Viraferon. Viraferon je podáván třikrát týdně, každý druhý den, např. v pondělí, středu a pátek. Interferony mohou způsobit neobvyklou únavu; pokud si injekci aplikujete sami nebo ji dáváte dítěti, aplikujte ji před spaním.

Vždy užívejte Viraferon přesně podle pokynů svého lékaře. Nepřekračujte doporučenou dávku a užívejte přípravek Viraferon tak dlouho, jak máte předepsáno.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Viraferon, než jste měl(a)

Je nutno co nejdříve kontaktovat lékaře nebo jiného zdravotníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Viraferon

Pokud si přípravek Viraferon aplikujete sami nebo pokud poskytujete péči dítěti, které užívá Viraferon v kombinaci s ribavirinem, podejte doporučenou dávku ihned, jak si vzpomenete, a pak pokračujte normálně v léčbě. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jestliže máte předepsanou dávku každý den a vy náhodou opominete celou denní dávku, pokračujte v léčbě obvyklou dávkou příští den. V případě potřeby kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Viraferon nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. I když ne všechny nežádoucí účinky se musejí projevit, pokud k tomu přece jen dojde, je třeba o nich informovat lékaře.

U některých lidí se vyskytly deprese při užívání samotného přípravku Viraferon nebo při kombinované léčbě s ribavirinem, a v některých případech měli lidé sebevražedné myšlenky nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým). Někteří pacienti dokonce spáchali sebevraždu. Určitě vyhledejte pohotovostní službu, pokud si všimnete, že se u Vás objevuje deprese nebo máte sebevražedné myšlenky nebo se změní Vaše chování. Můžete zvážit, zda nechcete požádat některého člena rodiny nebo blízkého přítele, aby Vám pomohl zůstat ostražitý ke známkám deprese nebo změnám ve Vašem chování.

Užití u dětí: Obzvláště děti mají sklon ke vzniku deprese, pokud jsou léčeny přípravkem Viraferon a ribavirinem. Okamžitě kontaktujte lékaře nebo vyhledejte lékařskou pohotovostní službu, jestliže se u nich objeví příznaky neobvyklého chování, pocit deprese nebo pocit, že chtějí ublížit sobě nebo ostatním.

Jestliže se objeví jakýkoli z následujících nežádoucích účinků, přerušte léčbu přípravkem Viraferon a ihned informujte svého lékaře nebo jděte do nejbližší nemocnice na oddělení lékařské pohotovosti:

- otoky rukou, nohou, kotníků, obličeje, rtů, úst nebo hrdla, které mohou působit potíže při polykání nebo dýchání; kopřivkové pupeny; mdloby.

Tyto nežádoucí účinky jsou velmi závažné. Jestliže je máte, mohli jste mít závažnou alergickou reakci na přípravek Viraferon. Můžete potřebovat okamžitou lékařskou péči nebo hospitalizaci. Tyto velmi závažné nežádoucí účinky jsou velmi vzácné.

Kontaktujte ihned svého lékaře vždy, když zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- bolest na hrudi nebo těžký a přetrvávající kašel; nepravidelný nebo rychlý srdeční tep; zkrácený dech; zmatenost; potíže s udržení se v bdělosti; pocit necitlivosti nebo mravenčení nebo bolesti rukou a nohou; záchvaty (křeče); poruchy spánku, myšlení nebo soustředění; změna psychického stavu; sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu, změněné chování nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým), halucinace; závažnější bolesti žaludku; černá nebo dehtová stolice; krev ve stolici nebo v moči, těžší krvácení z nosu; vosková bledost, vysoká hladina cukru v krvi, horečka nebo zimnice, která začne po několika týdnech léčby, bolest v dolní části zad nebo boku, bolestivé nebo obtížné močení, problémy s očima nebo zrakem nebo sluchem, ztráta sluchu, závažné nebo bolestivé zarudnutí kůže nebo sliznice, bolest kůže nebo sliznice.

Tyto účinky mohou signalizovat závažné nežádoucí účinky, které vyžadují okamžitou lékařskou péči. Lékař vyšetří vzorek Vaší krve, aby se ujistil, že počet bílých krvinek (buňky, které zabraňují infekci) a červených krvinek (buněk, které přenášejí železo a kyslík), krevních destiček (buněk pro srážlivost krve) a ostatní laboratorní hodnoty jsou v přijatelných mezích.

Na začátku léčby přípravkem Viraferon se mohou u Vás objevit chřipkové (flu-like) příznaky s horečkou, únavou, bolestmi hlavy, bolestmi svalů, bolestmi kloubů a zimnicí/ztuhlostí. Jestli se u Vás objeví tyto příznaky, může Vám lékař doporučit užívat paracetamol.

Další nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout:

Velmi často hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 10 pacientů):

bolest, otok nebo zarudnutí nebo poškození kůže v místě vpichu injekce, ztráta vlasů, závrať, změny chuti k jídlu, bolesti žaludku nebo břicha, průjem, nevolnost (pocit na zvracení), virová infekce, deprese, emoční labilita, nespavost, pocit úzkosti, bolest v krku a bolestivé polykání, únava, zimnice/třesavka, horečka, reakce podobná chřipce, pocit celkových potíží, bolesti hlavy, úbytek hmotnosti, zvracení, podrážděnost, slabost, změny nálady, kašel (někdy těžký), zkrácený dech, svědění, suchá kůže, vyrážka, náhlá a závažná bolest svalů, bolest kloubů, muskuloskeletální bolest, změny laboratorních krevních hodnot včetně poklesu počtu bílých krvinek. Některé děti měly zpomalený rychlost růstu (výška a hmotnost).

Často hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 100 pacientů, ale méně než 1 z každých 10 pacientů):

žízeň, dehydratace, vysoký krevní tlak, migrény, zduřelé žlázy, zrudnutí, menstruační problémy, snížený zájem o sex, poševní problémy, bolest prsů, bolest varlete, problémy se štítnou žlázou, zarudlé dásně, sucho v ústech, zarudlá nebo bolestivá ústa nebo jazyk, bolest zubů nebo potíže se zuby, opary (horečnaté puchýře), změna chuti, žaludeční nevolnost, dyspepsie (pálení žáhy), zácpa, zvětšení jater (jaterní problémy, někdy závažné), řídká stolice, noční pomočování u dětí, zánět vedlejších nosních dutin, zánět průdušek, bolest očí, problém se slznými kanálky, zánět oční spojivky (zarudlé oči), neklid, ospalost, náměsíčnost, problémy s chováním, nervozita, ucpaný nos nebo výtok z nosu, kýchání, zrychlené dýchání, bledá nebo začervenalá kůže, podlitina, prsty rukou a nohou velmi citlivé na chlad, problémy s kůží nebo nehty, lupénka (nová nebo zhoršená), zvýšené pocení, zvýšená potřeba močení, jemný třes, pokles citlivosti na dotek, artritida.

Vzácně hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 10 000 pacientů, ale méně než 1 z každého 1 000 pacientů):
pneumonie

Velmi vzácně hlášené nežádoucí účinky (méně než 1 z každého 10 000 pacientů):

nízký krevní tlak, otok obličejů, cukrovka, křeče nohou, bolest v zádech, ledvinové problémy, poškození nervů, krvácivé dásně, aplastická anémie. Byla hlášena čistá aplazie červené krevní řady, což je stav, kdy tělo zastavilo nebo snížilo tvorbu červených krvinek. To vyvolává závažnou anémii (chudokrevnost), mezi jejíž příznaky by patřila neobvyklá únava a ztráta energie.

Velmi vzácně byla hlášena sarkoidóza (nemoc charakterizovaná trvale zvýšenou teplotou, ztrátou hmotnosti, bolestí a otokem kloubů, poškozením kůže a otokem žláz). Velmi vzácně se vyskytla ztráta vědomí, většinou u starších pacientů léčených vysokými dávkami. Byly hlášeny případy mrtvice

(příhody mozkových cév). Kontaktujte ihned svého lékaře, když zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků.

Byly hlášeny periodontální (postihující dásně) a zubní poruchy, změněný mentální stav, ztráta vědomí, akutní reakce přecitlivělosti včetně urtikarie (kopřivky), angioedému (otok rukou, nohou, kotníků, tváře, rtů, úst nebo hrdla, který může vést k obtížím s polykáním nebo dýcháním), zúžení průdušek a anafylaxe (těžká celková alergická reakce), jejich frekvence však není známa.

U přípravku Viraferon byl navíc hlášen výskyt Vogtova-Koyanagiho-Haradova syndromu (autoimunitní zánětlivé onemocnění postihující oči, kůži a membrány v uších, mozek a míchu).

U některých pacientů se mohou vyskytnout i jiné nežádoucí účinky. Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK VIRAFERON UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Každé pero je zamýšleno pro maximálně čtyřtýdenní užívání a poté musí být znehodnoceno. Pokud je pero opožděně vráceno do chladničky, je možno tolerovat maximálně 48 hodin (dva dny) vystavení teplotě do 25°C v průběhu čtyř týdnů užívání pera.

V závislosti na vaší dávce vám mohou v balení zbýt navíc jehly a tampony. Prosím znehodnoťte je vhodným a bezpečným způsobem.

Viraferon nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu.

Nepoužívejte Viraferon, pokud si všimnete změn ve vzhledu přípravku Viraferon.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Viraferon obsahuje

- Léčivou látkou je rekombinantní interferon alfa-2b, 18 milionů IU/pero.
- Pomocné látky jsou bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakresol, polysorbát 80 a voda na injekci.

Jak Viraferon vypadá a co obsahuje toto balení

Viraferon je ve formě injekčního roztoku.

Skleněná zásobní vložka obsahuje čirý a bezbarvý roztok.

Pero je navrženo tak, aby dodalo obsah 18 milionů IU v dávkách odstupňovaných od 1,5 až do 6 milionů IU. Pero dodá maximálně 12 dávek po 1,5 milionu IU po dobu nepřesahující 4 týdny.

Viraferon je dostupný ve třech různých velikostech balení:

Viraferon, 18 milionů IU/pero, injekční roztok:

- Balení obsahující 1 pero, 12 injekčních jehel a 12 čistících tamponů
- Balení obsahující 2 pera, 24 injekčních jehel a 24 čistících tamponů
- Balení obsahující 8 per, 96 injekčních jehel a 96 čistících tamponů

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλimos
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386.01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Přípavek již není registrován

JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU VIRAFERON

Následující pokyny vysvětlují, jak si samostatně aplikovat injekci přípravku Viraferon. Přečtěte si je laskavě co nejpozorněji a řiďte se jimi krok za krokem. Váš lékař či lékařka nebo jejich asistentka Vám poskytnou instrukce, jak aplikaci provádět. Nepokoušejte se o aplikaci injekce dříve, než si budete zcela jisti, že rozumíte celé proceduře a všem požadavkům na aplikaci injekce.

Příprava

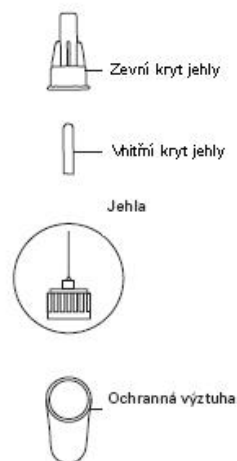
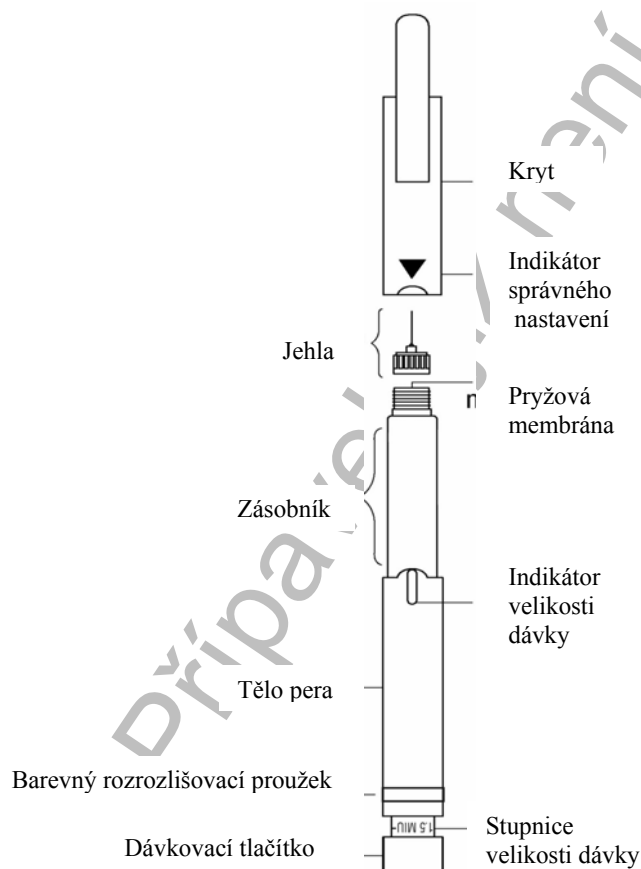
Nejprve ze všeho si shromážděte a připravte vše potřebné:

- vícedávkové pero Viraferon;
- injekční jehlu pro subkutánní aplikaci (dodanou v balení);
- čisticí tampon.

Pečlivě si umyjte ruce. Použijte injekční jehly dodané v balení jen pro přípravek Viraferon. Pro každou dávku použijte novou injekční jehlu. Ujistěte se, že roztok má v době aplikace pokojovou teplotu.

Na Obrázcích A a B vidíte jednotlivé části pera a injekční jehly. Nejdůležitějšími částmi jsou:

- Stupnice velikosti dávky ukazuje, jaká dávka je právě nastavena pro aplikaci.
- Barevný rozlišovací proužek hnědý a dávkovací tlačítko jsou při poloze pera krytem jehly vzhůru na dolní straně.
- Pero lze bezpečně uzavřít pouze tehdy, je-li trojúhelník na krytu přímo proti indikátoru velikosti dávky těla pera.



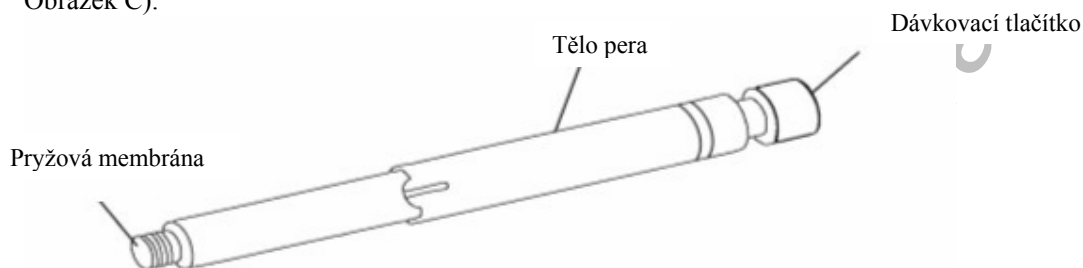
Stanovení dávky přípravku Viraferon

Vyjměte pero z chladničky 30 minut před aplikací dávky, aby měl roztok v peru při aplikaci injekce pokojovou teplotu.

Když jste připraven(a) podat si injekci, připravte si pero následovně:

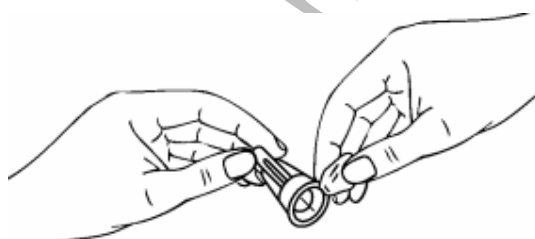
Zkontrolujte, zda přípravek Viraferon, injekční roztok, je před použitím čirý a bezbarvý. Jestliže není rovnoměrně čirý nebo pokud obsahuje jakékoli částice, nepoužijte jej.

Sejměte ochranný kryt pera a dezinfikujte jedním čistícím tamponem pryžovou membránu (viz Obrázek C).



Obrázek C

Odstraňte ochranný obal z injekční jehly. Mějte na mysli, že jakmile tento ochranný obal odstraníte, je zadní část injekční jehly volně přístupná (viz Obrázek D).

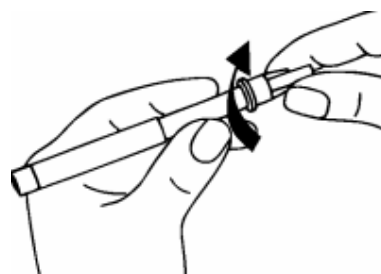


Obrázek D

Jemně nasad'te injekční jehlu na pero, jak to znázorňuje Obrázek E. (Všimněte si, že volně přístupná část jehly pronikne pryžovou membránou, kterou jste již předtím dezinfikovali). Nyní našroubujte jehlu na pero tak, že jí budete otáčet ve směru otáčení hodinových ručiček (viz Obrázek F).

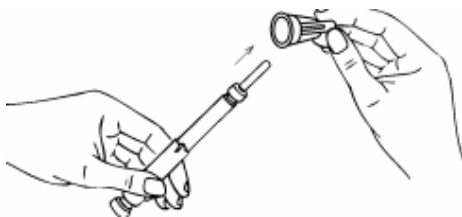


Obrázek E

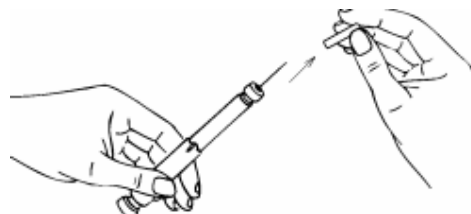


Obrázek F

Odstraňte zevní kryt injekční jehly (Obrázek G). Poté opatrně odstraňte její vnitřní kryt, přičemž mějte stále na paměti, že nyní už bude injekční jehla zcela exponována zevnímu prostředí (Obrázek H). Zevní kryt jehly uložte stranou, abyste později mohli injekční jehlu opět zakrýt.



Obrázek G



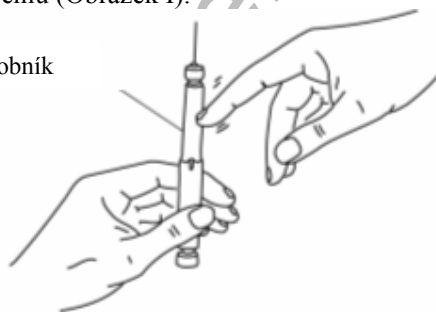
Obrázek H

Nyní je pero připraveno k použití. Pokud se uvnitř injekční jehly i zásobníku pera během skladování nashromáždí určité množství vzduchu, je třeba v dalším kroku jakékoli vzduchové bubliny odstranit. Tento krok se označuje jako „odvzdušnění.“

Podržte Viraferon ve vícedávkovém peru s injekční jehlou tak, aby hrot jehly směřoval směrem vzhůru.

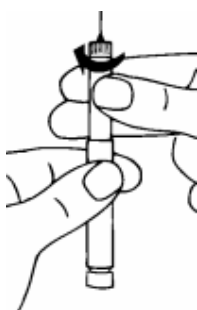
Poklepejte na zásobník pera prstem tak, aby eventuálně přítomné vzduchové bubliny vystoupily vzhůru, do prostoru těsně pod jehlu (Obrázek I).

Zásobník



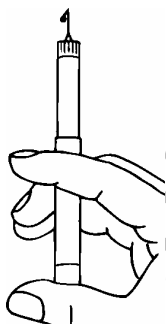
Obrázek I

Držte pero za tělo a otáčejte zásobníkem ve směru vyznačeném na Obrázku J (tedy ve směru hodinových ručiček), dokud neucítíte klapnutí.



Obrázek J

Nadále držte pero v poloze hrotem jehly vzhůru, stiskněte až na doraz dávkovací tlačítko a pozorujte, zda se na špičce injekční jehly objeví kapka roztoku přípravku Viraferon (jak je znázorněno na Obrázku K).

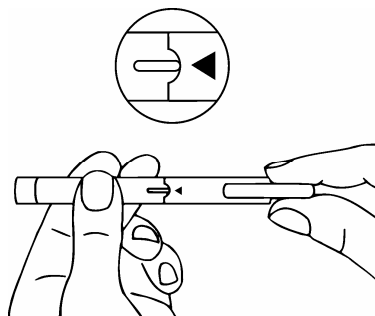


Obrázek K

Pokud se kapka neobjeví, použijte jiné pero a vadné vraťte svému dodavateli.

Poznámka: Určité malé množství vzduchu může zůstat v peru, to však již není na překážku; důležité je, že jste odstranili vzduch z jehly a aplikovaná dávka proto bude přesná.

Nasad'te na pero kryt tak, aby trojúhelník na krytu mířil přesně proti indikátoru velikosti dávky na těle pera, jak ukazuje Obrázek L.

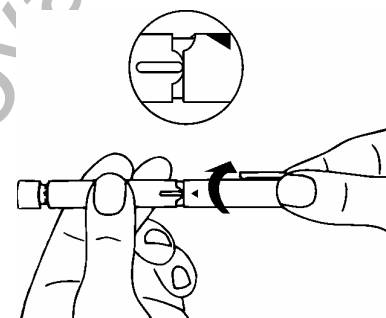


Obrázek L

Nyní je pero připraveno k nastavení správné velikosti dávky. Před dalším krokem je třeba uchopit pero uprostřed jeho těla. Díky tomu se může volně pohybovat dávkovací tlačítko a je možno nastavit správnou velikost dávky.

K nastavení požadované velikosti dávky držte pero jednou rukou za tělo v horizontální poloze. Druhou rukou pak otáčejte krytem ve směru hodinových ručiček, jak je patrné z Obrázku M. Přitom můžete pozorovat, jak se dávkovací tlačítko zvedne, což svědčí o nastavování velikosti dávky. K nastavení odpovídající dávky je třeba otočit krytem tolikrát, kolikrát je uvedeno dále:

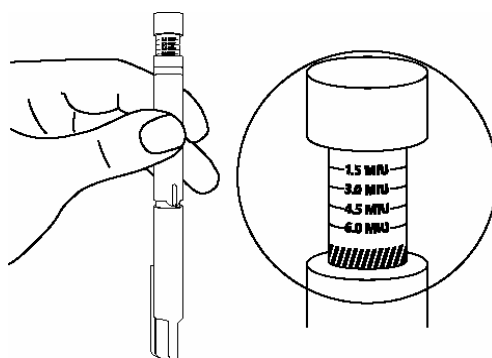
Počet “otáček” a “klapnutí”	Odpovídající dávky (milion IU) používaného přípravku Viraferon, injekčního roztoku, vícedávkového pera 18 million IU/pero
1 plná otáčka (5 klapnutí) 6 klapnutí	1,5
7 klapnutí 8 klapnutí	1,8
9 klapnutí	2,1
2 plné otáčky (10 klapnutí)	2,4
11 klapnutí	2,7
12 klapnutí	3
13 klapnutí	3,3
14 klapnutí	3,6
3 plné otáčky (15 klapnutí)	3,9
16 klapnutí	4,2
17 klapnutí	4,5
18 klapnutí	4,8
19 klapnutí	5,1
4 plné otáčky (20 klapnutí)*	5,4
	5,7
	6



Obrázek M

*4 plné otáčky odpovídají maximální dávce k podání jednou injekcí. Pero je navrženo tak, aby dodalo obsah 18 milionů IU v dávkách odstupňovaných od 1,5 až do 6 milionů IU. Pero dodá maximálně 12 dávek po 1,5 milionu IU po dobu nepřesahující 4 týdny.

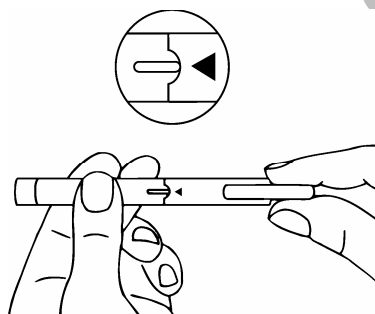
Nastavenou dávku ověřte na stupnici umístěné na dávkovacím tlačítku (viz Obrázek N). Pro dávky odpovídající celým otáčkám by stupnice měla být v úrovni značení správné velikosti dávky. Pro dávky odpovídající klapnutím mezi celými otáčkami by stupnice měla být v úrovni mezi dvěma příslušnými značeními dávek. V tomto bodě zkontrolujte, že máte správnou dávku.



Obrázek N

Po každé z dokončených otáček vždy znovu ověřte, že trojúhelník na krytu směřuje přesně proti indikátoru dávky (viz Obrázek O). Pokud jste nastavili velikost dávky nesprávně, stačí prostě otočit krytem zpět (proti směru hodinových ručiček) až do původní polohy dávkovacího tlačítka, a potom začít s nastavováním dávky znovu od začátku.

Když je nastavena správná velikost dávky, je pero připraveno k aplikaci injekce.



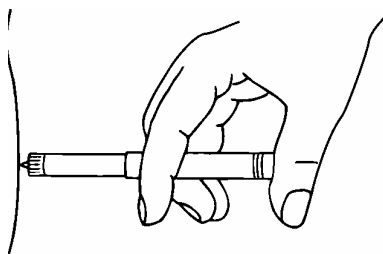
Obrázek O

Aplikace roztoku

Vyberte místo vpichu. Nejlepší místa pro injekci jsou tkáň s vrstvou tuku mezi kůží a svailem: stehno, vnější plocha na povrchu ramene (při použití tohoto místa můžete potřebovat asistenci druhé osoby), břicho (kromě pupku a pasu). Jestli jste velmi hubení, použijte pro injekci jen stehno a vnější plochu ramene. Střídejte pokaždé místo injekce.

Očistěte a dezinfikujte kůži, kde bude injekce aplikována. Vyčkejte, až plocha uschne. Stisknutím jednou rukou vytvořte řasu volné kůže. Druhou rukou vezměte pero, jako by bylo pero. Vpíchněte jehlu do stisknuté kůže pod úhlem přibližně 45°.

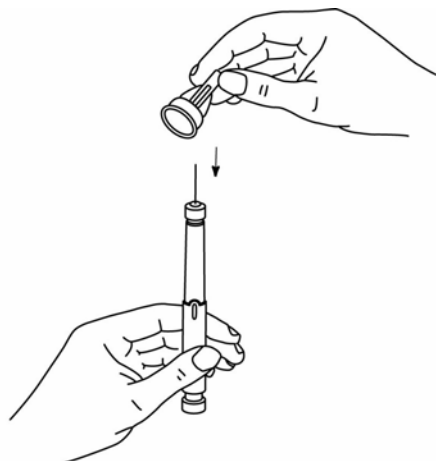
Poté stiskněte až na doraz dávkovací tlačítko (viz Obrázek P).



Obrázek P

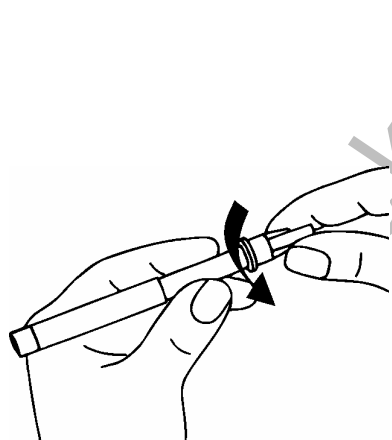
Ponechejte jehlu po několik vteřin na místě, aby se injekční roztok Viraferon mohl pod kůží dostatečně distribuovat, a poté ji opět vytáhněte.

Opatrně nasad'te zevní kryt jehly (viz Obrázek Q).

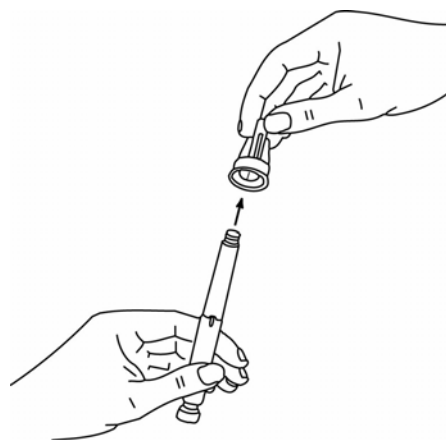


Obrázek Q

Odšroubujte z pera celou sestavu jehly jejím otáčením proti směru hodinových ručiček, jak je znázorněno na Obrázku R. Poté ji opatrně od pera oddělte a opatřenou krytem zahod'te (viz Obrázek S).

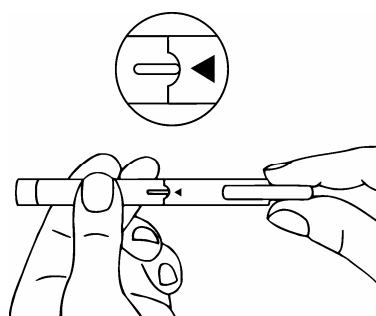


Obrázek R



Obrázek S

Nasad'te na pero opět kryt tak, aby trojúhelník na něm směřoval proti indikátoru dávky, jak je znázorněno na Obrázku T. Pak vra'te pero do chladničky.



Obrázek T

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE - INFORMACE PRO UŽIVATELE

Viraferon, 30 milionů IU injekční roztok, vícedávkové pero Interferonum alfa-2b

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Viraferon a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Viraferon užívat
3. Jak se Viraferon užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Viraferon uchovávat
6. Další informace

1. CO JE VIRAFERON A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Viraferon (interferon alfa-2b) modifikuje reakci imunitního systému a napomáhá ke zvýšení obranyschopnosti před infekcemi a jinými závažnými onemocněními. Viraferon se užívá u dospělých pacientů k léčbě chronické hepatitidy B nebo C, které jsou virovou infekcí jater.

Viraferon se užívá v kombinaci s ribavirinem u dětí a mladistvých ve věku 3 let a starších s dříve neléčenou chronickou hepatitis C.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE VIRAFERON UŽÍVAT

Neužívejte Viraferon

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na interferon nebo na kteroukoli další složku přípravku Viraferon.
- máte-li závažné srdeční onemocnění.
- máte-li závažnou poruchu ledvin nebo jater.
- máte-li pokročilou nekontrolovatelnou (dekompenzovanou) chorobu jater.
- máte-li hepatitidu a užívali jste nedávno léky potlačující imunitní systém (s výjimkou krátkodobého podávání léků typu kortisonu).
- pokud jste měl(a) v minulosti záchvaty (křeče).
- pokud jste měl(a) v minulosti autoimunitní chorobu nebo Vám byl transplantován orgán a užíváte léky potlačující imunitní systém (váš imunitní systém Vám pomáhá chránit se před infekcí).
- máte-li onemocnění štítné žlázy, které nelze dobře kontrolovat.

Děti a mladiství:

- máte-li závažné nervové nebo psychické problémy, jako je těžká deprese nebo sebevražedné myšlenky.

Zvláštní opatření při použití přípravku Viraferon je zapotřebí

- jestliže jste těhotná nebo plánujete těhotenství (viz Těhotenství).
- jestliže jste měl(a) v minulosti závažnou poruchu nervovou nebo duševní. Použití interferonu alfa-2b u dětí a dospívajících s výskytem závažných psychiatrických onemocnění v přítomnosti či minulosti je kontraindikováno (viz "Neužívejte Viraferon").

- pokud jste někdy měli depresi nebo se u Vás projeví příznaky spojené s depresí (např. pocity smutku, sklíčenosti apod.) během léčby přípravkem Viraferon (viz bod 4).
- když trpíte lupénkou, může se toto onemocnění v průběhu užívání přípravku Viraferon zhoršit.
- jestliže užíváte přípravek Viraferon, můžete být přechodně více náchylní k infekčním onemocněním. Upozorněte okamžitě svého lékaře, jestli si myslíte, že máte infekci.
- když se u Vás objeví příznaky nachlazení nebo jiného respiračního onemocnění, jako je horečka, kašel nebo potíže s dechem, informujte svého lékaře.
- když jste zaznamenal(a) nezvyklé krvácení nebo podlitiny, vyhledejte ihned lékaře.
- když se u Vás během léčby rozvinou příznaky závažné alergické reakce (jako jsou dýchací potíže, pískoty nebo kopřivka), vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc.
- když jste také léčení na HIV, prostudujte si část **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**.
- pokud máte transplantovaný orgán, ledvinu nebo játra, léčba interferonem může zvýšit riziko jeho odmítnutí. Určitě toto diskutujte s vaším lékařem.

U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku Viraferon s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku Viraferon s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznic dutiny ústní. Měl(a) byste si důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se u Vás tato reakce objeví, důkladně si poté vypláchněte ústa.

Během jednoho roku léčby mnohé děti nerostou a nepřibývají na hmotnosti tak, jak by se očekávalo. Nicméně tento nežádoucí účinek se většinou upraví během šesti měsíců po ukončení léčby, ačkoliv několik dětí se během prvního roku po ukončení léčby nevrátilo k jejich předchozí rychlosti růstu.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy prodělal(a) infarkt či měl(a) jiné srdeční potíže; pokud jste někdy měl(a) poruchy dýchání nebo zánět plic (pneumonii), problémy se srážlivostí krve, s funkcí jater, štítné žlázy, cukrovkou nebo vysokým nebo nízkým krevním tlakem.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy byl(a) léčen(a) na stavy deprese či jiné psychiatrické poruchy; zmatenost; bezvědomí; sebevražedné myšlenky nebo pokus o sebevraždu.

Informujte určitě svého lékaře, pokud užíváte čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Viraferon zvyšuje účinek látek, které tlumí Váš nervový systém a způsobují ospalost. Proto konzultujte se svým lékařem nebo lékárníkem užívání alkoholických nápojů, léků na spaní, léků s uklidňujícím účinkem (sedativ) nebo velmi silných léků proti bolesti.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte theofylin nebo aminofylin na astma a o všech dalších lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, protože dávkování některých léků asi bude muset být upraveno, když užíváte přípravek Viraferon.

Pacienti, kteří také mají HIV infekci: Acidóza z nahromadění kyseliny mléčné a zhoršení jaterních funkcí jsou vedlejší účinky spojené s vysoce aktivní anti-retrovirovou terapií (HAART) při léčbě HIV. Jestliže dostáváte HAART, přidání přípravku Viraferon s ribavirinem může zvýšit riziko acidózy z nahromadění kyseliny mléčné a selhání jater. Váš lékař bude sledovat známky a příznaky těchto stavů (Prosím, určité si přečtěte též příbalovou informaci ribavirinu). Navíc by mohlo být u pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku Viraferon s ribavirinem a zidovudinem zvýšeno riziko rozvoje anémie (nízký počet červených krvinek).

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Používání přípravku Viraferon s jídlem a pitím

Váš lékař může žádat, abyste pil(a) více tekutin a tak pomohl(a) zabránit vzniku nízkého krevního tlaku.

Těhotenství a kojení

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék. Ve studiích na březích zvířat způsobily interferony v některých případech potrat. Jeho účinky na průběh těhotenství u člověka nejsou dosud známy.

Máte-li předepsán přípravek Viraferon v kombinaci s ribavirinem může být ribavirin velmi škodlivý pro nenarozené dítě, a proto musí být pacienti i pacientky při pohlavních aktivitách zvláště opatrní, může-li dojít k otěhotnění:

- jste-li **dívka** nebo **žena** v plodném věku, musíte mít negativní těhotenský test před léčbou, každý měsíc během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení. Vy i Váš partner musíte každý používat účinnou antikoncepci během užívání ribavirinu a 4 měsíce po ukončení léčby. O tom je možné se poradit s lékařem.
- jste-li **muž**, který užívá ribavirin, vystříhejte se pohlavního styku s těhotnou ženou, pokud nepoužijete kondom. Tím se sníží možnost zanechání ribavirinu v těle ženy. Není-li Vaše partnerka v současnosti těhotná, ale je v plodném věku, musí projít těhotenským testem každý měsíc během léčby a po dobu 7 měsíců po jejím ukončení. O tom je možné se poradit s lékařem. Jste-li mužský pacient, musíte Vy i Vaše partnerka během užívání ribavirinu a po dobu 7 měsíců po skončení léčby každý používat účinnou antikoncepci. O tom je možné se poradit s lékařem.

Není dosud známo, zda je tento přípravek vylučován do mateřského mléka. Proto nekojte dítě, pokud dostáváte Viraferon. U kombinované léčby s ribavirinem se seznamte s příslušnými informačními texty léčivých přípravků obsahujících ribavirin.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se v průběhu léčby přípravkem Viraferon cítíte unavení, ospalí nebo zmatení, neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

3. JAK SE VIRAFERON UŽÍVÁ

Váš lékař předepsal přípravek Viraferon výhradně Vám pro Vaše současné problémy; nikdy lék nepředávejte někomu dalšímu.

Váš lékař stanovil přesnou dávku přípravku Viraferon individuálně podle Vašich potřeb. Velikost dávky se bude lišit podle choroby, která se léčí.

Pokud si podáváte přípravek Viraferon sami, ujistěte se, že dávka, která Vám byla předepsána, je obsažena v balení, které jste obdrželi. Dávky, které se mají podávat třikrát týdně, je nejlépe podávat každý druhý den.

Obvyklá počáteční dávka pro jednotlivá onemocnění je uvedena následně; nicméně individuální dávky mohou být různé a lékař může změnit Vaši dávku na základě Vaší specifické potřeby:

Chronická hepatitida B: 5 až 10 milionů IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Chronická hepatitida C: *Dospělí* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem nebo samotná. *Děti ve věku 3 let a starší a mladiství* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem (Prosím přečtěte si také příbalovou informaci ribavirinu).

Váš lékař může předepsat různou dávku přípravku Viraferon samotného nebo v kombinaci s jinými léky (např. ribavirinem). Jestliže je Vám předepsán přípravek Viraferon v kombinaci s jinými léky, prosím přečtěte si též příbalovou informaci léku užívaného v kombinaci. Váš lékař stanoví dávkovací

režim podle Vašich potřeb. Jestliže máte dojem, že účinek přípravku Viraferon je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Subkutánní podání:

Viraferon je určen pro subkutánní podání. To znamená, že se aplikuje pomocí krátké injekční jehly do tukové tkáně bezprostředně pod kůži. Pokud si injekci aplikujete sami, dostane se Vám k přípravě a aplikaci injekce potřebných instrukcí. Podrobné pokyny pro subkutánní podání léku jsou v této příbalové informaci (viz část JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU VIRAFERON na konci příbalové informace).

V každém určeném dni se podává jedna dávka přípravku Viraferon. Viraferon je podáván třikrát týdně, každý druhý den, např. v pondělí, středu a pátek. Interferony mohou způsobit neobvyklou únavu; pokud si injekci aplikujete sami nebo ji dáváte dítěti, aplikujte ji před spaním.

Vždy užívejte Viraferon přesně podle pokynů svého lékaře. Nepřekračujte doporučenou dávku a užívejte přípravek Viraferon tak dlouho, jak máte předepsáno.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Viraferon, než jste měl(a)

Je nutno co nejdříve kontaktovat lékaře nebo jiného zdravotníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Viraferon

Pokud si přípravek Viraferon aplikujete sami nebo pokud poskytujete péči dítěti, které užívá Viraferon v kombinaci s ribavirinem, podejte doporučenou dávku ihned, jak si vzpomenete, a pak pokračujte normálně v léčbě. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jestliže máte předepsanou dávku každý den a vy náhodou opominete celou denní dávku, pokračujte v léčbě obvyklou dávkou příští den. V případě potřeby kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Viraferon nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. I když ne všechny nežádoucí účinky se musejí projevit, pokud k tomu přece jen dojde, je třeba o nich informovat lékaře.

U některých lidí se vyskytly deprese při užívání samotného přípravku Viraferon nebo při kombinované léčbě s ribavirinem, a v některých případech měli lidé sebevražedné myšlenky nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým). Někteří pacienti dokonce spáchali sebevraždu. Určitě vyhledejte pohotovostní službu, pokud si všimnete, že se u Vás objevuje deprese nebo máte sebevražedné myšlenky nebo se změní Vaše chování. Můžete zvážit, zda nechcete požádat některého člena rodiny nebo blízkého přítele, aby Vám pomohl zůstat ostražitý ke známkám deprese nebo změnám ve Vašem chování.

Užití u dětí: Obzvláště děti mají sklon ke vzniku deprese, pokud jsou léčeny přípravkem Viraferon a ribavirinem. Okamžitě kontaktujte lékaře nebo vyhledejte lékařskou pohotovostní službu, jestliže se u nich objeví příznaky neobvyklého chování, pocit deprese nebo pocit, že chtějí ublížit sobě nebo ostatním.

Jestliže se objeví jakýkoli z následujících nežádoucích účinků, přerušte léčbu přípravkem Viraferon a ihned informujte svého lékaře nebo jděte do nejbližší nemocnice na oddělení lékařské pohotovosti:

- otoky rukou, nohou, kotníků, obličeje, rtů, úst nebo hrdla, které mohou působit potíže při polykání nebo dýchání; kopřivkové pupeny; mdloby.

Tyto nežádoucí účinky jsou velmi závažné. Jestliže je máte, mohli jste mít závažnou alergickou reakci na přípravek Viraferon. Můžete potřebovat okamžitou lékařskou péči nebo hospitalizaci. Tyto velmi závažné nežádoucí účinky jsou velmi vzácné.

Kontaktujte ihned svého lékaře vždy, když zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- bolest na hrudi nebo těžký a přetrvávající kašel; nepravidelný nebo rychlý srdeční tep; zkrácený dech; zmatenost; potíže s udržení se v bdělosti; pocit necitlivosti nebo mravenčení nebo bolesti rukou a nohou; záchvaty (křeče); poruchy spánku, myšlení nebo soustředění; změna psychického stavu; sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu, změněné chování nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým), halucinace; závažnější bolesti žaludku; černá nebo dehtová stolice; krev ve stolici nebo v moči, těžší krvácení z nosu; vosková bledost, vysoká hladina cukru v krvi, horečka nebo zimnice, která začne po několika týdnech léčby, bolest v dolní části zad nebo boku, bolestivé nebo obtížné močení, problémy s očima nebo zrakem nebo sluchem, ztráta sluchu, závažné nebo bolestivé zarudnutí kůže nebo sliznice, bolest kůže nebo sliznice.

Tyto účinky mohou signalizovat závažné nežádoucí účinky, které vyžadují okamžitou lékařskou péči. Lékař vyšetří vzorek Vaší krve, aby se ujistil, že počet bílých krvinek (buňky, které zabraňují infekci) a červených krvinek (buněk, které přenášejí železo a kyslík), krevních destiček (buněk pro srážlivost krve) a ostatní laboratorní hodnoty jsou v přijatelných mezích.

Na začátku léčby přípravkem Viraferon se mohou u Vás objevit chřipkové (flu-like) příznaky s horečkou, únavou, bolestmi hlavy, bolestmi svalů, bolestmi kloubů a zimnicí/ztuhlostí. Jestli se u Vás objeví tyto příznaky, může Vám lékař doporučit užívat paracetamol.

Další nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout:

Velmi často hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 10 pacientů):

bolest, otok nebo zarudnutí nebo poškození kůže v místě vpichu injekce, ztráta vlasů, závrať, změny chuti k jídlu, bolesti žaludku nebo břicha, průjem, nevolnost (pocit na zvracení), virová infekce, deprese, emoční labilita, nespavost, pocit úzkosti, bolest v krku a bolestivé polykání, únava, zimnice/třesavka, horečka, reakce podobná chřipce, pocit celkových potíží, bolesti hlavy, úbytek hmotnosti, zvracení, podrážděnost, slabost, změny nálady, kašel (někdy těžký), zkrácený dech, svědění, suchá kůže, vyrážka, náhlá a závažná bolest svalů, bolest kloubů, muskuloskeletální bolest, změny laboratorních krevních hodnot včetně poklesu počtu bílých krvinek. Některé děti měly zpomalený rychlost růstu (výška a hmotnost).

Často hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 100 pacientů, ale méně než 1 z každých 10 pacientů):

žízeň, dehydratace, vysoký krevní tlak, migrény, zduřelé žlázy, zrudnutí, menstruační problémy, snížený zájem o sex, poševní problémy, bolest prsů, bolest varlete, problémy se štítnou žlázou, zarudlé dásně, sucho v ústech, zarudlá nebo bolestivá ústa nebo jazyk, bolest zubů nebo potíže se zuby, opary (horečnaté puchýře), změna chuti, žaludeční nevolnost, dyspepsie (pálení žáhy), zácpa, zvětšení jater (jaterní problémy, někdy závažné), řídká stolice, noční pomočování u dětí, zánět vedlejších nosních dutin, zánět průdušek, bolest očí, problém se slznými kanálky, zánět oční spojivky (zarudlé oči), neklid, ospalost, náměsíčnost, problémy s chováním, nervozita, ucpaný nos nebo výtok z nosu, kýchání, zrychlené dýchání, bledá nebo začervenalá kůže, podlitina, prsty rukou a nohou velmi citlivé na chlad, problémy s kůží nebo nehty, lupénka (nová nebo zhoršená), zvýšené pocení, zvýšená potřeba močení, jemný třes, pokles citlivosti na dotek, artritida.

Vzácně hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 10 000 pacientů, ale méně než 1 z každého 1 000 pacientů):
pneumonie

Velmi vzácně hlášené nežádoucí účinky (méně než 1 z každého 10 000 pacientů):

nízký krevní tlak, otok obličej, cukrovka, křeče nohou, bolest v zádech, ledvinové problémy, poškození nervů, krvácivé dásně, aplastická anémie. Byla hlášena čistá aplazie červené krevní řady, což je stav, kdy tělo zastavilo nebo snížilo tvorbu červených krvinek. To vyvolává závažnou anémii (chudokrevnost), mezi jejíž příznaky by patřila neobvyklá únava a ztráta energie.

Velmi vzácně byla hlášena sarkoidóza (nemoc charakterizovaná trvale zvýšenou teplotou, ztrátou hmotnosti, bolestí a otokem kloubů, poškozením kůže a otokem žláz). Velmi vzácně se vyskytla ztráta vědomí, většinou u starších pacientů léčených vysokými dávkami. Byly hlášeny případy mrtvice

(příhody mozkových cév). Kontaktujte ihned svého lékaře, když zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků.

Byly hlášeny periodontální (postihující dásně) a zubní poruchy, změněný mentální stav, ztráta vědomí, akutní reakce přecitlivělosti včetně urtikarie (kopřivky), angioedému (otok rukou, nohou, kotníků, tváře, rtů, úst nebo hrdla, který může vést k obtížím s polykáním nebo dýcháním), zúžení průdušek a anafylaxe (těžká celková alergická reakce), jejich frekvence však není známa.

U přípravku Viraferon byl navíc hlášen výskyt Vogtova-Koyanagiho-Haradova syndromu (autoimunitní zánětlivé onemocnění postihující oči, kůži a membrány v uších, mozek a míchu).

U některých pacientů se mohou vyskytnout i jiné nežádoucí účinky. Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK VIRAFERON UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Každé pero je zamýšleno pro maximálně čtyřtýdenní užívání a poté musí být znehodnoceno. Pokud je pero opožděně vráceno do chladničky, je možno tolerovat maximálně 48 hodin (dva dny) vystavení teplotě do 25°C v průběhu čtyř týdnů užívání pera.

V závislosti na vaší dávce vám mohou v balení zbýt navíc jehly a tampony. Prosím znehodnoťte je vhodným a bezpečným způsobem.

Viraferon nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu.

Nepoužívejte Viraferon, pokud si všimnete změn ve vzhledu přípravku Viraferon.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Viraferon obsahuje

- Léčivou látkou je rekombinantní interferon alfa-2b, 30 milionů IU/pero.
- Pomocné látky jsou bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakresol, polysorbát 80 a voda na injekci.

Jak Viraferon vypadá a co obsahuje toto balení

Viraferon je ve formě injekčního roztoku.

Skleněná zásobní vložka obsahuje čirý a bezbarvý roztok.

Pero je navrženo tak, aby dodalo obsah 30 milionů IU v dávkách odstupňovaných od 2,5 až do 10 milionů IU. Pero dodá maximálně 12 dávek po 2,5 milionu IU po dobu nepřesahující 4 týdny.

Viraferon je dostupný ve třech různých velikostech balení:

Viraferon, 30 milionů IU/pero, injekční roztok:

- Balení obsahující 1 pero, 12 injekčních jehel a 12 čistících tamponů
- Balení obsahující 2 pera, 24 injekčních jehel a 24 čistících tamponů
- Balení obsahující 8 per, 96 injekčních jehel a 96 čistících tamponů

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλimos
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386.01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Přípavek již není registrován

JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU VIRAFERON

Následující pokyny vysvětlují, jak si samostatně aplikovat injekci přípravku Viraferon. Přečtěte si je laskavě co nejpozorněji a řiďte se jimi krok za krokem. Váš lékař či lékařka nebo jejich asistentka Vám poskytnou instrukce, jak aplikaci provádět. Nepokoušejte se o aplikaci injekce dříve, než si budete zcela jisti, že rozumíte celé proceduře a všem požadavkům na aplikaci injekce.

Příprava

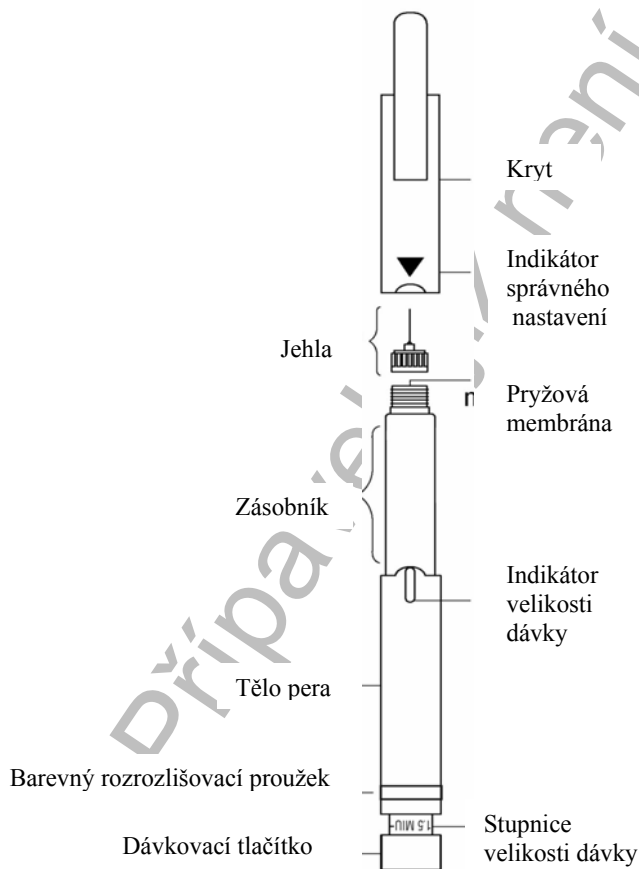
Nejprve ze všeho si shromážděte a připravte vše potřebné:

- vícedávkové pero Viraferon;
- injekční jehlu pro subkutánní aplikaci (dodanou v balení);
- čistící tampon.

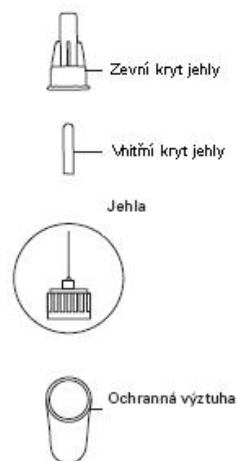
Pečlivě si umyjte ruce. Použijte injekční jehly dodané v balení jen pro přípravek Viraferon. Pro každou dávku použijte novou injekční jehlu. Ujistěte se, že roztok má v době aplikace pokojovou teplotu.

Na Obrázcích A a B vidíte jednotlivé části pera a injekční jehly. Nejdůležitějšími částmi jsou:

- Stupnice velikosti dávky ukazuje, jaká dávka je právě nastavena pro aplikaci.
- Barevný rozlišovací proužek modrý a dávkovací tlačítko jsou při poloze pera krytem jehly vzhůru na dolní straně.
- Pero lze bezpečně uzavřít pouze tehdy, je-li trojúhelník na krytu přímo proti indikátoru velikosti dávky těla pera.



Obrázek A



Obrázek B

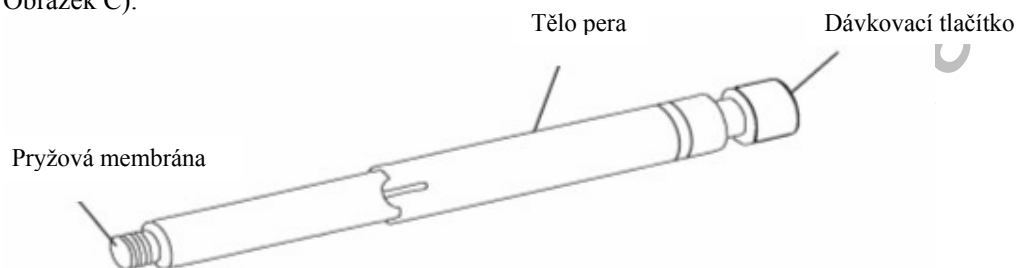
Stanovení dávky přípravku Viraferon

Vyjměte pero z chladničky 30 minut před aplikací dávky, aby měl roztok v peru při aplikaci injekce pokojovou teplotu.

Když jste připraven(a) podat si injekci, připravte si pero následovně:

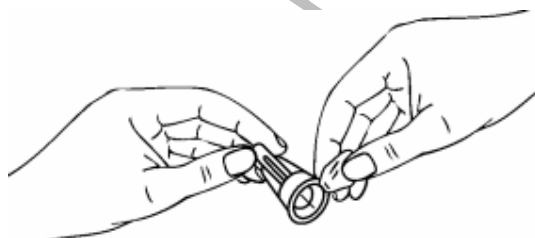
Zkontrolujte, zda přípravek Viraferon, injekční roztok, je před použitím čirý a bezbarvý. Jestliže není rovnoměrně čirý nebo pokud obsahuje jakékoli částice, nepoužijte jej.

Sejměte ochranný kryt pera a dezinfikujte jedním čistícím tamponem pryžovou membránu (viz Obrázek C).



Obrázek C

Odstraňte ochranný obal z injekční jehly. Mějte na mysli, že jakmile tento ochranný obal odstraníte, je zadní část injekční jehly volně přístupná (viz Obrázek D).

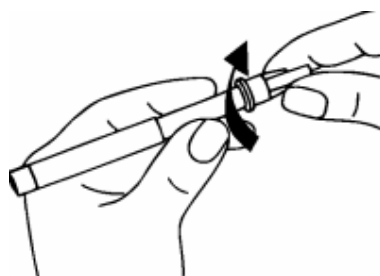


Obrázek D

Jemně nasad'te injekční jehlu na pero, jak to znázorňuje Obrázek E. (Všimněte si, že volně přístupná část jehly pronikne pryžovou membránou, kterou jste již předtím dezinfikovali). Nyní našroubujte jehlu na pero tak, že jí budete otáčet ve směru otáčení hodinových ručiček (viz Obrázek F).

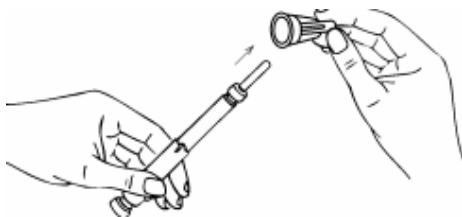


Obrázek E

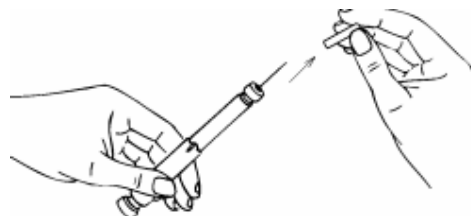


Obrázek F

Odstraňte zevní kryt injekční jehly (Obrázek G). Poté opatrně odstraňte její vnitřní kryt, přičemž mějte stále na paměti, že nyní už bude injekční jehla zcela exponována zevnímu prostředí (Obrázek H). Zevní kryt jehly uložte stranou, abyste později mohli injekční jehlu opět zakrýt.



Obrázek G



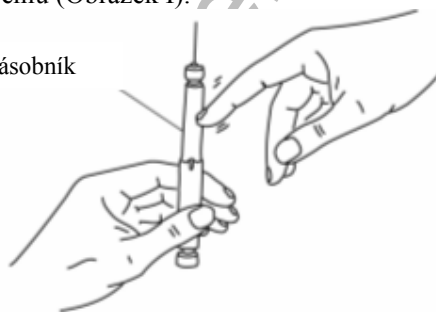
Obrázek H

Nyní je pero připraveno k použití. Pokud se uvnitř injekční jehly i zásobníku pera během skladování nashromáždí určité množství vzduchu, je třeba v dalším kroku jakékoli vzduchové bubliny odstranit. Tento krok se označuje jako „odvzdušnění.“

Podržte Viraferon ve vícedávkovém peru s injekční jehlou tak, aby hrot jehly směřoval směrem vzhůru.

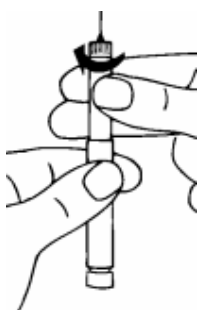
Poklepejte na zásobník pera prstem tak, aby eventuálně přítomné vzduchové bubliny vystoupily vzhůru, do prostoru těsně pod jehlu (Obrázek I).

Zásobník



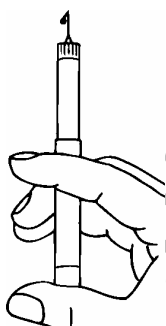
Obrázek I

Držte pero za tělo a otáčejte zásobníkem ve směru vyznačeném na Obrázku J (tedy ve směru hodinových ručiček), dokud neucítíte klapnutí.



Obrázek J

Nadále držte pero v poloze hrotem jehly vzhůru, stiskněte až na doraz dávkovací tlačítko a pozorujte, zda se na špičce injekční jehly objeví kapka roztoku přípravku Viraferon (jak je znázorněno na Obrázku K).

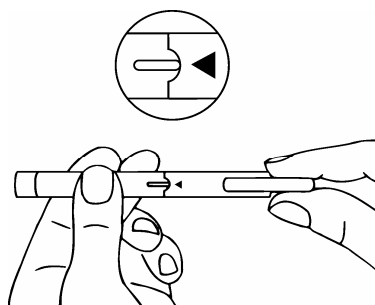


Obrázek K

Pokud se kapka neobjeví, použijte jiné pero a vadné vraťte svému dodavateli.

Poznámka: Určité malé množství vzduchu může zůstat v peru, to však již není na překážku; důležité je, že jste odstranili vzduch z jehly a aplikovaná dávka proto bude přesná.

Nasad'te na pero kryt tak, aby trojúhelník na krytu mířil přesně proti indikátoru velikosti dávky na těle pera, jak ukazuje Obrázek L.



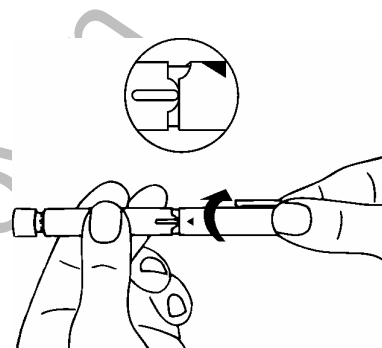
Obrázek L

Nyní je pero připraveno k nastavení správné velikosti dávky. Před dalším krokem je třeba uchopit pero uprostřed jeho těla. Díky tomu se může volně pohybovat dávkovací tlačítko a je možno nastavit správnou velikost dávky.

K nastavení požadované velikosti dávky držte pero jednou rukou za tělo v horizontální poloze. Druhou rukou pak otáčejte krytem ve směru hodinových ručiček, jak je patrné z Obrázku M. Přitom můžete pozorovat, jak se dávkovací tlačítko zvedne, což svědčí o nastavování velikosti dávky. K nastavení odpovídající dávky je třeba otočit krytem tolikrát, kolikrát je uvedeno dále:

Počet “otáček” a “klapnutí”	Odpovídající dávky (milion IU) používaného přípravku Viraferon, injekčního roztoku, vícedávkového pera 30 milion IU/pero
-----------------------------	--

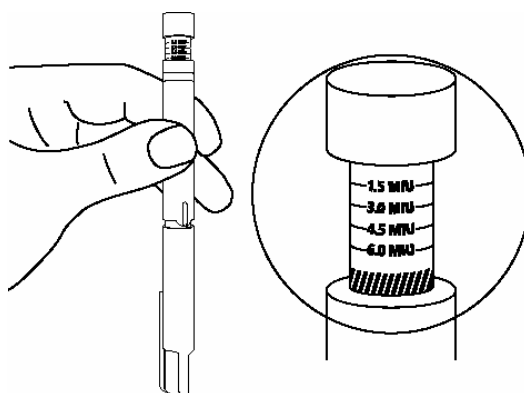
1 plná otáčka (5 klapnutí)	2,5
6 klapnutí	3
7 klapnutí	3,5
8 klapnutí	4
9 klapnutí	4,5
2 plné otáčky (10 klapnutí)	5
11 klapnutí	5,5
12 klapnutí	6
13 klapnutí	6,5
14 klapnutí	7
3 plné otáčky (15 klapnutí)	7,5
16 klapnutí	8
17 klapnutí	8,5
18 klapnutí	9
19 klapnutí	9,5
4 plné otáčky (20 klapnutí)*	10



Obrázek M

*4 plné otáčky odpovídají maximální dávce k podání jednou injekcí. Pero je navrženo tak, aby dodalo obsah 30 milionů IU v dávkách odstupňovaných od 2,5 až do 10 milionů IU. Pero dodá maximálně 12 dávek po 2,5 milionu IU po dobu nepřesahující 4 týdny.

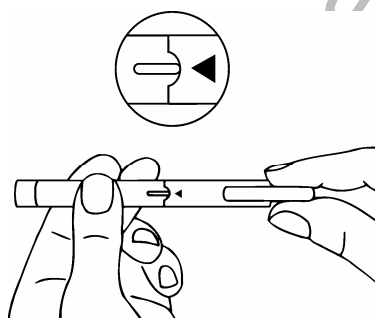
Nastavenou dávku ověřte na stupnici umístěné na dávkovacím tlačítku (viz Obrázek N). Pro dávky odpovídající celým otáčkám by stupnice měla být v úrovni značení správné velikosti dávky. Pro dávky odpovídající klapnutím mezi celými otáčkami by stupnice měla být v úrovni mezi dvěma příslušnými značeními dávek. V tomto bodě zkontrolujte, že máte správnou dávku.



Obrázek N

Po každé z dokončených otáček vždy znovu ověřte, že trojúhelník na krytu směřuje přesně proti indikátoru dávky (viz Obrázek O). Pokud jste nastavili velikost dávky nesprávně, stačí prostě otočit krytem zpět (proti směru hodinových ručiček) až do původní polohy dávkovacího tlačítka, a potom začít s nastavováním dávky znovu od začátku.

Když je nastavena správná velikost dávky, je pero připraveno k aplikaci injekce.



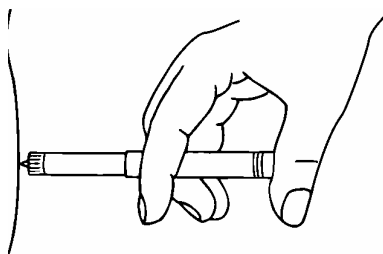
Obrázek O

Aplikace roztoku

Vyberte místo vpichu. Nejlepší místa pro injekci jsou tkáně s vrstvou tuku mezi kůží a svalem: stehno, vnější plocha na povrchu ramene (při použití tohoto místa můžete potřebovat asistenci druhé osoby), břicho (kromě pupku a pasu). Jestli jste velmi hubení, použijte pro injekci jen stehno a vnější plochu ramene. Střídejte pokaždé místo injekce.

Očistěte a dezinfikujte kůži, kde bude injekce aplikována. Vyčkejte, až plocha uschne. Stisknutím jednou rukou vytvořte řasu volné kůže. Druhou rukou vezměte pero, jako by bylo pero. Vpíchněte jehlu do stisknuté kůže pod úhlem přibližně 45°.

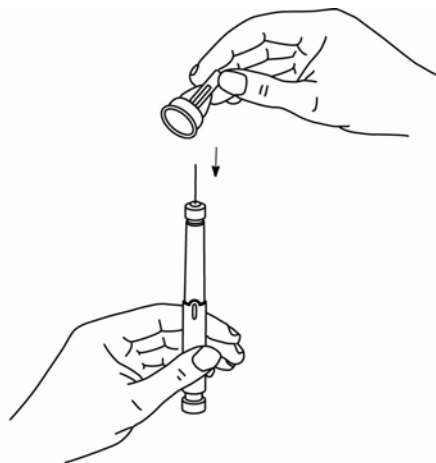
Poté stiskněte až na doraz dávkovací tlačítko (viz Obrázek P).



Obrázek P

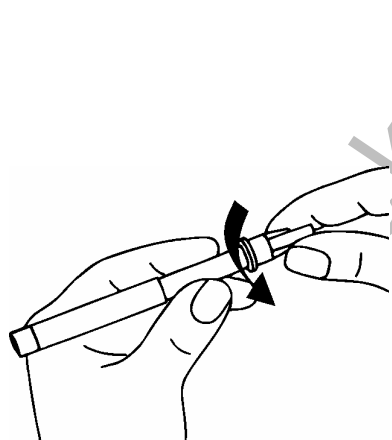
Ponechejte jehlu po několik vteřin na místě, aby se injekční roztok Viraferon mohl pod kůži dostatečně distribuovat, a poté ji opět vytáhněte.

Opatrně nasad'te zevní kryt jehly (viz Obrázek Q).

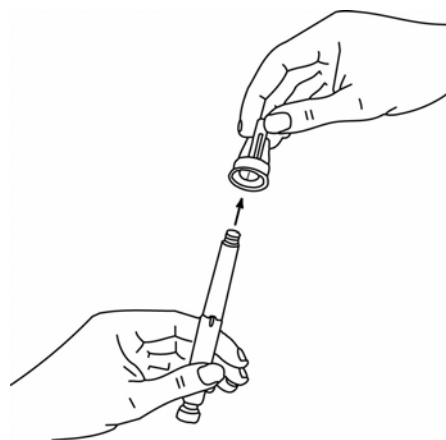


Obrázek Q

Odšroubujte z pera celou sestavu jehly jejím otáčením proti směru hodinových ručiček, jak je znázorněno na Obrázku R. Poté ji opatrně od pera oddělte a opatřenou krytem zahod'te (viz Obrázek S).

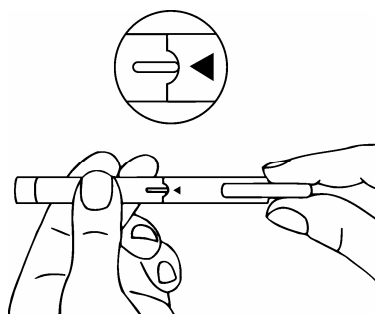


Obrázek R



Obrázek S

Nasad'te na pero opět kryt tak, aby trojúhelník na něm směřoval proti indikátoru dávky, jak je znázorněno na Obrázku T. Pak vra't'te pero do chladničky.



Obrázek T

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE - INFORMACE PRO UŽIVATELE

Viraferon, 60 milionů IU injekční roztok, vícedávkové pero Interferonum alfa-2b

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Viraferon a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Viraferon užívat
3. Jak se Viraferon užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Viraferon uchovávat
6. Další informace

1. CO JE VIRAFERON A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Viraferon (interferon alfa-2b) modifikuje reakci imunitního systému a napomáhá ke zvýšení obranyschopnosti před infekcemi a jinými závažnými onemocněními. Viraferon se užívá u dospělých pacientů k léčbě chronické hepatitidy B nebo C, které jsou virovou infekcí jater.

Viraferon se užívá v kombinaci s ribavirinem u dětí a mladistvých ve věku 3 let a starších s dříve neléčenou chronickou hepatitis C.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE VIRAFERON UŽÍVAT

Neužívejte Viraferon

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na interferon nebo na kteroukoli další složku přípravku Viraferon.
- máte-li závažné srdeční onemocnění.
- máte-li závažnou poruchu ledvin nebo jater.
- máte-li pokročilou nekontrolovatelnou (dekompenzovanou) chorobu jater.
- máte-li hepatitidu a užívali jste nedávno léky potlačující imunitní systém (s výjimkou krátkodobého podávání léků typu kortisonu).
- pokud jste měl(a) v minulosti záchvaty (křeče).
- pokud jste měl(a) v minulosti autoimunitní chorobu nebo Vám byl transplantován orgán a užíváte léky potlačující imunitní systém (váš imunitní systém Vám pomáhá chránit se před infekcí).
- máte-li onemocnění štítné žlázy, které nelze dobře kontrolovat.

Děti a mladiství:

- máte-li závažné nervové nebo psychické problémy, jako je těžká deprese nebo sebevražedné myšlenky.

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku Viraferon je zapotřebí

- jestliže jste těhotná nebo plánujete těhotenství (viz Těhotenství).
- jestliže jste měl(a) v minulosti závažnou poruchu nervovou nebo duševní. Použití interferonu alfa-2b u dětí a dospívajících s výskytem závažných psychiatrických onemocnění v přítomnosti či minulosti je kontraindikováno (viz "Neužívejte Viraferon").

- pokud jste někdy měli depresi nebo se u Vás projevují příznaky spojené s depresí (např. pocity smutku, sklíčenosti apod.) během léčby přípravkem Viraferon (viz bod 4).
- když trpíte lupénkou, může se toto onemocnění v průběhu užívání přípravku Viraferon zhoršit.
- jestliže užíváte přípravek Viraferon, můžete být přechodně více náchylní k infekčním onemocněním. Upozorněte okamžitě svého lékaře, jestli si myslíte, že máte infekci.
- když se u Vás objeví příznaky nachlazení nebo jiného respiračního onemocnění, jako je horečka, kašel nebo potíže s dechem, informujte svého lékaře.
- když jste zaznamenal(a) nezvyklé krvácení nebo podlitiny, vyhledejte ihned lékaře.
- když se u Vás během léčby rozvinou příznaky závažné alergické reakce (jako jsou dýchací potíže, pískoty nebo kopřivka), vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc.
- když jste také léčen(a) na HIV, prostudujte si část **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky**.
- pokud máte transplantovaný orgán, ledvinu nebo játra, léčba interferonem může zvýšit riziko jeho odmítnutí. Určitě toto diskutujte s vaším lékařem.

U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku Viraferon s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku Viraferon s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznic dutiny ústní. Měl(a) byste si důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se u Vás tato reakce objeví, důkladně si poté vypláchněte ústa.

Během jednoho roku léčby mnohé děti nerostou a nepřibývají na hmotnosti tak, jak by se očekávalo. Nicméně tento nežádoucí účinek se většinou upraví během šesti měsíců po ukončení léčby, ačkoliv několik dětí se během prvního roku po ukončení léčby nevrátilo k jejich předchozí rychlosti růstu.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy prodělal(a) infarkt či měl(a) jiné srdeční potíže; pokud jste někdy měl(a) poruchy dýchání nebo zánět plic (pneumonii), problémy se srážlivostí krve, s funkcí jater, štítné žlázy, cukrovkou nebo vysokým nebo nízkým krevním tlakem.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy byl(a) léčen(a) na stavy deprese či jiné psychiatrické poruchy; zmatenost; bezvědomí; sebevražedné myšlenky nebo pokus o sebevraždu.

Informujte určitě svého lékaře, pokud užíváte čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Viraferon zvyšuje účinek látek, které tlumí Váš nervový systém a způsobují ospalost. Proto konzultujte se svým lékařem nebo lékárníkem užívání alkoholických nápojů, léků na spaní, léků s uklidňujícím účinkem (sedativ) nebo velmi silných léků proti bolesti.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte theofylin nebo aminofylin na astma a o všech dalších lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, protože dávkování některých léků asi bude muset být upraveno, když užíváte přípravek Viraferon.

Pacienti, kteří také mají HIV infekci: Acidóza z nahromadění kyseliny mléčné a zhoršení jaterních funkcí jsou vedlejší účinky spojené s vysoce aktivní anti-retrovirovou terapií (HAART) při léčbě HIV. Jestliže dostáváte HAART, přidání přípravku Viraferon s ribavirinem může zvýšit riziko acidózy z nahromadění kyseliny mléčné a selhání jater. Váš lékař bude sledovat známky a příznaky těchto stavů (Prosím, určité si přečtěte též příbalovou informaci ribavirinu). Navíc by mohlo být u pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku Viraferon s ribavirinem a zidovudinem zvýšeno riziko rozvoje anémie (nízký počet červených krvinek).

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Používání přípravku Viraferon s jídlem a pitím

Váš lékař může žádat, abyste pil(a) více tekutin a tak pomohl(a) zabránit vzniku nízkého krevního tlaku.

Těhotenství a kojení

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék. Ve studiích na březích zvířat způsobily interferony v některých případech potrat. Jeho účinky na průběh těhotenství u člověka nejsou dosud známy.

Máte-li předepsán přípravek Viraferon v kombinaci s ribavirinem může být ribavirin velmi škodlivý pro nenarozené dítě, a proto musí být pacienti i pacientky při pohlavních aktivitách zvláště opatrní, může-li dojít k otěhotnění:

- jste-li **dívka** nebo **žena** v plodném věku, musíte mít negativní těhotenský test před léčbou, každý měsíc během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení. Vy i Váš partner musíte každý používat účinnou antikoncepci během užívání ribavirinu a 4 měsíce po ukončení léčby. O tom je možné se poradit s lékařem.
- jste-li **muž**, který užívá ribavirin, vystříhejte se pohlavního styku s těhotnou ženou, pokud nepoužijete kondom. Tím se sníží možnost zanechání ribavirinu v těle ženy. Není-li Vaše partnerka v současnosti těhotná, ale je v plodném věku, musí projít těhotenským testem každý měsíc během léčby a po dobu 7 měsíců po jejím ukončení. O tom je možné se poradit s lékařem. Jste-li mužský pacient, musíte Vy i Vaše partnerka během užívání ribavirinu a po dobu 7 měsíců po skončení léčby každý používat účinnou antikoncepci. O tom je možné se poradit s lékařem.

Není dosud známo, zda je tento přípravek vylučován do mateřského mléka. Proto nekojte dítě, pokud dostáváte Viraferon. U kombinované léčby s ribavirinem se seznámte s příslušnými informačními texty léčivých přípravků obsahujících ribavirin.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se v průběhu léčby přípravkem Viraferon cítíte unavení, ospalí nebo zmatení, neříďte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

3. JAK SE VIRAFERON UŽÍVÁ

Váš lékař předepsal přípravek Viraferon výhradně Vám pro Vaše současné problémy; nikdy lék nepředávejte někomu dalšímu.

Váš lékař stanovil přesnou dávku přípravku Viraferon individuálně podle Vašich potřeb. Velikost dávky se bude lišit podle choroby, která se léčí.

Pokud si podáváte přípravek Viraferon sami, ujistěte se, že dávka, která Vám byla předepsána, je obsažena v balení, které jste obdrželi. Dávky, které se mají podávat třikrát týdně, je nejlépe podávat každý druhý den.

Obvyklá počáteční dávka pro jednotlivá onemocnění je uvedena následně; nicméně individuální dávky mohou být různé a lékař může změnit Vaši dávku na základě Vaší specifické potřeby:

Chronická hepatitida B: 5 až 10 milionů IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Chronická hepatitida C: *Dospělí* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem nebo samotná. *Děti ve věku 3 let a starší a mladiství* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem (Prosím přečtěte si také příbalovou informaci ribavirinu).

Váš lékař může předepsat různou dávku přípravku Viraferon samotného nebo v kombinaci s jinými léky (např. ribavirinem). Jestliže je Vám předepsán přípravek Viraferon v kombinaci s jinými léky, prosím přečtěte si též příbalovou informaci léku užívaného v kombinaci. Váš lékař stanoví dávkovací

režim podle Vašich potřeb. Jestliže máte dojem, že účinek přípravku Viraferon je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Subkutánní podání:

Viraferon je určen pro subkutánní podání. To znamená, že se aplikuje pomocí krátké injekční jehly do tukové tkáně bezprostředně pod kůži. Pokud si injekci aplikujete sami, dostane se Vám k přípravě a aplikaci injekce potřebných instrukcí. Podrobné pokyny pro subkutánní podání léku jsou v této příbalové informaci (viz část JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU VIRAFERON na konci příbalové informace).

V každém určeném dni se podává jedna dávka přípravku Viraferon. Viraferon je podáván třikrát týdně, každý druhý den, např. v pondělí, středu a pátek. Interferony mohou způsobit neobvyklou únavu; pokud si injekci aplikujete sami nebo ji dáváte dítěti, aplikujte ji před spaním.

Vždy užívejte Viraferon přesně podle pokynů svého lékaře. Nepřekračujte doporučenou dávku a užívejte přípravek Viraferon tak dlouho, jak máte předepsáno.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Viraferon, než jste měl(a)

Je nutno co nejdříve kontaktovat lékaře nebo jiného zdravotníka.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Viraferon

Pokud si přípravek Viraferon aplikujete sami nebo pokud poskytujete péči dítěti, které užívá Viraferon v kombinaci s ribavirinem podejte doporučenou dávku ihned, jak si vzpomenete, a pak pokračujte normálně v léčbě. Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jestliže máte předepsanou dávku každý den a vy náhodou opominete celou denní dávku, pokračujte v léčbě obvyklou dávkou příští den. V případě potřeby kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i Viraferon nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. I když ne všechny nežádoucí účinky se musejí projevit, pokud k tomu přece jen dojde, je třeba o nich informovat lékaře.

U některých lidí se vyskytly deprese při užívání samotného přípravku Viraferon nebo při kombinované léčbě s ribavirinem, a v některých případech měli lidé sebevražedné myšlenky nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým). Někteří pacienti dokonce spáchali sebevraždu. Určitě vyhledejte pohotovostní službu, pokud si všimnete, že se u Vás objevuje deprese nebo máte sebevražedné myšlenky nebo se změní Vaše chování. Můžete zvážit, zda nechcete požádat některého člena rodiny nebo blízkého přítele, aby Vám pomohl zůstat ostražitý ke známkám deprese nebo změnám ve Vašem chování.

Užití u dětí: Obzvláště děti mají sklon ke vzniku deprese, pokud jsou léčeny přípravkem Viraferon a ribavirinem. Okamžitě kontaktujte lékaře nebo vyhledejte lékařskou pohotovostní službu, jestliže se u nich objeví příznaky neobvyklého chování, pocit deprese nebo pocit, že chtějí ublížit sobě nebo ostatním.

Jestliže se objeví jakýkoli z následujících nežádoucích účinků, přerušte léčbu přípravkem Viraferon a ihned informujte svého lékaře nebo jděte do nejbližší nemocnice na oddělení lékařské pohotovosti:

- otoky rukou, nohou, kotníků, obličeje, rtů, úst nebo hrdla, které mohou působit potíže při polykání nebo dýchání; kopřivkové pupeny; mdloby.

Tyto nežádoucí účinky jsou velmi závažné. Jestliže je máte, mohli jste mít závažnou alergickou reakci na přípravek Viraferon. Můžete potřebovat okamžitou lékařskou péči nebo hospitalizaci. Tyto velmi závažné nežádoucí účinky jsou velmi vzácné.

Kontaktujte ihned svého lékaře vždy, když zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- bolest na hrudi nebo těžký a přetrvávající kašel; nepravidelný nebo rychlý srdeční tep; zkrácený dech; zmatenost; potíže s udržení se v bdělosti; pocit necitlivosti nebo mravenčení nebo bolesti rukou a nohou; záchvaty (křeče); poruchy spánku, myšlení nebo soustředění; změna psychického stavu; sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu, změněné chování nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým), halucinace; závažnější bolesti žaludku; černá nebo dehtová stolice; krev ve stolici nebo v moči, těžší krvácení z nosu; vosková bledost, vysoká hladina cukru v krvi, horečka nebo zimnice, která začne po několika týdnech léčby, bolest v dolní části zad nebo boku, bolestivé nebo obtížné močení, problémy s očima nebo zrakem nebo sluchem, ztráta sluchu, závažné nebo bolestivé zarudnutí kůže nebo sliznice, bolest kůže nebo sliznice.

Tyto účinky mohou signalizovat závažné nežádoucí účinky, které vyžadují okamžitou lékařskou péči. Lékař vyšetří vzorek Vaší krve, aby se ujistil, že počet bílých krvinek (buňky, které zabraňují infekci) a červených krvinek (buněk, které přenášejí železo a kyslík), krevních destiček (buněk pro srážlivost krve) a ostatní laboratorní hodnoty jsou v přijatelných mezích.

Na začátku léčby přípravkem Viraferon se mohou u Vás objevit chřipkové (flu-like) příznaky s horečkou, únavou, bolestmi hlavy, bolestmi svalů, bolestmi kloubů a zimnicí/ztuhlostí. Jestli se u Vás objeví tyto příznaky, může Vám lékař doporučit užívat paracetamol.

Další nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout:

Velmi často hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 10 pacientů):

bolest, otok nebo zarudnutí nebo poškození kůže v místě vpichu injekce, ztráta vlasů, závrať, změny chuti k jídlu, bolesti žaludku nebo břicha, průjem, nevolnost (pocit na zvracení), virová infekce, deprese, emoční labilita, nespavost, pocit úzkosti, bolest v krku a bolestivé polykání, únava, zimnice/třesavka, horečka, reakce podobná chřipce, pocit celkových potíží, bolesti hlavy, úbytek hmotnosti, zvracení, podrážděnost, slabost, změny nálady, kašel (někdy těžký), zkrácený dech, svědění, suchá kůže, vyrážka, náhlá a závažná bolest svalů, bolest kloubů, muskuloskeletální bolest, změny laboratorních krevních hodnot včetně poklesu počtu bílých krvinek. Některé děti měly zpomalený rychlost růstu (výška a hmotnost).

Často hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 100 pacientů, ale méně než 1 z každých 10 pacientů):

žízeň, dehydratace, vysoký krevní tlak, migrény, zduřelé žlázy, zrudnutí, menstruační problémy, snížený zájem o sex, poševní problémy, bolest prsů, bolest varlete, problémy se štítnou žlázou, zarudlé dásně, sucho v ústech, zarudlá nebo bolestivá ústa nebo jazyk, bolest zubů nebo potíže se zuby, opary (horečnaté puchýře), změna chuti, žaludeční nevolnost, dyspepsie (pálení žáhy), zácpa, zvětšení jater (jaterní problémy, někdy závažné), řídká stolice, noční pomočování u dětí, zánět vedlejších nosních dutin, zánět průdušek, bolest očí, problém se slznými kanálky, zánět oční spojivky (zarudlé oči), neklid, ospalost, náměsíčnost, problémy s chováním, nervozita, ucpaný nos nebo výtok z nosu, kýchání, zrychlené dýchání, bledá nebo začervenalá kůže, podlitina, prsty rukou a nohou velmi citlivé na chlad, problémy s kůží nebo nehty, lupénka (nová nebo zhoršená), zvýšené pocení, zvýšená potřeba močení, jemný třes, pokles citlivosti na dotek, artritida.

Vzácně hlášené nežádoucí účinky (alespoň 1 z každých 10 000 pacientů, ale méně než 1 z každého 1 000 pacientů):
pneumonie

Velmi vzácně hlášené nežádoucí účinky (méně než 1 z každého 10 000 pacientů):

nízký krevní tlak, otok obličejů, cukrovka, křeče nohou, bolest v zádech, ledvinové problémy, poškození nervů, krvácivé dásně, aplastická anémie. Byla hlášena čistá aplazie červené krevní řady, což je stav, kdy tělo zastavilo nebo snížilo tvorbu červených krvinek. To vyvolává závažnou anémii (chudokrevnost), mezi jejíž příznaky by patřila neobvyklá únava a ztráta energie.

Velmi vzácně byla hlášena sarkoidóza (nemoc charakterizovaná trvale zvýšenou teplotou, ztrátou hmotnosti, bolestí a otokem kloubů, poškozením kůže a otokem žláz). Velmi vzácně se vyskytla ztráta vědomí, většinou u starších pacientů léčených vysokými dávkami. Byly hlášeny případy mrtvice

(příhody mozkových cév). Kontaktujte ihned svého lékaře, když zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků.

Byly hlášeny periodontální (postihující dásně) a zubní poruchy, změněný mentální stav, ztráta vědomí, akutní reakce přecitlivělosti včetně urtikarie (kopřivky), angioedému (otok rukou, nohou, kotníků, tváře, rtů, úst nebo hrdla, který může vést k obtížím s polykáním nebo dýcháním), zúžení průdušek a anafylaxe (těžká celková alergická reakce), jejich frekvence však není známa.

U přípravku Viraferon byl navíc hlášen výskyt Vogtova-Koyanagiho-Haradova syndromu (autoimunitní zánětlivé onemocnění postihující oči, kůži a membrány v uších, mozek a míchu).

U některých pacientů se mohou vyskytnout i jiné nežádoucí účinky. Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK VIRAFERON UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Chraňte před mrazem.

Každé pero je zamýšleno pro maximálně čtyřtýdenní užívání a poté musí být znehodnoceno. Pokud je pero opožděně vráceno do chladničky, je možno tolerovat maximálně 48 hodin (dva dny) vystavení teplotě do 25°C v průběhu čtyř týdnů užívání pera.

V závislosti na vaší dávce vám mohou v balení zbýt navíc jehly a tampony. Prosím znehodnoťte je vhodným a bezpečným způsobem.

Viraferon nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu.

Nepoužívejte Viraferon, pokud si všimnete změn ve vzhledu přípravku Viraferon.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Viraferon obsahuje

- Léčivou látkou je rekombinantní interferon alfa-2b, 60 milionů IU/pero.
- Pomocné látky jsou bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakresol, polysorbát 80 a voda na injekci.

Jak Viraferon vypadá a co obsahuje toto balení

Viraferon je ve formě injekčního roztoku.

Skleněná zásobní vložka obsahuje čirý a bezbarvý roztok.

Pero je navrženo tak, aby dodalo obsah 60 milionů IU v dávkách odstupňovaných od 5 až do 20 milionů IU. Pero dodá maximálně 12 dávek po 5 milionech IU po dobu nepřesahující 4 týdny.

Viraferon je dostupný ve třech různých velikostech balení:

Viraferon, 60 milionů IU/pero, injekční roztok:

- Balení obsahující 1 pero, 12 injekčních jehel a 12 čisticích tamponů
- Balení obsahující 2 pera, 24 injekčních jehel a 24 čisticích tamponů
- Balení obsahující 8 per, 96 injekčních jehel a 96 čisticích tamponů

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλimos
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Agualva dos Açores 16
P-2735-557 Agualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386.01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

Tato příbalová informace byla naposledy schválena

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Přípavek již není registrován

JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU VIRAFERON

Následující pokyny vysvětlují, jak si samostatně aplikovat injekci přípravku Viraferon. Přečtěte si je laskavě co nejpozorněji a řiďte se jimi krok za krokem. Váš lékař či lékařka nebo jejich asistentka Vám poskytnou instrukce, jak aplikaci provádět. Nepokoušejte se o aplikaci injekce dříve, než si budete zcela jisti, že rozumíte celé proceduře a všem požadavkům na aplikaci injekce.

Příprava

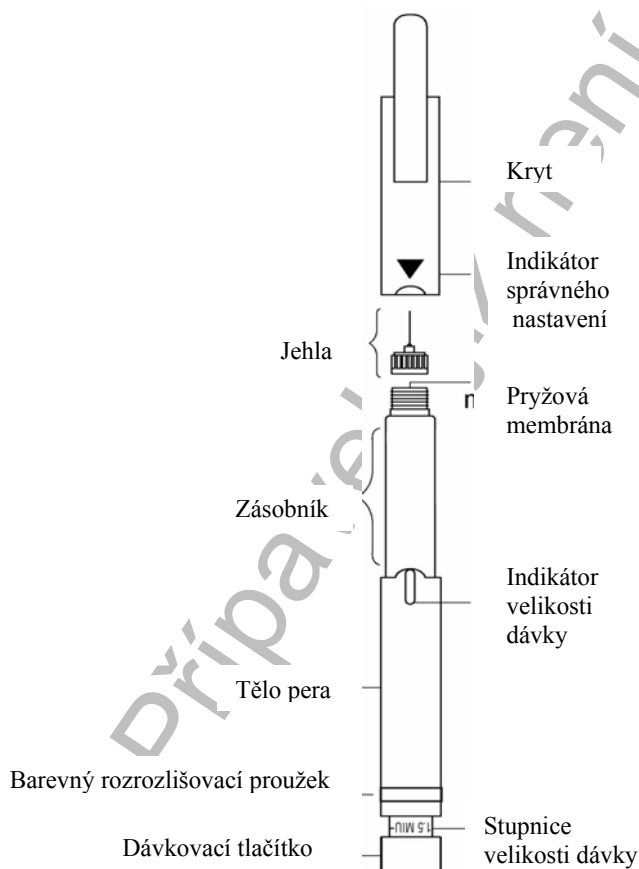
Nejprve ze všeho si shromážděte a připravte vše potřebné:

- vícedávkové pero Viraferon;
- injekční jehlu pro subkutánní aplikaci (dodanou v balení);
- čistící tampon.

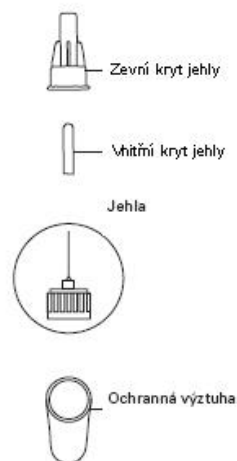
Pečlivě si umyjte ruce. Použijte injekční jehly dodané v balení jen pro přípravek Viraferon. Pro každou dávku použijte novou injekční jehlu. Ujistěte se, že roztok má v době aplikace pokojovou teplotu.

Na Obrázcích A a B vidíte jednotlivé části pera a injekční jehly. Nejdůležitějšími částmi jsou:

- Stupnice velikosti dávky ukazuje, jaká dávka je právě nastavena pro aplikaci.
- Barevný rozlišovací proužek růžový a dávkovací tlačítko jsou při poloze pera krytem jehly vzhůru na dolní straně.
- Pero lze bezpečně uzavřít pouze tehdy, je-li trojúhelník na krytu přímo proti indikátoru velikosti dávky těla pera.



Obrázek A



Obrázek B

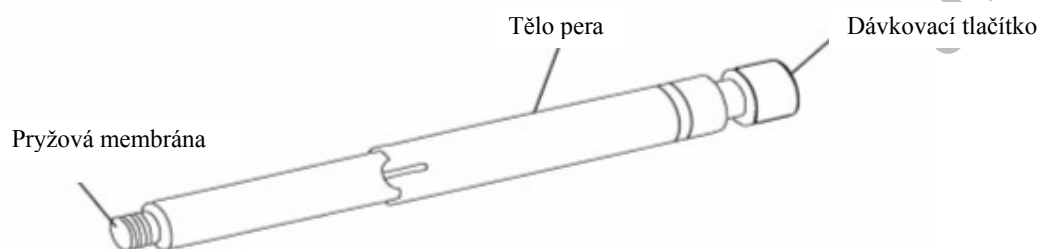
Stanovení dávky přípravku Viraferon

Vyjměte pero z chladničky 30 minut před aplikací dávky, aby měl roztok v peru při aplikaci injekce pokojovou teplotu.

Když jste připraven(a) podat si injekci, připravte si pero následovně:

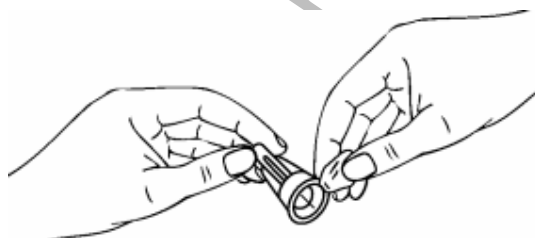
Zkontrolujte, zda přípravek Viraferon, injekční roztok, je před použitím čirý a bezbarvý. Jestliže není rovnoměrně čirý nebo pokud obsahuje jakékoli částice, nepoužijte jej.

Sejměte ochranný kryt pera a dezinfikujte jedním čistícím tamponem pryžovou membránu (viz Obrázek C).



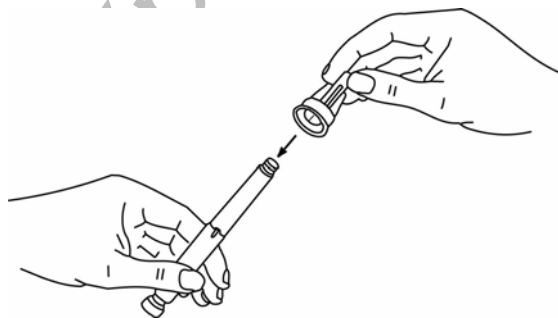
Obrázek C

Odstraňte ochranný obal z injekční jehly. Mějte na mysli, že jakmile tento ochranný obal odstraníte, je zadní část injekční jehly volně přístupná (viz Obrázek D).

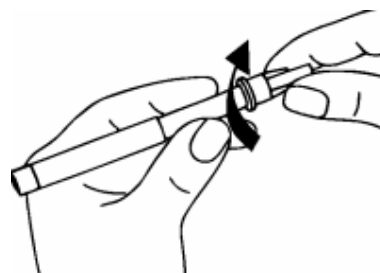


Obrázek D

Jemně nasad'te injekční jehlu na pero, jak to znázorňuje Obrázek E. (Všimněte si, že volně přístupná část jehly pronikne pryžovou membránou, kterou jste již předtím dezinfikovali). Nyní našroubujte jehlu na pero tak, že jí budete otáčet ve směru otáčení hodinových ručiček (viz Obrázek F).

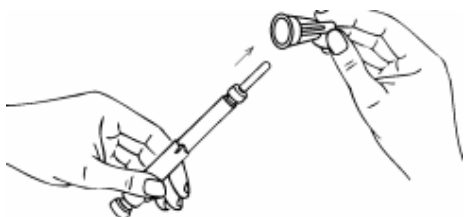


Obrázek E

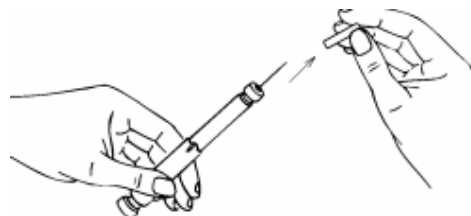


Obrázek F

Odstraňte zevní kryt injekční jehly (Obrázek G). Poté opatrně odstraňte její vnitřní kryt, přičemž mějte stále na paměti, že nyní už bude injekční jehla zcela exponována zevnímu prostředí (Obrázek H). Zevní kryt jehly uložte stranou, abyste později mohli injekční jehlu opět zakrýt.



Obrázek G



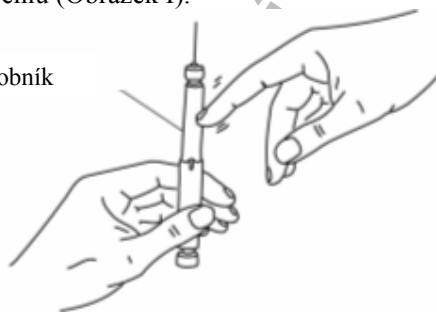
Obrázek H

Nyní je pero připraveno k použití. Pokud se uvnitř injekční jehly i zásobníku pera během skladování nashromáždí určité množství vzduchu, je třeba v dalším kroku jakékoli vzduchové bubliny odstranit. Tento krok se označuje jako „odvzdušnění.“

Podržte Viraferon ve vícedávkovém peru s injekční jehlou tak, aby hrot jehly směřoval směrem vzhůru.

Poklepejte na zásobník pera prstem tak, aby eventuálně přítomné vzduchové bubliny vystoupily vzhůru, do prostoru těsně pod jehlu (Obrázek I).

Zásobník



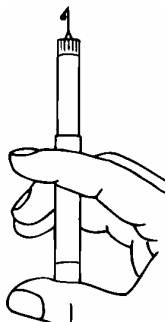
Obrázek I

Držte pero za tělo a otáčejte zásobníkem ve směru vyznačeném na Obrázku J (tedy ve směru hodinových ručiček), dokud neucítíte klapnutí.



Obrázek J

Nadále držte pero v poloze hrotem jehly vzhůru, stiskněte až na doraz dávkovací tlačítko a pozorujte, zda se na špičce injekční jehly objeví kapka roztoku přípravku Viraferon (jak je znázorněno na Obrázku K).

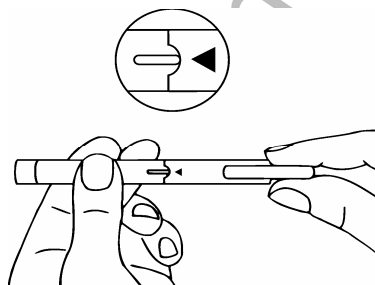


Obrázek K

Pokud se kapka neobjeví, použijte jiné pero a vadné vraťte svému dodavateli.

Poznámka: Určité malé množství vzduchu může zůstat v peru, to však již není na překážku; důležité je, že jste odstranili vzduch z jehly a aplikovaná dávka proto bude přesná.

Nasad'te na pero kryt tak, aby trojúhelník na krytu mířil přesně proti indikátoru velikosti dávky na těle pera, jak ukazuje Obrázek L.



Obrázek L

Nyní je pero připraveno k nastavení správné velikosti dávky. Před dalším krokem je třeba uchopit pero uprostřed jeho těla. Díky tomu se může volně pohybovat dávkovací tlačítko a je možno nastavit správnou velikost dávky.

K nastavení požadované velikosti dávky držte pero jednou rukou za tělo v horizontální poloze. Druhou rukou pak otáčejte krytem ve směru hodinových ručiček, jak je patrné z Obrázku M. Přitom můžete pozorovat, jak se dávkovací tlačítko zvedne, což svědčí o nastavování velikosti dávky. K nastavení odpovídající dávky je třeba otočit krytem tolikrát, kolikrát je uvedeno dále:

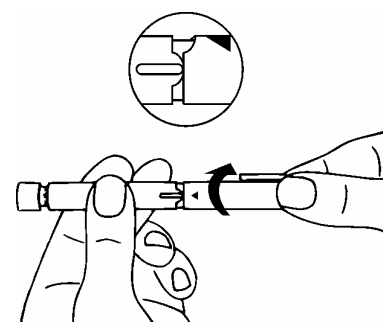
Počet "otáček" a "klapnutí"

Odpovídající dávky (milion IU)
používaného přípravku Viraferon,
injekčního roztoku, vícedávkového pera
60 milion IU/pero:

1 plná otáčka (5 klapnutí)

5

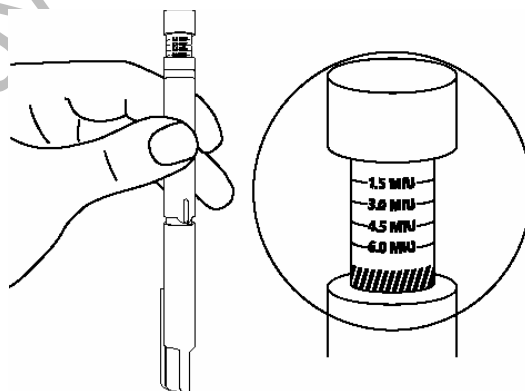
6 klapnutí	6
7 klapnutí	7
8 klapnutí	8
9 klapnutí	9
2 plné otáčky (10 klapnutí)	10
11 klapnutí	11
12 klapnutí	12
13 klapnutí	13
14 klapnutí	14
3 plné otáčky (15 klapnutí)	15
16 klapnutí	16
17 klapnutí	17
18 klapnutí	18
19 klapnutí	19
4 plné otáčky (20 klapnutí)*	20



Obrázek M

*4 plné otáčky odpovídají maximální dávce k podání jednou injekcí. Pero je navrženo tak, aby dodalo obsah 60 milionů IU v dávkách odstupňovaných od 5 až do 20 milionů IU. Pero dodá maximálně 12 dávek po 5 milionech IU po dobu nepřesahující 4 týdny.

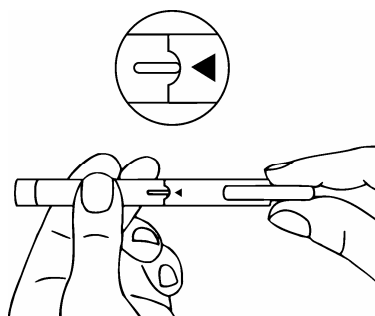
Nastavenou dávku ověřte na stupnici umístěné na dávkovacím tlačítku (viz Obrázek N). Pro dávky odpovídající celým otáčkám by stupnice měla být v úrovni značení správné velikosti dávky. Pro dávky odpovídající klapnutím mezi celými otáčkami by stupnice měla být v úrovni mezi dvěma příslušnými značeními dávek. V tomto bodě zkontrolujte, že máte správnou dávku.



Obrázek N

Po každé z dokončených otáček vždy znovu ověřte, že trojúhelník na krytu směřuje přesně proti indikátoru dávky (viz Obrázek O). Pokud jste nastavili velikost dávky nesprávně, stačí prostě otočit krytem zpět (proti směru hodinových ručiček) až do původní polohy dávkovacího tlačítka, a potom začít s nastavováním dávky znovu od začátku.

Když je nastavena správná velikost dávky, je pero připraveno k aplikaci injekce.



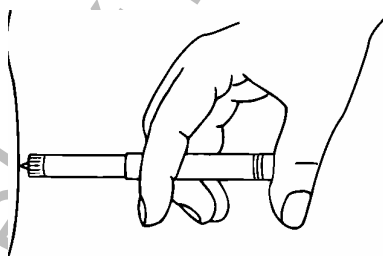
Obrázek O

Aplikace roztoku

Vyberte místo vpichu. Nejlepší místa pro injekci jsou tkáně s vrstvou tuku mezi kůží a svalem: stehno, vnější plocha na povrchu ramene (při použití tohoto místa můžete potřebovat asistenci druhé osoby), břicho (kromě pupku a pasu). Jestli jste velmi hubení, použijte pro injekci jen stehno a vnější plochu ramene. Střídejte pokaždé místo injekce.

Očistěte a dezinfikujte kůži, kde bude injekce aplikována. Vyčkejte, až plocha uschne. Stisknutím jednou rukou vytvořte řasu volné kůže. Druhou rukou vezměte pero, jako by bylo pero. Vpíchněte jehlu do stisknuté kůže pod úhlem přibližně 45°.

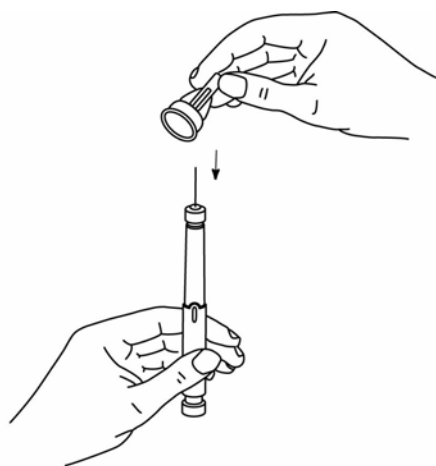
Poté stiskněte až na doraz dávkovací tlačítko (viz Obrázek P).



Obrázek P

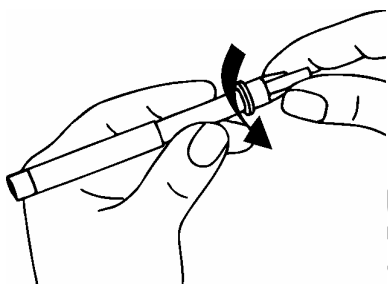
Ponechte jehlu po několik vteřin na místě, aby se injekční roztok Viraferon mohl pod kůží dostatečně distribuovat, a poté ji opět vytáhněte.

Opatrně nasadte zevní kryt jehly (viz Obrázek Q).

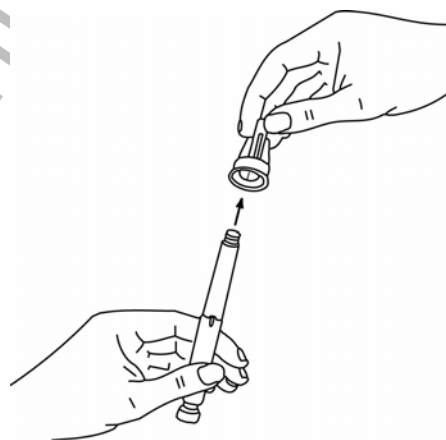


Obrázek Q

Odšroubujte z pera celou sestavu jehly jejím otáčením proti směru hodinových ručiček, jak je znázorněno na Obrázku R. Poté ji opatrně od pera oddělte a opatřenou krytem zahod'te (viz Obrázek S).

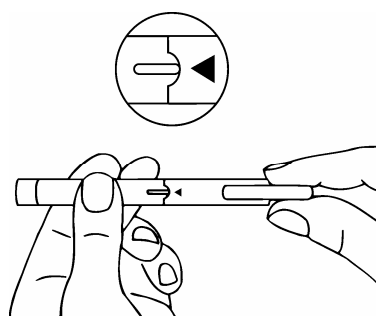


Obrázek R



Obrázek S

Nasad'te na pero opět kryt tak, aby trojúhelník na něm směřoval proti indikátoru dávky, jak je znázorněno na Obrázku T. Pak vra'te pero do chladničky.



Obrázek T

Přípavek již není registrován